

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



УЧРЕДИТЕЛЬ: ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2025. Том XXVII. № 2

Научно-практический журнал основан в 1999 г.
Регистр. № 018616

Главный редактор – С.В. Готье

(Москва, Россия), академик РАН, д. м. н.,
профессор (редактор раздела «Организация
трансплантологической помощи»)

Заместитель главного редактора – О.П. Шевченко

(Москва, Россия), д. м. н., профессор
(редактор раздела «Трансплантомика»)

Ответственный секретарь – Е.А. Стаханова

(Москва, Россия), к. б. н.
E-mail: stahanova.ekaterina@mail.ru

Заведующая редакцией – Н.Ш. Бегмуродова

(Москва, Россия).
E-mail: edr.begmurodova@gmail.com

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) –
академик РАН, д. м. н., профессор

А.В. Васильев (Москва, Россия) –
член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор

Л.А. Габбасова (Москва, Россия) – д. м. н.

Д.А. Гранов (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор

Г. Данович (Лос-Анжелес, США) – профессор

М.Г. Иткин (Филадельфия, США) – профессор

Ю.П. Островский (Минск, Республика Беларусь) –
академик НАНБ, д. м. н., профессор

В.А. Порханов (Краснодар, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор

Л.М. Рошаль (Москва, Россия) – д. м. н., профессор

О.О. Руммо (Минск, Республика Беларусь) –
академик НАНБ, д. м. н., профессор

Г.Т. Сухих (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

В.А. Ткачук (Москва, Россия) – академик РАН, д. б. н.,
профессор

М.Ш. Хубутия (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

А.М. Чернявский (Новосибирск, Россия) – д. м. н.,
профессор, член-корреспондент РАН

В.П. Чехонин (Москва, Россия) – академик РАН, д. м. н.,
профессор

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия) – академик РАН,
д. м. н., профессор

П.К. Яблонский (Санкт-Петербург, Россия) – д. м. н.,
профессор

VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV RUSSIAN JOURNAL OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

THE OFFICIAL JOURNAL OF ALL-RUSSIAN PUBLIC
ORGANIZATION OF TRANSPLANTOLOGISTS
«RUSSIAN TRANSPLANT SOCIETY»

2025. Vol. XXVII. № 2

Scientific and Practical Journal was founded in 1999
Reg. № 018616

Editor-in-Chief – S.V. Gautier

(Moscow, Russia), MD, PhD, professor, member
of Russian Academy of Sciences (editor of the section
«Organization of transplant care»)

Deputy Chief Editor – O.P. Shevchenko

(Moscow, Russia), MD, PhD, professor
(editor of the section «Transplantomics»)

Scientific Editor – E.A. Stakhanova

(Moscow, Russia), PhD.
E-mail: stahanova.ekaterina@mail.ru

Managing Editor – N.Sh. Begmurodova

(Moscow, Russia).
E-mail: edr.begmurodova@gmail.com

EDITORIAL COUNCIL

S.F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

A.V. Vasiliev (Moscow, Russia) – PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

L.A. Gabbasova (Moscow, Russia) – MD, PhD

D.A. Granov (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

G. Danovich (Los Angeles, USA) – MD, PhD, professor

M.G. Itkin (Philadelphia, USA) – MD, professor

Yu.P. Ostrovsky (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,
member of National Academy of Sciences of Belarus

V.A. Porkhanov (Krasnodar, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

L.M. Roshal (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor

O.O. Rummo (Minsk, Belarus) – MD, PhD, professor,
member of National Academy of Sciences of Belarus

G.T. Sukhih (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia) – PhD, professor, member
of Russian Academy of Sciences

M.Sh. Khubutiya (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

A.M. Chernyavskiy (Novosibirsk, Russia) – MD, PhD, professor,
corresponding member of Russian Academy of Sciences

V.P. Chehonin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor,
member of Russian Academy of Sciences

E.V. Shlyakhto (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor, member of Russian Academy of Sciences

P.K. Yablonsky (Saint Petersburg, Russia) – MD, PhD,
professor

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- С.А. Борзенко** (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
А.В. Ватазин (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
Ш.Р. Галеев (Москва, Россия) – д. м. н.
Ф. Дельмонико (Бостон, США) – профессор
В.М. Захаревич (Москва, Россия) – д. м. н.
П. Каличинский (Варшава, Польша) – профессор
О.Н. Котенко (Москва, Россия) – д. м. н.
Я. Лерут (Брюссель, Бельгия) – профессор
Ж. Массард (Страсбург, Франция) – профессор
М.Г. Минина (Москва, Россия) – д. м. н., профессор РАН
(редактор раздела «Донорство органов»)
Б.Л. Миронков (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
(редактор раздела «Смежные дисциплины»)
Ки Донг Пак (Сеул, Южная Корея) – профессор
Я.А. Поз (Москва, Россия) – к. м. н. (редактор раздела «Заместительная почечная терапия»)
В.Н. Попцов (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
В.И. Севастьянов (Москва, Россия) – д. б. н., профессор (редактор раздела «Регенеративная медицина и клеточные технологии»)
Т.А. Халилулин (Москва, Россия) – д. м. н.
С.М. Хомяков (Москва, Россия) – к. м. н.
О.М. Цирульников (Москва, Россия) – д. м. н., профессор (редактор раздела «Клиническая трансплантология»)
А.О. Шевченко (Москва, Россия) – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (редактор раздела «Трансплантация сердца и вспомогательное кровообращение»)

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» включен ВАК РФ в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных работ

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» включен ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты исследований в рамках диссертаций, представляемых к защите в диссертационный совет ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» индексируется в Scopus и размещен на платформе Web of Science Core Collection: Emerging Science Citation Index

EDITORIAL BOARD

- C.A. Borzenok** (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
A.V. Vatazin (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
Sh.R. Galeev (Moscow, Russia) – MD, PhD
F. Delmonico (Boston, USA) – MD, professor
V.M. Zakharevich (Moscow, Russia) – MD, PhD
P.J. Kaliciński (Warsaw, Poland) – MD, PhD, professor
O.N. Kotenko (Moscow, Russia) – MD, PhD
J. Lerut (Brussels, Belgium) – MD, PhD, professor
G. Massard (Strasbourg, France) – MD, PhD, professor
M.G. Minina (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Organ donation»)
B.L. Mironkov (Moscow, Russia), MD, PhD, professor
(editor of the section «Related disciplines»)
Ki Dong Park (Seoul, South Korea) – MD, PhD, professor
I.L. Poz (Moscow, Russia), MD, PhD (editor of the section «Renal replacement therapy»)
V.N. Poptsov (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
V.I. Sevastianov (Moscow, Russia) – PhD, professor
(editor of the section «Regenerative medicine and cellular technology»)
T.A. Khalilulin (Moscow, Russia) – MD, PhD
S.M. Khomyakov (Moscow, Russia) – MD, PhD
O.M. Tsurulnikova (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor
(editor of the section «Clinical transplantology»)
A.O. Shevchenko (Moscow, Russia) – MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences
(editor of the section «Heart transplantation and assisted circulation»)

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is included in the list of leading peer-reviewed scientific publication editions, produced in the Russian Federation and is recommended for publication of primary results of dissertation research

«Russian Journal of transplantology and artificial organs» is included by the Federal State Budgetary Institution «Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs» of the Ministry of Health of Russia in the list of Russian peer-reviewed scientific publications in which the main results of research should be published within the framework of dissertations submitted for defense to the dissertation council of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs

«Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs» is indexed in Scopus and in the Emerging Science Citation Index of the Web of Science Core Collection

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Интернет-сайт журнала: <http://journal.transpl.ru>
Научная электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for correspondence:

1, Shchukinskaya st., Moscow 123182, Russia
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Journal's web site: <http://journal.transpl.ru>
Scientific eLibrary: <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Векторы отечественной трансплантологии:
развитие технологий, трансляция в регионы
С.В. Готье

КЛИНИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ

Комбинированная последовательная
гипотермическая оксигенированная
и нормотермическая машинная перфузия
трансплантата печени от донора
с расширенными критериями: первый в РФ опыт
применения в клинической практике
*С.В. Готье, Н.В. Грудинин, А.Р. Монахов,
М.А. Болдырев, В.К. Богданов, Д.М. Бондаренко,
С.И. Зубенко, Н.П. Можейко, М.Г. Минина,
О.М. Цирульников*

Трансплантация почки пациентам
с аутосомно-доминантным поликистозом почек:
хирургическая тактика, ближайшие и отдаленные
результаты
*В.С. Дайнеко, Д.Д. Федотова, А.Н. Ананьев,
И.В. Ульянкина, И.В. Логинов, Д.В. Фитро,
А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин, М.Е. Малышев,
В.Н. Кравчук, О.Н. Резник, Д.В. Кандыба,
С.Ф. Багненко, В.А. Мануковский*

Флуоресцентная визуализация кровоснабжения
гепатикохоледоха с помощью индоцианина
зеленого в профилактике билиарных
осложнений трансплантации печени:
обоснование необходимости и результаты
применения
*А.В. Шабунин, П.А. Дроздов, З.А. Багателия,
Д.А. Макеев, С.А. Астапович, Э.А. Лиджиева*

Случай успешной трансплантации печени
пациенту с критически низкой массой тела
К.О. Семаш, Т.А. Джанбеков, Р.А. Ибадов

Программа трансплантации почки
в Иркутской области
*А.В. Новожилов, С.Е. Григорьев, О.Ю. Яковлева,
С.А. Ежикеев*

ПЭТ-КТ с ^{18}F -FMISO в диагностике гипоксии
трансплантата печени
*И.И. Тилеуберганов, А.А. Иванова, А.Л. Долбов,
О.А. Герасимова, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуйков,
Д.А. Гранов*

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 Advancing transplantology in Russia:
innovation pathways and regional deployment
S.V. Gautier

CLINICAL TRANSPLANTOLOGY

- 8 Combined sequential hypothermic oxygenated
and normothermic machine perfusion
for liver transplant from an expanded criteria
donor: first clinical application in Russia
*S.V. Gautier, N.V. Grudin, A.R. Monakhov,
M.A. Boldyrev, V.K. Bogdanov, D.M. Bondarenko,
S.I. Zubenko, N.P. Mozheiko, M.G. Minina,
O.M. Tsurulnikova*
- 23 Kidney transplantation in patients with autosomal
dominant polycystic kidney disease: surgical tactics,
immediate and long-term outcomes
*V.S. Daineko, D.D. Fedotova, A.N. Ananiev,
I.V. Uliankina, I.V. Loginov, D.V. Fitro, A.A. Kutenkov,
D.O. Kuzmin, M.E. Malyshev, V.N. Kravchuk,
O.N. Reznik, D.V. Kandyba, S.F. Bagненко,
V.A. Manukovsky*
- 31 Indocyanine green fluorescence imaging
of the common bile duct blood supply
in the prevention of biliary complications in liver
transplantation: rationale and results
*A.V. Shabunin, P.A. Drozdov, Z.A. Bagateliya,
D.A. Makeev, S.A. Astapovich, E.A. Lidjjeva*
- 39 Successful liver transplantation in a critically
underweight patient: a case report
K.O. Semash, T.A. Dzhanbekov, R.A. Ibadov
- 46 Kidney transplant program in Irkutsk Region
*A.V. Novozhilov, S.E. Grigoriev, O.Yu. Yakovleva,
S.A. Yezhikeev*
- 54 Assessment of liver graft hypoxia via ^{18}F -FMISO
PET-CT imaging
*I.I. Tileubergenov, A.A. Ivanova, A.L. Dolbov,
O.A. Gerasimova, A.R. Sheraliev, V.N. Zhuykov,
D.A. Granov*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Трансплантация сердца ребенку
после операции Фонтана

*Д.В. Рябцев, А.С. Иванов, М.Т. Беков, Е.А. Спирина,
В.Н. Попцов, Е.С. Кавардакова, А.Ч. Чартаев,
С.В. Готье*

Влияние несовпадений по антигенам МНС
на развитие раннего посттрансплантационного
острого криза отторжения донорского сердца
*С.В. Спиридонов, А.И. Цыркунов, М.Г. Колядко,
И.С. Сивец, Ю.П. Островский*

Стендовые исследования малогабаритного
осевого насоса для имплантации пациентам
с малыми антропометрическими показателями
*А.С. Бучнев, А.П. Кулешов, А.А. Дробышев,
В.А. Еленкин, Г.А. Шевченко, Н.В. Грудинин*

Длительная механическая поддержка
кровообращения: исторический путь,
современные достижения и перспективы
*Р.Ю. Бангаров, Т.А. Халилулин, В.М. Захаревич,
Ш.Р. Галеев, Г.В. Набиев*

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Разработка и исследование биodeградируемых
тканевых скаффолдов из натурального шелка
*Е.И. Подболотова, Л.А. Кирсанова, Е.Г. Кузнецова,
Н.В. Грудинин, А.Р. Пашутин, О.И. Агапова,
А.Е. Ефимов, Е.А. Немец, Ю.Б. Басок, И.И. Аганов*

Применение аутологических биоматериалов
в комбинации с биосовместимыми матриксами
для восстановления дефектов костной ткани
(обзор литературы)
*Д.В. Булгин, И.С. Базаров, В.В. Хоминец, А.Л. Ковтун,
Д.А. Иванов, Е.Ю. Радомская, А.А. Ширяев,
Д.А. Зайчиков*

Особенности преclinical испытаний
тканеинженерных сосудистых протезов
с биodeградируемой составляющей:
результативность различных животных моделей —
от крыс до приматов (проблемная статья)
*Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, А.В. Миронов,
А.Р. Шабает, Е.С. Сардин, В.Г. Матвеева,
Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, Е.А. Торгунакова,
Л.С. Барбараш*

HEART TRANSPLANTATION AND ASSISTED CIRCULATION

60 Pediatric heart transplantation
after a Fontan procedure

*D.V. Ryabtsev, A.S. Ivanov, M.T. Bekov, E.A. Spirina,
V.N. Poptsov, E.S. Kavardakova, A.C. Chartaev,
S.V. Gautier*

69 Impact of MHC mismatches on the development
of early posttransplant acute heart rejection
*S.V. Spiridonov, A.I. Tsyrkunov, M.H. Kaliadka, I.S. Sivets,
Yu.P. Ostrovsky*

81 Bench studies of a small axial pump
for implantation in patients with low anthropometry
*A.S. Buchnev, A.P. Kuleshov, A.A. Drobyshev,
V.A. Elenkin, G.A. Shevchenko, N.V. Grudin*

89 Long-term mechanical circulatory support:
evolution, present milestones, and future directions
*R.Yu. Bangarov, T.A. Khalilulin, V.M. Zakharevich,
Sh.R. Galeev, G.V. Nabiev*

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

100 Development and evaluation of biodegradable silk
fibroin scaffolds
*E.I. Podbolotova, L.A. Kirsanova, E.G. Kuznetsova,
N.V. Grudin, A.R. Pashutin, O.I. Agapova, A.E. Efimov,
E.A. Nemets, Yu.B. Basok, I.I. Agapov*

112 The use of autologous biomaterials in combination
with biocompatible matrices for restoration of bone
tissue defects (literature review)
*D.V. Bulgin, I.S. Bazarov, V.V. Khominets, A.L. Kovtun,
D.A. Ivanov, E.Yu. Radomskaya, A.A. Shiryayev,
D.A. Zaichikov*

127 Preclinical evaluation of tissue-engineered
vascular grafts with biodegradable components:
assessing the effectiveness of animal models
from rats to primates
*L.V. Antonova, E.A. Senokosova, A.V. Mironov,
A.R. Shabaev, E.S. Sardin, V.G. Matveeva, E.O. Krivkina,
M.Yu. Khanova, E.A. Torgunakova, L.S. Barbarash*

Влияние имплантации клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы на островковый аппарат крыс-реципиентов с сахарным диабетом I типа

Н.В. Баранова, Л.А. Кирсанова, Г.Н. Бубенцова, А.С. Пономарева, А.О. Никольская, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов

Современные подходы в профилактике и лечении послеожоговых рубцов (систематический обзор)

А.С. Умников, И.И. Глазко, Е.И. Балакин, А.С. Самойлов, В.И. Пустовойт

Лимфоцитарная РНК стимулирует физиологическую регенерацию и микроциркуляцию в щитовидной железе

Н.В. Тишевская, Е.С. Головнева, Р.В. Тахавиев

ТРАНСПЛАНТОМИКА

Молекулярная диагностика отторжения трансплантата у реципиентов сердца: векторы развития и перспективы клинического применения

Д.А. Великий, С.О. Шарапченко, А.О. Шевченко, О.П. Шевченко

Анализ связи уровня TGF- β 1 в крови с носительством полиморфных локусов и гаплотипов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFB1* у детей — реципиентов печени

Р.М. Курабекова, О.М. Цирульников, О.Е. Гичкун, И.Е. Пашикова, О.П. Шевченко

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Комбинированная последовательная ex vivo перфузия трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями: современный взгляд на проблему

М.А. Болдырев, Н.В. Грудинин, В.К. Богданов, А.Р. Монахов, С.В. Готье

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ ЯНА ГЕННАДЬЕВИЧА МОЙСЮКА

О подготовке научных медицинских кадров в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА НАТАЛЬИ АРКАДЬЕВНЫ ТОМИЛИНОЙ

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

139 Impact of pancreatic cell-engineered constructs on the islet apparatus in recipient rats with type I diabetes mellitus

N.V. Baranova, L.A. Kirsanova, G.N. Bubentsova, A.S. Ponomareva, A.O. Nikolskaya, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

148 Modern strategies for the prevention and treatment of post-burn scars (a systematic review)

A.S. Umnikov, I.I. Glazko, E.I. Balakin, A.S. Samoilov, V.I. Pustovoyt

163 Lymphocytic RNA stimulates physiological regeneration and enhances microcirculation in the thyroid gland

N.V. Tishevskaya, E.S. Golovneva, R.V. Takhaviev

TRANSPLANTOMICS

171 Molecular diagnostics of cardiac allograft rejection: development pathways and future clinical prospects

D.A. Velikiy, S.O. Sharapchenko, A.O. Shevchenko, O.P. Shevchenko

179 Association of plasma TGF- β 1 levels with polymorphic loci and *TGFB1* haplotypes rs1800469 and rs1800470 in pediatric liver transplant recipients

R.M. Kurabekova, O.M. Tsirulnikova, O.E. Gichkun, I.E. Pashkova, O.P. Shevchenko

LITERATURE REVIEWS

189 Combined sequential ex vivo perfusion of liver grafts from expanded criteria donors: a contemporary perspective

M.A. Boldyrev, N.V. Grudinin, V.K. Bogdanov, A.R. Monakhov, C.V. Gautier

212 CONGRATULATIONS ON THE ANNIVERSARY OF YA.G. MOYSYUK

213 On scientific and medical personnel training at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs

214 ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА НАТАЛЬИ АРКАДЬЕВНЫ ТОМИЛИНОЙ

INFORMATION

216 Instructions to authors

ВЕКТОРЫ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ, ТРАНСЛЯЦИЯ В РЕГИОНЫ

ADVANCING TRANSPLANTOLOGY IN RUSSIA: INNOVATION PATHWAYS AND REGIONAL DEPLOYMENT

Глубокоуважаемые коллеги!

3 июня в г. Волжский Волгоградской области состоялась Всероссийская научно-практическая конференция «Опыт первой пятилетки», посвященная 5-летию Филиала Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Это знаковое и значимое событие не только для коллектива Центра Шумакова и его филиала, но для всей отечественной трансплантологии, и пожалуй, всего отечественного здравоохранения.

Участников конференции приветствовали Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко, руководители органов государственной власти и медицинской общественности региона. Среди участников – специалисты из многих регионов нашей страны. В программе конференции – концептуальное заседание «Трансплантация органов: векторы развития», вопросы организации и реализации программ трансплантации почки, печени, сердца, легких, донорства органов, педиатрической трансплантации.

В июне 2020 года в день медицинского работника в Южном федеральном округе, на левом берегу реки Ахтубы – притока Волги, был торжественно открыт филиал Центра Шумакова. На открытие специально приехали Министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко, губернатор Волгоградской области, Герой России А.И. Бочаров, и что особенно знаменательно, по ВКС коллектив приветствовал Президент России В.В. Путин. Филиал Центра Шумакова – это современное многофункциональное медицинское учреждение, и сегодня уже есть возможность подвести некоторые итоги работы за прошедшую пятилетку.

Многолетний опыт работы НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова по продвижению идей и возможностей трансплантологии в регионы страны



Dear colleagues,

On June 3, the National Research and Development Conference titled «Experience of the First Five-Year Plan» was held in Volzhsky, Volgograd Oblast. This marked the 5th anniversary of the Volzhsky Branch of Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. The event stands as a landmark not only for the staff of the Shumakov Center and its regional branch, but also for the entire field of national transplantology – and perhaps, for the broader Russian healthcare system.

The Conference was opened with welcoming remarks from the Minister of Health of the Russian Federation, Mikhail Murashko, along with authorities from the regional government and the medical community. The event brought together specialists from numerous regions across the country. The conference program featured a conceptual session titled «Organ Transplantation: Vectors of Development», which addressed key issues including the organization and implementation of kidney, liver, heart, and lung transplant programs, organ donation strategies, and advances in pediatric transplantation.

In June 2020, on Medical Workers Day in Russia's Southern Federal District, a branch of the Shumakov Center was inaugurated on the left bank of the Akhtuba River, a tributary of the Volga River. The ceremony was attended by the Minister of Health of the Russian Federation Mikhail Murashko, the Governor of Volgograd Oblast Andrey Bocharov, a Hero of the Russian Federation. In a significant gesture, the staff was greeted by the President of Russia Vladimir Putin via a video-conference. The Shumakov Center branch is a modern multifunctional medical facility. Now, five years since its opening, we can reflect on its achievements and the impact it has had on regional and national transplantology.

The solid experience garnered by the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs in advancing the principles and oppor-

позволил в короткие сроки мобилизовать донорский ресурс Волгоградской области в тесном контакте с руководством и медицинской общественностью региона.

Оснащенность Филиала современной аппаратурой, высокий профессионализм работающих специалистов позволили уже выполнить около 11 тысяч операций, включая сложнейшие и даже уникальные, в том числе проведено более 300 операций по трансплантации жизненно важных органов – почки, печени, сердца – взрослым и детям.

Отечественная трансплантология сегодня – это и вид высокотехнологичной медицинской помощи, доступный населению нашей страны, и направление мультидисциплинарных исследований, реализующее научные достижения в клинику, и область технологических разработок с созданием медицинских изделий и аппаратов, предназначенных для замещения функций поврежденных органов.

Деятельность НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова – яркий пример реализации задач Минздрава России в рамках федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» национального проекта «Здравоохранение», направленных на продвижение высокотехнологичной медицинской помощи и трансляцию достижений современной медицины в субъекты Российской Федерации.

С уважением,
главный редактор
академик РАН С.В. Готье



tunities of transplantology has played a crucial role in expanding these practices across Russia. This expertise enabled the successful mobilization of donor resources in Volgograd Oblast within a short period, achieved through close collaboration with regional authorities and the medical community.

Thanks to modern medical equipment and high professionalism among specialists, the branch has performed about 11,000 surgical procedures to date. These include some of the most complex and even unique operations, with over 300 life-saving organ transplants – kidney, liver, and heart – carried out on both adult and pediatric patients.

Today, our national transplantology is a high-tech health care that is accessible to the population across Russia. It is also a multidisciplinary field of research that translates scientific advances into clinical practice, while simultaneously driving technological innovation through development of medical devices and systems designed to replace or restore the function of damaged organs.

The activity of Shumakov Center serves as a compelling example of the implementation of the Russian Ministry of Health's objectives under the federal project «Development of the Network of National Medical Research Centers and Introduction of Innovative Medical Technologies», part of the national project «Healthcare». This initiative is focused on expanding access to high-tech medical care and facilitating the transfer of cutting-edge medical advancements to the regions of the Russian Federation.

Sincerely,

Sergey Gautier,
Fellow, Russian Academy of Sciences
Editor-in-chief, Russian Journal
of Transplantology and Artificial Organs

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-8-22

КОМБИНИРОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНИРОВАННАЯ И НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРА С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ: ПЕРВЫЙ В РФ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Готье^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, А.Р. Монахов^{1, 2}, М.А. Болдырев¹, В.К. Богданов¹,
Д.М. Бондаренко¹, С.И. Зубенко¹, Н.П. Можейко¹, М.Г. Минина^{1, 3}, О.М. Цирульникова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель: проанализировать серию случаев и оценить безопасность и эффективность применения в клинической практике протокола комбинированной последовательной двойной гипотермической оксигенированной (D-HOPE) и нормотермической (NMP) машинной перфузии с целью кондиционирования и оценки жизнеспособности трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями (ДРК). **Материалы и методы.** С ноября по декабрь 2024 года в НМИЦ ТИО было проведено два сеанса комбинированной D-HOPE и NMP аллографтов печени, полученных от ДРК со смертью головного мозга. Перфузия проводилась с использованием аппарата ИК после предшествующего периода статической фармакохолодовой консервации (СФХК). Использовался перфузат на основе раствора НТК и эритроцитарной взвеси для этапов D-HOPE и NMP соответственно. Перфузия проводилась с поддержанием параметров температуры и гемодинамики и оценки лабораторных показателей согласно разработанному в НМИЦ ТИО протоколу. **Результаты.** В результате перфузии аллографт № 1 был признан нежизнеспособным из-за роста уровня лактата после 3 часов перфузии и отсутствия метаболизма глюкозы. Срок СФХК составил 424 минуты, D-HOPE – 120 минут, NMP – 300 минут, общее время консервации – 844 минуты. Аллографт № 2 достиг критериев жизнеспособности и был успешно трансплантирован. Срок СФХК составил 260 минут, D-HOPE и NMP – 124 и 480 минут соответственно. Общее время консервации составило 884 минуты. Пиковые значения АСТ, АЛТ и общего билирубина у реципиента составили 922,5 ед/л, 613 ед/л и 63,3 мкмоль/л соответственно. Единственным осложнением у реципиента было острое почечное повреждение, потребовавшее проведения 2 сеансов гемодиализа. Срок госпитализации составил 14 дней без необходимости повторных госпитализаций. На момент написания работы пациент жив, осложнений нет, срок наблюдения составил 3 месяца. **Заключение.** Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени – безопасная и эффективная методика, позволяющая уменьшить ишемически-реперфузионно-консервационное повреждение и оценить жизнеспособность маргинальных трансплантатов печени, а также уменьшить количество потенциальных осложнений у реципиента и расширить донорский пул за счет использования аллографтов от ДРК.

Ключевые слова: *ex vivo перфузия, трансплантация печени, машинная перфузия.*

Для корреспонденции: Болдырев Михаил Александрович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

Corresponding author: Mikhail Boldyrev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

COMBINED SEQUENTIAL HYPOTHERMIC OXYGENATED AND NORMOTHERMIC MACHINE PERFUSION FOR LIVER TRANSPLANT FROM AN EXPANDED CRITERIA DONOR: FIRST CLINICAL APPLICATION IN RUSSIA

S.V. Gautier^{1, 2}, N.V. Grudin¹, A.R. Monakhov^{1, 2}, M.A. Boldyrev¹, V.K. Bogdanov¹, D.M. Bondarenko¹, S.I. Zubenko¹, N.P. Mozheiko¹, M.G. Minina^{1, 3}, O.M. Tsiurlikova^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Objective: to analyze a clinical case series and evaluate the safety and efficacy of a sequential machine perfusion protocol combining dual hypothermic oxygenated perfusion (D-HOPE) and normothermic machine perfusion (NMP) for conditioning and viability assessment of liver grafts retrieved from expanded criteria donors (ECD) in routine clinical practice. **Materials and methods.** Between November and December 2024, two sessions of combined D-HOPE followed by NMP were conducted at Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs («Shumakov Research Center») using liver allografts obtained from ECD after brain death. Following an initial period of static cold storage (SCS), machine perfusion was initiated using a circulatory assist device. A histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK)-based perfusate was used during the D-HOPE phase, while a red blood cell (RBC) suspension was used during the NMP stage. Throughout perfusion, temperature and hemodynamic parameters were continuously monitored and maintained. Laboratory parameters were assessed at designated intervals, in accordance with the institutional protocol developed at Shumakov Research Center. **Results.** Allograft #1 was deemed non-viable due to elevated lactate levels after 3 hours of perfusion and lack of glucose metabolism. The preservation times were as follows: SCS – 424 minutes, D-HOPE – 120 minutes, NMP – 300 minutes, totaling 844 minutes. Allograft #2 met the viability criteria and was successfully transplanted. Preservation times were: SCS – 260 minutes, D-HOPE – 124 minutes, NMP – 480 minutes, with a total preservation time of 864 minutes. Post-transplant peak levels of AST, ALT, and total bilirubin in the recipient were 922.5 U/L, 613 U/L, and 63.3 $\mu\text{mol/L}$, respectively. The only postoperative complication was acute kidney injury, managed with two sessions of hemodialysis. The patient was discharged after 14 days of hospitalization without need for readmission. At the time of writing, the patient is alive and complication-free, with a follow-up period of 3 months. **Conclusions.** Combined machine perfusion of liver grafts appears to be a safe and effective strategy to mitigate ischemia-reperfusion and preservation-related injury in liver transplantation. It also facilitates viability assessment of marginal liver grafts, reduces potential recipient complications, and expands the donor pool through the use of allografts from ECD.

Keywords: *ex vivo perfusion, liver transplantation, machine perfusion.*

ВВЕДЕНИЕ

Выраженное несоответствие между числом пациентов в листах ожидания и количеством донорских органов считается одной из наиболее актуальных и нерешенных проблем клинической трансплантологии на сегодняшний день [1–3]. По данным Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), на конец 2022 года всего в США в листе ожидания донорской печени находилось 10 548 человек, за тот же период времени 12 862 пациента были включены в лист ожидания и 13 638 человек были исключены из него, а всего за 2022 год было выполнено 9527 трансплантаций печени [3]. Расширение критериев пригодности аллографтов к трансплантации за счет использования органов с выраженным стеатозом от возрастных, гемодинамически не стабильных, находящихся длительное время в ОРИТ доноров, а также от доноров

после остановки кровообращения является одним из основных направлений расширения донорского пула в сложившихся условиях дефицита донорских органов [4, 5]. Однако результаты использования таких «маргинальных» органов от доноров с расширенными критериями (ДРК) исторически характеризуются менее благоприятными результатами трансплантации и послеоперационной выживаемости реципиентов и трансплантатов [6–8, 26]. Так, например, выраженный макровезикулярный стеатоз аллографта (более 60%) ведет к увеличению риска первичного нефункционирования ($p = 0,002$), острого почечного повреждения ($p = 0,040$) и необходимости в ретрансплантации ($p = 0,012$) [9]. Риск потери трансплантата (HR 2,3, 95% ДИ 1,7–3,0) и смерти (HR 2,0, ДИ 95% 1,4–2,8) реципиента в два раза выше после использования органа от донора

после циркуляторной смерти (DCD), при этом билиарные причины потери трансплантата были выше в группе DCD (6% и 1%, $p = 0,04$) [10]. Становится очевидным, что статическая фармакохолодовая консервация (СФХК), будучи «золотым стандартом» сохранения донорских органов на протяжении более чем 30 лет, в эру расширения донорских критериев пригодности не может обеспечить должный уровень протекции аллографта от консервационного повреждения. Так, в одном из немногих рандомизированных контролируемых исследований по машинной перфузии трансплантатов печени использование машинной перфузии по сравнению с СФХК позволило снизить частоту ранней дисфункции аллографта печени на 14% (26% vs 40%, ОР 0,61; 95% ДИ, 0,39–0,96), а число неанастомотических билиарных стриктур – на 12% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,14–0,94; $p = 0,03$) [14]. Использование динамической или перфузионной консервации для защиты маргинальных аллографтов печени от губительных последствий ишемически-реперфузионно-консервационного повреждения (ИРКП) позволяет не только достигнуть результатов, сопоставимых с использованием трансплантатов от стандартных доноров, но и увеличить количество используемых органов для трансплантации на 20 и более процентов [11–14, 52].

Комбинированная последовательная машинная перфузия является активно внедряемым методом перфузионного кондиционирования аллографтов печени [11, 23, 24]. Благодаря восстановлению пула АТФ в клетках на фоне низкой энергетической потребности в условиях гипотермии и утилизации продуктов анаэробного метаболизма, таких как сукцинат и НАДН⁺, на этапе гипотермической оксигенированной машинной перфузии (НОРЕ), а также медленному согреванию аллографта на фоне непрерывной оксигенированной перфузии в течение управляемого кислородного согревания (COR) оптимизируется состояние трансплантата перед началом непосредственно оценки его жизнеспособности на этапе нормотермической машинной перфузии (NMP) [11, 18, 23]. Несмотря на отсутствие должной доказательной базы, комбинированная последовательная перфузия считается перспективным направлением развития машинной перфузии.

В НМИЦ ТИО с 2024 года активно развивается программа машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями. В данной статье нами представлен первый в России опыт применения NMP в клинической практике в составе комбинированного протокола D-НОРЕ – NMP. В первом случае от использования органа было решено отказаться по причине недостижения им критериев жизнеспособности, во втором случае – трансплантировать достигший критериев жизнеспособности орган реципиенту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трансплантат печени

Во всех случаях использовались отклоненные другими центрами аллографты печени от доноров с расширенными критериями согласно определению Eurotransplant [25] с модификациями НМИЦ ТИО (1 и более критериев):

- возраст ≥ 65 лет;
- доноры с небьющимся сердцем (donation after circulatory death, DCD);
- макровезикулярный стеатоз $\geq 40\%$ (биопсия либо визуальная оценка);
- индекс массы тела ≥ 30 ;
- уровень натрия в крови донора ≥ 165 ммоль/л;
- время в ОРИТ/ИВЛ более 7 суток;
- прогнозируемое время холодовой ишемии ≥ 13 часов;
- АСТ > 99 ед/л;
- АЛТ > 105 ед/л;
- общий билирубин > 51 ммоль/л;
- необходимость использования адреналина;
- массивная вазопрессорная поддержка (норадреналин более 500 нг/кг/мин);
- периоды гипотензии (СрАД < 60 мм рт. ст. в течение 10 и более минут);
- анамнез злоупотребления алкоголем либо поступление в ОРИТ в состоянии алкогольного опьянения;
- индекс риска донора (Donor risk index, DRI) $> 1,7$ [26];
- VAR-индекс > 18 [27].

Во всех случаях использовались трансплантаты от доноров со смертью головного мозга. Мультиорганный эксплантат печени у донора осуществлялся по стандартной для РФ методике [28]. Нарушений в ходе изъятия, транспортировки и последующего хранения выявлено не было.

По модифицированной схеме проводилась предтрансплантационная обработка аллографта: вначале выделялась воротная вена, после чего последняя герметизировалась и канюлировалась с использованием канюли 26 Fr. После канюляции воротной вены начиналась процедура НОРЕ. В связи с необходимостью последующего проведения процедуры NMP, требующей канюляции как воротной вены, так и печеночной артерии, НОРЕ проводилась в режиме Dual-НОРЕ (D-НОРЕ, через воротную вену и печеночную артерию). Следует отметить, что непосредственный положительный протективный эффект D-НОРЕ по сравнению со стандартной НОРЕ на этапе гипотермической перфузии на данный момент остается вопросом для исследований, двойная канюляция выполнялась нами ввиду необходимости в последующей NMP, требующей как артериальной, так и портальной перфузии [29, 30].

Выделялась и канюлировалась канюлей 10 Fr печеночная артерия трансплантата. Инициировалась перфузия через печеночную артерию. После окончания сеанса D-HOPE трансплантат помещался в отдельный таз с ледовой крошкой и перфузионным раствором до момента подключения к NMP. В это время производилась канюляция желчного протока зондом 6 Fr, канюляция подпеченочного отдела нижней полой вены канюлей 32 Fr. Надпеченочный отдел НПВ пережимался зажимом либо ушивался наглухо. Все аллографты имели стандартную сосудистую анатомию, тем не менее в случае наличия абберантной печеночной артерии необходимо сформировать временный или окончательный анастомоз с основной артерией для обеспечения адекватной перфузии. Взвешивание трансплантатов проводилось до начала перфузии, после окончания D-HOPE и после окончания NMP. Биопсия проводилась до начала перфузии, после сеанса D-HOPE, после сеанса NMP и в конце операции.

Комбинированная перфузионная консервация

Следует отметить, что на данный момент отсутствует общепринятый апробированный алгоритм выбора оптимального метода перфузионной консервации аллографтов печени [31].

Для проведения перфузии использовался стандартный комплект расходного материала и оборудования для искусственного кровообращения во время кардиохирургических операций. Материально-техническое обеспечение включало в себя аппарат для проведения искусственного кровообращения (Sorin Stockert S5, LivaNova, Великобритания), терморегулирующее устройство Stockert 3T (LivaNova, Великобритания), оксигенатор Affinity NT (Medtronic, США), терморегулирующий аппарат и комплект ма-

гистралей. Схема перфузионного контура для проведения «бесшовной» (то есть не требующей замены комплекта магистралей при переходе от D-HOPE к NMP) машинной перфузии является разработкой НМИЦ ТИО и состоит из магистралей для подачи перфузата в воротную вену и в печеночную артерию, линии дренажа перфузата из нижней полой вены трансплантата, линии дренажа перфузата из контейнера для органа и кардиотомного резервуара.

На обоих этапах перфузия проводилась с регуляцией по потоку для достижения должных показателей перфузионного давления.

Первый этап комбинированной машинной перфузии включал в себя 2-часовой сеанс D-HOPE. В состав перфузата включался раствор НТК в объеме 3 литра, дополненный раствором альбумина человеческого 25% – 150 мл для создания коллоидно-осмотического давления, и антиоксидант ацетилцистеин 2100 мг. Проводилась непрерывная рециркуляция перфузата со скоростью потока 1 литр в минуту. Проводился мониторинг кислотно-щелочного состояния (КЩС) перфузата каждые 30 минут перфузии. Стандартный биохимический анализ перфузата проводился каждые 30 минут перфузии. Общий вид аллографта по время проведения D-HOPE продемонстрирован на рис. 1.

После сеанса D-HOPE аллографт отключался от перфузионного контура, проводилось промывание магистралей контура от перфузата с помощью 5% раствора декстрозы. После опорожнения контура от раствора декстрозы последний заполнялся перфузатом для проведения сеанса NMP. Рекомендуемые параметры перфузии отражены в таблице.

После начала рециркуляции перфузата и достижения его целевой температуры в контуре корректировался его состав после получения результатов пробы КЩС. Далее начинался сеанс NMP длитель-

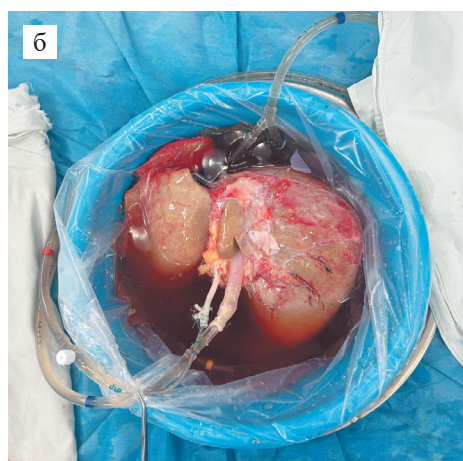
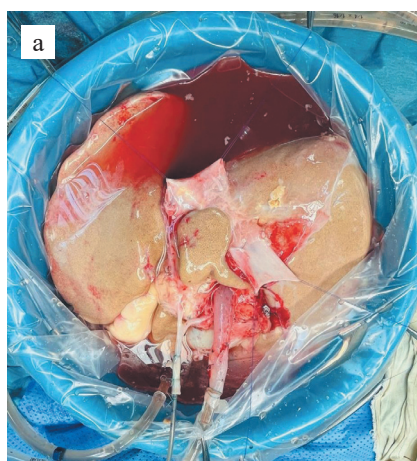


Рис. 1. Аллографты печени во время гипотермической оксигенированной машинной перфузии: а – случай № 1, отказ; б – случай № 2, трансплантирован

Fig. 1. Liver allografts during hypothermic oxygenated machine perfusion: a – Case № 1, non-viable; б – Case № 2, transplanted

ностью не менее 4 часов. Через перфузор осуществлялась непрерывная инфузия гепарина (1000 ед/ч) и алпростадила (5–10 мкг/ч). Общий вид аллографта

та печени во время нормотермической машинной перфузии продемонстрирован на рис. 2, выделение желчи во время NMP – рис. 3.

Таблица

Рекомендованные режимы перфузии при гипотермической оксигенированной и нормотермической машинной перфузии

Recommended perfusion parameters for hypothermic oxygenated and normothermic machine perfusion of liver allografts

Параметр	Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия [20, 63, 40]	Нормотермическая машинная перфузия [23, 28, 40]
Температура перфузата (°C)	8–10	36–38
Уровень оксигенации (pO ₂ , мм рт. ст.)	400–600	90–200
Поток, печеночная артерия (мл/мин)	40–70	>150–300
Поток, воротная вена (мл/мин)	300–400 (до 500)	>500
Давление, печеночная артерия (мм рт. ст.)	20–25	60–70
Давление, воротная вена (мм рт. ст.)	3–5	10–13

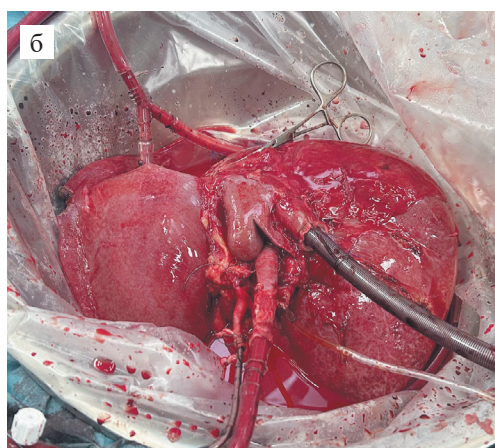
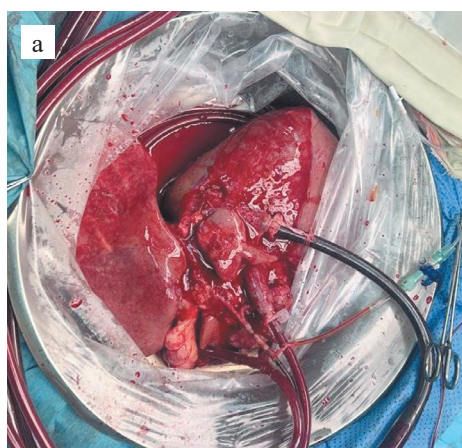


Рис. 2. Аллографты печени во время нормотермической машинной перфузии: а – случай № 1, отказ; б – случай № 2, трансплантирован

Fig. 2. Liver allografts during normothermic machine perfusion: a – Case № 1, non-viable; б – Case № 2, transplanted

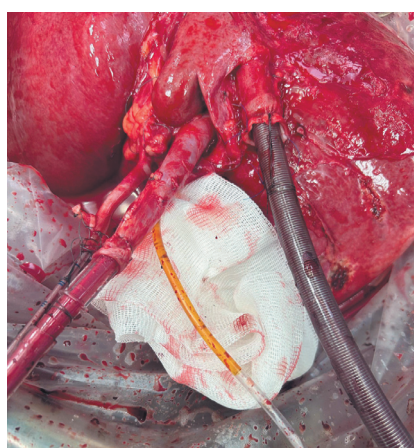


Рис. 3. Выделение желчи трансплантатом № 2 в ходе нормотермической машинной перфузии

Fig. 3. Bile secretion by allograft in Case № 2 during normothermic machine perfusion

В дальнейшем проба КЩС проводилась каждые 30 минут перфузии. Стандартный биохимический анализ перфузата и КЩС-анализ желчи проводился через 30 минут от начала перфузии, далее каждый час перфузии. Перфузионные потоки, давление, количество оборотов насоса в минуту, температура аллографта, консистенция, гомогенность перфузии, уровень оксигенации, объем и характеристики отделяемой желчи мониторировались непрерывно с фиксацией данных каждые 30 минут. Данные перфузии вносились в карту проведения перфузии перфузионного протокола, разработанного в НИИЦ ТИО.

Критерии жизнеспособности

Оценка жизнеспособности аллографта печени на этапе D-NORE не проводилась, определение концентрации флавин-моноклеотида (ФМН) в перфузате является перспективным направлением, требующим

прецизионного изучения [32–34]. Использование «классических» показателей метаболизма (лактат, глюкоза, рН) и повреждения органа (ЛДГ, АСТ, АЛТ) на этапе гипотермической перфузии остается предметом исследований и на данный момент не является общепринятым методом оценки жизнеспособности [34].

Следует отметить, что единые общепринятые валидированные критерии оценки жизнеспособности на этапе NMP также отсутствуют, в связи с чем каждая группа использует либо собственные, либо ранее разработанные критерии [35, 36]. После анализа имеющейся литературы нами было принято решение взять за основу критерии VITTAL, разработанные и апробированные в ходе исследования VITTAL, Birmingham, UK [20]. Критерии были модифицированы, в том числе за счет включения обязательного качественного анализа желчи на основании работ van Leeuwen и Matton [11, 37].

Оценка гепатоцеллюлярного звена аллографта

Обязательный критерий: лактат перфузата менее 2,5 ммоль/л после 4 часов перфузии (обязательно) либо стабильное снижение лактата (лактат менее 2,5 ммоль/л через 5 часов либо лактат менее 2,0 ммоль/л через 6 часов).

Наличие *двух и более* из следующих критериев:

- продукция желчи суммарным объемом не менее 5 мл, при этом 4 или более мл за последний час, а в идеале более 10 мл в час;
- рН перфузионного раствора более 7,3 без необходимости постоянной инфузии или болюсов гидрокарбоната натрия;
- наличие метаболизма глюкозы (прогрессивное снижение уровня глюкозы, ответ на болюсы и инфузию инсулина);
- стабильные параметры портальной и артериальной гемодинамики (>500 мл/мин и >150 мл/мин соответственно);
- равномерная перфузия паренхимы, мягкая констистенция.

Оценка холангиоцеллюлярного звена аллографта

Необходимо наличие *двух и более* из следующих критериев:

- рН желчи более 7,48 и разница рН между желчью и перфузатом более 0,05;
- концентрация HCO_3^- в желчи более 18 ммоль/л и разница HCO_3^- между желчью и перфузатом более 3,0 ммоль/л;
- концентрация глюкозы в желчи менее 16 ммоль/л и разница в уровне глюкозы между желчью и перфузатом менее $-3,0$ ммоль/л либо отношение глюкозы желчи к глюкозе перфузата менее 0,67.

В случае когда аллографт не соответствовал критериям жизнеспособности, перфузия прекращалась с последующей утилизацией органа. При достижении критериев жизнеспособности перфузия продолжалась с последующим мониторингом всех параметров, параллельно реципиент подавался в операционную, проводилось стандартное анестезиологическое пособие, после чего начинался этап гепатэктомии. После удаления собственной печени перфузия прекращалась, трансплантат охлаждался ледовой крошкой и перфузировался раствором НТК через воротную вену и печеночную артерию объемом 3 и 2 литра соответственно, после чего передавался для последующей имплантации реципиенту.

Трансплантация печени и послеоперационный период

Трансплантация печени выполнялась по технике, предусматривающей гепатэктомию с сохранением либо замещением собственной нижней полой вены реципиента исходя из интраоперационных и анатомических особенностей. Послеоперационный период включал в себя нахождение в отделении реанимации в течение 1 суток с последующим переводом в профильное отделение. Индукция иммуносупрессии проводилась пульс-дозой метилпреднизолона с последующей «быстрой» отменой в течение последующих 4 суток. Такролимус как основной компонент иммуносупрессии вводился на 2-е–3-и сутки с поддержанием целевой концентрации 7–8 нг/мл, микофеноловая кислота либо микофенолата мофетил – при нормализации общего анализа крови. Полный лабораторно-инструментальный мониторинг проводился ежедневно в течение первых 7 послеоперационных суток, через день – в течение второй недели после трансплантации. Острое отторжение трансплантата подозревалось на основании лабораторных данных (рост общего билирубина, уровня аминотрансфераз, ферментов холестаза) при исключении других потенциальных проблем (в том числе сосудистого характера) и подтверждалось проведением пункционной биопсии. Острое почечное повреждение определялось по критериям KDIGO [39]:

- 1) увеличение сывороточного креатинина $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 часов;
- 2) увеличение сывороточного креатинина в $\geq 1,5$ раза (50%) больше базового значения, которое произошло в течение последних 7 суток;
- 3) объем диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в последние 6 часов.

Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) фиксировалась при достижении следующих критериев [38]:

- 1) билирубин выше 171 мкмоль/л на 7-е послеоперационные сутки;

- 2) МНО >1,6 на 7-е послеоперационные сутки;
- 3) АСТ или АЛТ >2000 ЕД/л в течение первых 7 послеоперационных дней.

Первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ) диагностировалось на основании критериев UNOS [40]:

- смерть либо ретрансплантация в течение первых 7 суток, при этом:
 - АСТ >3000 ЕД/л
 - и один из двух или оба критерия:
 - 1) МНО >2,5;
 - 2) Ацидоз (артериальный рН <7,3, либо венозный рН <7,25, либо лактат >4 ммоль/л).

Ишемическая неанастомотическая холангиопатия (ИНХ) трансплантата печени устанавливалась по совокупности результатов клинического (зуд, иктеричность), лабораторного (повышение маркеров холестаза: ГГТ и щелочной фосфатазы) и инструментального (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МРХПГ) методов исследования: при наличии у пациента клинических либо лабораторных признаков проводилось инструментальное исследование, диагноз ИНХ подтверждался либо отвергался. При отсутствии клинико-лабораторных признаков в условиях наличия инструментальных признаков ИНХ случай классифицировался как бессимптомная ИНХ.

Доноры

Использовались аллографты печени, полученные от доноров со смертью головного мозга с расширенными критериями. От использования органов отказались все трансплантационные центры, в связи с чем аллографты были включены в программу перфузионной консервации. Краткое описание доноров представлено ниже.

Случай № 1. Донор Г., мужской пол, 58 лет, ИМТ 34,3. Причина смерти: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу (субарахноидальное кровоизлияние). Время нахождения в стационаре и ОРИТ: 1 день. Креатинин: 102 ммоль/л, АСТ: 60 ЕД/л, АЛТ: 45 ЕД/л, общий билирубин: 20 мкмоль/л, уровень натрия плазмы крови: 139 ммоль/л. Обращала на себя внимание плотная консистенция и выраженный стеатоз: визуально более 60%, микроскопически (макровезикулярный стеатоз): 65–70%. Вес аллографта печени до перфузии: 3090 г. Статическая холодовая консервация на момент поступления органа в НМИЦ ТИО: 424 минуты.

Случай № 2. Донор Н., женский пол, 59 лет, ИМТ 45,8. Причина смерти: ОНМК по геморрагическому типу (субарахноидальное кровоизлияние). Остановка эффективного кровообращения 15 минут на догоспитальном этапе. Время нахождения в стационаре и ОРИТ: 3 дня. Креатинин: 90 ммоль/л, АСТ: 26 ЕД/л,

АЛТ: 28 ЕД/л, общий билирубин: 9,9 мкмоль/л, уровень натрия плазмы крови: 136 ммоль/л. Также обращала на себя внимание плотная консистенция и умеренный стеатоз: визуально более 30%, однако патоморфологические данные отличались от визуального исследования: макровезикулярный стеатоз – 5–10%, микровезикулярный стеатоз – 55–60%. Вес аллографта печени до перфузии: 1910 г. Статическая холодовая консервация на момент поступления органа в клинику: 260 минут.

Реципиент

В случае № 2 трансплантат был пересажен реципиенту, идентичному по системе АВ0 и совместимому по антропометрическим показателям, 53 лет, страдающему циррозом печени в исходе HBV и HDV-инфекции, MELD 3,0 составил 21 балл. Следует отметить, что пациент страдал от рецидивирующего диуретико-резистентного гидроторакса и асцита, в связи с чем получал массивную диуретическую терапию (спиронолактон 300 мг/сут, торасемид 40 мг/сут) и регулярно госпитализировался в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России для выполнения лапаро- и торакоцентезов.

Параметры перфузии и оценка жизнеспособности

Оценка жизнеспособности аллографта печени на этапе D-NORE не проводилась. Параметры проведения нормотермической перфузии представлены на рис. 4.

Случай № 1. В ходе сеанса D-NORE отмечались высокие показатели цитолиза на 30-й минуте (АЛТ 1500 ЕД/л, АСТ 1600 ЕД/л) и на 60-й минуте (АЛТ 3260 ЕД/л, АСТ 6440 ЕД/л). Лактат перфузата на 60-й минуте составил 3,8 ммоль/л, глюкоза перфузата – 9,6 ммоль/л, разница между рО₂ между притоком и оттоком – 269 мм рт. ст. (рО₂ перфузата притока и оттока – 448 и 179 мм рт. ст. соответственно). Следует отметить, что полученные данные не влияли на дальнейшую тактику и собирались с целью последующего ретроспективного анализа.

На этапе NMP, несмотря на снижение уровня лактата перфузата, достигшего минимума на 180-й минуте (2,1 мкмоль/л), отмечался последующий его рост, в результате чего через 4 часа перфузии уровень составил 4,4 мкмоль/л. Кроме того, несмотря на постоянную инфузию и периодические болюсы инсулина, сохранялся высокий уровень глюкозы перфузата, что говорит о нарушении ее метаболизма в аллографте и нарушении ответа на гормоны, что само по себе является критерием жизнеспособности [41, 42]. Продукция желчи, достигнув пика уже на 30-й минуте перфузии (4 мл), в дальнейшем снижалась и не достигла требуемых значений. Остальные

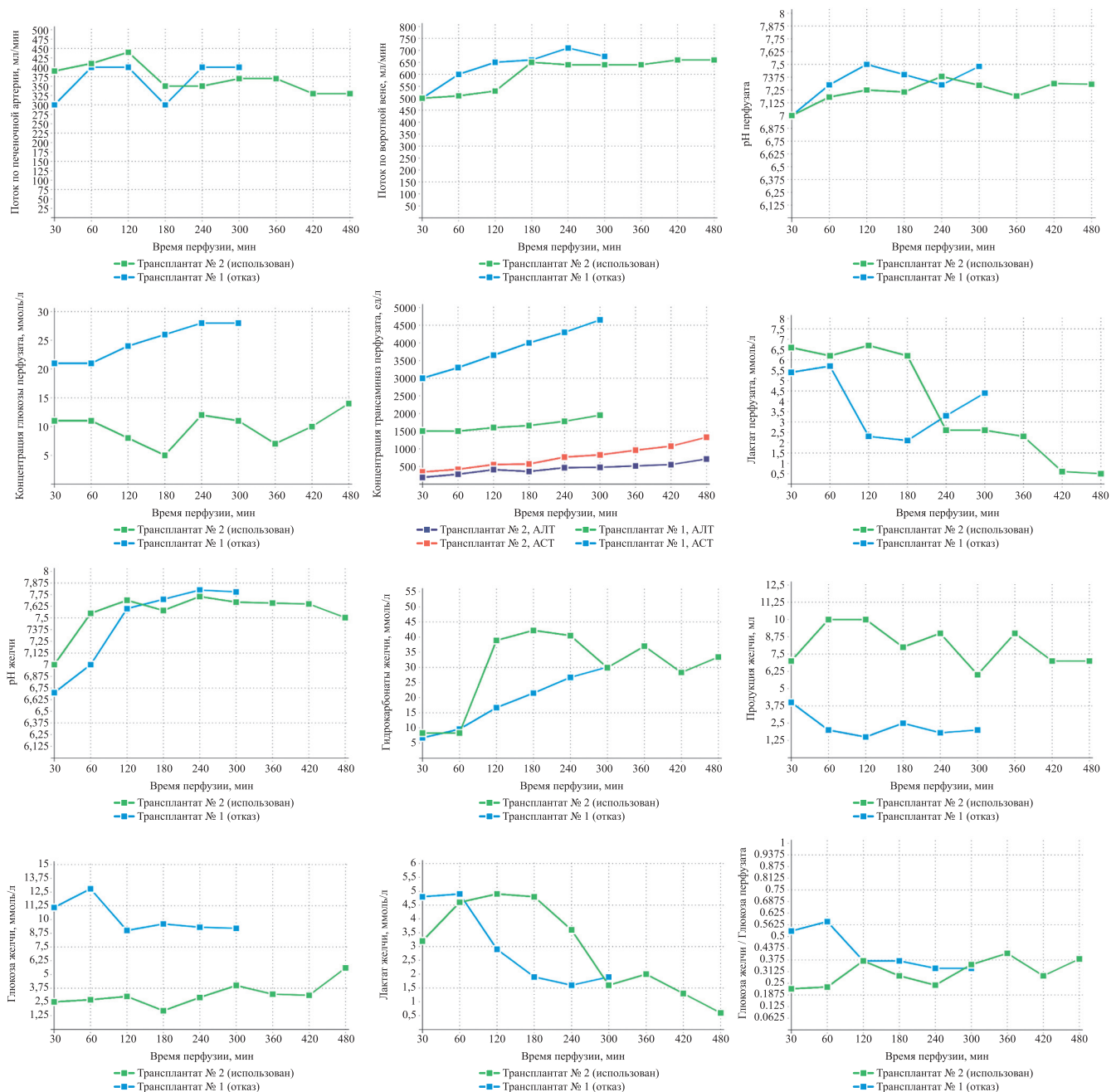


Рис. 4. Параметры перфузии трансплантатов печени в случае № 1 (отказ) и случае № 2 (трансплантирован)

Fig. 4. Perfusion parameters of liver allografts in Case № 1 (non-viable) and Case № 2 (transplanted)

параметры жизнеспособности гепатоцеллюлярного звена оставались в пределах нормальных значений. Вне критериев обращал на себя внимание высокий уровень цитолиза (макс. АСТ 4650 ЕД/мл, АЛТ 1950 ЕД/мл), который рядом групп использовался как один из критериев жизнеспособности [43]. Параметры жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена находились в нормальных пределах. Вес органа после окончания перфузии практически не изменился и составил 3067 г. Так на основании принятых в НМИЦ ТИО критериев жизнеспособности от использования органа было решено отказаться.

Время D-NORE составило 120 минут, время NMP – 300 минут. Общий срок машинной перфузии составил 420 минут, а общий срок консервации органа составил 844 минуты.

Случай № 2. В ходе сеанса D-NORE отмечался умеренный цитолиз на 30-й минуте (АЛТ 645 ЕД/л, АСТ 890 ЕД/л) и на 60-й минуте (АЛТ 799 ЕД/л, АСТ 1095 ЕД/л). Лактат перфузата на 60-й минуте составил 2,3 ммоль/л, глюкоза перфузата – 8,2 ммоль/л, разница между pO_2 между притоком и оттоком – 207 мм рт. ст. (pO_2 перфузата притока и оттока – 452 и 245 мм рт. ст. соответственно).

На этапе NMP по сравнению с 1-м случаем отмечалось более медленное восстановление pH, которое, тем не менее, не требовало болюсов гидрокарбоната натрия. Отмечался метаболизм глюкозы, заключающийся в ее снижении после эпизода гипергликемии и поддержании уровня на околофизиологическом уровне (8–12 ммоль/л). Уровень лактата оставался относительно повышенным, однако на 4-м часе перфузии резко упал и достиг значения 2,6 ммоль/л. Согласно протоколу, в связи с положительной динамикой клиренса лактата было принято решение о продолжении наблюдения в течение последующих 2 часов. На 6-м часе перфузии уровень лактата составил 2,3 ммоль/л, а на 8-м – 0,5 ммоль/л, что соответствует критериям жизнеспособности. Обращал на себя внимание низкий уровень цитолиза. Остальные гепатоцеллюлярные критерии и холангиоцеллюлярные критерии жизнеспособности соответствовали норме. Вес аллогraftа после перфузии составил 2000 г, что практически идентично весу трансплантата до перфузии. Таким образом, аллогraft был признан жизнеспособным. Время D-NOPE составило

124 минуты, время NMP – 480 минут. Общий срок машинной перфузии составил 604 минуты.

Трансплантация печени

В случае № 2 время операции составило 290 минут. Время вторичной тепловой ишемии составило 20 минут, время билиарной ишемии – 40 минут. Общее время консервации органа составило 884 минуты. После венозной реперфузии трансплантата не было отмечено развития постреперфузионного синдрома [44], более того – не было отмечено какой-либо гемодинамической реакции на пуск венозного кровотока. Кровопотеря составила 200 мл, общая гемотрансфузия – 1 доза эритроцитарной массы.

Послеоперационный период

Схематическое изображение лабораторной динамики в послеоперационном периоде представлено на рис. 5.

Пиковый уровень АСТ составил 922,5 ед/мл, АЛТ – 613 ед/мл, наблюдался на 1-е послеоперационные сутки. Пиковый уровень МНО (1,68) и уровень общего билирубина (63,3) также пришелся на

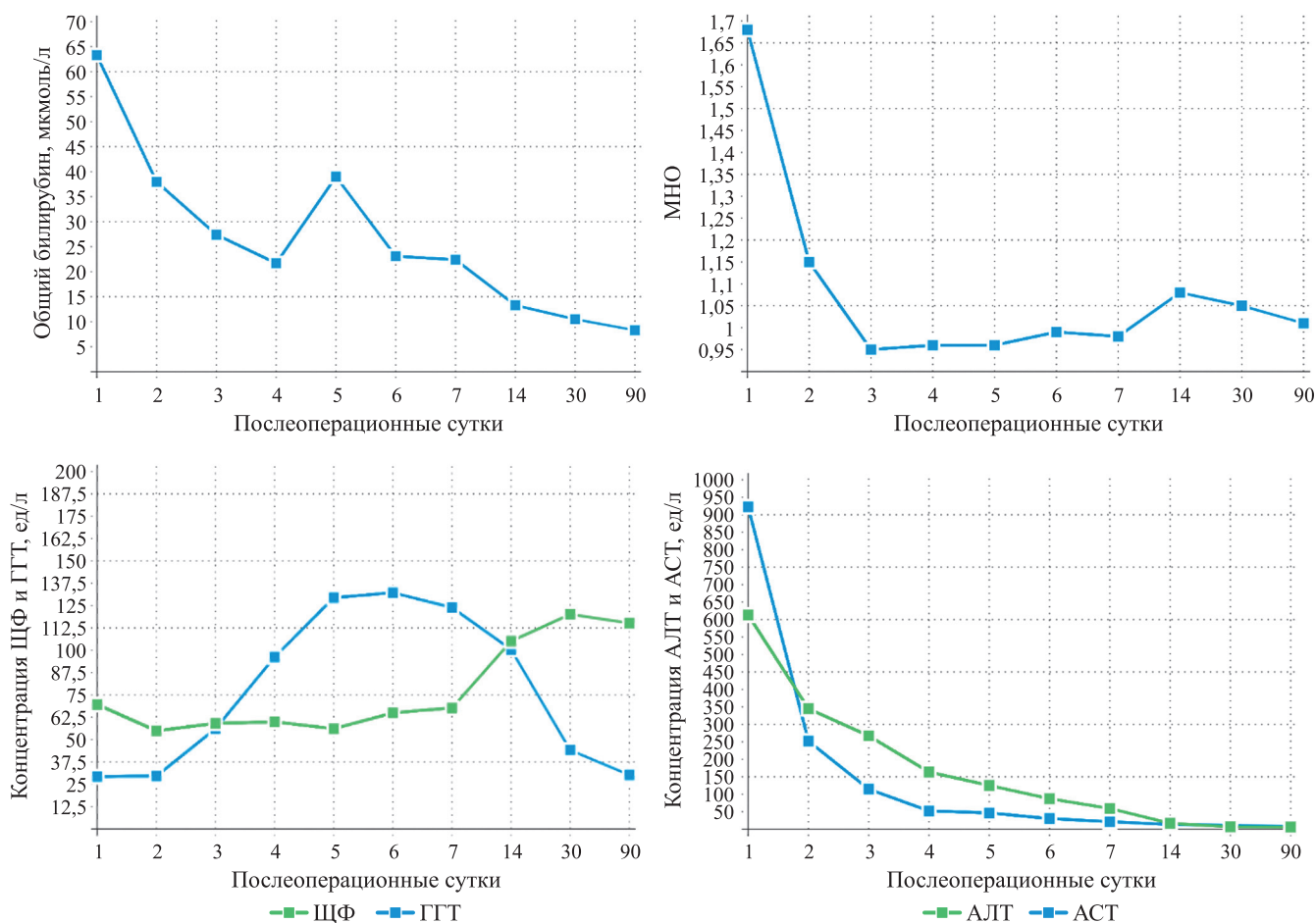


Рис. 5. Лабораторная динамика послеоперационного периода у реципиента печени в случае № 2

Fig. 5. Laboratory dynamics during the postoperative period in the liver recipient (Case No. 2)

1-е послеоперационные сутки с последующей положительной динамикой. Было отмечено развитие острого повреждения почек на 2-е–3-и послеоперационные сутки (пиковый креатинин 400 мкмоль/л, мочевины – 29,2 мкмоль/л), потребовавшее проведения заместительной почечной терапии методом гемодиализа (2 сеанса), после чего явления ОПП полностью регрессировали. Общий срок госпитализации составил 14 суток. В ходе госпитализации в связи с нарастанием респираторно-значимого гидроторакса проводились пункция и дренирование плевральной полости справа (1-е сутки) и слева (2-е сутки). После подбора диуретической терапии гидроторакс регрессировал. Период наблюдения на момент написания статьи составил 3 месяца. Пациент жив; не был повторно госпитализирован за срок наблюдения и на данный момент не нуждается в повторной госпитализации, лабораторно-инструментальные показатели в норме. Следует отметить невыраженное ИРКП, отсутствие развития РДТП, ПНФТ, а также сосудистых и всех видов билиарных осложнений.

Патоморфологическое исследование аллографта печени

Во всех случаях в обязательном порядке проводилось микроскопическое (с использованием световой микроскопии) исследование биоптата аллографта на этапе до начала перфузии, после окончания нормотермической машинной перфузии и перед ушиванием послеоперационной раны реципиента. Биопсия проводилась инцизионным методом с края двух долей печени, помещалась в забуференный 10% раствор формалина и передавалась для патоморфологического исследования.

Предперфузионная биопсия (рис. 6, а) в случае № 1 продемонстрировала, как было ранее отмечено, макровезикулярный стеатоз 65–70% и фиброз печени (F1 по шкале METAVIR), а также диффузно-очаговую умеренную зернистую белковую дистрофию гепатоцитов. *Постперфузионная биопсия* (рис. 6, б) характеризовалась тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением с диффузно-очаговыми некрозами гепатоцитов внутри паренхимы, в первой и третьей зоне ацинусов с кровоизлияниями.

В случае № 2 предперфузионная биопсия (рис. 7, а) продемонстрировала диффузно-очаговую крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов 5–10%, диффузно-очаговую умеренную зернистую белковую дистрофию гепатоцитов, фиброз печени F1–F2 по METAVIR. Постперфузионная биопсия (рис. 7, б) показала умеренные ишемически-реперфузионные повреждения печени. Картина постреперфузионной биопсии также соответствовала умеренному ишемически-реперфузионному повреждению с субкапсулярными некрозами гепатоцитов, вероятнее всего, компрессионного характера (рис. 7, в).

ОБСУЖДЕНИЕ

Машинная перфузия уверенно становится новым «золотым стандартом» консервации аллографтов печени от доноров с расширенными критериями. Тем не менее изолированное применение основных методов машинной перфузии печени – гипотермической оксигенированной (НОРЕ) и нормотермической машинной перфузии (NMP), несмотря на положительные стороны каждого метода, обладает рядом ограничений [13–16]. Так, например, возможности оценки жизнеспособности во время НОРЕ лимитированы определением единственного валидированного показателя – концентрации флавин-моноклеотида

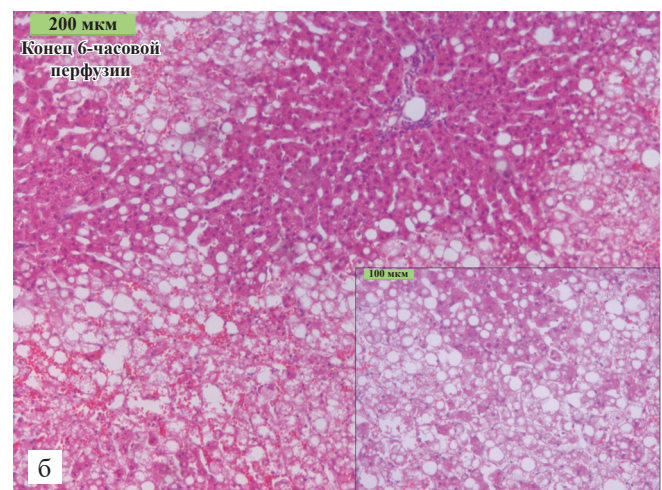
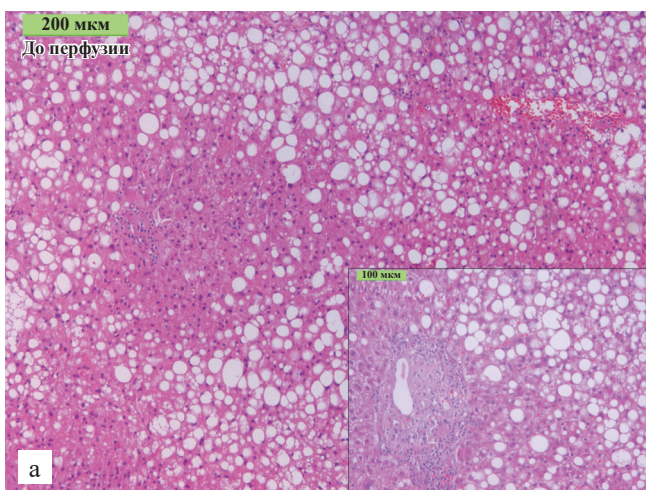


Рис. 6. Микрофотография биоптата аллографта печени в случае № 1: а – до проведения машинной перфузии; б – после машинной перфузии

Fig. 6. Microphotographs of liver allograft biopsy in Case № 1: а – before machine perfusion; б – after perfusion

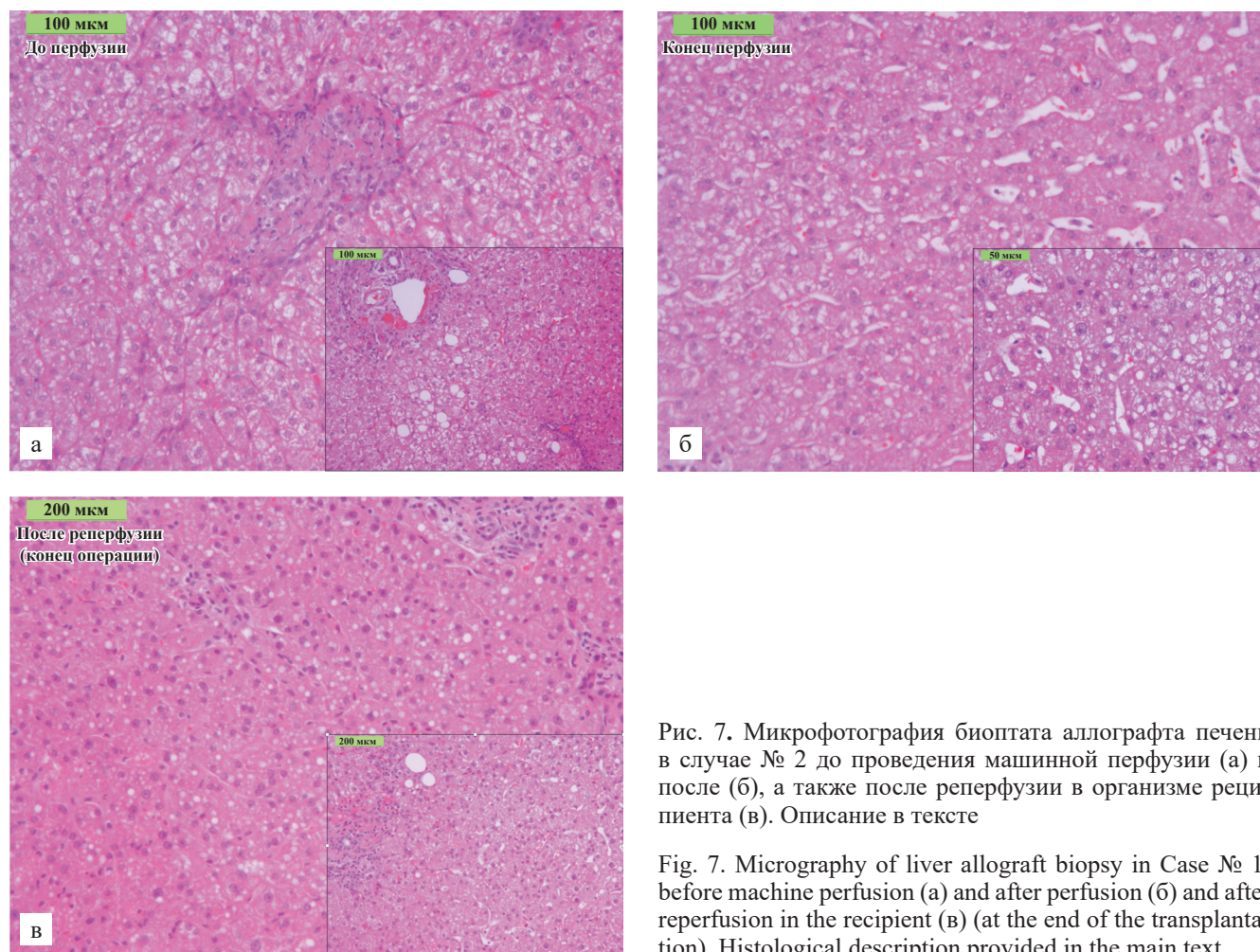


Рис. 7. Микрофотография биоптата аллогraftа печени в случае № 2 до проведения машинной перфузии (а) и после (б), а также после реперфузии в организме реципиента (в). Описание в тексте

Fig. 7. Micrograph of liver allograft biopsy in Case № 1: before machine perfusion (a) and after perfusion (б) and after reperfusion in the recipient (в) (at the end of the transplantation). Histological description provided in the main text

в перфузате [17]. Сама методика ввиду своей специфичности и необходимости использования специализированного оборудования недоступна большинству центров, что в известной степени ограничивает ее широкое внедрение. Несмотря на большой потенциал всесторонней оценки жизнеспособности в ходе NMP, процедура сама по себе не позволяет избежать ИРКП из-за нормотермической реперфузии, хотя и более мягкой за счет *ex vivo* условий [18–20].

Комбинированная перфузия – потенциально новое направление развития машинной перфузии аллогraftов печени, позволяющее сочетать в себе положительные стороны нескольких методик [11, 18, 23]. Так, van Leeuwen et al. в ходе комбинированной перфузии 54 аллогraftов от доноров высокого риска (средний DRI 2,84, IQR 2,52–3,11) сообщают об успешной трансплантации 63% органов с однолетней выживаемостью трансплантатов и реципиентов 94% и 100% соответственно; при этом не было зафиксировано ни одного случая ПНФТ, неанастомотические стриктуры развились у 1 пациента (3%). Две ретрансплантации были выполнены из-за хронического отторжения (3%) и венозной обструкции (3%) [11].

Резкая смена температуры аллогraftа с гипотермического (около 4 °С) на нормотермический режим (37 °С) вызывает так называемое rewarming injury, или тепловое повреждение, что вносит дополнительный вклад в повреждение аллогraftа [18, 21, 22]. Методика управляемого кислородного согревания (controlled oxygenated rewarming, COR) активно внедряется в практику комбинированных протоколов и доказала свою эффективность при изолированном применении в варианте моно-протокола [21]. D. Noyer сообщает о снижении пикового уровня АСТ (суррогатный маркер повреждения аллогraftа) на 50% (AST 563,5 в группе COR vs 1204 ед/л в группе СФХК, $p = 0,023$) [22]. Тем не менее точные данные касательно эффективности COR в составе комбинированных протоколов отсутствуют, в связи с чем в представленных наблюдениях комбинированный протокол состоял только из «классических» этапов НОРЕ и NMP.

В настоящее время отсутствует общепринятый и валидированный алгоритм выбора оптимального метода перфузии (изолированная или комбинированная, варианты комбинаций) для каждого конкретного органа [31]. Эта проблема представляется нам крайне

актуальной, так как использование «продвинутых» методов динамической консервации, включающих нормотермическую перфузию, для всех органов, которые соответствуют хотя бы одному критерию расширенного донорства, избыточно и экономически нецелесообразно. С другой стороны, применение гипотермической оксигенированной перфузии в отношении аллографтов высокого риска (сочетание нескольких факторов риска) может сопровождаться закономерным ростом числа осложнений. В НИИЦ ТИО метод выполнения перфузионной консервации выбирается исходя из анализа факторов донора и реципиента индивидуально для каждого случая. Накопление опыта проведения перфузии и межцентровое взаимодействие позволят решить проблему выбора перфузионной стратегии в будущем.

Оценка жизнеспособности трансплантатов печени является крайне актуальной темой современных исследований. За основу нами был выбран один из наиболее известных протоколов оценки жизнеспособности, показавший свою эффективность в ходе крупного исследования VITTAL [12, 20]. Следует отметить, что, с одной стороны, излишне строгие критерии ведут к снижению эффективности метода в селекции потенциально жизнеспособных трансплантатов, а с другой – излишняя либерализация ведет к повышению числа осложнений [35, 36]. Panconesi et al. в своей работе продемонстрировали, что при использовании критерия оценки лактата на 6-м часе NMP из 213 аллографтов лишь 13 (6,1%) были признаны нежизнеспособными, в то же самое время этот показатель был бы выше при использовании критериев Groningen (14,6%) и Brisbane (11,2%). Авторы подчеркивают сопоставимые результаты использования так называемых lactate-high аллографтов [51]. В то же время, как было ранее упомянуто в работе Mergental et al., отсутствие обязательных критериев оценки качественного состава желчи привело к развитию ишемической холангиопатии у 4 реципиентов [12, 20]. Ретроспективно было показано, что в трех случаях неанастомотические стриктуры развились у реципиентов асистолических доноров, при этом желчь характеризовалась низким pH (менее 7,65) и низким уровнем гидрокарбонатов (менее 25 ммоль/л) [12]. Мы модифицировали основные критерии VITTAL с учетом анализа имеющейся литературы и включением в них обязательной оценки жизнеспособности билиарного дерева. Следует отметить, что на данный момент отсутствуют общепринятые критерии селекции аллографтов на основании их жизнеспособности.

Нами описана перфузия двух органов, от которых отказались все трансплантационные центры из-за высокой «маргинальности» трансплантата. Несмотря на то что при *ex vivo* тестировании жизнеспособнос-

ти аллографтов печени в первом случае было решено отказаться от органа, в случае № 2 донорская печень достигла принятых нами критериев и была успешно трансплантирована реципиенту. Это подчеркивает субъективный характер оценки донорской печени в организме донора и на основании основных клинических данных. Послеоперационный период реципиента протекал гладко, несмотря на развитие острого повреждения почек, которое в некоторой степени может быть связано с исходно скомпрометированным их состоянием на фоне приема больших доз диуретиков. Тем не менее ОПП разрешилось после нескольких сеансов ЗПТ, а срок госпитализации составил 14 дней, что соответствует средним показателям в нашем центре.

По имеющейся на момент написания статьи информации, описанные нами случаи комбинированной перфузии, в особенности нормотермического этапа, являются первыми в отечественной клинической практике. Таким образом, нами была показана высокая эффективность, безопасность и воспроизводимость метода комбинированной перфузии при использовании трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Apr; 35 (2): 100585. doi: 10.1016/j.trre.2020.100585. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33071161.
2. Langone AJ, Helderman JH. Disparity between solid-organ supply and demand. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14; 349 (7): 704–706. doi: 10.1056/NEJMe038117. PMID: 12917309.
3. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Schnellinger EM, Gauntt K et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2024 Feb; 24 (2S1): S176–S265. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.014. PMID: 38431359.
4. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020 Oct; 82S: 30–35. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.024. Epub 2020 May 15. PMID: 32422385.
5. Moein M, Bahreini A, Razavi A, Badie S, Coyle S, Abedini M et al. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States. *J Surg Res*. 2025 Feb; 306: 561–569. doi: 10.1016/j.jss.2024.12.055. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39892300.
6. Zhang T, Dunson J, Kanwal F, Galvan NTN, Vierling JM, O'Mahony C et al. Trends in Outcomes for Marginal Al-

- lografts in Liver Transplant. *JAMA Surg.* 2020 Aug 5; 155 (10): 926–32. doi: 10.1001/jamasurg.2020.2484. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Surg.* 2020 Oct 1; 155 (10): 1002. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4315. PMID: 32777009; PMCID: PMC7407315.
7. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation.* 1992 May; 53 (5): 957–978. doi: 10.1097/00007890-199205000-00001. PMID: 1585489.
8. Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminzadeh E, Nikdad M et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int.* 2021 May; 34 (5): 778–800. doi: 10.1111/tri.13861. Epub 2021 May 1. PMID: 33728724.
9. De Graaf EL, Kench J, Dilworth P, Shackel NA, Strasser SI, Joseph D et al. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar; 27 (3): 540–546. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06844.x. PMID: 21777274.
10. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, Powell JJ, Gimson AE, van der Meulen JH; UK Liver Transplant Audit. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open.* 2013 Sep 3; 3 (9): e003287. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003287. PMID: 24002984; PMCID: PMC3773642.
11. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggewirth IMA et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 2022 Jun; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35286759; PMCID: PMC9325426.
12. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boteon YL, Barton D et al. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes. *Liver Transpl.* 2024 Jan 1; 30 (1): 30–45. doi: 10.1097/LVT.0000000000000270. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38109282.
13. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015 Nov; 262 (5): 764–770; discussion 770–771. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473. PMID: 26583664.
14. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation – A Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15; 384 (15): 1391–1401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626248.
15. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018 May; 557 (7703): 50–56. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29670285.
16. Markmann JF, Vagefi PA, MacConmara MP. Normothermic Machine Perfusion Increases Donor Liver Use. *JAMA Surg.* 2022 Aug 1; 157 (8): 742–743. doi: 10.1001/jamasurg.2022.1424. PMID: 35507357.
17. Eden J, Thorne AM, Bodewes SB, Patrono D, Roggio D, Breuer E et al. Assessment of liver graft quality during hypothermic oxygenated perfusion: The first international validation study. *J Hepatol.* 2025 Mar; 82 (3): 523–534. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.030. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39251091; PMCID: PMC11830552.
18. Van Leeuwen OB, Lantinga VA, Lascaridis B, Thorne AM, Bodewes SB, Nijsten MW et al. ‘Back-to-base’ combined hypothermic and normothermic machine perfusion of human donor livers. *Nat Protoc.* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41596-024-01130-8>.
19. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation.* 2017 May; 101 (5): 1084–1098. doi: 10.1097/TP.0000000000001661. PMID: 28437389; PMCID: PMC5642347.
20. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera MTPR, Boteon YL, Attard J et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 2020 Jun 16; 11 (1): 2939. doi: 10.1038/s41467-020-16251-3. PMID: 32546694; PMCID: PMC7298000.
21. Minor T, von Horn C, Zlatev H, Saner F, Grawe M, Lüer B et al. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2022 Dec; 15 (12): 2918–2927. doi: 10.1111/cts.13409. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251938; PMCID: PMC9747115.
22. Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rauert U et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation.* 2016 Jan; 100 (1): 147–152. doi: 10.1097/TP.0000000000000915. PMID: 26479280.
23. Liu Q, Del Prete L, Ali K, Grady P, Bilancini M, Etterling J et al. Sequential hypothermic and normothermic perfusion preservation and transplantation of expanded criteria donor livers. *Surgery.* 2023 Mar; 173 (3): 846–854. doi: 10.1016/j.surg.2022.07.035. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36302699.
24. De Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019 Apr; 19 (4): 1202–1211. doi: 10.1111/ajt.15228. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30588774; PMCID: PMC6590255.

25. Oosterlee A, Rahmel A. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2008. 2011.
26. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr; 6 (4): 783–790. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x. Erratum in: *Am J Transplant.* 2018 Dec; 18 (12): 3085. doi: 10.1111/ajt.15155. PMID: 16539636.
27. Martínez JA, Pacheco S, Bachler JP, Jarufe N, Briceño E, Guerra JF et al. Accuracy of the BAR score in the prediction of survival after liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2019 Mar-Apr; 18 (2): 386–392. doi: 10.1016/j.aoh.2019.01.002. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31036493.
28. Погребниченко ИВ. Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014; 143. Pogrebniichenko IV. Effektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorgannogo donora dlya transplantatsii: dis. ... kand. med. nauk. М., 2014; 143.
29. Koch DT, Tamai M, Schirren M, Drefs M, Jacobi S, Lange CM et al. Mono-HOPE Versus Dual-HOPE in Liver Transplantation: A Propensity Score-Matched Evaluation of Early Graft Outcome. *Transpl Int.* 2025 Feb 5; 38: 13891. doi: 10.3389/ti.2025.13891. PMID: 39974599; PMCID: PMC11835512.
30. De Vries Y, Brüggewirth IMA, Karangwa SA, von Meijenfeldt FA, van Leeuwen OB, Burlage LC et al. Dual Versus Single Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Porcine Livers: Impact on Hepatobiliary and Endothelial Cell Injury. *Transplant Direct.* 2021 Aug 5; 7 (9): e741. doi: 10.1097/TXD.0000000000001184. PMID: 34386578; PMCID: PMC8354629.
31. Sousa Da Silva RX, Weber A, Dutkowski P, Clavien PA. Machine perfusion in liver transplantation. *Hepatology.* 2022 Nov; 76 (5): 1531–1549. doi: 10.1002/hep.32546. Epub 2022 May 17. PMID: 35488496.
32. Schlegel A, Muller X, Mueller M, Stepanova A, Kron P, de Rougemont O et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation. *EBioMedicine.* 2020 Oct; 60: 103014. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979838; PMCID: PMC7519249.
33. Eden J, Breuer E, Birrer D, Müller M, Pfister M, Mayr H et al. Screening for mitochondrial function before use-routine liver assessment during hypothermic oxygenated perfusion impacts liver utilization. *EBioMedicine.* 2023 Dec; 98: 104857. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104857. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37918219; PMCID: PMC10641151.
34. Patrono D, Catalano G, Rizza G, Lavorato N, Berchialla P, Gambella A et al. Perfusate Analysis During Dual Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts: Correlations With Donor Factors and Early Outcomes. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (9): 1929–1942. doi: 10.1097/TP.0000000000003398. PMID: 32769628.
35. Groen PC, van Leeuwen OB, de Jonge J, Porte RJ. Viability assessment of the liver during *ex situ* machine perfusion prior to transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024 Aug 1; 29 (4): 239–247. doi: 10.1097/MOT.0000000000001152. Epub 2024 May 17. PMID: 38764406; PMCID: PMC11224566.
36. Jeddou H, Tzedakis S, Chaouch MA, Sulpice L, Samson M, Boudjema K. Viability Assessment During Normothermic Machine Liver Perfusion: A Literature Review. *Liver Int.* 2025 Feb; 45 (2): e16244. doi: 10.1111/liv.16244. PMID: 39821671; PMCID: PMC11740183.
37. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During *Ex Situ* Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation.* 2019 Jul; 103 (7): 1405–1413. doi: 10.1097/TP.0000000000002500. PMID: 30395120; PMCID: PMC6613725.
38. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug; 16 (8): 943–949. doi: 10.1002/lt.22091. PMID: 20677285.
39. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120 (4): c179–c184. doi: 10.1159/000339789. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22890468.
40. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, Foxton MR, Auzinger G, Rela M et al. Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *Am J Transplant.* 2017 May; 17 (5): 1255–1266. doi: 10.1111/ajt.14230. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28199762.
41. Eshmunov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefiti M, Schuler MJ, Hagedorn C et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol.* 2020 Feb; 38 (2): 189–198. doi: 10.1038/s41587-019-0374-x. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932726; PMCID: PMC7008032.
42. Schurink IJ, Willemse J, Verstegen MMA, van der Laan LJW, de Jonge J. Long-Term Perfusion of the Liver Outside the Body: Warming Up for *Ex vivo* Therapies? *Hepatology.* 2020 Oct; 72 (4): 1485–1487. doi: 10.1002/hep.31474. PMID: 33464565; PMCID: PMC7702161.
43. Olumba FC, Zhou F, Park Y, Chapman WC; RESTORE Investigators Group. Normothermic Machine Perfusion for Declined Livers: A Strategy to Rescue Marginal Livers for Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2023 Apr 1; 236 (4): 614–625. doi: 10.1097/XCS.0000000000000555. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36728302.
44. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28; 22 (4): 1551–1569. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551. PMID: 26819522; PMCID: PMC4721988.
45. Parente A, Tirota F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM, Dutkowski P, Schlegel A. Machine perfusion techniques for liver transplantation – A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J He-*

- patol.* 2023 Nov; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37302578.
46. Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Mahendran B, Pandanaboyana S, Wilson C. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Sep 12; 9 (9): CD014685. doi: 10.1002/14651858.CD014685.pub2. PMID: 37698189; PMCID: PMC10496129.
 47. Banker A, Bhatt N, Rao PS, Agrawal P, Shah M, Nayak M, Mohanka R. A Review of Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2023 Mar-Apr; 13 (2): 335–349. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.001. Epub 2022 Aug 10. PMID: 36950485; PMCID: PMC10025749.
 48. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl.* 2018 Dec; 24 (12): 1699–1715. doi: 10.1002/lt.25315. PMID: 30058119; PMCID: PMC6588092.
 49. Chen Z, Hong X, Huang S, Wang T, Ma Y, Guo Y et al. Continuous Normothermic Machine Perfusion for Renovation of Extended Criteria Donor Livers Without Recooling in Liver Transplantation: A Pilot Experience. *Front Surg.* 2021 May 24; 8: 638090. doi: 10.3389/fsurg.2021.638090. PMID: 34109206; PMCID: PMC8180843.
 50. Chen Z, Wang T, Chen C, Zhao Q, Ma Y, Guo Y et al. Transplantation of Extended Criteria Donor Livers Following Continuous Normothermic Machine Perfusion Without Recooling. *Transplantation.* 2022 Jun 1; 106 (6): 1193–1200. doi: 10.1097/TP.0000000000003945. Epub 2022 Sep 7. PMID: 34495016; PMCID: PMC9128617.
 51. Panconesi R, Shanmugarajah K, Satish S, Zhang M, Wehrle C, Jiao C et al. Rethinking Lactate's Role as a Post-Transplant Outcome Predictor During Normothermic Machine Perfusion: Science or Speculation? *Am J Transplant.* 2025 Jan; 25 (1 Suppl 1): S126.
 52. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After *Ex Situ* Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg.* 2019 Nov; 270 (5): 906–914. doi: 10.1097/SLA.0000000000003540. PMID: 31633615.

Статья поступила в редакцию 9.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 9.04.2025

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ПАЦИЕНТАМ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК: ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА, БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В.С. Дайнеко^{1, 3}, Д.Д. Федотова², А.Н. Ананьев^{1, 2}, И.В. Ульянкина^{1, 2}, И.В. Логинов¹, Д.В. Фитро¹, А.А. Кутенков^{1, 2}, Д.О. Кузьмин^{1, 2}, М.Е. Малышев¹, В.Н. Кравчук³, О.Н. Резник^{1, 2}, Д.В. Кандыба^{1, 3}, С.Ф. Багненко², В.А. Мануковский^{1, 3}

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Лечение и трансплантация почки пациентам с аутосомно-доминантным поликистозом почек (АДПП) ассоциированы с дополнительными рисками, обусловленными инфицированием кист поликистозно-измененных почек (ПКП). На сегодняшний день нет единых подходов к вопросам хирургического лечения и подготовки к трансплантации данной категории пациентов. **Цель:** проанализировать пятнадцатилетний опыт работы трансплантационного центра с реципиентами, у которых терминальная стадия хронической болезни почек (тХБП) обусловлена АДПП. **Материалы и методы.** Проведены ретроспективный и проспективный анализы этапного хирургического лечения 132 пациентов с АДПП в период с 2008-го по 2023 год. На первом этапе проанализированы результаты выполнения 155 нефрэктомий ПКП лапароскопическим и открытым доступами. Вторым этапом изучены результаты трансплантации почки 63 реципиентам с АДПП с сохраненными или удаленными нативными почками. В качестве группы сравнения проанализированы результаты трансплантации почки 129 пациентам с тХБП другой этиологии за период с 2013-го по 2023 г. **Результаты.** Выявлены значимые преимущества лапароскопического доступа для выполнения нефрэктомии ПКП, проявляющиеся в снижении длительности пребывания пациента в реанимации и в стационаре, снижении частоты осложнений (47,8% для лапаротомного и люмботомического доступа, 12,8% в случаях лапароскопического доступа). Отмечено повышение частоты инфекционных осложнений (до 26,9%) после трансплантации почки у пациентов с сохраненными ПКП за счет инфицирования кист и присутствия у таких пациентов резистентной к стандартным схемам антибиотикопрофилактики инфекции. Десятилетняя выживаемость трансплантатов в группе с сохраненными ПКП составила 46,2%, для группы с удаленными ПКП и группы сравнения этот показатель составил соответственно 73,1 и 74,1%. **Выводы.** Внедрение в клиническую практику лапароскопической хирургии ПКП позволяет значимо снизить частоту хирургических осложнений и расширить показания к нефрэктомии ПКП. Среди пациентов с АДПП, которым выполнена нефрэктомия ПКП, отмечается более благоприятное течение посттрансплантационного периода, и результаты трансплантации почки таким реципиентам не отличаются от таковых в группе больных с тХБП другой этиологии.

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек, трансплантация почки, поликистозно-измененные почки, лапароскопический доступ, нефрэктомия.

Для корреспонденции: Дайнеко Василий Сергеевич. Адрес: 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Тел. (911) 027-48-44. E-mail: vsdaineiko@yandex.ru

Corresponding author: Vasily Daineiko. Address: 3, Budapestkaya str., St.-Petersburg, 192242, Russian Federation. Phone: (911) 027-48-44. E-mail: vsdaineiko@yandex.ru

KIDNEY TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: SURGICAL TACTICS, IMMEDIATE AND LONG-TERM OUTCOMES

V.S. Daineko^{1, 3}, D.D. Fedotova², A.N. Ananiev^{1, 2}, I.V. Uliankina^{1, 2}, I.V. Loginov¹, D.V. Fitro¹, A.A. Kutenkov^{1, 2}, D.O. Kuzmin^{1, 2}, M.E. Malyshev¹, V.N. Kravchuk³, O.N. Reznik^{1, 2}, D.V. Kandyba^{1, 3}, S.F. Bagnenko², V.A. Manukovsky^{1, 3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Introduction. Treatment and kidney transplantation (KT) for patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) are associated with increased risks, particularly due to the potential for infection of polycystic kidney (PK) cysts. Currently, no standardized guidelines exist for the surgical management and pre-transplant preparation of these patients. **Objective:** to analyze the 15-year experience at a transplant center managing KT recipients with end-stage chronic kidney disease (eCKD) due to ADPKD. **Materials and methods.** A retrospective and prospective analysis was conducted on 132 ADPKD patients who underwent staged surgical treatment between 2008 and 2023. In the first stage, outcomes of 155 PK nephrectomies performed via laparoscopic and open approaches were evaluated. In the second stage, KT outcomes were assessed in 63 ADPKD recipients, comparing those with preserved native kidneys to those who had undergone nephrectomy. Additionally, as a control group, KT outcomes in 129 patients with eCKD of other etiologies from 2013 to 2023 were analyzed. **Results.** The study revealed significant advantages of laparoscopic access for PK nephrectomy, including a shorter length of stay in both intensive care and the hospital, as well as a lower complication rate (47.8% for laparotomy and lumbotomy approaches, and 12.8% for laparoscopic access). However, patients who underwent KT with preserved PK exhibited a higher incidence of infectious complications (26.9%), primarily due to cyst infections and resistance to standard antibiotic prophylaxis. Long-term graft survival was notably lower in this group, with a ten-year survival rate of 46.2%, compared to 73.1% in patients who had undergone nephrectomy and 74.1% in the comparison group. **Conclusion.** The integration of laparoscopic surgery for polycystic kidney disease into clinical practice has the potential to significantly reduce surgical complications and broaden the indications for PK nephrectomy. Among ADPKD patients who underwent nephrectomy, the post-transplant period was more favorable, with outcomes comparable to those of KT recipients with eCKD of other etiologies.

Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease, kidney transplantation, polycystic kidneys, laparoscopic access, nephrectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП) – прогрессирующее заболевание, которое характеризуется множественными двусторонними кистами паренхимы почек, приводящими к потере функции почек и в конечном итоге к необходимости проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1–3]. К возрасту 60 лет терминальная стадия хронической болезни почек (тХБП) развивается у большинства пациентов с АДПП [4]. К данной категории относятся 10–15% больных, получающих ЗПТ методом перитонеального диализа [2, 5].

Удаление поликистозно-измененных почек (ПКП) показано 20% пациентов в связи с клиническими проявлениями и осложнениями. Учитывая большие размеры ПКП, во многих центрах нефрэктомия выполняется лапаротомным или люмботомическим доступом. Такие оперативные вмешательства сопряжены с высокой частотой осложнений (до 38%) и смертностью (до 3%) [1, 6].

Инфицирование кист – тяжелое осложнение поликистозной болезни почек, которое становится причиной 11% госпитализаций данной категории пациентов. В течение жизни признаки инфицирования проявляются у 30–50% пациентов с АДПП. Как минимум один эпизод симптоматически проявляющейся инфекции в течение жизни отмечают более 50% больных [7–9].

Лапароскопическая нефрэктомия (ЛН) ПКП впервые выполнена в 1996 году. В настоящее время лапароскопический доступ применяется во многих центрах и ассоциирован с целым рядом преимуществ мини-инвазивной хирургии [2, 10].

Ранее нами была показана инфицированность 80% ПКП. Бессимптомное течение АДПП не гарантирует отсутствия инфицированных кист небольшого диаметра [11]. Возможности стандартных методов визуализации (спиральная компьютерная томография, ультразвуковое исследование) ограничены. Инфекция кист ПКП ухудшает прогноз бу-

дущей трансплантации. Наличие несанированного очага инфекции на фоне применения современных схем иммуносупрессивной терапии может привести к развитию системной воспалительной реакции и сепсиса. Удаление ПКП с целью санации очага на фоне активной инфекции ассоциировано с высоким риском осложнений и летальностью [11–12].

На сегодняшний день сохраняются различные подходы к необходимости предтрансплантационной нефрэктомии [13–19]. В нашем центре используется ранее разработанный алгоритм диагностики и хирургической подготовки к трансплантации почки пациентов с АДПП (рис. 1), учитывающий клиническое течение и результаты обследования пациента [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах анализа этапного хирургического лечения 132 пациентов с поликистозом почек в период с 2008-го по 2023 год. Обобщен и проанализирован 15-летний опыт работы центра с данной категорией больных. Хирургическая подготовка к трансплантации с 2013 года осуществлялась в соответствии с ранее разработанным алгоритмом, основанным на оценке клинической картины и максимального размера ПКП (рис. 1).

В качестве группы сравнения проанализированы результаты трансплантации почки 129 пациентам с тХПН другой этиологии за период с 2013-го по 2023 г. Учитывая высокий риск специфических осложне-



Рис. 1. Алгоритм включения в лист ожидания трансплантации почки пациента с АДПП [21]

Fig. 1. Algorithm for inclusion in the kidney transplant waiting list for an ADPKD patient [21]

ний, в исследование не были включены пациенты с сахарным диабетом, повторными трансплантациями и редкими генетическими заболеваниями.

С 2008-го по 2023 год с целью подготовки к трансплантации и по клиническим показаниям выполнено 155 операций нефрэктомии ПКП 106 пациентам с АДПП. Из них 46 оперативных вмешательств 39 больным выполнено с использованием люмботомического (монологатеральная нефрэктомия) или лапаротомного (билатеральная нефрэктомия) доступа, 67 пациентов прооперированы лапароскопически (109 операций). Во всех случаях лапароскопического доступа выполнялась монологатеральная нефрэктомия ПКП. Учитывая очевидные преимущества лапароскопического доступа, лапароскопические оперативные вмешательства выполнялись с 2013 года, большинство открытых операций выполнено до 2013 года. Оперативные вмешательства выполнялись с целью подготовки к трансплантации почки или лечения клинических проявлений поликистоза (гематурия, частые рецидивирующие пиелонефриты, болевой синдром и т. д.). Характеристика групп пациентов и результаты оперативного лечения представлены в табл. 1.

В период с 2008-го по 2023 год трансплантация почки была выполнена 63 пациентам с АДПП. В зависимости от того, сохранены или удалены были нативные почки, выделено две группы больных:

- 1-я группа (n = 26) – пациенты, которым на момент выполнения трансплантации ПКП были сохранены;
- 2-я группа (n = 37) – пациенты, которым выполнена нефрэктомия до трансплантации.

В качестве группы сравнения проанализированы результаты трансплантаций почки, осуществленных в период с 2013-го по 2023 год 129 пациентам с тХПН, обусловленной другими причинами. Трансплантации почки осуществлялись от иммунологически совместимых посмертных доноров с диагностированной смертью головного мозга в соответствии со стандартными критериями подбора. Группы значительно не отличались по основным характеристикам (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты выполнения нефрэктомии ПКП представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание более благоприятное течение в случае выполнения операции лапароскопическим доступом. Несмотря на большую длительность операций в лапароскопиче-

Таблица 1

Результаты выполнения нефрэктомии ПКП
Outcomes of polycystic kidney nephrectomy

Параметр	Нефрэктомия (лапаротомия, люмботомия), n = 46	Лапароскопическая нефрэктомия, n = 109	p
Средний возраст пациентов (лет)	53,2 ± 8,7	54,5 ± 8,1	0,41
Пол пациентов	n = 39	n = 67	
– мужской	21 (53,8%)	35 (52,2%)	>0,05
– женский	18 (46,2%)	32 (47,8%)	
Средний срок получения ЗПТ методом гемодиализа до операции (мес.)	30,6 ± 19,3	38,5 ± 33,7	0,141
Показания к оперативному лечению:			
– клинические показания	31 (67,4%)	44 (40,4%)	0,003
– подготовка в лист ожидания	15 (32,6%)	65 (59,6%)	
Средняя длительность операции (мин)	118 ± 36,8	147,5 ± 57,5	0,003
Время пребывания в реанимации (сут)	2–3 (2,9 ± 1,4)	1–2 (1,1 ± 0,47)	0,001
Число койко-дней, проведенных в стационаре	14–16 (14,2 ± 5,7)	7–8 (8,5 ± 7,9)	<0,001
Частота хирургических осложнений	47,8% (22)	12,8% (14)	<0,001
Тромбоз артерио-венозной фистулы	4,3% (2)	3,6% (4)	1,000
ССВР, сепсис	10,8% (5)	3,6% (4)	0,126
Парез кишечника	10,8% (5)	–	0,002
Нагноение раны	8,6% (4)	1,8% (2)	0,064
Кровотечение с формированием гематом послеоперационной раны, забрюшинного пространства	8,6% (4)	2,7% (3)	0,196
Дополнительные оперативные вмешательства	10,8% (5)	3,6% (4)	0,126
Мезентериальный тромбоз	0,0%	0,9% (1)	1,000
Эвентрация	4,3% (2)	0,0%	0,086
Конверсия доступа	–	5,5% (6)	
Летальность	8,6% (4)	1,83% (2)	0,064

Таблица 2

Основные характеристики и результаты трансплантации почки

Main characteristics and outcomes of kidney transplantation

Параметр	1-я группа, n = 26	2-я группа, n = 37	Группа сравнения, n = 129	p
Средний возраст пациентов (лет)	49,8 ± 9,2	51,2 ± 10,5	47,8 ± 9,8	>0,05
Пол пациентов				
– мужской	15 (57,7%)	21 (56,8%)	61 (47,3%)	>0,05
– женский	11 (42,3%)	16 (43,2%)	68 (52,7%)	
Средний срок получения ЗПТ методом гемодиализа до операции (мес.)	31,8 ± 27,6	41,8 ± 31,6	35,3 ± 28,4	>0,05
Характеристика доноров				
Средний возраст	51,2 ± 9,7	52,4 ± 10,1	49,4 ± 9,2	>0,05
Средний уровень креатинина (мкмоль/л)	96,3 ± 12,1	103,5 ± 11,3	98,7 ± 9,4	>0,05
Среднее число совпадений по HLA	4,1 ± 1,2	4,3 ± 0,9	3,9 ± 1,1	>0,05
Результаты трансплантации почки				
Функция трансплантата:				
– немедленная	14 (53,8%)	22 (59,4%)	76 (58,9%)	>0,05
– отсроченная	12 (46,2%)	15 (40,6%)	53 (41,1%)	
Ранние осложнения (в течение 1 месяца с момента трансплантации)				
Первично не функционирующий трансплантат	1 (3,8%)	0,0%	3 (2,3%)	>0,05
Острый криз отторжения трансплантата	1 (3,8%)	1 (2,7%)	3 (2,3%)	>0,05
Инфекционные осложнения различной локализации	7 (26,9%)	2 (5,4%)	8 (6,2%)	<0,05
Нефрэктомия ПКП в связи с инфицированием кист	2 (7,6%)	–	–	–
Поздние осложнения				
Криз отторжения трансплантата	2 (7,6%)	3 (8,1%)	9 (6,9%)	>0,05
Пиелонефрит, эпизоды гематурии, лейкоцитурии (число случаев в год)	1,9 ± 0,71	0,21 ± 0,11	0,23 ± 0,15	<0,05
Нефрэктомия ПКП после трансплантации по клиническим показаниям	4 (15,4%)	–	–	

ской группе, сроки пребывания в реанимации и стационаре были значимо меньше. ЛНЭ также отличалась низкой частотой послеоперационных осложнений, которая не превышала 13%.

Результаты трансплантации в анализируемых группах представлены в табл. 2.

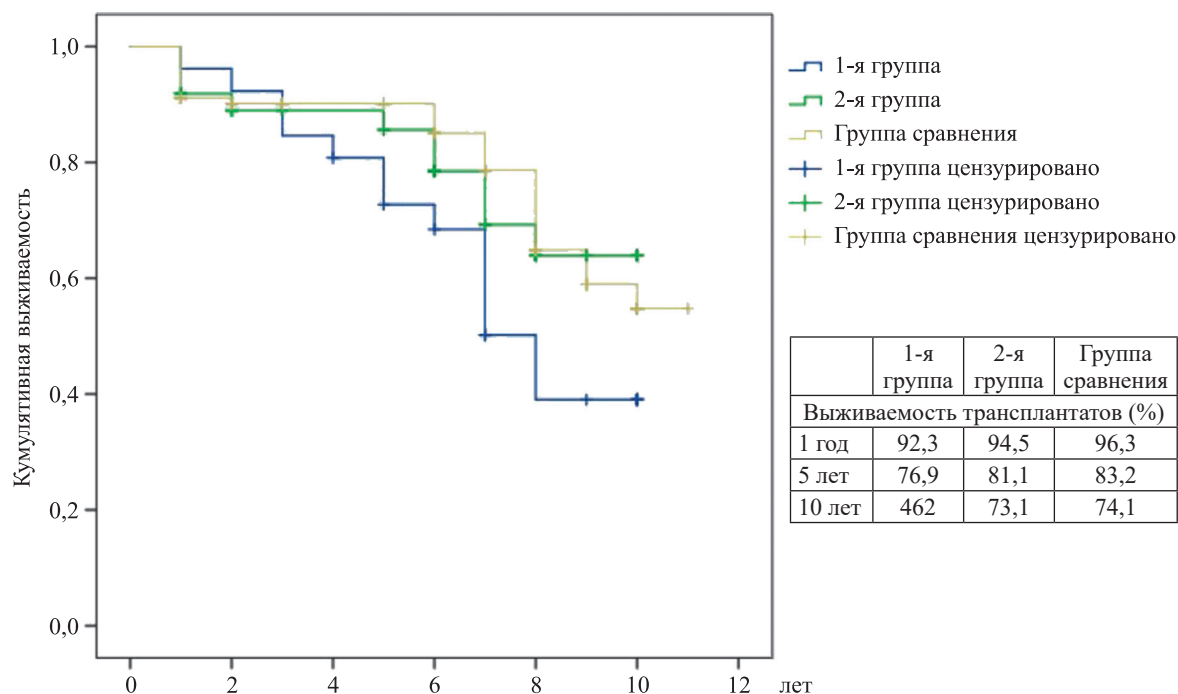
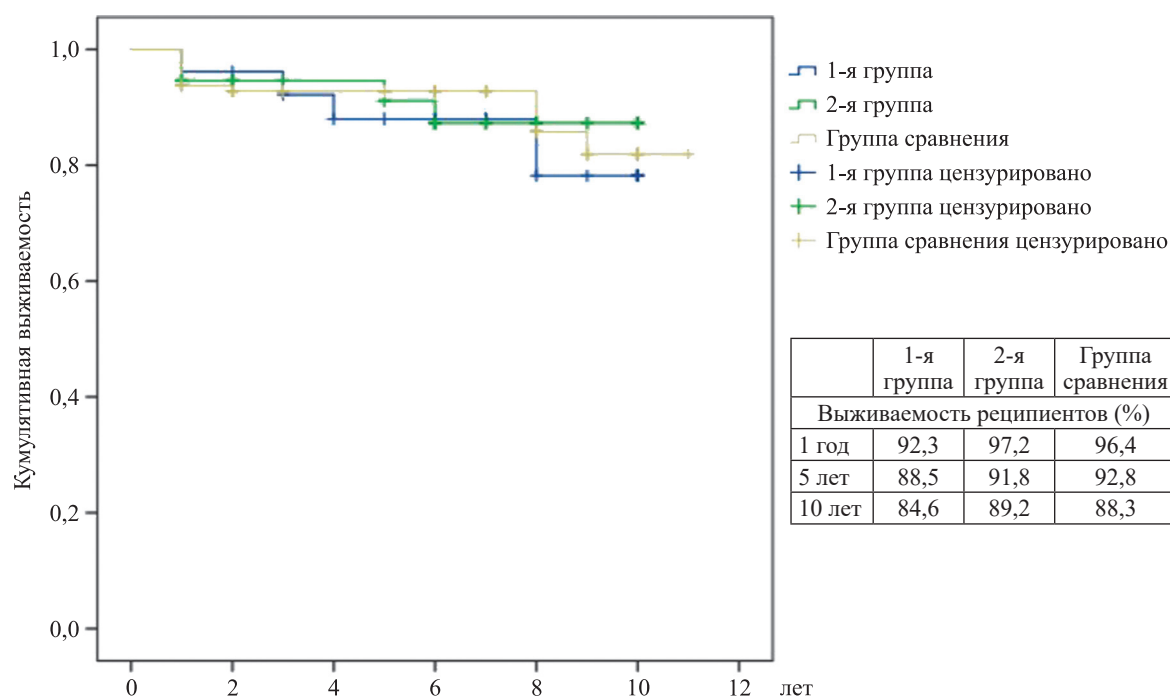
Под инфекционными осложнениями различной локализации подразумевалось развитие пневмонии, сепсиса, пиелонефрита трансплантата, нагноение послеоперационной раны и инфицирование кист сохраненных нативных почек. Обращает на себя внимание значимое повышение частоты таких осложнений у пациентов с сохраненными ПКП в основном за счет инфицирования кист и присутствия у таких пациентов резистентной к стандартным схемам антибиотикопрофилактики инфекции. Для 1-й группы частота инфекционных осложнений составила 26,9%, при сравнении 1-й и 2-й группы – $p = 0,028$, при сравнении 1-й группы и группы сравнения – $p = 0,004$. Также имело место значимое повышение частоты эпизодов лейкоцитурии (более 20 в поле зрения), гематурии (более 20 в поле зрения) среди пациентов первой группы. В посттрансплантационном периоде в связи с осложнениями поликистоза нефрэктомия

нативных почек выполнена 7 пациентам. Таким образом, среди всей популяции больных с АДПП, которым выполнена трансплантация почки, ПКП были удалены в 44 (69,8%) случаях. Основная причина – инфекционные осложнения.

Десятилетняя выживаемость почечных трансплантатов и реципиентов представлена на рис. 2 и 3. Обращает на себя внимание тот факт, что десятилетняя выживаемость трансплантатов в первой группе составила 46,2%, для второй группы и группы сравнения соответственно 73,1 и 74,1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с инфицированностью 80% ПКП на этапе подготовки к трансплантации необходимо расширить показания к их удалению [11]. Возможности эффективного лечения несанированной инфекции на этапе подготовки к трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии в любые сроки после пересадки ограничены. На сегодняшний день нередко выполняют симультанные с трансплантацией нефрэктомии ПКП. На наш взгляд, данная практика сомнительна, так как большой объем операции и высокий риск

Рис. 2. Кумулятивная выживаемость трансплантатов почки ($p = 0,063$)Fig. 2. Cumulative kidney graft survival ($p = 0,063$)Рис. 3. Кумулятивная выживаемость реципиентов почечного трансплантата ($p = 0,531$)Fig. 3. Cumulative survival of kidney transplant recipients ($p = 0,531$)

инфекционных осложнений ставят под угрозу судьбу трансплантата и жизнь реципиента [21–23].

Применение лапароскопических технологий в хирургии ПКП сделало возможным безопасно расширить показания к предтрансплантационной нефрэктомии за счет снижения рисков оперативно-

го вмешательства. В удалении нативных почек по различным причинам нуждается 69,8% пациентов с АДПП. В 21,7% случаев нефрэктомия потребовалась после трансплантации в связи с осложнениями поликистоза в условиях приема иммуносупрессивной терапии.

Методику билатеральной нефрэктомии необходимо применять в ряде частных случаев. В нашем центре к конверсии доступа приводили следующие ситуации: подковообразная почка и отсутствие «рабочего пространства» в брюшной полости в связи с гигантскими размерами почек.

Частота различных вариантов кардиоваскулярной патологии в популяции пациентов с АДПП значительно выше, чем в целом среди больных с тХПН. Подготовка каждого больного данной группы должна включать комплексное кардиологическое обследование. В случаях выявления сопутствующей кардиоваскулярной патологии доступно выполнение нефрэктомии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления [24].

Представляется важным тот факт, что по истечении 10 лет сохранили функцию лишь 46,2% трансплантатов, пересаженных больным с сохраненными ПКП, а летальность в этой группе достигала 15,4%. Для пациентов, которым выполнена предтрансплантационная нефрэктомия, характерно более благоприятное послеоперационное течение. Частота эпизодов лейкоцитурии, бактериурии, гематурии среди больных, которым выполнена нефрэктомия ПКП, значимо ниже.

В то же время необходимо исключить варианты тотальной нативной нефрэктомии всех почек с кистозными изменениями. В качестве порогового признака может быть использован максимальный размер почек (МРП), измеренный при спиральной компьютерной томографии (СКТ). Математически данный параметр является хорошим предиктором осложнений и необходимости нефрэктомии, легко вычисляется при спиральной компьютерной томографии. По данным ранее проведенных исследований, оптимальным пороговым значением при бессимптомном течении заболевания является МРП = 170 мм [25]. В то же время при наличии болевого синдрома или признаков инфекции почек и мочевыводящих путей размер ПКП значения не имеет, показана лапароскопическая нефрэктомия.

ВЫВОДЫ

Внедрение лапароскопических технологий позволяет расширить показания и минимизировать операционные риски в ходе хирургического лечения и подготовки в лист ожидания трансплантации почки больных с АДПП. Результаты трансплантации почки пациентам с АДПП соответствуют таковым в случаях тХПН, обусловленной другими причинами. Среди больных, которым удалены ПКП, отмечается более благоприятное течение посттрансплантационного периода за счет низкой частоты инфекционных осложнений. Учитывая необходимость нахождения в ренопривном состоянии пациентов с АДПП, такие

больные должны иметь приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2; 359 (14): 1477–1485.
2. Thomas MN, Datta RR, Wahba R, Buchner D, Chiapponi C, Kurschat C et al. Introduction of laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease as the standard procedure. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Jan 5; 408 (1): 8.
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007 Apr 14; 369 (9569): 1287–1301.
4. Furlano M, Loscos I, Martí T, Bullich G, Ayasreh N, Rius A et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical assessment of rapid progression. *Am J Nephrol*. 2018; 48 (4): 308–317.
5. Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain – a review of the disease from a etiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med*. 2004 Jul-Sep; 50 (3): 222–226.
6. Guo P, Xu W, Li H, Ren T, Ni S, Ren M. Laparoscopic Nephrectomy versus Open Nephrectomy for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129317.
7. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A et al. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep; 29 Suppl 4: iv95–105.
8. Pijl JP, Kwee TC, Slart RHJA, Glaudemans AWJM. FDG-PET/CT for diagnosis of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Transl Imaging*. 2018; 6 (1): 61–67.
9. Kim H, Oh YK, Park HC, Park S, Lee S, Lee HY et al. Clinical experience with white blood cell-PET/CT in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with suspected cyst infection: A prospective case series. *Nephrology (Carlton)*. 2018 Jul; 23 (7): 661–668.
10. Elashry OM, Nakada SY, Wolf JS Jr, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopy for adult polycystic kidney disease: a promising alternative. *Am J Kidney Dis*. 1996 Feb; 27 (2): 224–233.
11. Дайнеко ВС, Ананьев АН, Невирович ЕС, Насер НР, Мануковский ВА, Резник ОН. Структура и частота встречаемости инфекции в кистах у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек в листе ожидания трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (3): 20–25. Daineko VS, Ananiev AN, Nevirovich ES, Naser NR, Manukovskiy VA, Reznik ON. The structure and incidence of infection in the cysts in patients with

- autosomal dominant polycystic kidney disease on the waiting list of kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (3): 20–25. [In Russ. English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2018-3-20-25.
12. Akoh J. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol*. 2015 Sep; 4 (4): 468–479.
13. Budhram B, Akbari A, Brown P, Biyani M, Knoll G, Zimmerman D et al. End-Stage Kidney Disease in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A 12-Year Study Based on the Canadian Organ Replacement Registry. *Can J Kidney Health Dis*. 2018 Jun 11; 5: 2054358118778568.
14. Jankowska M, Kuźmiuk-Glembin I, Skonieczny P, Dębska-Ślizień A. Native Nephrectomy in Renal Transplant Recipients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplant Proc*. 2018 Jul-Aug; 50 (6): 1863–1867.
15. Patel P, Horsfield C, Compton F, Taylor J, Koffman G, Olsburgh J. Native nephrectomy in transplant patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011 Jul; 93 (5): 391–395.
16. Karam, G, Kälble T, Alcaraz A, Aki FT, Budde K, Humke U et al. Guidelines on renal transplantation. European Association of Urology, 2014: 23.
17. Bennett W. Peritransplant management of retained native kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb; 28 (2): 245–246.
18. Chebib FT, Prieto M, Jung Y, Irazabal MV, Kremers WK, Dean PG et al. Native Nephrectomy in Renal Transplant Recipients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Transplant Direct*. 2015 Nov 1; 1 (10): e43.
19. Jean RA, Alexandre M, Yoo PS. Kidney Transplantation With and Without Native Nephrectomy for Polycystic Kidney Disease: Results of the National Inpatient Sample and the Rationale for a 2-Stage Procedure. *J Am Coll Surg*. 2018 Jun; 226 (6): 1079–1084.
20. Дайнеко ВС. Оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации пациентов с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019; 123. Daineko VS. Optimizaciya taktiki hirurgicheskogo lecheniya i podgotovki k transplantacii pacientov s terminal'noj pochechnoj nedostatochnost'yu, obuslovennoy avtosomno-dominantnym polikistozom pochek. [Dissertation]. M., 2019; 123.
21. Neeff HP, Pisarski P, Tittelbach-Helmrich D, Karajanev K, Neumann HP, Hopt UT, Drognitz O. One hundred consecutive kidney transplantations with simultaneous ipsilateral nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb; 28 (2): 466–471.
22. Grodstein EI, Baggett N, Wayne S, Levenson G, D'Alessandro AM, Fernandez LA et al. An Evaluation of the Safety and Efficacy of Simultaneous Bilateral Nephrectomy and Renal Transplantation for Polycystic Kidney Disease: A 20-Year Experience. *Transplantation*. 2017 Nov; 101 (11): 2774–2779.
23. Gill IS, Kaouk JH, Hobart MG, Sung GT, Schweizer DK, Braun WE. Laparoscopic bilateral synchronous nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease: the initial experience. *J Urol*. 2001 Apr; 165 (4): 1093–1098.
24. Дайнеко ВС, Невирович ЕС, Ананьев АН, Ульянкина ИВ, Резник ОН. Лапароскопическая нефрэктомия в условиях карбоксиперитонеума низкого давления у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек. *Урологические ведомости*. 2019; 9 (1): 17–22. Daineko VS, Nevirovich ES, Ananiev AN, Uliyankina IV, Reznik ON. Gasless laparoscopic nephrectomy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urologicheskie vedomosti*. 2019; 9 (1): 17–22. doi: 10.17816/uroved9117-22.
25. Дайнеко ВС, Ананьев АН, Невирович ЕС, Скворцов АЕ, Будылев СА, Селиванов АН и др. Результаты трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (2): 39–48. Daineko VS, Ananiev AN, Nevirovich ES, Skvorcov AE, Budylev SA, Selivanov AN et al. Results of kidney transplantation in patients with end-stage renal failure caused by autosomal dominant polycystic kidney disease. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (2): 39–48. [In Russ. English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-39-48.

Статья поступила в редакцию 25.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.09.2024

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ГЕПАТИКОХОЛЕДОХА С ПОМОЩЬЮ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО В ПРОФИЛАКТИКЕ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ

А.В. Шабунин^{1, 2}, П.А. Дроздов^{1, 2}, З.А. Багателия^{1, 2}, Д.А. Макеев¹, С.А. Астапович¹,
Э.А. Лиджиева²

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: улучшить результаты трансплантации печени путем разработки и внедрения методики интраоперационной флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха с использованием индоцианина зеленого. **Материал и методы.** В исследование включен анализ результатов лечения 203 реципиентов целой печени от посмертного донора. На первом этапе нами были проанализированы частота и потенциальные факторы риска билиарных осложнений у реципиентов в группе I, которую составили 138 пациентов. Медиана наблюдения составила 35,6 (IQR: 25–68) мес. В группу II включены 65 наблюдений (медиана наблюдения – 7,2; IQR: 6,5–13), где в ходе операции использовалась флуоресцентная ИЦЗ-визуализация кровоснабжения холедоха. После выполнения холецистэктомии внутривенно вводилось 5 мл раствора индоцианина зеленого (ИЦЗ) 2,5 мг/мл, далее в режиме наложения ближнего инфракрасного света на белый свет фиксировалась флуоресценция ИЦЗ в тканях холедоха. В случае положительного результата исследования – при гипоперфузии дистальной части холедоха трансплантата – она иссекалась в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей. Во всех наблюдениях резецированная часть холедоха отправлялась на гистологическое исследование. **Результаты.** В 13 из 138 (9,4%) наблюдений группы I были зафиксированы осложнения со стороны билиарного анастомоза, при этом все они являлись стриктурами. Среди проанализированных факторов риска как со стороны реципиента, так и со стороны донора ни один не достиг уровня статистической значимости ($p > 0,05$). При сравнении результатов визуализации с послеоперационным гистологическим исследованием чувствительность методики в отношении ишемических изменений холедоха составила 87%, специфичность – 92%. В сравнимых по основным характеристикам группах ($p > 0,05$) риск развития стриктуры билиарного анастомоза был статистически значимо ниже: 9,4% против 1,5% ($p = 0,04$). **Заключение.** Применение технологии флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха при трансплантации печени является эффективным методом профилактики билиарных осложнений. Данная методика позволяет формировать билиарный анастомоз в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей, что приводит к снижению риска развития стриктуры билиарного анастомоза.

Ключевые слова: холедох, билиарные осложнения, трансплантация печени, флуоресценция.

Для корреспонденции: Лиджиева Эльза Анатольевна. Адрес: 109444, Москва, Самаркандский б-р, д. 10, к. 2, кв. 44. Тел. (963) 648-16-59. E-mail: lidjieva99@mail.ru

Corresponding author: Elza Lidjieva. Address: 10/2, Samarkandskiy Bul'var, apt. 44, Moscow, 109444, Russian Federation. Phone: (963) 648-16-59. E-mail: lidjieva99@mail.ru

INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE IMAGING OF THE COMMON BILE DUCT BLOOD SUPPLY IN THE PREVENTION OF BILIARY COMPLICATIONS IN LIVER TRANSPLANTATION: RATIONALE AND RESULTS

A.V. Shabunin^{1, 2}, P.A. Drozdov^{1, 2}, Z.A. Bagateliya^{1, 2}, D.A. Makeev¹, S.A. Astapovich¹, E.A. Lidjieva²

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Objective: to enhance liver transplant (LT) outcomes by developing and implementing intraoperative fluorescence imaging of common bile duct (CBD) blood supply using indocyanine green (ICG). **Material and methods.** The study analyzed treatment outcomes in 203 recipients who received a whole liver from deceased donors. In the first stage, the incidence and potential risk factors of biliary complications were assessed in Group I, comprising 138 patients. The median follow-up period was 35.6 months (IQR: 25–68 months). Group II consisted of 65 cases, with a median follow-up of 7.2 months (IQR: 6.5–13). In this group, intraoperative ICG fluorescence imaging was employed to assess CBD blood supply. Following cholecystectomy, a 5 mL intravenous injection of ICG solution (2.5 mg/mL) was administered. Near-infrared fluorescence imaging was then performed by overlaying near-infrared light onto white light to visualize ICG fluorescence in CBD tissues. In cases where fluorescence imaging indicated hypoperfusion of the distal part of the graft's CBD, the affected segment was excised within the boundaries of well-perfused tissue. In all cases, the resected CBD portions were sent for histological examination. **Results.** In Group I, biliary anastomosis complications were recorded in 13 out of 138 cases (9.4%), all of which were strictures. Analysis of potential risk factors on both the recipient and donor sides did not reveal any statistically significant associations ($p > 0.05$). Comparison of intraoperative fluorescence imaging results with postoperative histological examination demonstrated a sensitivity of 87% and a specificity of 92% for detecting ischemic changes in CBD. In groups with comparable baseline characteristics ($p > 0.05$), the incidence of biliary anastomotic strictures (BAS) was significantly lower in the ICG imaging group: 9.4% in Group I versus 1.5% in Group II ($p = 0.04$). **Conclusion.** The use of fluorescence imaging to assess the blood supply of the CBD in LT is an effective method for preventing biliary complications. This technique enables the formation of biliary anastomosis within a well-perfused tissue, significantly reducing the risk of BAS.

Keywords: common bile duct, biliary complications, liver transplantation, fluorescence.

ВВЕДЕНИЕ

Билиарные осложнения долгое время считались ахиллесовой пятой в трансплантации печени. К ним относят несостоятельность билиарного анастомоза, его рубцовый стеноз (АС – анастомотическая стриктура) и так называемые неанастомотические стриктуры (НАС) желчных протоков. К группе НАС принято относить ишемическую холангиопатию, развивающуюся вследствие недостаточности артериального кровоснабжения желчных протоков, посттрансплантационную холангиопатию, причиной которой является тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата и его билиарной системы, и рецидив аутоиммунных заболеваний, поражающих желчные протоки, в пересаженной печени [1–2]. Развитие же осложнений со стороны анастомоза холедоха (несостоятельности, АС) в подавляющем большинстве случаев обусловлено техническими особенностями билиарной реконструкции.

Несостоятельность билиарного анастомоза обычно развивается в самом раннем послеоперацион-

ном периоде, его распространенность колеблется в пределах 5–10%. Основными причинами развития данного осложнения являются состояния, которые могут предрасполагать к ишемии анастомоза, как, например, натяжение, прорезывание швов, а также избыточная электрокоагуляция, используемая для остановки кровотечения из культи желчных протоков донора и реципиента. Важным послеоперационным фактором риска является тромбоз печеночной артерии, который может вызвать некроз донорской части холедоха.

Анастомотическая стриктура представляет собой локализованное сужение в месте билиарного анастомоза и обычно бывает одиночной и непротяженной. У большинства данное осложнение диагностируется в течение года после трансплантации печени [3–4]. АС встречаются в 7–12% наблюдений и составляют до 86% всех стриктур желчных протоков после ТП. Считается, что основная роль в патогенезе развития АС приходится на ишемию и фиброз желчных протоков вследствие неоптимальной хирургической

техники либо предшествующей несостоятельности в раннем послеоперационном периоде [5]. К основным предрасполагающим факторам относят малый диаметр желчных протоков, длительное время билиарной ишемии, несоответствие размеров донорского и реципиентского протоков, неподходящий шовный материал, натяжение анастомоза либо его избыток со стороны холедоха донора и чрезмерное использование электрокоагуляции. Рядом исследований также доказывается роль длительности холодовой ишемии трансплантата и других факторов (инфекции ЦМВ, Эпштейна–Барр, острое/хроническое клеточное отторжение) в развитии данного осложнения [6].

Таким образом, согласно литературным данным, в развитии осложнений со стороны билиарного анастомоза ключевую роль играет локальная ишемия. При этом ввиду анатомических особенностей кровоснабжения желчных протоков именно дистальный участок холедоха донора наиболее часто находится в условиях неудовлетворительной перфузии. Многими исследованиями в абдоминальной хирургии доказана эффективность флуоресцентной визуализации с использованием индоцианина зеленого (ИЦЗ) в определении степени кровоснабжения тканей, однако в трансплантации печени опыт использования данной технологии ограничен. В данной работе мы демонстрируем первые результаты применения флуоресцентной ИЦЗ-визуализации кровоснабжения донорской части гепатикохоледоха в качестве профилактики осложнений со стороны билиарного анастомоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включен анализ результатов лечения 203 реципиентов целой печени от посмертного донора, оперированных в ММНКИЦ им. С.П. Боткина в период с 2018-го по 2023 г. Критерием исключения явилась смерть реципиента или ретрансплантация в течение 1 года после трансплантации. Во всех случаях выполнялся концевой холедохо-холедохеальный анастомоз узловым швом PDS 6-0.

На первом этапе мы проанализировали частоту развития и потенциальные факторы риска развития анастомотических билиарных осложнений у 138 пациентов, оперированных с 2018-го по 2022 г., составивших *группу I (контрольную)*. Мужчин было 82 (59,4%), женщин – 56 (40,6%). Медиана возраста реципиентов составила 48 (IQR: 36–58) лет, медиана ИМТ – 26 (IQR: 22–27) кг/м², MELD – 16 (IQR: 12–18) баллов. Медиана возраста донора составила 48 (IQR: 40–55) лет, ИМТ – 25,5 (IQR: 23,0–29,5) кг/м². В 34 наблюдениях (24,6%) донор был отнесен к категории расширенных критериев, в остальных

наблюдениях был признан стандартным. Медиана длительности холодовой консервации составила 5,6 (IQR: 5,2–7,4) часа, времени вторичной тепловой ишемии – 35 (IQR: 35–45) мин. Время операции составило 7,4 (IQR: 5,5–8,5) часа, длительность билиарной ишемии – 40 (IQR: 45–50) мин. Медиана объема кровопотери составила 1400 (IQR: 1000–4200) мл. Медиана наблюдения за реципиентами составила 35,6 (IQR: 25–68) мес. Подробная характеристика группы I представлена в табл. 3.

Группу II использования технологии флуоресцентной ИЦЗ-визуализации составили 65 реципиентов, оперированных с 2022-го по 2023 г. Мужчин было 35 (53,8%), женщин – 30 (46,2%). Медиана возраста реципиентов составила 47 (IQR: 35–62) лет, медиана ИМТ – 25 (IQR: 21–29) кг/м², MELD – 18 (IQR: 13–25) баллов. Медиана возраста донора составила 52 (IQR: 32–64) года, ИМТ – 27,2 (IQR: 23–32,0) кг/м². В 21 наблюдении (32,3%) донор был отнесен к категории расширенных критериев, в остальных наблюдениях был признан стандартным. Медиана длительности холодовой консервации составила 5,7 (IQR: 4,5–6,5) часа, времени вторичной тепловой ишемии – 35 (IQR: 30–45) мин. Время операции составило 6,5 (IQR: 5,0–7,5) часа, длительность билиарной ишемии – 35 (IQR: 35–45) мин. Медиана объема кровопотери составила 1250 (IQR: 1000–3200) мл. Медиана наблюдения за реципиентами составила 7,2 (IQR: 3,5–11) мес. Подробная характеристика группы II представлена в табл. 3.

Методика применения флуоресцентной ИЦЗ-визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха при трансплантации печени

После выполнения холецистэктомии на этапе подготовки холедоха трансплантата к реконструкции анестезиологом внутривенно вводилось 5 мл раствора индоцианина зеленого 2,5 мг/мл. С помощью визуализационной системы Karl Storz в режиме наложения ближнего инфракрасного света на белый свет фиксировалась флуоресценция ИЦЗ в тканях холедоха (рис. 1).

В случае отрицательного результата флуоресцентной визуализации (рис. 1) – при равномерной флуоресценции гепатикохоледоха трансплантата на всем протяжении – избыток его длины иссекался и формировался анастомоз с гепатикохоледохом реципиента по типу «конец в конец». В случае положительного результата исследования (рис. 2) – при гипоперфузии дистальной части холедоха трансплантата – она иссекалась в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей. В случаях когда длина холедоха трансплантата оказывалась недостаточной для

формирования билиарного анастомоза без натяжения, холедох реципиента выделялся из окружающих тканей, но не скелетизировался. Контроль удовлетворительности кровоснабжения холедоха реципиента в данном случае также осуществляется посредством ИЦЗ-флуоресцентной визуализации. В 2 наблюдениях мы выполнили мобилизацию ДПК по Кохеру с целью придания большей подвижности холедоху реципиента для формирования концевых анастомозов без натяжения.

Резецированные участки общих желчных протоков трансплантатов печени во всех наблюдениях отправлялись на гистологическое исследование, где определялась выраженность ишемических из-

менений их дистальных и проксимальных частей. С целью определения чувствительности и специфичности методики в отношении ишемии холедоха был проведен сравнительный анализ результатов флуоресцентного исследования с данными гистологического исследования.

Статистика

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26-й версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей ввиду небольшого объема выборки вне зависимости от распределения использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение категориальных показателей выполнялось с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ частоты и факторов риска развития анастомотических билиарных осложнений

В группе из 138 наблюдений у 13 (9,4%) были зафиксированы осложнения со стороны билиарного анастомоза, при этом все они являлись стриктурами желчных протоков. Медиана времени от момента операции до возникновения – 6,5 (IQR: 1,0–12,5) месяца. Среди билиарных осложнений, помимо описанных, в 2 случаях было зафиксировано развитие неанастомотических билиарных стриктур, в одном из которых причиной был артериальный стеноз. Развитие стриктуры билиарного анастомоза не имело статистически значимой связи с ранней дисфункцией

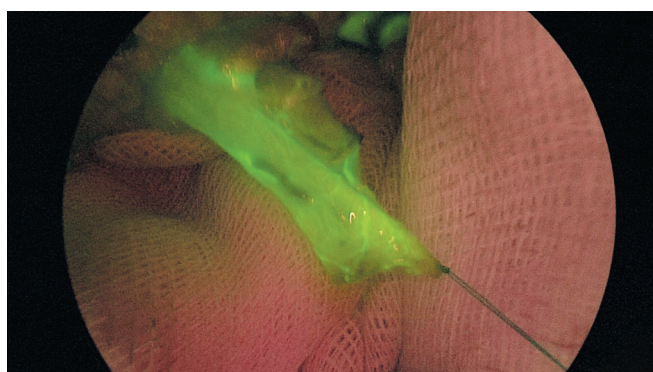


Рис. 1. Интраоперационная флуоресцентная визуализация кровоснабжения холедоха донора с использованием индоцианина зеленого. Удовлетворительная перфузия холедоха на всем протяжении

Fig. 1. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging of blood supply of a donor common bile duct (CBD). Satisfactory perfusion of the CBD throughout the whole length

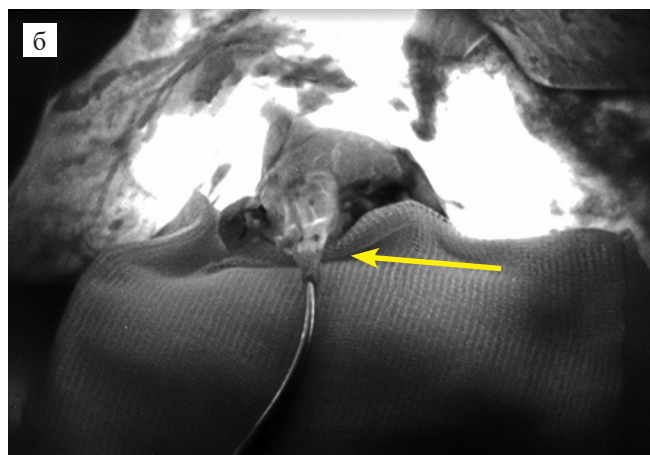
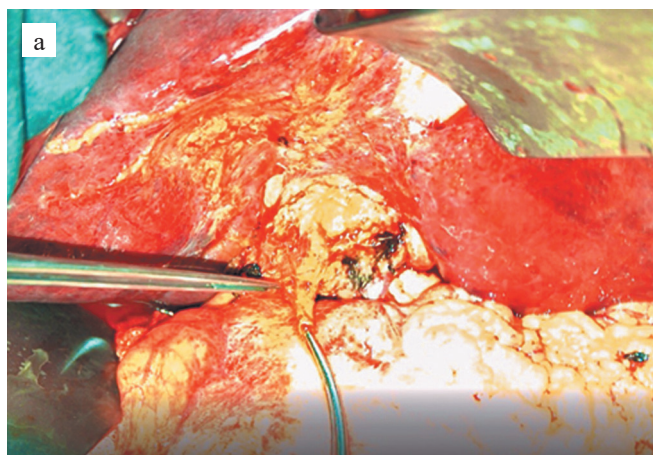


Рис. 2. Интраоперационная флуоресцентная визуализация кровоснабжения холедоха донора с использованием индоцианина зеленого. Неудовлетворительная перфузия дистальной части холедоха донора (желтая стрелка): а – стандартный режим; б – режим наложения ближнего инфракрасного света на белый свет

Fig. 2. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging of blood supply of a donor common bile duct (CBD). Poor perfusion of the distal part of the donor CBD (yellow arrow): а – standard mode; б – near infrared light overlay mode

трансплантата печени, при наличии которой частота составила 4/45 (8,9%), а у реципиентов с изначально удовлетворительной функцией – 9/93 (9,7%), $p = 0,415$. Возраст, пол, ИМТ и MELD реципиента не имели статистически значимой связи с развитием анастомотических билиарных стриктур ($p > 0,05$). Среди параметров донора и периоперационных характеристик также не было ни одного потенциально-го фактора риска, связанного с развитием стриктуры билиарного анастомоза ($p > 0,05$). Результаты данного анализа представлены в табл. 1.

Результаты исследования чувствительности и специфичности ИЦЗ-флуоресцентной визуализации в отношении ишемии дистальной части холедоха донора

ИЦЗ-флуоресцентная визуализация на этапе билиарной реконструкции выполнялась у всех реципиентов, составивших проспективную группу II ($n = 65$). Положительный результат исследования был зафиксирован в 39 наблюдениях (60%), в остальных случаях перфузия холедоха была признана удовлет-

ворительной на всем протяжении. По результатам гистологического исследования более выраженные ишемические изменения в дистальной части холедоха по сравнению с проксимальной имели место в 36 случаях (55,3%). Препарат проксимального и дистального участков желчного протока трансплантата представлен на рис. 3.

Чувствительность метода в отношении ишемии, подтвержденной гистологическим исследованием, составила 87%, специфичность – 92%. Положительная прогностическая ценность – 88,1%, отрицательная – 98,1% (табл. 2).

Клинические результаты применения флуоресцентной ИЦЗ-визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха

При сравнении групп по основным характеристикам реципиентов – возраст, пол, ИМТ, балл по шкале MELD – статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,25$, $p = 0,453$, $p = 0,36$, $p = 0,091$). Аналогично и характеристики донора, и периоперационные параметры между группами были сравнимы ($p > 0,05$). Медиана наблюдения за

Таблица 1

Факторы риска развития стриктуры билиарного анастомоза
Risk factors for biliary anastomotic strictures

Показатель	Без АС ($n = 125$)	АС ($n = 13$)	Уровень значимости (p-value)
Факторы риска со стороны реципиента			
Возраст реципиента (лет)	43 (IQR: 35–51)	45 (IQR: 32–58)	0,23
Мужской пол реципиента	75 (60%)	7 (53,8%)	0,77
ИМТ реципиента ($\text{кг}/\text{м}^2$)	25 (IQR: 22–27)	25 (IQR: 23–29)	0,52
MELD	16 (IQR: 14–23)	18 (IQR: 15–26)	0,18
Факторы риска со стороны донора			
Возраст донора (лет)	46 (IQR: 39–56)	44 (IQR: 32–66)	0,4
ИМТ донора ($\text{кг}/\text{м}^2$)	26 (IQR: 23–29)	27 (IQR: 22–32)	0,48
Макростеатоз >40%	22 (17,6%)	4 (30,8%)	0,27
Доза норадреналина более 1000 нг/кг/мл или наличие двух вазопрессоров	16 (12,8%)	3 (23,1%)	0,39
Длительность нахождения донора в реанимации (ч)	48 (IQR: 41–56)	48 (IQR: 24–72)	0,36
Донор с расширенными критериями (по определению Eurotransplant)	27 (21,6%)	4 (30,8%)	0,49
Периоперационные факторы риска			
Длительность статической холодовой консервации (ч)	5,5 (IQR: 4,5–6,5)	6,0 (IQR: 4,0–7,0)	0,62
Время вторичной тепловой ишемии (мин)	40 (IQR: 35–40)	40 (IQR: 35–40)	0,83
Время билиарной ишемии (мин)	40 (IQR: 40–50)	45 (IQR: 40–55)	0,24
Объем интраоперационной кровопотери (мл)	1500 (IQR: 800–2500)	1600 (IQR: 1000–2500)	0,6
Реинфузия из Cell Saver (мл)	300 (IQR: 250–400)	350 (IQR: 150–550)	0,53
Трансфузия СЗП (доз)	2 (IQR: 1–3)	2 (IQR: 1–5)	0,1
Трансфузия эр. взвеси (доз)	1 (IQR: 0–2)	1 (IQR: 0–4)	0,38

Примечание. АС – анастомотическая стриктура.

Note. AC – anastomotic stricture.

реципиентами группы I была статистически значимо выше ($p < 0,001$). Нами не было выявлено значимых различий по длительности нахождения реципиента в ОРИТ ($p = 0,921$), однако общая длительность госпитализации была ниже в группе применения флуоресцентной ИЦЗ-визуализации ($p = 0,012$). Ранняя дисфункция трансплантата (РДТП) в группе I имела место у 45 (32,6%), что значимо не отличалось от распространенности таковой в группе II – 16 (24,6%) ($p = 0,246$). Развитие несостоятельности билиарного анастомоза не было зафиксировано ни в одной из групп сравнения ($p = 1$). Риск развития стриктуры билиарного анастомоза при применении технологии интраоперационной флуоресцентной визуализации кровоснабжения холедоха с использованием ИЦЗ

был статистически значимо ниже: 1 (1,5%) против 13 (9,4%) ($p = 0,04$). Ни в одном наблюдении введение ИЦЗ не сопровождалось развитием нежелательных явлений. Результаты клинического этапа исследования представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация печени на сегодняшний день является единственным и высокоэффективным методом лечения пациентов с заболеваниями печени в терминальной стадии, обеспечивающим высокую отдаленную выживаемость. Тем не менее данная операция имеет ряд специфических осложнений (в числе которых и осложнения со стороны билиарного анастомоза), требующих повторных госпитализаций и увеличивающих затраты на лечение реципиентов. С совер-

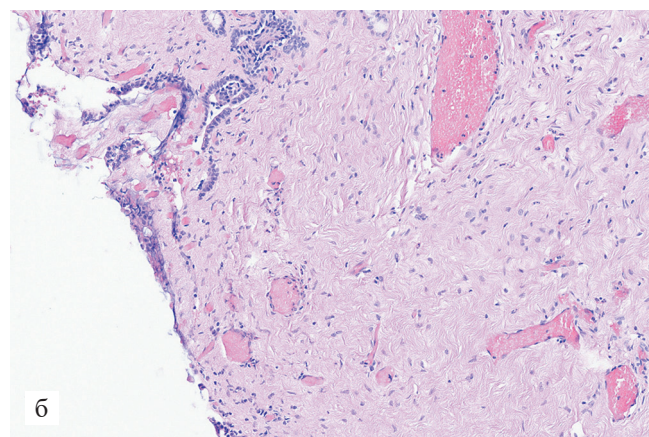
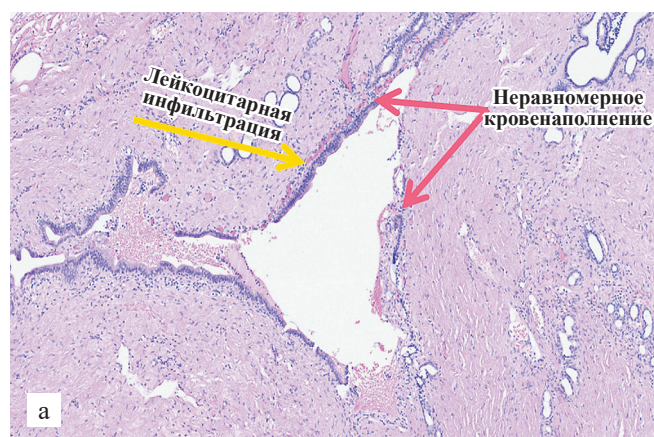


Рис. 3. Морфологическое исследование проксимального и дистального участков холедоха донора: а – дистальный участок (положительный результат) – отмечаются более выраженное воспаление, фиброз, парез сосудов, неравномерное кровенаполнение, отек, лейкостызы; б – проксимальный участок (отрицательный результат) – воспаление выражено меньше, полнокровие сосудов выражено сильнее с периваскулярными кровоизлияниями

Fig. 3. Morphological examination of the proximal and distal sections of the donor's common bile duct: a – distal section (positive result) – more pronounced inflammation, fibrosis, vascular paresis, irregular blood flow, edema, leukostasis are noted; б – proximal section (negative result) – less pronounced inflammation, more pronounced vascular congestion with perivascular hemorrhages

Таблица 2

Чувствительность и специфичность ИЦЗ-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в отношении ишемии

Sensitivity and specificity of ICG fluorescence imaging of common bile duct blood supply in relation to ischemia

Гистологическое исследование	ИЦЗ-визуализация		Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
	Положительный	Отрицательный				
Положительный	34	2	87	92	88,1	98,1
Отрицательный	5	24				
Всего	39	26				

шенствованием хирургической техники и появлением современного шовного материала риск развития анастомотических билиарных осложнений существенно снизился. Так, в нашей серии из 203 трансплантаций печени несостоятельности билиарного анастомоза не было зафиксировано ни в одном наблюдении. Напротив, частота развития стриктур билиарного анастомоза была довольно высокой (9,4%), что привело нас к необходимости анализа факторов риска данного осложнения и предложения тех или иных профилактических мер.

При определении причин и факторов риска развития стриктуры билиарного анастомоза большинство авторов отмечают ключевую роль технических проблем билиарной реконструкции, которые способны

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп и клинические результаты исследования

Comparative characteristics of the groups and clinical results

Показатель	Группа I (без ИЦЗ-визуализации), n = 138	Группа II (ИЦЗ-визуализация), n = 65	Уровень значимости (p-value)
Характеристики реципиента			
Возраст реципиента, лет	48 (IQR: 36–58)	47 (IQR: 35–62)	0,25
Мужской пол реципиента	82 (59,4%)	35 (53,8%)	0,453
ИМТ реципиента, кг/м ²	26 (IQR: 22–27)	25 (IQR: 21–29)	0,36
MELD	16 (IQR: 12–18)	18 (IQR: 13–25)	0,091
Характеристики донора			
Возраст донора, лет	48 (IQR: 40–55)	52 (IQR: 32–64)	0,39
Время нахождения донора в ОРИТ, ч	52 (IQR: 36,0–70,0)	58 (IQR: 36,0–72,0)	0,052
ИМТ донора, кг/м ²	25,5 (IQR: 23,0–29,5)	27,2 (IQR: 23–32,0)	0,08
Доза норадреналина >1000 нг/мл либо 2 вазопрессора	19 (13,7%)	11 (16,9%)	0,534
Na, ммоль/л	143 (IQR: 136–146)	145 (IQR: 134–156)	0,823
АСТ, ЕД/л	31,0 (IQR: 22,0–45,0)	37,5 (IQR: 28,0–58,0)	0,061
АЛТ, ЕД/л	33,0 (IQR: 26,0–51,5)	28,0 (IQR: 25,0–57,5)	0,236
Макростеатоз >40%	26 (18,8%)	17 (26,2%)	0,234
Донор с расширенными критериями	34 (24,6%)	21 (32,3%)	0,251
Периоперационные параметры			
Длительность холодовой консервации, ч	5,6 (IQR: 5,2–7,4)	5,7 (IQR: 4,5–6,5)	0,842
Длительность операции, мин	7,4 (IQR: 5,5–8,5)	6,5 (IQR: 5,0–7,5)	0,063
Вторичная тепловая ишемия, мин	35 (IQR: 35–45)	35 (IQR: 30–45)	0,92
Билиарная ишемия, мин	40 (IQR: 45–50)	35 (IQR: 35–45)	0,32
Кровопотеря, мл	1400 (IQR: 1000–4200)	1250 (IQR: 1000–3200)	0,12
Реинфузия, мл	350 (IQR: 50–1000)	200 (IQR: 50–700)	0,461
Трансфузия СЗП, доз	2 (IQR: 2–6)	3 (IQR: 2–4)	0,61
Трансфузия эр. взвеси, доз	1 (IQR: 0–3)	0 (IQR: 0–2)	0,74
Результаты			
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	3 (IQR: 1–4)	3 (IQR: 1–4)	0,921
Длительность госпитализации, сут	18 (IQR: 15–34)	13 (IQR: 9–25)	0,012
РДТП, n (%)	45 (32,6%)	16 (24,6%)	0,246
Медиана наблюдения за реципиентами, мес.	35,6 (IQR: 25–68)	7,2 (IQR: 6,5–13)	<0,001
Стриктура билиарного анастомоза	13 (9,4%)	1 (1,5%)	0,04

привести к локальному нарушению кровоснабжения желчных протоков и формированию рубцового процесса в зоне анастомоза. По нашим данным, ни один из потенциальных факторов риска со стороны реципиента, донора и периоперационных параметров не имел статистически значимой связи с развитием данного осложнения ($p > 0,05$), что косвенно подтверждает ведущую роль технических особенностей. В этой связи единственным эффективным методом профилактики анастомотических стриктур является прецизионное формирование билиарного анастомоза в пределах хорошо кровоснабжаемых тканей гепатихоледоха. Традиционно кровоснабжение гепатихоледоха трансплантата оценивается хирургом по интенсивности кровотечения из его культи, однако такая оценка субъективна и не точна. На рис. 2, а, представлено интраоперационное фото, где при визуальной оценке кровоснабжение холедоха никак не

различается между проксимальным и дистальным уровнями. Однако при выполнении интраоперационной флуоресцентной ИЦЗ-визуализации (рис. 2, б) отчетливо визуализирована зона гипоперфузии дистального участка холедоха, которую необходимо иссечь перед формированием билиарного анастомоза.

Технология интраоперационного определения удовлетворительности кровоснабжения тех или иных тканей с помощью индоцианина зеленого давно и успешно используется в абдоминальной хирургии [7], однако ее применение в трансплантации печени на сегодняшний день ограничено. Нами было найдено лишь 2 работы, посвященные методу флуоресцентной визуализации перфузии желчного протока во время трансплантации печени. Так, L. Coubeau Laurent et al. (2017) из клинического университета в Бельгии опубликовали первый клинический случай эффективного использования данного метода

при трансплантации печени от донора с остановкой сердечной деятельности. Представленные интраоперационные снимки демонстрировали снижение кровотока на дистальном уровне донорской части холедоха, несмотря на то что при макроскопической оценке уровень кровоснабжения дистальной части расценивался как достаточный. При гистологическом исследовании резецированной части культи желчного протока были обнаружены признаки ишемического повреждения – деструкция эпителиальных клеток, сепарирование эпителиального и субэпителиального слоя. При динамическом наблюдении в течение 10 месяцев развития билиарных осложнений зафиксировано не было. Второе исследование было проведено в университете Монпелье во Франции, F. Panaro et al. (2018) представили 6 клинических наблюдений, однако без указания типа донора [6]. Интраоперационная флуоресцентная визуализация в двух из шести случаев позволила выполнить резекцию неокрашиваемой части, несмотря на удовлетворительную оценку хирурга до выполнения исследования. Срок наблюдения пациентов составил 12 месяцев, развития стриктур билиарного анастомоза не отмечено.

В нашей более крупной серии из 65 реципиентов данная методика также зарекомендовала себя как эффективный метод выявления ишемии холедоха, что подтвердили результаты морфологического исследования. Чувствительность метода в отношении ишемии составила 87%, специфичность – 92%. Формирование билиарного анастомоза в пределах удовлетворительно кровоснабжаемой зоны позволило значимо снизить риск развития стриктуры билиарного анастомоза с 9,3% до 1,5% в сравнимых по основным характеристикам группах ($p = 0,04$).

Ограничения

Основными ограничениями данного исследования авторы считают его ретроспективный характер и небольшой размер выборки. Возможно, при анализе причин развития билиарных осложнений ряд факторов не был учтен. Медиана наблюдения за реципиентами в группе II была статистически значимо ниже, чем в контрольной. Тем не менее медиана времени до выявления стриктуры анастомоза, рассчитанная на первом этапе, была меньше, в связи с чем полученные различия по времени наблюдения реципиентов, по нашему мнению, не имеют большой клинической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение технологии флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатихоледоха при трансплантации печени является безопасным и эффективным методом профилактики

билиарных осложнений. Данная методика позволила формировать билиарный анастомоз в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей, в связи с чем доказала свое преимущество в статистически значимом снижении частоты развития стриктур билиарного анастомоза в сравнимых по основным характеристикам группах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Magro B, Tacelli M, Mazzola A, Conti F, Celsa C. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021 Jan; 10 (1): 76–92. <https://doi.org/10.21037%2Fhbsn.2019.09.01>.
2. Boeva I, Karagoyozov PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances. *World J Hepatol.* 2021 Jan 27; 13 (1): 66–79. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i1.66>.
3. Karakoyun R, Ericzon BG, Kar I, Nowak G. Risk Factors for Development of Biliary Stricture After Liver Transplant in Adult Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Transplant Proc.* 2021 Dec; 53 (10): 3007–3015. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.023>.
4. Dumortier J, Chambon-Augoyard C, Guillaud O, Picoche M, Rivory J, Valette PJ et al. Anastomotic bilio-biliary stricture after adult liver transplantation: A retrospective study over 20 years in a single center. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Sep; 44 (4): 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2019.08.008>.
5. Jarlot-Gas C, Muscari F, Mokrane FZ, Del Bello A, Culetto A, Buscail E et al. Management of anastomotic biliary stricture after liver transplantation and impact on survival. *HPB (Oxford).* 2021 Aug; 23 (8): 1259–1268. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.12.008>.
6. Moy BT, Birk JW. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28; 7 (1): 61–71. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00028>.
7. Титов КС, Лебединский ИН, Куц ИН, Джамбаров ШР, Сухотко АС, Лорие ЗВ и др. Биопсия сигнального лимфатического узла флуоресцентным методом с индоцианином зеленым при раннем раке молочной железы: опыт ГКБ им. С.П. Боткина г. Москвы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024; 20 (1): 52–58. Titov KS, Lebedinskiy IN, Kuts IN, Dzhamilov ShR, Sukhotko AS, Lorie ZV et al. Fluorescent signal lymph node mapping using indocyanine green in early breast cancer patients (Botkin Hospital experience). *Tumors of female reproductive system.* 2024; 20 (1): 52–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58>.

*Статья поступила в редакцию 7.10.2024 г.
The article was submitted to the journal on 7.10.2024*

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТУ С КРИТИЧЕСКИ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

К.О. Семаш¹, Т.А. Джанбеков¹, Р.А. Ибадов²

¹ Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Республика Узбекистан

² ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан

Ведение. Трансплантация печени от живого донора является эффективным методом лечения пациентов с различными видами терминальных заболеваний печени. По данным мировой литературы, одним из факторов риска, влияющих на выживаемость пациентов после трансплантации печени, является кахексия. При этом существует мало сообщений о трансплантации печени взрослым пациентам с критически низкой массой тела. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай успешной трансплантации печени пациенту с критически низкой массой тела (с индексом массы тела 12,9 кг/м²). **Результаты.** Подготовка пациента к трансплантации включала в себя усиленное энтеральное питание, парентеральное питание, трансфузию альбумина, свежзамороженной плазмы, диуретическую терапию, поливитамины, симптоматическую терапию и физическую нагрузку. MELD реципиента на момент проведения трансплантации составил 22 балла. В послеоперационном периоде у пациента наблюдались множественные осложнения, комплексный индекс осложнений у пациента составил 99 баллов. Проводилась многокомпонентная реабилитация. Пациент был выписан через 30 дней после трансплантации печени. Период послеоперационного наблюдения составляет 17 месяцев с удовлетворительной функцией трансплантата. **Заключение.** Наш опыт и литературные данные показывают, что кахексия у реципиентов печени связана с увеличением общего уровня осложнений после трансплантации печени. Пациентам с низкой массой тела требуется тщательная подготовка к трансплантации печени, включающая нутритивную поддержку и физическую нагрузку. Лечение таких пациентов возможно только в условиях многопрофильного стационара либо в трансплантологическом центре с большим опытом ведения сложных пациентов.

Ключевые слова: трансплантация печени, родственная трансплантация печени, дефицит массы тела, кахексия, осложнения, реабилитация.

SUCCESSFUL LIVER TRANSPLANTATION IN A CRITICALLY UNDERWEIGHT PATIENT: A CASE REPORT

K.O. Semash¹, T.A. Dzhanbekov¹, R.A. Ibadov²

¹ National Children's Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Republican Specialized Surgical Scientific and Practical Medical Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Introduction. Living-donor liver transplantation (LT) is a viable and effective treatment option for patients with end-stage liver disease. Cachexia is widely recognized in medical literature as a risk factor affecting patient survival after LT. However, there are relatively few reports on LT in adult patients with critically low body weight. **Materials and methods.** The clinical case of successful LT in a critically underweight patient (BMI 12.9 kg/m²) is presented. **Results.** The patient's pre-transplant preparation included intensified enteral and parenteral nutrition, albumin and fresh frozen plasma transfusions, diuretic therapy, multivitamins, symptomatic treatment, and structured exercise. At the time of transplantation, the recipient's MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score was 22. In the postoperative period, the patient had multiple complications, reflected by a comprehensive complication index (Comprehensive Comprehensive) score of 99. Multicomponent rehabilitation was implemented. The patient was discharged 30 days after LT. During a 17-month follow-up, graft function remained satisfactory.

Для корреспонденции: Семаш Константин Олесяевич. Адрес: Узбекистан, 100096, Ташкент, ул. Кичик халқа йули, 10. Тел. +998 (94) 090-89-05. E-mail: mail@doctorsemarsh.com

Corresponding author: Konstantin Semash. Address: 10, Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, 100096, Uzbekistan. Phone: +998 (94) 090-89-05. Email: mail@doctorsemarsh.com

Conclusion. Our experience, supported by literature data, indicates that cachexia in liver transplant recipients is associated with a higher overall complication rate after LT. Patients with low body weight require careful pre-transplant preparation, including intensive nutritional support and exercise programs. Successful treatment of such patients is feasible only in a multidisciplinary hospital or a transplant center with extensive expertise in managing complex cases.

Keywords: liver transplantation, related liver transplantation, underweight, cachexia, complications, rehabilitation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени является эффективным методом лечения пациентов с различными видами терминальных заболеваний печени. Известно, что у пациентов с циррозом печени зачастую развиваются сопутствующие состояния, влияющие на метаболизм [1]. Так, по данным мировой литературы, индекс массы тела влияет на выживаемость пациентов после трансплантации печени [2–6]. При этом большинство работ на эту тему посвящено пациентам с ожирением и лишь малая часть – пациентам с недостатком веса и/или кахексичным пациентам [7–9]. Известно, что низкий индекс массы тела (менее $18,5 \text{ кг/м}^2$) в целом отрицательно влияет на исходы хирургических вмешательств, и истощенных пациентов необходимо тщательно готовить к предстоящему хирургическому вмешательству [10]. Трансплантация печени сопряжена с длительным временем операции, высокими хирургическими и анестезиологическими рисками, а также с массивной хирургической травмой, что

вносит свой вклад в течение послеоперационного периода у пациентов [11]. Ниже мы представляем клинический случай успешной трансплантации печени пациенту с критически низкой массой тела (индекс массы тела $12,9 \text{ кг/м}^2$): особенности подготовки пациента к трансплантации печени, а также особенности послеоперационного течения и лечения возникших осложнений у данного пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент X., 55 лет, обратился к нам в центр 15 сентября 2022 года с жалобами на желтушность кожных покровов, увеличение объемов живота, отеки нижних конечностей, выраженную слабость, потерю массы тела на 30 килограммов за последний год, невозможность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя. По данным первичного осмотра, на момент обращения рост пациента составлял 189 см, а вес – 51 килограмм (индекс массы тела $14,3 \text{ кг/м}^2$, рис. 1). При первичном обследовании по данным ультразвукового исследования, компьютер-



Рис. 1. Внешний вид пациента: а – при первичном обращении (ИМТ $14,3 \text{ кг/м}^2$); б – на 17-е сутки после проведения трансплантации печени (ИМТ $12,9 \text{ кг/м}^2$); в – через 10 месяцев после трансплантации (ИМТ $21,8 \text{ кг/м}^2$)

Fig. 1. Patient's appearance: а – on first examination (BMI was 14.3 kg/m^2); б – on day 17 after liver transplantation (BMI was 12.9 kg/m^2); в – 10 months after transplantation (BMI was 21.8 kg/m^2)

ной томографии всего тела с внутривенным болюсным контрастированием и серологических тестов у пациента был выявлен цирроз печени в стадии декомпенсации (класс C по Child–Pugh, MELD-Na 25 баллов) в исходе вирусных гепатитов B + D в стадии репликации (HBV 8×10^8 копий и HDV 3×10^7 копий по данным анализа ПЦР). Данных о злокачественных образованиях получено не было. Далее пациент был обследован по стандартному протоколу нашего центра [12, 13]. У пациента был диагностирован синдром портальной гипертензии и его осложнения – асцит, спленомегалия, варикозно-расширенные вены пищевода 2-й степени, тромбоцитопения (37×10^9). Первым этапом больному была назначена противовирусная терапия тенофовиром в дозировке 25 мг в сутки для лечения вирусного гепатита В. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут через 35 дней применения препарата.

Пациент был госпитализирован к нам в центр для подготовки к трансплантации печени. При поступлении MELD-Na составил 26 баллов. Помимо противовирусной терапии в качестве подготовки к трансплантации печени пациент получал трансфузионную терапию (альбумин, свежезамороженная плазма), диуретическую терапию, урсодезоксихолевую кислоту, гастропротективную терапию (эзомепразол, алгелдрат + магнезия гидроксид), витаминотерапию. Также пациенту была назначена усиленная белково-углеводная диета, препараты для парентерального питания – раствор аминокислот, жиров, углеводов, электролитов (объем 1920 мл в сутки). Общие потребление калорий составляло ± 3500 ккал. Также пациент проходил реабилитацию у специалистов по лечебной физкультуре. На фоне проводимой комплексной терапии у пациента полностью регрессировал асцитический синдром, ушли отеки с нижних конечностей. Однако на фоне потери жидкости вес пациента через месяц реабилитации составил 46 килограммов (индекс массы тела $12,9 \text{ кг/м}^2$). Тем не менее пациент отмечал прилив сил, появилась возможность самостоятельно передвигаться и выполнять физические упражнения. MELD-Na на момент трансплантации составил 22 балла.

Параллельно, по стандартному протоколу нашего отделения [12], был обследован сын пациента, 35 лет, в качестве родственного донора правой доли печени. Абсолютных противопоказаний к донорству печени выявлено не было.

23.11.2022 пациенту была выполнена трансплантация правой доли печени от родственного донора (сына). Масса трансплантата составила 900 граммов (graft-to-recipient-weight-ratio, GRWR – 2,0%). Особенности хирургической техники были подробно описаны в предыдущих публикациях [13, 14]. Интраоперационно, гепатэктомия технически прошла без

особенностей, но сопровождалась кровопотерей при мобилизации нижней полой вены, что потребовало использования аппаратной реинфузии аутокрови. Время холодовой ишемии составило 93 минуты. На трансплантате правой доли отмечалась дополнительная значимая нижняя правая вена диаметром 11 мм, что потребовало наложения дополнительного кавального анастомоза. Время тепловой ишемии составило 31 минуту. Индукционная иммуносупрессия включала в себя метилпреднизолон 500 мг и базиликсимаб 20 мг. Артериальный анастомоз был наложен отдельными узловыми швами. Для модуляции портального кровотока и предотвращения развития синдрома обкрадывания [14, 15] селезеночная артерия была лигирована. При выполнении билиарной реконструкции возникли технические трудности из-за антропометрических данных больного, несмотря на то что трансплантат имел одно устье желчного протока. Учитывая рост пациента, трансплантат располагался глубоко в правой поддиафрагмальной области, и спозиционировать его для наложения били-билиарного анастомоза не представлялось возможным. В то же время брыжейка тощей кишки оказалась короткой, и при наложении билиодигестивного анастомоза возникло натяжение. Было выполнено каркасное дренирование желчного протока. Общее время операции составило 570 минут. Кровопотеря составила 1300 мл. По данным интраоперационной доплерографии проблем с сосудистыми анастомозами выявлено не было.

Реципиент проходил реабилитацию в отделении реанимации и интенсивной терапии. Экстубация была проведена планово через 12 часов после операции. Базовый иммуносупрессивный протокол включал метилпреднизолон и такролимус в низких дозах. С третьих послеоперационных суток у пациента развилась фебрильная лихорадка (39°C), был скорректирован антибактериальный протокол, полностью отменена иммуносупрессивная терапия. По данным ультразвукового исследования на 4-е послеоперационные сутки в правой поддиафрагмальной области было выявлено скопление жидкости, при пункции получена желчь (билома). На фоне пункционного дренирования адекватно санировать полость биломы не удалось, у пациента сохранялись эпизоды фебрильной лихорадки, отмечалось резкое нарастание воспалительных маркеров (С-реактивный белок 152 мг/л, прокальцитонин 20 нг/мл), что потребовало выполнения релапаротомии, санации и редренирования брюшной полости на 6-е послеоперационные сутки. В дальнейшем у больного отмечена положительная динамика в виде снижения воспалительных маркеров. Пациент был переведен в отделение из реанимации на 3-и сутки после релапаротомии (9-е сутки после трансплантации).

На 10-е послеоперационные сутки, вечером, у пациента во сне возникла рвота съеденной пищей и аспирация со снижением сатурации кислорода до 30%. Остановки кровообращения не было. Пациент был экстренно переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где был интубирован, налажена искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Во время проведения фибробронхоскопии из правого и левого легких было эвакуировано значимое количество съеденной пищи (каша). С учетом развившегося осложнения, пациент оставался на пролонгированной ИВЛ. Ежедневно, два раза в сутки, проводились сеансы санационной фибробронхоскопии. Проводилась комплексная антибактериальная, противовирусная, гастропротективная, трансфузионная (альбумин, свежезамороженная плазма), ингаляционная, симптоматическая терапия. Иммуносупрессивная терапия с учетом аспирационной пневмонии, наличия ежедневной субфебрильной и фебрильной лихорадки, повышенных воспалительных маркеров не проводилась. При этом функция трансплантата оставалась стабильной. Лабораторная динамика функции трансплантата печени представлена на рис. 2. Также у пациента отмечались рецидивирующие двусторонние плевриты, потребовавшие пункции, а затем и дренирования. С учетом общей истощенности и кахексии, пациенту при помощи эндоскопии был установлен питательный назо-интестинальный зонд. Проводились энтеральное зондовое и парентеральное внутривенное питание растворами аминокислот, жиров, углеводов и электролитов. Также, несмотря на пролонгированную ИВЛ, пациенту не проводилась седация. Пациенту придавали сидячее положение и совместно со специалистом по лечеб-

ной физкультуре проводили физические упражнения два раза в день.

На фоне комплексной терапии у пациента наметилась положительная динамика. Септическое состояние было купировано. Пациента удалось экстубировать на 7-е сутки после аспирации (17-е сутки после трансплантации). Дальнейшее лечение пациент проходил в условиях хирургического отделения. В качестве иммуносупрессии была назначена монотерапия такролимусом. Целевая концентрация такролимуса в сыворотке крови составляла 6–9 нг/мл. Помимо комплексной терапии пациент получал ежедневные сеансы массажа, а также проходил реабилитацию у специалистов по лечебной физкультуре. Функция трансплантата полностью нормализовалась. Питательный зонд удалили на 24-е сутки после трансплантации. В этот же день парентеральное питание также было полностью отменено, пациент переведен на полноценное пероральное питание.

Желчеистечение купировалось самостоятельно на 26-е сутки после трансплантации. Страховочный дренаж из зоны желчеистечения был удален на 27-е сутки после операции. Осложнения данного пациента суммированы в таблице.

Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 30-е сутки после трансплантации с удовлетворительной функцией трансплантата. В настоящий момент пациент жив и наблюдается амбулаторно на протяжении 17 месяцев со стабильной функцией трансплантата. Пациенту удалось набрать вес 78 килограммов (рис. 1), ИМТ составляет 21,8 кг/м².

Таблица

Осложнения, развившиеся у пациента**Complications in the patient**

Осложнение	Степень по классификации Clavien–Dindo
Потребность в парентеральном питании	2
Билома (пункция)	3a
Правосторонний плеврит, пункция	3a
Левосторонний плеврит, пункция	3a
Правосторонний плеврит, дренирование (×2)	3a
Левосторонний плеврит, дренирование	3a
Недостаточность питания, постановка назоинтестинального зонда	3a
Аспирационная пневмония, потребность ежедневных бронхоскопий (×11)	3a
Перитонит (релапаротомия)	3b
Аспирация	4a
Сепсис	4a
Расчет Comprehensive Complication Index (CCI)	99

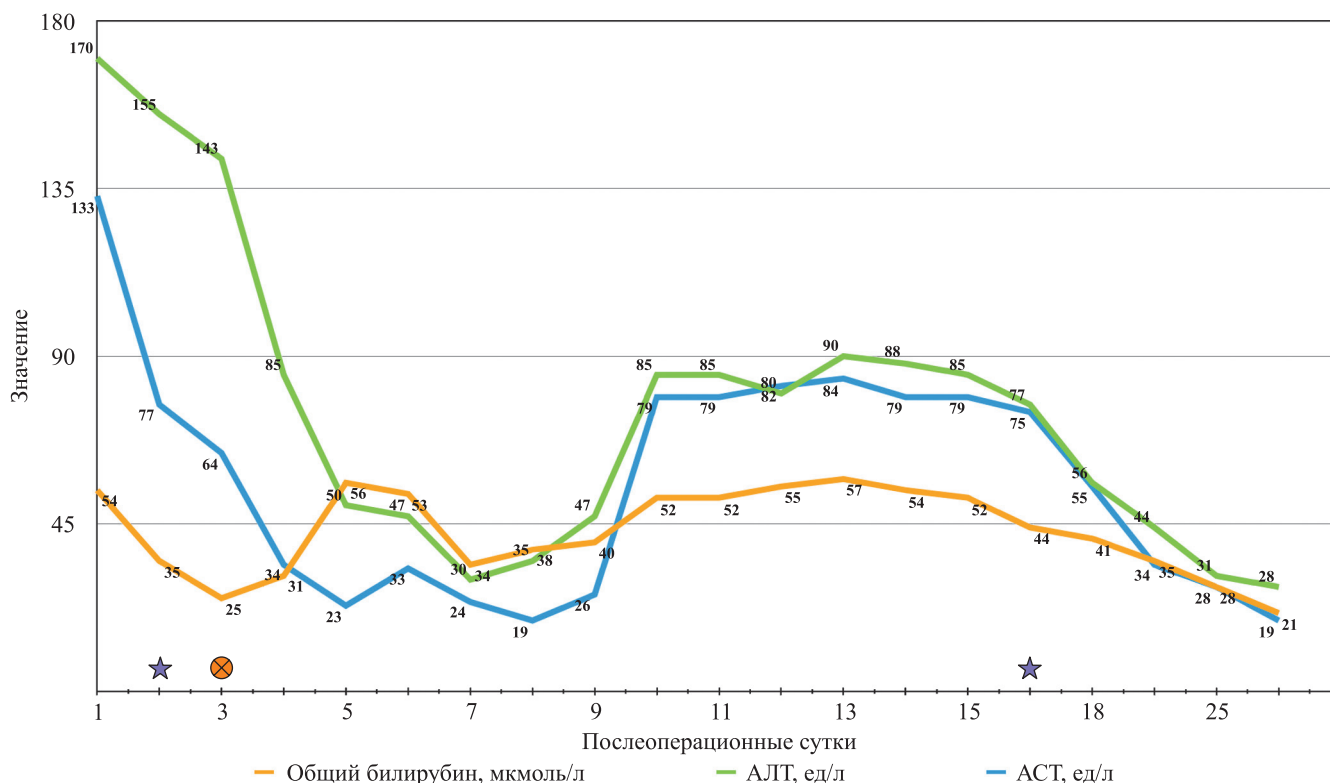


Рис. 2. Лабораторная динамика функции трансплантата печени. Звездочкой обозначены дни, когда был назначен такролимус. Крестик указывает дни, когда иммуносупрессивная терапия была полностью отменена

Fig. 2. Laboratory dynamics of liver graft function. Asterisk indicates days when tacrolimus was administered. Cross indicates the days when immunosuppressive therapy was completely discontinued

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с циррозом печени саркопения является хорошо документированным осложнением [1, 3]. Тем не менее, по данным анализа литературных источников, пациентов с избыточной массой тела (ИМТ >30 кг/м²), являющихся кандидатами на трансплантацию печени, значительно больше, чем пациентов с критически низкой массой тела [2]. К тому же большинство исследований сосредоточены на особенностях ведения реципиентов печени с ожирением [4–6]. Так, по данным анализа базы данных UNOS за 22-летний период, среди 73 538 взрослых реципиентов печени зарегистрировано менее 1% пациентов с ИМТ $<18,5$ кг/м² [7]. При этом проанализирован вклад кахексии в выживаемость реципиентов печени. Было заключено, что недостаток массы тела у реципиентов печени относится к изолированному фактору риска, отрицательно влияющему на выживаемость пациентов после трансплантации печени. Также был проведен анализ влияния низкого ИМТ на выживаемость реципиентов за отчетные промежутки времени по десятилетиям. Для всех трех периодов времени недостаточный вес, как независимая переменная, был значимым предиктором риска выживаемости. Трехлетняя выживаемость пациентов с ИМТ $<18,5$ кг/м² составила 68%.

Также, по данным других исследований, интересная корреляция была получена при поправке низкого ИМТ у реципиентов на значение показателя MELD [8, 9]. Так, у пациентов с низкой массой тела при значениях MELD менее 20 или более 26 наблюдалась повышенная смертность. Однако авторам не удалось показать каких-либо существенных связей между другими факторами у пациента (например, сопутствующие заболевания), у донора (качество трансплантата) и смертностью после трансплантации у пациентов с низким ИМТ и уровнем MELD.

Стоит отметить, что по данным исследований было показано, что у реципиентов печени с критически низкой массой тела резко повышен риск инфекционных осложнений [4]. По сравнению с пациентами с нормальным весом и незначительным превышением веса риск развития тяжелых инфекционных осложнений (пневмония, абсцессы, внутрибрюшные инфекции, сепсис) в группе пациентов с ИМТ <16 кг/м² в 10 раз превышал данный риск в контрольной группе. Однако было показано, что у кахексичных пациентов практически не развиваются раневые инфекции в отличие от пациентов с нормальным и избыточным весом.

Наш клинический случай демонстрирует подтверждение вышеуказанных тезисов. Пациент с

критически низкой массой тела с декомпенсированным циррозом печени класса С по классификации Child–Pugh нуждался в специфической подготовке к трансплантации печени. Помимо лечения вирусного гепатита и компенсации тяжести состояния на фоне цирроза печени и его осложнений у таких пациентов особое внимание должно быть уделено адекватной нутритивной поддержке [10, 16]. Сниженное питание у пациентов с циррозом печени являлось причиной низкой выживаемости по сравнению с пациентами с нормальным весом и даже по сравнению с пациентами с ожирением. В крупном когортном исследовании авторы пытались решить вопрос, можно ли улучшить результат путем изменения нутритивной поддержки перед трансплантацией печени. Авторы показали, что у пациентов каждая единица увеличения ИМТ приводила к снижению коэффициента летальности на 2% [16]. Однако в данном исследовании не была включена в расчет «сухая масса» пациента. В нашем случае, несмотря на комплексную терапию осложнений цирроза и адекватную нутритивную поддержку энтеральным и парентеральным способами, мы получили снижение массы тела пациента за счет выведенной лишней жидкости, тем самым добившись «сухого» веса пациента. Тем не менее у пациента на этом фоне отмечалось улучшение самочувствия, пациент начал самостоятельно передвигаться и смог частично себя обслуживать и выполнять физические упражнения.

Послеоперационные осложнения мы оценивали по классификации Clavien–Dindo, однако данная классификация не учитывает случаи, когда у одного и того же пациента развивается множество осложнений. Поэтому был рассчитан комплексный индекс осложнений (Comprehensive Complication Index, CCI), так как он дает возможность понять и оценить тяжесть состояния пациента с учетом всех перенесенных осложнений. Так, в нашем случае CCI составил 99 баллов, что является критичным (100 баллов = смерть пациента) [17].

Что касается послеоперационных осложнений, которые развились у нашего реципиента, мы считаем, что кахексия внесла определенный вклад в их развитие. На развитие желчеистечения повлияли антропометрические данные, которые привели к техническим сложностям формирования билиодигестивного анастомоза. Желчеистечение привело к необходимости пункционного дренирования желчного затека и в дальнейшем к релапаротомии. Самый тяжелый вклад в состояние пациента внесли аспирация и сепсис, развившийся на фоне аспирационной пневмонии. Кахексия – доказанный фактор риска развития аспирации и аспирационной пневмонии [18]. Благодаря ежедневным санациям трахеобронхиального дерева и комплексной антибак-

териальной терапии удалось вылечить пневмонию и перевести пациента на самостоятельное дыхание.

Дефицит питания у пациента восполнялся при помощи энтерального и парентерального питания. Однако общая белковая недостаточность, несмотря на усиленную нутритивную поддержку и трансфузию альбумина, а также наличие множественных инфекционных осложнений привели к развитию двустороннего плеврита, что потребовало выполнения пункции и в последующем дренирования плевральных полостей.

Немаловажным фактором в реабилитации таких пациентов помимо нутритивной поддержки является максимальная активизация и физическая активность [10]. Пациенту даже во время пролонгированной ИВЛ седация не проводилась, мы старались давать пациенту физические упражнения в положении лежа и сидя. Также к реабилитации были подключены специалисты по лечебной физкультуре и массажу. Только благодаря комплексному подходу удалось спасти пациента и добиться выписки из стационара в удовлетворительном состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт и литературные данные показывают, что кахексия у пациентов связана с увеличением общего уровня осложнений после трансплантации печени. Пациентам с низкой массой тела требуется тщательная подготовка к трансплантации печени, включающая нутритивную поддержку и физическую нагрузку. Лечение таких пациентов возможно только в условиях многопрофильного стационара либо в трансплантологическом центре с большим опытом ведения сложных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Салимов УР, Стома ИО, Федорук ДА, Ковалев АА, Щерба АЕ, Руммо ОО. Саркопения хронических болезней печени. Можем ли мы предвидеть осложнения? *Трансплантология*. 2022; 14 (4): 408–420. Salimov UR, Stoma IO, Fedoruk DA, Kovalev AA, Scherba AE, Rummo OO. Sarcopenia in chronic liver disease, can we predict complications? *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (4): 408–420. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420>.
2. Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G, Englesbe MJ, Punch JD, Wolfe RA et al. Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13 (12): 1678–1683. <https://doi.org/10.1002/lt.21183>.
3. Салимов УР, Ковалев АА, Стома ИО, Федорук АМ, Руммо ОО. Анализ факторов, влияющих на отдален-

- ную выживаемость после трансплантации печени. *Хирургия. Восточная Европа*. 2023; 12 (3): 238–247. Salimov U, Kovalev A, Stoma I, Fedoruk A, Rummo O. Evaluation of Factors Affecting Long-Term Survival after Liver Transplantation. *Surgery. Eastern Europe*. 2023; 12 (3): 238–247. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.3.016>.
4. Diaz-Nieto R, Lykoudis PM, Davidson BR. Recipient body mass index and infectious complications following liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019 Aug; 21 (8): 1032–1038. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.01.002>.
 5. Van Son J, Stam SP, Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Blokzijl H, van den Berg AP et al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation. *Metabolism*. 2020 May; 106: 154204. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154204>.
 6. García-Fernández N, Cepeda-Franco C, Beltrán-Miranda P, García-Muñoz P, Álamo-Martínez JM, Padillo-Ruiz FJ, Gómez-Bravo MÁ. Body Mass Index as a Prognostic Factor in Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2020 Jun; 52 (5): 1493–1495. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.03.008>.
 7. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL Jr, Reyes JD, Perkins JD. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*. 2009 Aug; 15 (8): 968–977. <https://doi.org/10.1002/lt.21785>.
 8. Bambha KM, Dodge JL, Gralla J, Sprague D, Biggins SW. Low, rather than high, body mass index confers increased risk for post-liver transplant death and graft loss: Risk modulated by model for end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2015 Oct; 21 (10): 1286–1294. <https://doi.org/10.1002/lt.24188>.
 9. Bari K, Sharma P. Impact of body mass index on post-transplant outcomes reexamined. *Liver Transpl*. 2015 Oct; 21 (10): 1238–1240. <https://doi.org/10.1002/lt.24227>.
 10. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg*. 2023 Jan; 47 (1): 11–34. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06732-5>.
 11. Lee DD, Li J, Wang G, Croome KP, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH et al. Looking inward: The impact of operative time on graft survival after liver transplantation. *Surgery*. 2017 Oct; 162 (4): 937–949. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.05.010>.
 12. Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ, Усмонов АА, Гайбуллаев ТЗ. Этапы подготовки и обследования родственных доноров печени и их периоперационное ведение. *Колонпроктология и эндоскопическая хирургия в Узбекистане*. 2023; 15 (1): 41–54. Semash K, Janbekov T, Akbarov M, Usmonov A, Gaibullaev T. Stages of preparation and examination of related liver donors and their perioperative management. *Coloproct*. 2023; 15 (1): 41–54. <https://doi.org/10.56121/2181-4260-2023-1-41-54>.
 13. Semash K, Dzhanbekov T, Akbarov M, Mirolimov M, Usmonov A, Razzokov N et al. Implementation of Living Donor Liver Transplantation Program in the Republic of Uzbekistan – Report of First 40 cases. *Clin Transplant Res*. 2024 Jun 30; 38 (2): 116–127. <https://doi.org/10.4285/ctr.24.0013>.
 14. Семаш КО, Джанбеков ТА, Гайбуллаев ТЗ. Опыт одного центра по интраоперационному лигированию селезеночной артерии для профилактики развития синдрома обкрадывания у пациентов после родственной трансплантации печени. *Трансплантология*. 2024; 16 (2): 230–243. Semash KO, Dzhanbekov TA, Gaybullaev TZ. Single center experience of intraoperative ligation of the splenic artery for prevention of splenic artery steal syndrome in patients after living donor liver transplant. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024; 16 (2): 230–243. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-230-243>.
 15. Семаш КО, Джанбеков ТА, Акбаров ММ. Сосудистые осложнения после трансплантации печени – современные методы диагностики и лечения. Обзор мировой литературы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (4): 46–72. Semash KO, Dzhanbekov TA, Akbarov MM. Vascular complications after liver transplantation: contemporary approaches to detection and treatment. A literature review. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (4): 46–72. (In Russ.). <http://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-4-46-72>.
 16. Orci LA, Majno PE, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of wait list body mass index changes on the outcome after liver transplantation. *Transpl Int*. 2013 Feb; 26 (2): 170–176. <https://doi.org/10.1111/tri.12017>.
 17. Lai Q, Melandro F, Nowak G, Nicolini D, Iesari S, Fasolo E et al. The role of the comprehensive complication index for the prediction of survival after liver transplantation. *Updates Surg*. 2021 Feb; 73 (1): 209–221. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00878-4>.
 18. Niederman MS, Cilloniz C. Aspiration pneumonia. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Apr; 35 Suppl 1 (Suppl 1): 73–77. <https://doi.org/10.37201/req/s01.17.2022>.

Статья поступила в редакцию 25.06.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.06.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-46-53

ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

*А.В. Новожилов^{1, 2}, С.Е. Григорьев^{1, 2}, О.Ю. Яковлева¹, С.А. Ежикеев¹*¹ ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

Введение. Трансплантация почки является оптимальным вариантом заместительной почечной терапии (ЗПТ). После пересадки в 2 раза увеличивается продолжительность жизни и более чем в 4 снижается смертность по сравнению с пациентами, получающими другие виды ЗПТ. В статье представлены результаты трансплантации почки в Иркутской области в период 2018–2023 гг. Все операции выполнены в одном центре – Иркутской областной клинической больнице. **Цель:** анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки в Иркутской области. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 125 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, из них 74 мужчины в возрасте 42 (35–49) лет и 51 женщина в возрасте 46 (37–55) лет. Время нахождения в листе ожидания – 15,5 (6–32) месяца. В структуре заболеваний, приведших к почечной недостаточности, превалировал хронический гломерулонефрит – 60 (48%) пациентов. Совпадений по HLA не было у 36 (28,8%) пациентов, 1 совпадение – у 38 (30,4%). Артериальный анастомоз, как правило, выполняли «конец в бок» с наружной подвздошной артерией – 121 (96,8%) наблюдение, внутренней – 3 (2,4%) (в связи со спазмом наружной подвздошной артерии). Холодовая ишемия составила 222 (162–360) минуты, тепловая – 39 (30–46) минут. **Результаты.** Продолжительность госпитализации составила 16 (13–25) койко-дней. Первичная функция почки была у 95 (77%) пациентов, отсроченная – у 25 (20%). Концентрация такролимуса крови приходила к целевым значениям к 9–12-м суткам после операции. Уровень креатинина при выписке составлял 120 (97–165) мкмоль/л. Хирургические осложнения развились у 24 (19,2%) пациентов, инфекция мочевыводящих путей – у 36 (28,8%), из них у 17 (13,6%) – с клиническими проявлениями. Иммуносупрессивная терапия инициирована по стандартной 3-компонентной схеме (ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, глюкокортикоиды) у 124 (99,2%) пациентов. Один пациент (0,8%) умер вследствие COVID-19. Выживаемость трансплантата в течение одного года составила 94,1%. **Заключение.** Непосредственные результаты соответствуют общероссийским показателям. Намечилась устойчивая тенденция увеличения количества пересадок почки. Дальнейшее развитие региональной трансплантационной программы позволит обеспечить потребность населения региона в данном виде высокотехнологичной помощи.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почек, донорский ресурс, осложнения трансплантации почек, Иркутская область.

KIDNEY TRANSPLANT PROGRAM IN IRKUTSK REGION

*A.V. Novozhilov^{1, 2}, S.E. Grigoriev^{1, 2}, O.Yu. Yakovleva¹, S.A. Yezhikeev¹*¹ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Introduction. Kidney transplantation (KT) is often considered the best option for renal replacement therapy (RRT), significantly improving patient outcomes. Post-transplant, life expectancy doubles, and mortality decreases more than 4-fold compared to other RRT modalities. This article presents KT outcomes in Irkutsk Region from 2018 to 2023. All procedures were performed at a single center – the Irkutsk Regional Clinical Hospital. **Objective:** to analyze the immediate and long-term outcomes of KT in Irkutsk Region. **Material and methods.** A retrospective analysis was conducted on the treatment outcomes of 125 patients with kidney failure (KF). Among them, 74 were men with a median age of 42 (35–49) years, and 51 were women with a median age of

Для корреспонденции: Григорьев Сергей Евгеньевич. Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. Тел. (902) 176-71-06. E-mail: grigorievse@gmail.com

Corresponding author: Sergey Grigoriev. Address: 1, Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russian Federation. Phone: (902) 176-71-06. E-mail: grigorievse@gmail.com

46 (37–55) years. The median transplant waitlist time was 15.5 (range: 6–32) months. The leading cause of KF was chronic glomerulonephritis, observed in 60 patients (48%). There were no HLA matches in 36 patients (28.8%), while 38 patients (30.4%) had one match. Arterial anastomosis was primarily performed end-to-end with the external iliac artery in 121 cases (96.8%), while in 3 cases (2.4%), the internal iliac artery was used due to external iliac artery spasm. Cold ischemia time was 222 minutes (range: 162–360), and warm ischemia time was 39 minutes (range: 30–46). **Results.** Length of hospital stay was 16 (range: 13–25) bed days. Primary renal function was achieved in 95 patients (77%), while 25 patients (20%) experienced delayed graft function. Blood tacrolimus reached target levels by postoperative days 9–12. Creatinine level at discharge was 120 $\mu\text{mol/L}$ (range: 97–165). Surgical complications occurred in 24 patients (19.2%), while urinary tract infections were observed in 36 patients (28.8%), with 17 cases (13.6%) presenting clinical symptoms. Immunosuppressive therapy was initiated in 124 patients (99.2%) using a standard triple-drug regimen (calcineurin inhibitors, mycophenolates, and glucocorticoids). One patient (0.8%) succumbed to complications from COVID-19. One-year graft survival was 94.1%. **Conclusion.** The immediate outcomes align with national averages. There is a consistent upward trend in the number of kidney transplants performed. Further development of the regional transplant program will enhance access to this high-tech medical service, meeting the needs of the local population.

Keywords: chronic kidney disease, kidney transplantation, donor resource, kidney transplant complications, Irkutsk Oblast.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов и тканей человека является быстроразвивающимся высокотехнологичным и ресурсоемким клиническим направлением, предполагающим спасение жизни и восстановление здоровья граждан при терминальных стадиях некоторых заболеваний [1, 2].

Трансплантация почки (ТП) – наиболее предпочтительный вариант заместительной почечной терапии (ЗПТ), а программный гемодиализ (перитонеальный диализ) должен рассматриваться как временный «мост» до ТП, поскольку после ее пересадки в 2 раза увеличивается продолжительность жизни и более чем в 4 раза снижается смертность по сравнению с другими видами ЗПТ. Трансплантация обеспечивает оптимальную социальную реабилитацию, что выражается в существенном улучшении качества жизни и увеличении трудоспособности реципиента через короткое время после операции [3–6].

Среднегодовые затраты на медицинское сопровождение одного пациента, перенесшего ТП, примерно в четыре раза меньше в сравнении с хроническим гемодиализом. Основной причиной малого количества ТП пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью является недостаточно эффективное использование донорского ресурса [7, 8].

Иркутская область – второй по площади субъект Сибирского федерального округа с низкой плотностью населения (3,03 человека на 1 км²). Общая численность составляет 2 330 537 человек (по состоянию на 2024 год). В крупных городах проживает 1804,0 тыс. человек, в пределах Иркутской агломерации (2–3-часовой транспортной доступности) – 1 млн 82 тысячи [9].

В 2024 году на территории Иркутской области 1024 пациента получали программный гемодиализ. В листе ожидания пересадки трупной почки ежегод-

но состоит около 50 человек, а потребность – около 60 операций в год.

Трансплантационная программа в Иркутской области начата в 2003 г. на базе Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ), когда впервые была выполнена родственная ТП. В 2008 г. отработана и внедрена технология констатации смерти головного мозга. На протяжении последующих 10 лет операции по пересадки почки носили нерегулярный характер и выполнялись в небольшом количестве. Таким образом, назрела веская необходимость реорганизации региональной программы донорства и трансплантации. Для этого в 2018 г. подписано соглашение о сотрудничестве между Национальным медицинским исследовательским центром трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (НМИЦ ТИО), Министерством здравоохранения региона и ИОКБ. Была разработана «дорожная карта развития донорства и трансплантации» в регионе, в рамках которой обновлены нормативные правовые документы, организовано самостоятельное структурное подразделение ИОКБ – отделение координации органного донорства, подготовлены кадры. Это позволило значимо увеличить количество эффективных доноров и общее число трансплантаций, в том числе почек.

Всего за 20 лет выполнено более 263 ТП, включая пациентов с диабетической нефропатией. Произведена 1 симультанная пересадка печени и почки (рис. 1).

Число трансплантаций с 2019 г. увеличилось, что связано с совершенствованием организации службы координации органного донорства (рис. 2). Тем не менее количество операций не достигло целевых значений и составило 16,9 на 1 млн населения в 2023 году.

Цель исследования – анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки в Иркутской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в ИОКБ в период с 2018-го по 2023 г. Всего ТП выполнена 125 реципиентам (74 мужчины и

51 женщина) с терминальной стадией хронической болезни почек.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for windows 10.0. Числовые

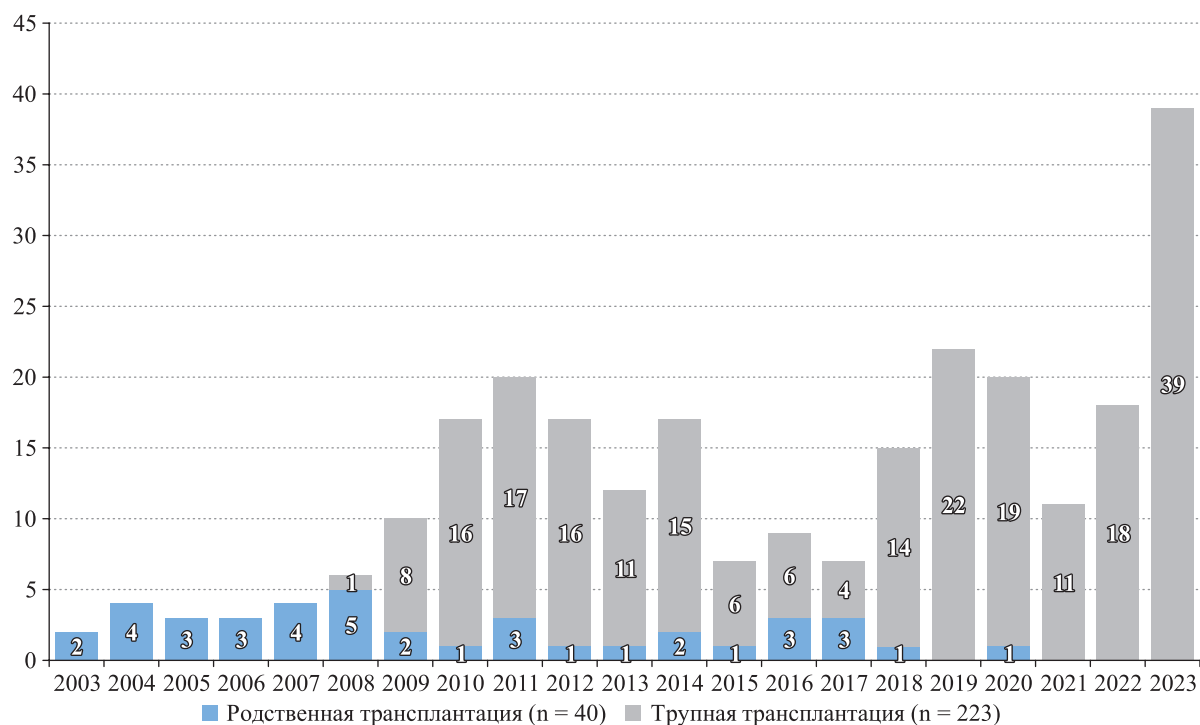


Рис. 1. Динамика общего количества трансплантаций почек в период 2003–2023 гг.

Fig. 1. Trends in the total number of kidney transplants (2003–2023)

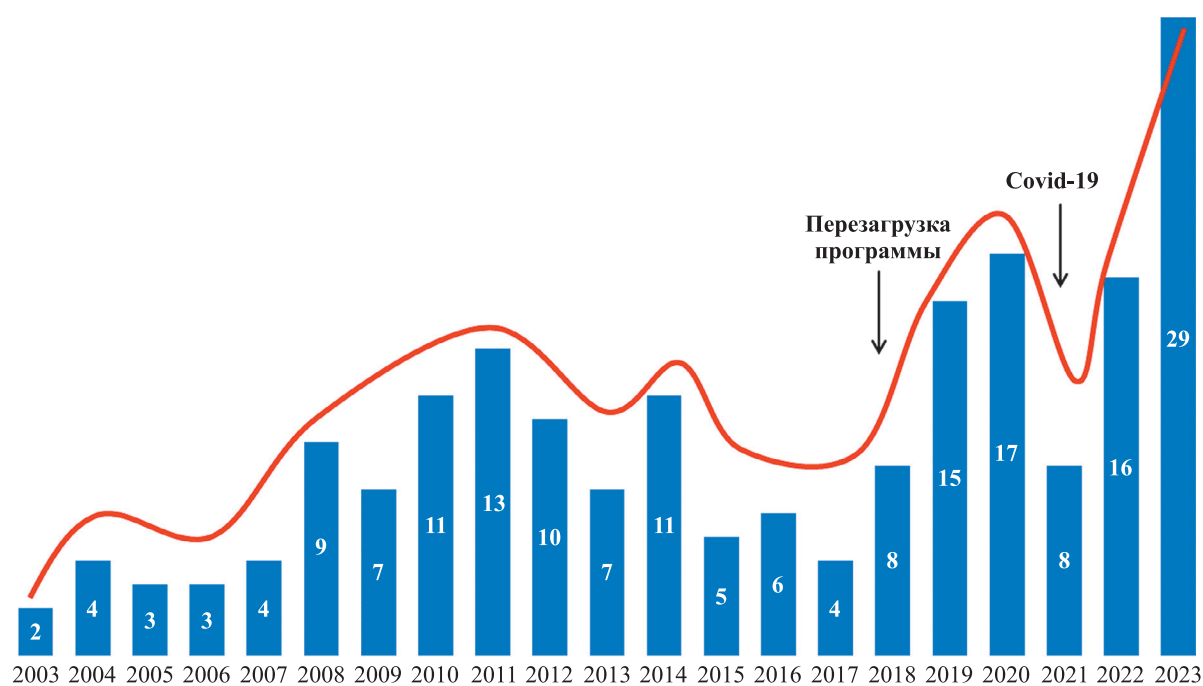


Рис. 2. Динамика общего количества эффективных доноров в период 2003–2023 гг.

Fig. 2. Trends in the total number of effective donors (2003–2023)

данные представлены в виде медианы (Me) с 25%–27% интерквартильным размахом.

Возраст – 44 (35–51) года. У женщин – 46 (37–55), у мужчин – 42 (35–49) (табл. 1). Время нахождения в листе ожидания – 15,5 (6–32) мес.

Причины хронической болезни почек: гломеруло-нефрит – 60 (48%) пациентов, тубулоинтерстициальный нефрит – 4 (3,2%), гипертоническая болезнь – 7 (5,6%), врожденные аномалии – 12 (9,6%), сахарный диабет – 10 (8%), поликистоз – 5 (4%), другие – 16 (12,8%), неуточненная причина – 11 (8,8%).

Сопутствующая патология: анемия – 80 (64%), гипопаратиреоз – 14 (11,2%), гиперпаратиреоз – 13 (10,4%), сахарный диабет 2-го типа – 2 (1,6%), гепатит С – 3 (2,4%), эпилепсия – 1 (0,8%). Девять (7,2%) пациентов находились на перитонеальном диализе.

При анализе установлено, что от 57 трупных доноров пересадили по 2 почки (114 органов), у 7 изъято по 1 органу. От живого родственного донора выполнено 2 трансплантации. Возраст посмертных доноров составил 50 (41–59) лет. Самый молодой – 22 года, возрастной – 71 год. Данные совпадений по HLA (human leukocyte antigens) представлены в табл. 2.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту
Patient distribution by age

Возраст, лет	Количество	%
20–29	18	14,4
30–39	33	26,4
40–49	42	33,6
50–59	26	20,8
60–69	6	4,8

Таблица 2

Количество совпадений по HLA
Number of HLA matches

Совпадение HLA	Количество
0	36 (28,8%)
1	38 (30,4%)
2	24 (19,2%)
3 и более	27 (21,6%)

Таблица 3

Гемодиализ в послеоперационном периоде
Postoperative hemodialysis

Количество сеансов	Количество пациентов
1	4
2–3	14
Более 3	19

Холодовая ишемия составила 222 (162–360) минуты. Это связано с тем, что в большинстве наблюдений эксплантация проведена в ИОКБ в операционной комнате, смежной с трансплантационной. Тепловая ишемия длилась 39 (30–46) минут. Кровопотеря – 100 (20–100) мл. Чаще трансплантат помещали в правую подвздошную область. Артериальный анастомоз, как правило, выполняли «конец в бок» с наружной подвздошной артерией (НПА) – 121 наблюдение (96,8%), с внутренней – 3 (2,4%) (в связи со спазмом НПА). В 1 (0,8%) наблюдении наложен анастомоз с общей подвздошной артерией (имплантация почки в брюшную полость после двух попыток пересадки в подвздошные ямки в анамнезе). Один артериальный анастомоз наложен в 122 (97,6%) наблюдениях, два – в 3 (2,4%); один венозный – у 124 (99,2%) пациентов, два – у 1 (0,8%). Для сокращения числа анастомозов использовали известные ангиохирургические приемы (вшивание на единой площадке, ангиопластика «бок в бок» и т. д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность госпитализации составила 16 койко-дней (13–25), из них в палате интенсивной терапии – 3 суток (1–4). Дренажи, как правило, удаляли на 5-е (4–8-е), уретральный катетер – на 7-е (6–8-е) сутки.

Первичная функция почки была у 83 (66,4%) пациентов, 37 (29,6%) понадобилась ЗПТ с последующим восстановлением функции (табл. 3) [была допущена неточность]. Четырем пациентам (3%) пришлось удалить трансплантат в раннем послеоперационном периоде, в одном случае (0,8%) наблюдался первично не функционирующий орган, который не потребовал удаления.

Концентрация такролимуса крови приходила к целевым значениям к 9–12-м суткам послеоперационного периода (рис. 3).

Уровень креатинина значительно снижался к 10-м суткам и при выписке составлял 120 мкмоль/л (97–165) (рис. 4).

Динамика снижения уровня мочевины представлена на рис. 5.

Хирургические осложнения развились у 24 (19,2%) пациентов. Четырем из них (3,2%) потребовалось удаление трансплантата по причине: тромбоза почечной вены – 1 (0,8%), послеоперационной инфекции – 1 (0,8%), нефункционального артериального анастомоза (исходная патология стенки сосуда, удаление трансплантата во время первой операции) – 1 (0,8%), разрыва трансплантата (сверхострое отторжение) – 1 (0,8%).

Повторная операция выполнена 8 (6,4%) пациентам по поводу: кровотечения – 5 (4%), несостоя-

тельности пузырно-мочеточникового анастомоза – 2 (1,6%), паранефральной гематомы – 1 (0,8%).

Осложнения, потребовавшие мини-инвазивной коррекции, развились у 8 (6,4%) пациентов. Рентген-эндоваскулярное стентирование по поводу стеноза артериального анастомоза выполнено в 4 (3,2%) наблюдениях, дренирование лимфоцеле под контролем УЗИ – в 3 (2,4%), нефростомия при стриктуре мочеточникового анастомоза – в 1 (0,8%).

У 2 (1,6%) пациентов развилась ишемия полюса трансплантата, подтвержденная ультразвуковой

доплерографией и ангиографией (рис. 6). Коррекция не потребовалась.

Один пациент (0,8%) умер вследствие COVID-19.

Инфекция мочевыводительных путей развилась у 36 (28,8%) пациентов: у 17 (13,6%) – с клиническими проявлениями, у 19 (15,2%) – бессимптомно (рис. 7).

Иммуносупрессивная терапия инициирована по стандартной 3-компонентной схеме (ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, глюкокортикоиды) у 124 (99,2%) пациентов; одному (0,8%) пациенту

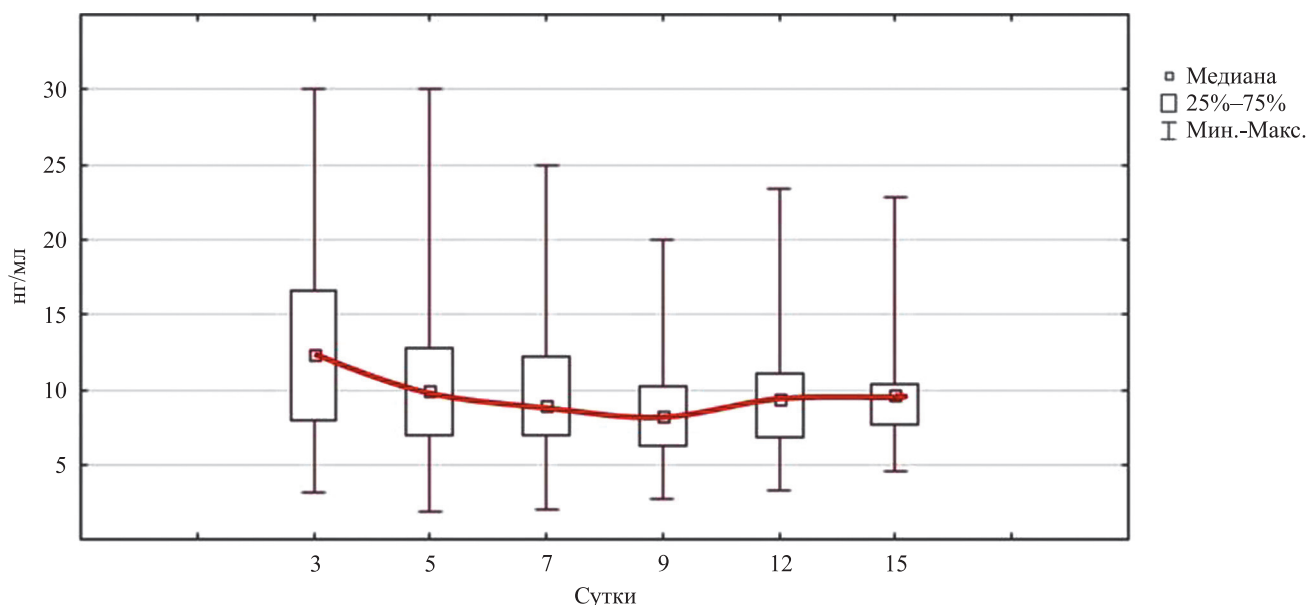


Рис. 3. Концентрация такролимуса крови в динамике

Fig. 3. Tacrolimus blood levels

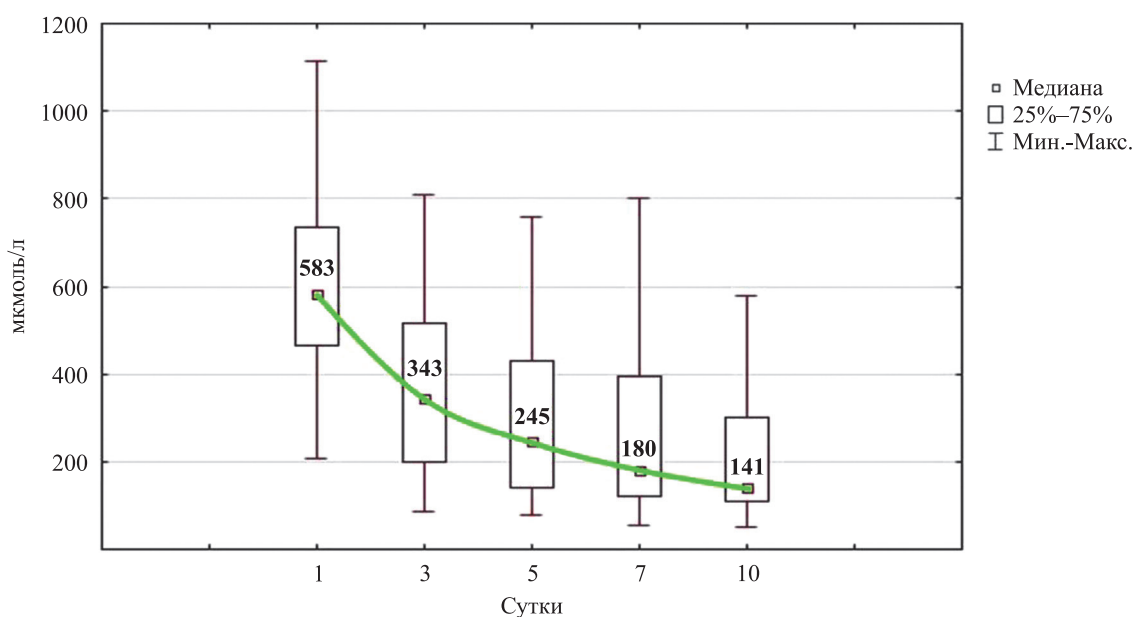


Рис. 4. Уровень креатинина крови в динамике

Fig. 4: Creatinine levels

в связи с непереносимостью такролимуса назначен азатиоприн. Острый гуморальный криз произошел у 4 (3,2%) пациентов, 2 (1,6%) из них выполнена трансплантатэктомия. Острое клеточное отторжение,

которое удалось купировать консервативно, наблюдали у 3 (2,4%) больных.

Выживаемость трансплантата в течение одного года составила 94,1%.

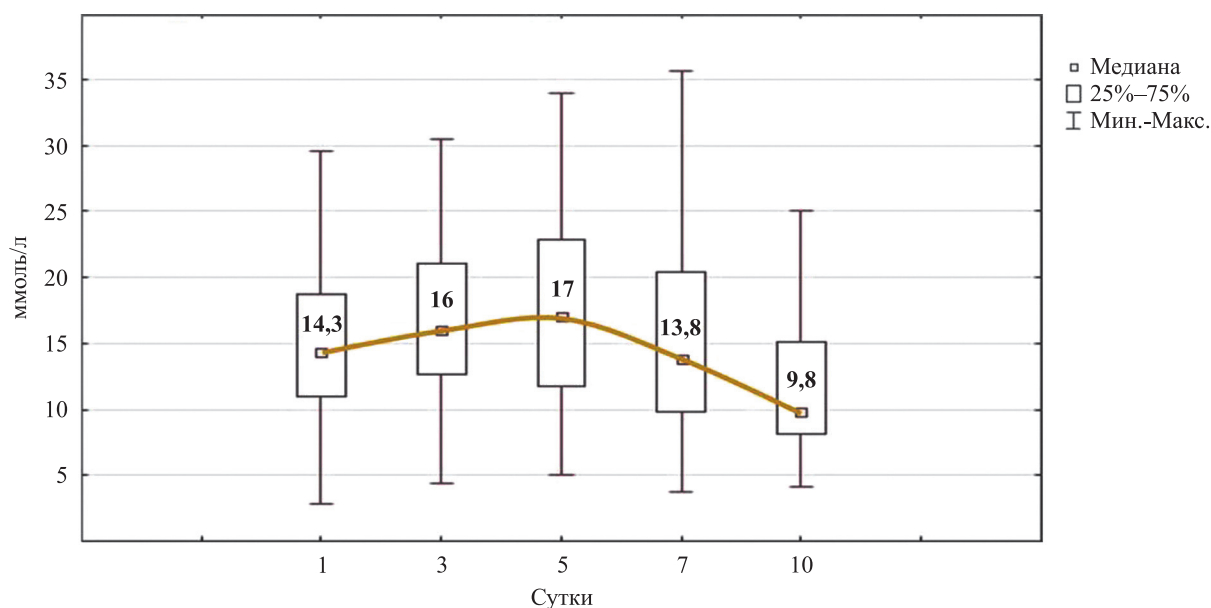


Рис. 5. Уровень мочевины крови в динамике

Fig. 5. Blood urea levels



Рис. 6. Селективная ангиограмма трансплантата. Зона ишемии

Fig. 6. Selective angiogram of the graft showing the ischemic zone

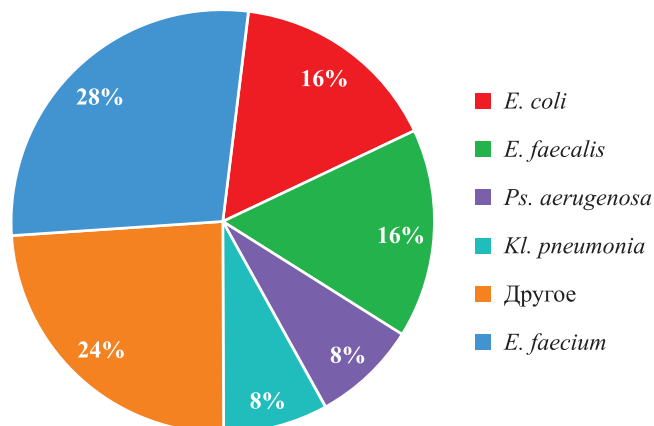


Рис. 7. Возбудители мочевой инфекции

Fig. 7. Urinary tract infection pathogens

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты трансплантации почки зависят от многих факторов, одним из которых является время консервации органа. В нашей серии время холодовой ишемии составило около 220 минут. Это стало возможным, поскольку большая часть эксплантаций донорских органов с последующей их пересадкой осуществляется на базе одной медицинской организации (ИОКБ), что позволило значительно сократить время аноксии и улучшить непосредственные резуль-

таты операции. В большинстве наблюдений первичная функция трансплантата была у 66,4% пациентов, а отсроченная – после 2–3 сеансов гемодиализа.

Большую часть осложнений корригировали временно. Удаление трансплантата потребовалось в 6 (4,8%) наблюдениях по причине: сосудистых осложнений 2 (1,6%), иммунных реакций 3 (2,4%), послеоперационной инфекции 1 (0,8%). Один орган удален во время первой операции и исключен из анализа выживаемости почки.

Выяснилось, что нарушение кровоснабжения сегмента почки не всегда приводит к нарушению ее функции и не требует дополнительной коррекции (2 наблюдения).

В большинстве случаев мочевой инфекции наблюдалась бессимптомная бактериурия, проведена адресная антибактериальная терапия. Важность инфекционного мониторинга в раннем послеоперационном периоде не вызывает сомнений.

Умер 1 пациент (0,8%). Летальный исход непосредственно не связан с хирургическим пособием (причина – новая коронавирусная инфекция).

Своевременное предупреждение и устранение ранних и поздних осложнений трансплантации почки значительно влияет на дальнейшее функционирование и выживаемость трансплантата. В связи с этим необходимо проведение непрерывного мониторинга состояния и реципиента, и функции органа не только на стационарном, но и на амбулаторном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, потребность в ТП в Иркутской области удовлетворяется частично из-за недостаточно эффективного использования донорского ресурса и отсутствия оптимальной системы формирования листа ожидания.

Непосредственные результаты соответствуют общероссийским показателям. Намечилась устойчивая тенденция увеличения пересадок почки. Дальнейшее развитие региональной трансплантационной программы позволит обеспечить потребность населения региона в данном виде высокотехнологичной помощи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Клиническая трансплантология в РФ: от инновационной феноменологии к доступному виду медицинской помощи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 5–6. Gautier SV. Clinical transplantology in the Russian Federation: from innovative phenomenology to accessible medical care.

2. Каракулина ЕВ, Хомяков СМ, Александрова ОА, Лысиков ИВ, Шеденко СВ, Готье СВ. Пути совершенствования нормативно-правового регулирования вопросов организации трансплантации (пересадки) органов и(или) тканей человека в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 108–118. Karakulina EV, Khotmyakov SM, Aleksandrova OA, Lysikov IV, Shedenko SV, Gautier SV. Ways of improving the legal regulation of human organ and tissue transplantation in the Russian Federation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 108–118. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-108-118.
3. Лакман ИА, Халикова АА, Корженевский АА. Оценка влияния различных исходов операции трансплантации почки на экономические затраты при лечении хронической болезни почек. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018; 62 (2): 60–67. Lakman IA, Khalikova AA, Korzhenevskiy AA. The evaluation of effect of various outcomes of kidney transplantation surgery on economic costs under treatment of kidneys chronic disease. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation Russian journal)*. 2018; 62 (2): 60–67. [In Russ, English abstract]. doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-2-60-67.
4. Смирнова ВВ, Шмарина НВ, Дмитриев ИВ, Балкаров АГ, Загородникова НВ, Виноградов ВЕ, Минина МГ. Ранние и отдаленные исходы трансплантации почек от посмертных доноров реципиентам 70 лет и старше. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 111–116. Smirnova VV, Shmarina NV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Zagorodnikova NV, Vinogradov VE, Minina MG. Early and long-term outcomes of deceased-donor kidney transplant in recipients 70 years of age and older. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 111–116. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-111-116.
5. Хубутия МШ, Пинчук АВ, Шмарина НВ, Дмитриев ИВ, Виноградов ВЕ, Казанцев АИ, Балкаров АГ. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора. *Трансплантология*. 2021; 13 (2): 130–140. Khubutiya MSh, Pinchuk AV, Shmarina NV, Dmitriev IV, Vinogradov VE, Kazantsev AI, Balkarov AG. Patient and kidney graft survival rates after first and second kidney transplantation. *Transplantologiya (The Russian Journal of Transplantation)*. 2021; 13 (2): 130–140. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-2-130-140.
6. Александрова ВО, Дмитриев ИВ, Боровкова НВ, Балкаров АГ, Мушта НА, Шмарина НВ и др. Значение мониторинга анти-HLA антител в диагностике иммунологических осложнений после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 91–98. Aleksandrova VO, Dmitriev IV, Borovkova NV, Balkarov AG, Mushta NA, Shma-

- rina NV et al. Diagnostic value of anti-HLA antibody monitoring in the diagnosis of immunological complications following kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 91–98. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-91-98.
7. Пиров БС, Одинаев ОМ, Изатшоев АА, Самадов АХ, Назаров ПХ. Результаты трансплантации почек в региональном отделении трансплантации органов и тканей человека. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2018; 4: 86–91. Pirov BS, Odinaev OM, Izatshoev AA, Samadov AH, Nazarov PH. Results of kidneys transplantation in the regional department of human organs and tissues transplantation. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooohraneniya (Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare)*. 2018; 4: 86–91. [In Russ, English abstract].
 8. Минина МГ, Севостьянов ВМ, Тенчурина ЭА. 30 доноров на миллион населения в Москве. Влияние на эффективность оказания трансплантологической помощи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (S): 5. Minina MG, Sevostyanov VM, Tenchurina EA. 30 donors per million population in Moscow. Impact on the effectiveness of transplant care. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* [In Russ]. 2024; 26 (S): 5. doi: 10.15825/1995-1191-2024-S-5.
 9. Сведения о численности и демографических характеристиках населения Иркутской области [Интернет]. Официальный портал Иркутской области [сайт]. URL: <https://irkobl.ru/region/demografy/>. Дата обращения 17.01.2025. Information on the population number and demographic characteristics of the Irkutsk region [Internet]. The official portal of the Irkutsk region [website]. Cited 2025 Jan 19. Available from: <https://irkobl.ru/region/demografy>.

Статья поступила в редакцию 31.01.2025 г.
The article was submitted to the journal on 31.01.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-54-59

ПЭТ-КТ С ^{18}F -FMISO В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

И.И. Тилеубергенов, А.А. Иванова, А.Л. Долбов, О.А. Герасимова, А.Р. Шералиев,
В.Н. Жуйков, Д.А. Гранов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: на основании данных литературных источников и опыта применения радиофармпрепарата (РФП) ^{18}F -FMISO в онкологии авторы пилотного исследования предприняли попытку оценить возможность неинвазивной ПЭТ-КТ-диагностики выявлять гипоксию в трансплантате печени, развивающуюся вследствие ишемического реперфузионного повреждения (ИРП). **Материалы и методы.** Поглощение РФП ^{18}F -FMISO опухолями при ПЭТ-КТ дает количественную карту гипоксии, использование изображений гипоксии для управления лучевой терапией является областью активных исследований. В процессе отработки методики исследования впервые получены изображения накопления РФП в печени пациентки в отдаленном периоде после трансплантации печени. **Результаты.** За положительный результат исследования, т. е. наличие гипоксии трансплантата, принимали увеличение среднего и максимального SUV на 180-й минуте после введения внутривенного РФП по сравнению с 90-й минутой, получали две серии изображений: КТ и ПЭТ. Выявили диффузное накопление препарата в печени: на 180-й минуте обнаружена более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й. **Заключение.** Полученные сведения позволяют предположить гипоксию трансплантата при отсутствии биохимических отклонений. Методика представляется перспективной для диагностики изменений в трансплантате печени, приводящих к гипоксии, но требует дальнейшего ее усовершенствования.

Ключевые слова: РФП ^{18}F -FMISO, трансплантат печени, ПЭТ-КТ, ишемия, реперфузия.

ASSESSMENT OF LIVER GRAFT HYPOXIA VIA ^{18}F -FMISO PET-CT IMAGING

I.I. Tileubergenov, A.A. Ivanova, A.L. Dolbov, O.A. Gerasimova, A.R. Sheraliev,
V.N. Zhuykov, D.A. Granov

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: drawing on existing literature and the clinical use of radiopharmaceutical (RFP) ^{18}F -FMISO in oncology, this pilot study aims to assess the feasibility of using non-invasive PET-CT imaging to detect hypoxia in liver grafts resulting from ischemia-reperfusion injury. **Materials and methods.** ^{18}F -FMISO uptake in tumors, as visualized by PET-CT, enables the generation of quantitative maps of tissue hypoxia, a technique that is increasingly being explored to guide radiation therapy planning. As part of refining the study methodology, the research team successfully obtained the first PET-CT images demonstrating ^{18}F -FMISO uptake in the liver of a patient at a late postoperative stage following liver transplantation. **Results.** A positive indication of transplant hypoxia was defined as an increase in both the mean and maximum standardized uptake values (SUVs) when measured at 180 minutes post-intravenous injection of the radiopharmaceutical, compared to measurements at 90 minutes. Two imaging series – CT and PET – were acquired. Diffuse uptake of the radiopharmaceutical was observed in the liver, with greater tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes post-injection. **Conclusion.** The findings suggest the presence of transplant hypoxia despite the absence of biochemical abnormalities. This technique shows promise as a non-invasive diagnostic tool for detecting hypoxic changes in liver grafts. However, further optimization and validation of the technique are necessary.

Keywords: ^{18}F -FMISO, radiopharmaceutical, liver transplant, PET-CT, ischemia-reperfusion injury.

Для корреспонденции: Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70.
Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

Corresponding author: Olga Gerasimova. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation.
Phone: (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) печени после трансплантации печени (ТП) осложняет течение послеоперационного периода, приводит к развитию билиарных осложнений и фиброзу трансплантата. ИРП реализуется через различные механизмы: молекулярные пути активации передачи сигналов toll-подобных рецепторов, изменения экспрессии микро-РНК, продукции активных форм кислорода, а также через регуляцию аутофагии и активацию индуцируемых гипоксией факторов. Действие разворачивается в множестве типов клеток, таких как клетки синусоидов, гепатоциты, клетки Купфера, нейтрофилы и тромбоциты. Признанными факторами риска ИРП при трансплантации печени являются стеатоз донорского органа, время ишемии, возраст донора, а также коагулопатия у донора и реципиента [1].

ИРП печени инициируется гемодинамическими изменениями и возникает уже на ранних стадиях извлечения органов и консервации трансплантата, вследствие тепловой и холодовой ишемии развивается метаболическая дисфункция, вызванная гипоксией, что приводит к повреждению гепатоцитов, холангиоцитов и синусоидальных эндотелиальных клеток печени [2]. Восстановление кровотока через орган (реперфузия) усугубляет повреждение за счет транзиторной портальной гипертензии и гипердинамического стресса. Транзиторная портальная гипертензия является начальным событием, вызывающим гипердинамический стресс эндотелия. Давление в воротной вене может увеличиться с 30–35 до 60–70 см H_2O сразу после реперфузии [3]. Ударный объем крови вызывает прямое повреждение синусоидальных эндотелиальных клеток печени и обнажает стенку сосуда для адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов. Затем из-за агрегации тромбоцитов сужается венула, а при активации тромбоцитов высвобождается большое количество цитокинов, хемокинов и вазоактивных молекул [4, 5].

Дисбаланс факторов вазоконстрикции и вазодилатации еще больше усугубляет нарушения микроциркуляции. Было обнаружено, что уровни суживающего пептида эндотелина-1 увеличиваются в 1,6 раза, тогда как эндотелиальная синтаза оксида азота, которая продуцирует оксид азота, снижается на 17,4 мкмоль/л соответственно [3]. Нарушение микроциркуляции усиливает гипердинамический стресс, что может приводить к закупорке синусоидов и коллапсу пространства Диссе между эндотелиальными клетками и гепатоцитами, тем самым пролонгируя гипоксию. Реперфузионное повреждение более разрушительно из-за производства большого количества активных форм кислорода, которые в основном образуются во внутрипеченочных нейтрофилах и клетках Купфера. В неоптимальных трансплантатах

дисфункция митохондрий является более тяжелой и многофакторной. Пик окислительного стресса приходится примерно на 2–6 часов после реперфузии. В результате повреждения клеток молекулярные структуры попадают в кровообращение и могут активировать врожденный иммунный ответ [6].

К сожалению, ИРП является неизбежным процессом при трансплантации печени и остается серьезной проблемой из-за риска ранней дисфункции и потери трансплантата. Молекулярные механизмы ИРП, как было сказано выше, уточняются, поэтому эффективные профилактические и терапевтические стратегии в настоящее время отсутствуют. Нарушение регуляции микроциркуляции в печени, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза и митохондриальная дисфункция вызывают повреждение на очень ранней стадии и инициируют иммунный каскад. Как врожденный, так и адаптивный иммунитет способствуют дальнейшему повреждению трансплантата из-за адгезии и рекрутирования макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток, а также путем стимуляции лимфоидных клеток, натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Недавние исследования выявили множество новых биомаркеров, которые позволяют лучше прогнозировать повреждение трансплантата в ранние сроки после трансплантации печени. Одним из них является лактат – повышение его уровня в печени и артериях наблюдается во время ИРП из-за усиленного гликолиза после нарушения микроциркуляции и длительной гипоксии. Гепатоциты отвечают за обработку более 70% лактата в организме. Таким образом, повышение лактата в крови или в трансплантате, или снижение клиренса лактата, предположительно указывает на дисфункцию трансплантата. Содержание лактата в артериальной крови >5 ммоль/л было предложено в качестве биомаркера ИРП с положительной прогностической ценностью 35,5% [7]. Чувствительность и специфичность составили 0,39 и 0,83 соответственно. Однако поскольку уровень лактата очень динамичен и во всех тканях с гипоперфузией лактат вырабатывается, использовать только артериальный лактат в качестве биомаркера, вероятно, недостаточно для предикции раннего ИРП.

В отдаленном же послеоперационном периоде ишемия трансплантата может поддерживаться недостаточным притоком крови к органу при перераспределении кровотока. Длительная ишемия реализуется в формировании неанастомотических стриктур желчных протоков, развитии вторичного билиарного цирроза.

Для диагностики гипоперфузии трансплантата печени требуется ангиографическое исследование с флуометрией, поскольку при неинвазивных методах диагностики, таких как УЗИ и МСКТ, нарушений кровоснабжения органа можно и не обнаружить [8].

При этом исследование выполняется в условиях стационара и имеет риск осложнений. Поиск возможностей неинвазивной диагностики перфузионных нарушений привел авторов к идее использования ПЭТ-КТ в амбулаторных условиях при введении изотопа ^{18}F -FMISO. Основываясь на механизме действия изотопа, маркирующего гипоксию, авторы предполагают, что исследование с использованием ^{18}F -FMISO применимо для оценки как ишемических реперфузионных осложнений в ранние сроки после трансплантации печени, так и неэффективного артериального кровоснабжения в более отдаленном периоде. Подобных исследований в РФ не проводилось. Планируется исследовать пациентов с осложнениями, обусловленными перфузионными нарушениями в трансплантате печени в различные сроки после ТП.

^{18}F -FMISO маркирует гипоксию в тканях солидных опухолей, накоплен опыт его применения в онкологии. РФП содержит молекулу нитроимидазола, меченную фтором-18 [9, 10]. После того как нитроимидазол попадает в клетку через кровоток, он может вступать в окислительно-восстановительные реакции под действием ксантиноксидазы. В нормальных клетках, не находящихся в состоянии гипоксии, восстановленная нитрогруппа может окисляться в исходное вещество с помощью O_2 , что позволяет РФП выходить из клеток. При попадании в жизнеспособную клетку нитрогруппа нитроимидазола FMISO восстанавливается. В негипоксических клетках восстановленная молекула ^{18}F -FMISO может окисляться, и следовательно, диффундировать из клетки, свободно циркулировать и в конечном итоге выводиться из организма. В клетках, находящихся в состоянии гипоксии, восстановленная нитрогруппа не может быть окислена. Она стабильно соединяется с некоторыми клеточными компонентами, таким образом фиксируя РФП в клетках. Накопление ^{18}F -FMISO в тканях обратно пропорционально концентрации O_2 в них. Затем расположение гипоксических тканей можно количественно визуализировать с помощью позитронно-эмиссионной томографии [11, 12]. Поглощение ^{18}F -FMISO опухолями дает количественную карту гипоксии, которую можно использовать для повышения дозы при лучевой терапии. Было разработано несколько методов для количественной оценки и определения объемов опухолевой гипоксии: соотношение опухоли к крови (TBR), соотношение опухоли к нормальной ткани (TNR) и подходы к компартментальному моделированию [13].

Крупномасштабные клинические испытания с ^{18}F -FMISO не проводились, однако из небольших исследований на ранних стадиях визуализации получены некоторые доказательства того, что использование ^{18}F -FMISO для оценки гипоксии позволяет прогнозировать выживаемость и некоторые локо-регионарные показатели у больных раком головы и шеи,

при некоторых других видах рака. Использование изображений гипоксии для управления лучевой терапией является областью активных исследований [14].

Несмотря на возможность выявления гипоксии в опухолевых тканях, остаются нерешенными вопросы специфичности и чувствительности ^{18}F -FMISO [15]. Кроме онкологии, существует научный интерес в области визуализации сердечной гипоксии. Такой опыт ограничен из-за минимального различия между мишенью и фоном, а также задержек визуализации из-за медленного клиренса крови [16].

Приводим клинический пример диагностики ишемического повреждения трансплантата печени методом ПЭТ-КТ с использованием ^{18}F -FMISO. Данный опыт получен впервые в процессе отработки методики сканирования изображений печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентке О. 1962 г. р. выполнена ТП по поводу сочетания первичного билиарного холангита с первичным склерозирующим холангитом с исходом в декомпенсированный билиарный цирроз (MELD-Na 20 б.) 06.05.2022 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. В раннем послеоперационном периоде на 13-е сутки выявлен гемодинамически значимый стеноз нижней полой вены (НПВ), проведено стентирование НПВ. По данным ангиографии сохранялись признаки синдрома обкрадывания печеночной артерии. На 20-е сутки после ТП выполнена эмболизация ствола селезеночной артерии. После процедуры развилась лихорадка и системная воспалительная реакция на фоне инфарктов селезенки. Проводили инфузионную и антибактериальную терапию. На 38-е сутки пациентка была выписана на амбулаторное лечение с функционирующим трансплантатом печени. Течение отдаленного послеоперационного периода осложнилось формированием стриктуры общего желчного протока (ОЖП). Потребовались повторные госпитализации для проведения дренирующих процедур, баллонной пластики и стентирования ОЖП.

При контрольном ангиографическом исследовании НПВ стеноза не обнаружено. В дальнейшем наблюдался рецидив холангита, потребовалась антибактериальная терапия. Иммуносупрессивная двухкомпонентная терапия: такролимус пролонгированного действия и микофеноловая кислота.

На момент выполнения исследования ПЭТ-КТ с ^{18}F -FMISO (27! мес. после ТП) лабораторные показатели, отражающие функцию печени, не отклонялись от нормы. Специальной подготовки перед исследованием не требовалось. ^{18}F -FMISO вводили внутривенно из расчета 3,7 МБк на 1 кг массы тела. Исследования проведены на ПЭТ/КТ-сканере Siemens mCT40. (Siemens, ФРГ). Сканирование проводили два раза:

через 90 и 180 мин после введения РФП. В первое сканирование входила зона от макушки до бедер (протокол «все тело»), во второе – только брюшная полость. Оба сканирования включали топограмму, КТ без контрастного усиления на свободном дыхании и регистрацию ПЭТ. Первое сканирование занимало примерно 20 мин, второе – 10 мин.

Изображения обрабатывали на рабочей станции AW Volume Share 7 (GE, США).

Для каждой серии изображений проведена реконструкция в трех плоскостях: аксиальной, корональной и сагитальной, а также в 3D. Дополнительно серии ПЭТ и КТ совмещали между собой (fusion) (рис. 1–3).

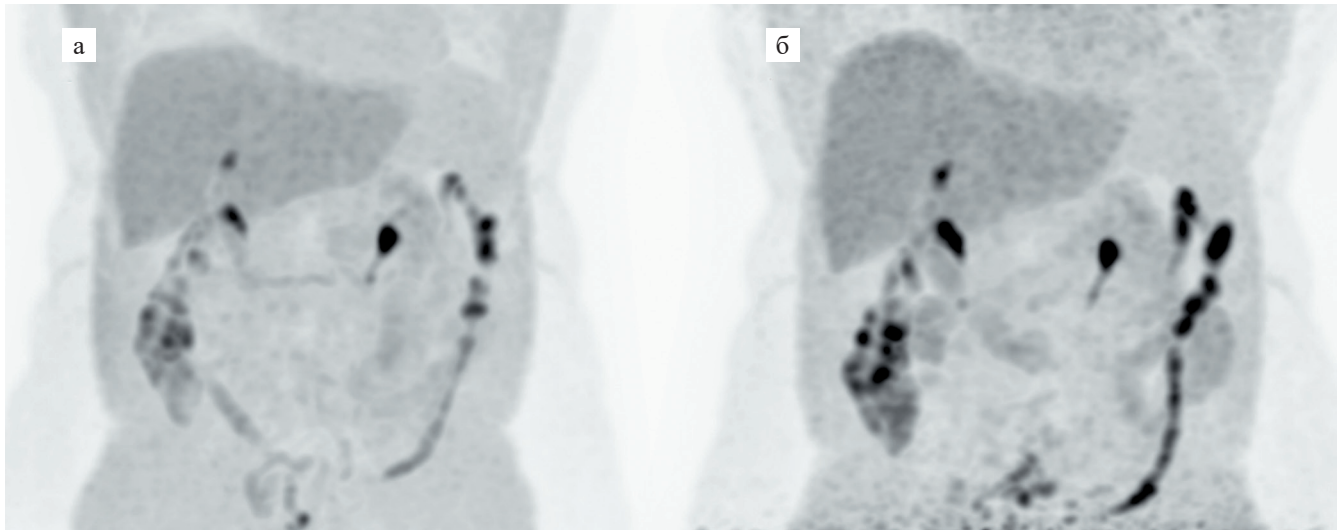


Рис. 1. 3D-изображения (проекция максимальной интенсивности) ПЭТ с ^{18}F -FMISO: а – через 90 мин; б – через 180 мин. Определяется диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин отмечается более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин. Физиологическое накопление ^{18}F -FMISO в чашечно-лоханочных системах почек, по ходу толстой кишки

Fig. 1. 3D PET images (maximum intensity projection) with ^{18}F -FMISO: а – at 90 minutes post-injection; б – at 180 minutes post-injection. Diffuse tracer uptake is evident in the liver, with higher tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes. Physiological uptake of ^{18}F -FMISO is also noted in the renal pelvis and calyces, along the colon

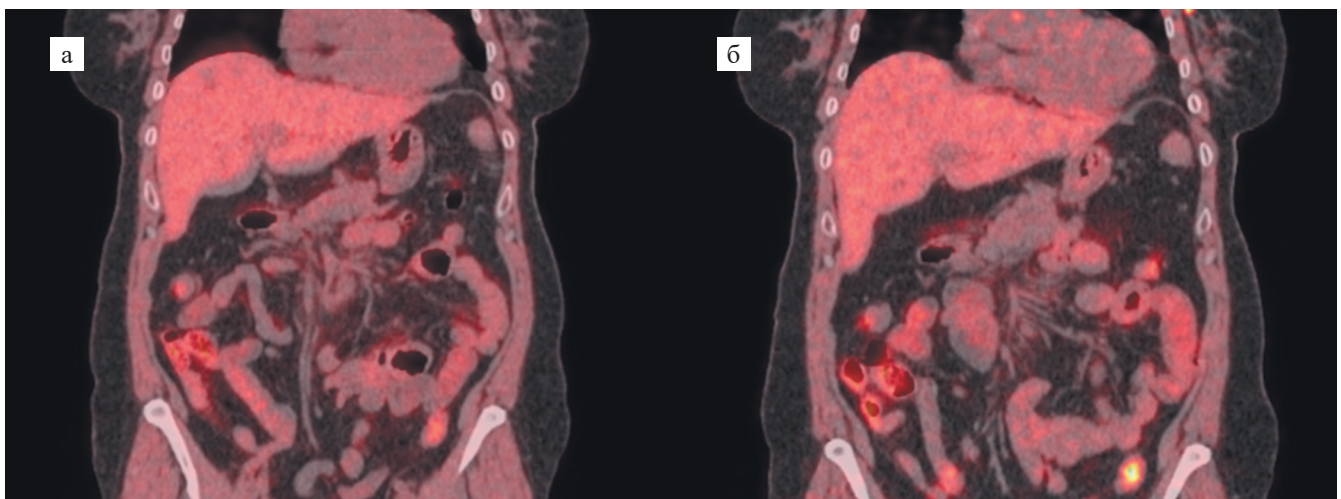


Рис. 2. Корональные совмещенные изображения ПЭТ/КТ с ^{18}F -FMISO (КТ выполнена без контрастного усиления): а – через 90 мин; б – через 180 мин. Определяется диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин отмечается более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин. Физиологическое накопление ^{18}F -FMISO по ходу толстой кишки

Fig. 2. Coronal fused PET/CT images with ^{18}F -FMISO (native CT): а – at 90 minutes post-injection; б – at 180 minutes post-injection. Diffuse tracer uptake is evident in the liver, with higher tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes. Physiological uptake of ^{18}F -FMISO along the colon is also observed

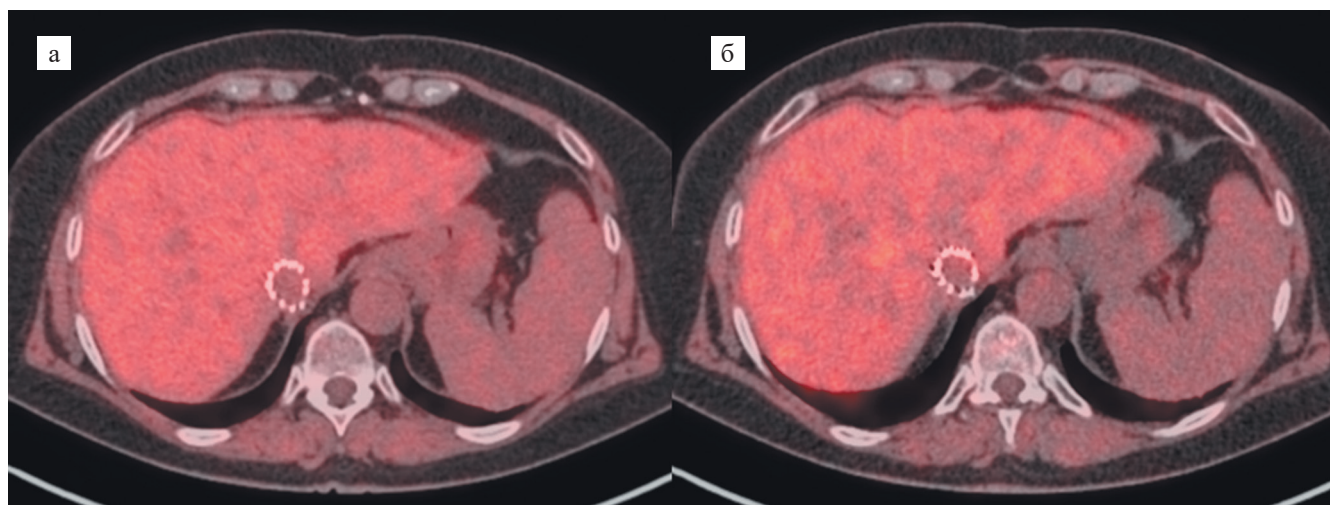


Рис. 3. Аксиальные совмещенные изображения ПЭТ/КТ с ^{18}F -FMISO (КТ выполнена без контрастного усиления): а — через 90 мин; б — через 180 мин. Определяется диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин отмечается более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин

Fig. 3. Axial fused PET/CT images with ^{18}F -FMISO (native CT): a – at 90 minutes post-injection; б – at 180 minutes post-injection. Diffuse tracer uptake is evident in the liver, with higher tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes

Накопление ^{18}F -FMISO в печени оценивали на обоих исследованиях как визуально, так и с помощью полуколичественного метода оценки накопления РФП – SUV. На каждой ПЭТ-серии измерено максимальное и среднее значение SUV во всем объеме печени. За положительный результат исследования, а именно наличие гипоксии трансплантата, принимали увеличение среднего и максимального SUV на 180-й минуте по сравнению с 90-й минутой, получали две серии изображений: КТ и ПЭТ.

Поскольку подобное исследование ранее не проводилось, оценка полученных изображений оказалась непростой. В данном случае были основания, исходя из данных анамнеза пациентки, предполагать наличие гипоксии в трансплантате, несмотря на удовлетворительную его функцию. Как видно из представленных изображений (рис. 1–3), накопление РФП к 180-й мин от начала введения действительно было больше, чем на 90-й мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря полученным сведениям, подтвердившим наличие гипоксии в трансплантате печени у пациентки через 27 месяцев после пересадки, авторам методика представляется перспективной для диагностики изменений в трансплантате печени, приводящих к гипоксии, но требует дальнейшего уточнения, накопления материала для анализа как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационном периодах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int.* 2019 May; 39 (5): 788–801. doi: 10.1111/liv.14091.
2. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation – from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb; 10 (2): 79–89. doi: 10.1038/nrgastro.2012.225.
3. Man K, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Fung PC, Liang TB et al. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intra-graft gene expression. *Ann Surg.* 2003 Feb; 237 (2): 256–264. doi: 10.1097/01.SLA.0000048976.11824.67.
4. Esch JS, Jurk K, Knoefel WT, Roeder G, Voss H, Tustas RY et al. Platelet activation and increased tissue factor expression on monocytes in reperfusion injury following orthotopic liver transplantation. *Platelets.* 2010; 21 (5): 348–359. doi: 10.3109/09537101003739897.
5. Miyashita T, Nakanuma S, Ahmed AK, Makino I, Hayashi H, Oyama K et al. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation. *Eur Surg.* 2016; 48: 92–98. doi: 10.1007/s10353-015-0363-3.
6. Liu J, Man K. Mechanistic Insight and Clinical Implications of Ischemia/Reperfusion Injury Post Liver Transplantation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023; 15 (6): 1463–1474. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.003.
7. Golse N, Guglielmo N, El Metni A, Frosio F, Cosse C, Naili S et al. Arterial Lactate Concentration at the End of Liver Transplantation Is an Early Predictor of Primary

- Graft Dysfunction. *Ann Surg.* 2019 Jul; 270 (1): 131–138. doi: 10.1097/SLA.0000000000002726.
8. Моисеенко АВ, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Гранов ДА. Первый опыт прямого перфузионного исследования трансплантата после ортотопической пересадки печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (3): 99–106. Moiseenko AV, Polikarpov AA, Tarazov PG, Granov DA. Initial experience in direct graft perfusion assessment following orthotopic liver transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (3): 99–106. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-99-106>.
 9. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [^{18}F]fluoromisonidazole and [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004 Apr 1; 10 (7): 2245–2252. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-0688-3.
 10. Zschaek S, Steinbach J, Troost EG. FMISO as a Biomarker for Clinical Radiation Oncology. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 198: 189–201. doi: 10.1007/978-3-662-49651-0_10.
 11. Masaki Y, Shimizu Y, Yoshioka T, Tanaka Y, Nishijima K, Zhao S et al. The accumulation mechanism of the hypoxia-imaging probe «FMISO» by imaging mass spectrometry: possible involvement of low-molecular metabolites. *Sci Rep.* 2015 Nov 19; 5: 16802. doi: 10.1038/srep16802.
 12. Sorace AG, Elkassem AA, Galgano SJ, Lapi SE, Larimer BM, Partridge SC et al. Imaging for Response Assessment in Cancer Clinical Trials. *Semin Nucl Med.* 2020 Nov; 50 (6): 488–504. doi: 10.1053/j.semnucmed.2020.05.001.
 13. Abdo R-alla, Lamare F, Allard M, Fernandez P, Bentourkia M. Delineation techniques of tumor hypoxia volume with ^{18}F -FMISO PET imaging. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC).* 2018: 1–5. doi: 10.1109/NSSMIC.2018.8824757.
 14. Lopes S, Ferreira S, Caetano M. PET/CT in the Evaluation of Hypoxia for Radiotherapy Planning in Head and Neck Tumors: Systematic Literature Review. *J Nucl Med Technol.* 2021 Jun; 49 (2): 107–113. doi: 10.2967/jnmt.120.249540.
 15. Wray R, Mauguén A, Michaud L, Leithner D, Yeh R, Riaz N et al. Development of ^{18}F -Fluoromisonidazole Hypoxia PET/CT Diagnostic Interpretation Criteria and Validation of Interreader Reliability, Reproducibility, and Performance. *J Nucl Med.* 2024 Oct 1; 65 (10): 1526–1532. doi: 10.2967/jnumed.124.267775. PMID: 39266287; PMCID: PMC11448606.
 16. Jagtap R, Asopa RV, Basu S. Evaluating cardiac hypoxia in hibernating myocardium: Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/ ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography-computed tomography in relation to normal, hibernating, and infarct myocardium. *World J Nucl Med.* 2019 Jan-Mar; 18 (1): 30–35. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_16_18. PMID: 30774543; PMCID: PMC6357711.

Статья поступила в редакцию 28.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 28.09.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-60-68

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА РЕБЕНКУ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА

Д.В. Рябцев¹, А.С. Иванов¹, М.Т. Беков¹, Е.А. Спирина¹, В.Н. Попцов¹,
Е.С. Кавардакова¹, А.Ч. Чартаев¹, С.В. Готье^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Операция «Fontan» является одним из методов гемодинамической коррекции сложных врожденных пороков сердца, когда невозможно выполнить радикальную коррекцию в связи с анатомическими особенностями порока. В отдаленном периоде от 10 до 20 лет развиваются проявления сердечной недостаточности с формированием симптомокомплекса Failing Fontan, требующего коррекции медикаментозной терапией, и возможно использование хирургических методик, включая трансплантацию сердца. Зарубежными исследованиями показано, что трансплантация является эффективным методом сохранения жизни реципиента и стабилизации его состояния. В статье представлен первый опыт трансплантации сердца ребенку после операции Фонтена в Российской Федерации.

Ключевые слова: трансплантация сердца, операция Фонтена, белок-теряющая энтеропатия.

PEDIATRIC HEART TRANSPLANTATION AFTER A FONTAN PROCEDURE

D.V. Ryabtsev¹, A.S. Ivanov¹, M.T. Bekov¹, E.A. Spirina¹, V.N. Poptsov¹, E.S. Kavardakova¹,
A.C. Chartaev¹, S.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

The Fontan procedure is a surgical technique used for hemodynamic correction of complex congenital heart defects (CHDs), and is used when radical correction of CHDs is anatomically impossible. In the long term – from 10 to 20 years – Fontan circulation can lead to «failing Fontan» characterized by heart failure symptoms, requiring adjustments to medical treatment and potentially surgical interventions, including heart transplantation (HT). Foreign studies indicate that HT is an effective method for prolonging life in patients with failing Fontan circulation. It stabilizes the patient's condition. This paper presents the first documented case of HT in a child following a Fontan procedure in the Russian Federation.

Keywords: heart transplantation, Fontan procedure, protein-losing enteropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Операция Фонтена – гемодинамическая процедура, в результате которой венозная кровь начинает притекать к легким без участия желудочка. Эта операция проводится при различных сложных врожденных пороках сердца [1]. Несмотря на удовлетворительные результаты, операция Фонтена ос-

тается паллиативной процедурой [2, 3]. Создание одножелудочковой гемодинамики как паллиативная процедура позволяет увеличить продолжительность жизни, но пациенты имеют пожизненный риск таких осложнений, как дисфункция системного желудочка, аритмии, гипоксии, тромбозы, белок-теряющие энтеропатии, пластический бронхит и т. д. Эти ос-

Для корреспонденции: Чартаев Абулмуслим Чартаевич, Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (926) 857-38-69. E-mail: vps-kho2@mail.ru

Corresponding author: Abulmuslim Chartaev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (926) 857-38-69. E-mail: vps-kho2@mail.ru

ангиопластикой стента левой легочной артерии. В послеоперационном периоде имелись признаки сердечно-легочной недостаточности, отмечалась длительная транссудация по дренажам, требующая медикаментозной терапии. Далее ребенок регулярно наблюдался врачами по месту жительства и специалистами НЦССХ им А.Н. Бакулева. Через три года после операции Фонтана появились жалобы на частый жидкий стул до 3–4 раз в день в течение месяца, боли в животе, периодическую рвоту (симптомокомплекс *Failing Fontan*). Был госпитализирован в РДКБ по месту жительства, при осмотре гепатомегалия до +2 см, отеки голеней, признаки асцита, лабораторно гипоальбуминемия (общий белок – 42 г/л, альбумин – 23 г/л), альфа-1-антитрипсин в кале более 2250 мг/л, фекальный кальпротектин – 789 мг/кг (рис. 3). Проводилась симптоматическая терапия. В связи с нарастанием уровня асцита был выполнен лапароцентез. За время стационарного лечения в связи с нарушениями в системе гемостаза на фоне потери белка было отмечено два эпизода желудочно-кишечного кровотечения с максимальным

снижением уровня гемоглобина до 29 г/л. Проводились неоднократные переливания эритроцитарной взвеси. После стабилизации состояния был выписан домой, однако в связи с возобновлением жалоб госпитализирован в ФГБУ Пермского края «ФЦСС имени С.Г. Суханова». Проведено зондирование полостей сердца. Принято решение о выполнении стентирования фенестрации Фонтана с транслуминальной баллонной ангиопластикой стента левой легочной артерии. После выполнения операции пациент был выписан с положительной динамикой. Ухудшение через полгода, когда усилились слабость и одышка. Госпитализирован в ГБУ РО «ОДКБ» г. Ростова-на-Дону. В связи с нарастанием симптомов сердечно-сосудистой недостаточности, значительно сниженным уровнем общего белка и альбумина, наличием нарушений в системе гемостаза и кислотно-электролитного обмена ребенок был переведен в ОРИТ. Учитывая нестабильную гемодинамику, артериальную гипотензию, нарастание отечного синдрома, в терапию добавлены кардиотонические препараты. В связи с отсутствием вариантов и



Рис. 2. Стент в левой легочной артерии

Fig. 2. Stent in the left pulmonary artery

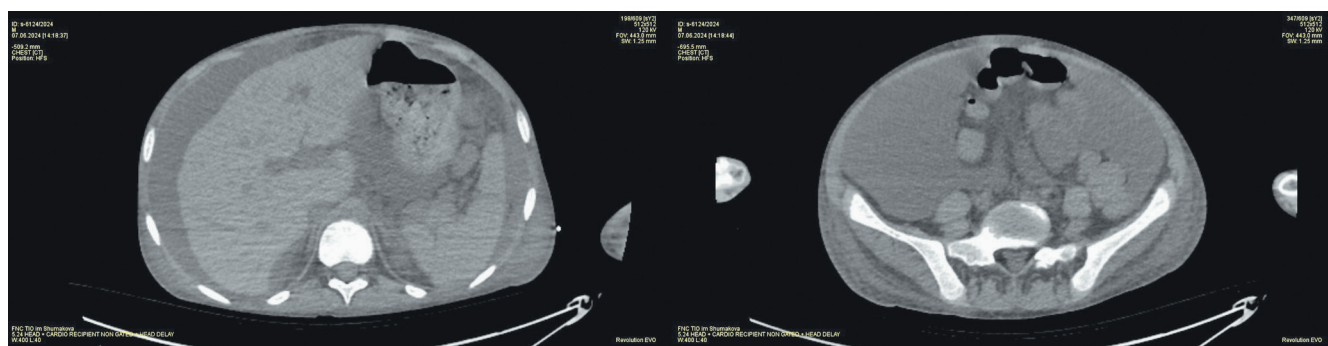


Рис. 3. Выраженный асцит

Fig. 3. Severe ascites

перспектив дальнейших хирургических коррекций согласован перевод ребенка. Поступил в отделение реанимации НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова. По данным проведенного обследования подтвержден диагноз «белок-теряющая энтеропатия после операции Фонтена с признаками декомпенсации (синдромокомплекс *Failing Fontan*)». По данным эхокардиографии при поступлении: умеренно сниженная фракция выброса единого желудочка (35–40%) на фоне инотропной поддержки. Проведен консилиум: в связи с длительным течением белок-теряющей энтеропатии с признаками декомпенсации и резистентностью к проводимой медикаментозной терапии пациенту показана трансплантация сердца. Пациент был включен в экстренный лист ожидания трансплантации сердца.

Трансплантация сердца и послеоперационный период

08.06.2024 года пациенту с исходным весом 40 кг и ростом 160 см была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методи-

ке. Донор – мужчина 27 лет, вес – 90 кг. Причина смерти головного мозга – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Оптимальный донор был найден на третий день после включения в лист ожидания. Время ишемии трансплантата составило 252 минуты, время ИК – 177 минут. По данным обследования выявлено, что возможными факторами, которые могли осложнить периоперационный и послеоперационный периоды, являются близкое прилегание аорты к задней стенке грудины и сужение левого главного бронха вследствие наличия стента в легочной артерии соответственно (рис. 4–6). Загрудинное расположение аорты не осложнило рестернотомию. Однако в связи с тем что спаечный процесс в средостении был значительно выраженным, левая безымянная вена трудно отделялась от задней стенки грудины. На фоне высокого венозного давления и истонченной стенки любое повреждение вены вызывало немалое кровотечение. Один из крупных дефектов стал причиной значительного кровотечения, с которым удалось справиться без периферического подключения

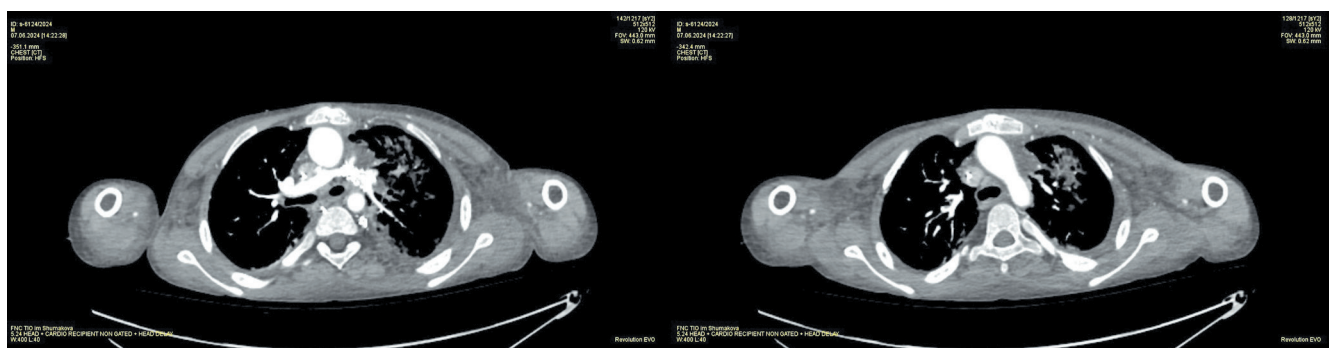


Рис. 4. Загрудинное расположение аорты

Fig. 4. Retrosternal location of the aorta

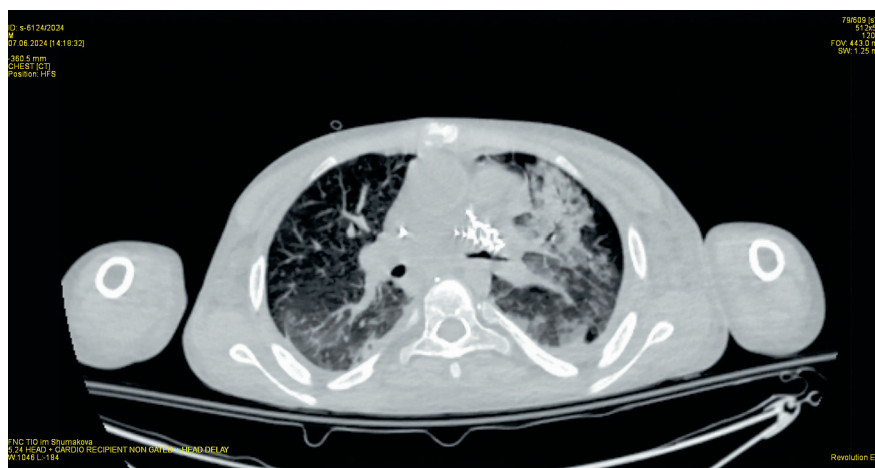


Рис. 5. Сужение левого главного бронха ввиду прилегающего стента в левой легочной артерии, до трансплантации

Fig. 5. Narrowing of the left main bronchus due to a neighbouring stent in the left pulmonary artery, before transplantation

ИК. После длительного кардиолиза были канюлированы аорты, верхняя и нижняя полые вены. Начало ИК. Часть кардиолиза в области ветвей легочной артерии и аорты проведена после начала ИК. После того как стало возможным пережать аорту, сердце реципиента было отсечено. Несмотря на закрытие БАЛК в анамнезе и отсутствие выраженной реканализации и развития БАЛК по данным компьютерной томографии, возврат по легочным венам был существенным, сильно осложнившим иссечение сердца. Затем был отсечен экстракардиальный кондуит от нижней поверхности правой легочной артерии. Верхний кавопульмональный анастомоз также был пересечен. Образовавшиеся дефекты были объединены в один, с последующей пластикой заплатой из ксеноперикарда. Данный этап также был осложнен выраженным возвратом крови из легочных артерий. В связи с увеличением времени ишемии и оптимальным положением стента в левой легочной артерии было принято решение не эксплантировать его, несмотря на возможное сдавливание левого главного бронха в послеоперационном периоде. Имплантация трансплантата проходила в следующем порядке: левое предсердие, легочная артерия, нижняя полая вена, верхняя полая вена и аорта. После снятия зажима чреспищеводная эхокардиография показала хорошую функцию трансплантата. Грудина была ушита сразу. Время от кожного разреза до кожного шва составило 6 часов. После выполнения трансплантации сердца потребовалось использование инотропной поддержки добутамином в дозе 2 мкг/кг/мин с постепенным снижением дозы на фоне разрешающейся миокардиальной недостаточности. В качестве индукции было выполнено введение базиликсимаба соответственно принятым рекоменда-

циям по ведению пациентов после трансплантации сердца. В связи с предоперационными факторами риска пациенту была выполнена фибробронхоскопия перед экстубацией трахеи: сужение левого главного бронха пульсирующей структурой по передней стенке бронха (рис. 7). Наиболее вероятной причиной для этого является стент в левой легочной артерии. Длительность нахождения на ИВЛ составила 26 часов. После экстубации отмечалась одышка и усиление дыхательной недостаточности в положении лежа на спине (рис. 8). В связи с признаками дыхательной недостаточности, развитием ателектазов по данным рентгенографии и наличием субстрата для сужения левого главного бронха по результатам бронхоскопии была выполнена компьютерная томография для оценки протяженности сужения и возможности стентирования бронха (рис. 9). После обследования было выполнено эндоскопическое стентирование левого главного бронха нитиноловым стентом диаметром 8 мм (рис. 10). Для последующего наблюдения и лечения пациент был переведен в отделение на десятые послеоперационные сутки. По данным эхокардиографии на момент перевода в отделение, глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (ФВ ЛЖ 64%). Инотропная поддержка добутамином отменена в отделении реанимации на 5-е сутки после трансплантации. В данном случае применялся трехкомпонентный протокол поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включавший в себя комбинацию ингибиторов кальциневрина (такролимус), антиметаболиты (микофенолата мофетил), кортикостероиды (метилпреднизолон). С целью профилактики отторжения сердечного трансплантата и наличия трансмиссивного атеросклероза были выполнены ко-

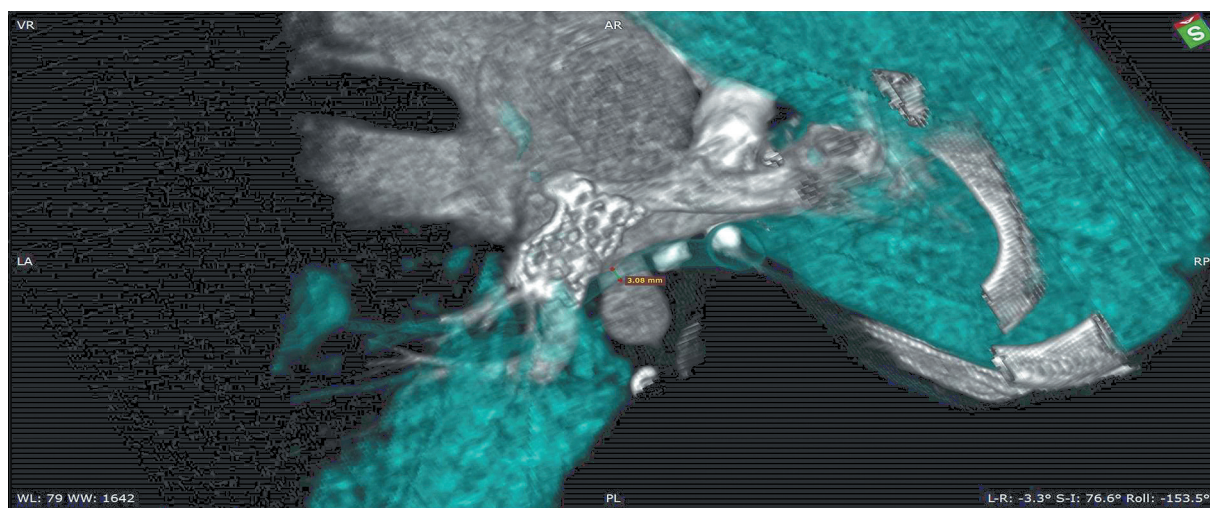


Рис. 6. 3D-моделирование сужения левого главного бронха, до трансплантации

Fig. 6. 3D model of left main bronchus stenosis before transplantation



Рис. 7. Фибробронхоскопия перед экстубацией, сдавление левого главного бронха по передней стенке

Fig. 7. Fibrobronchoscopy before extubation showing compression of the left main bronchus along the anterior wall

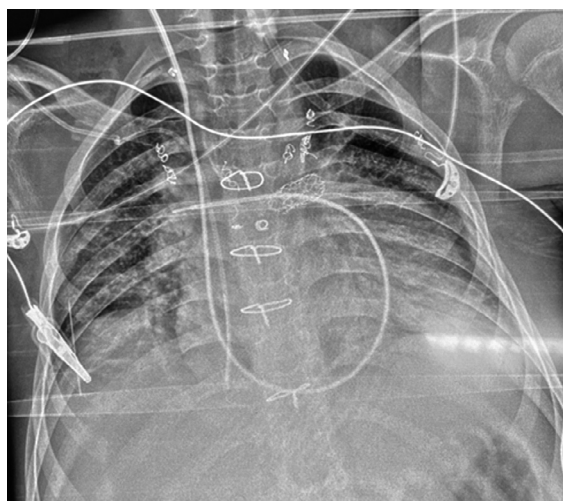


Рис. 8. Рентгенография легких сразу после экстубации

Fig. 8. Pneumonography immediately after extubation



Рис. 9. Компьютерная томография с целью оценки сужения и возможности стентирования

Fig. 9. Computed tomography assessing bronchial narrowing and feasibility of stenting

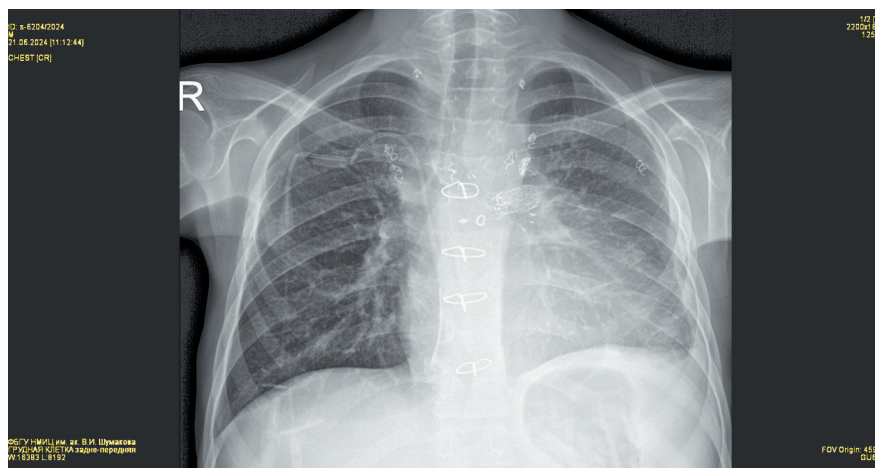


Рис. 10. Рентгенография легких после стентирования левого главного бронха

Fig. 10. Pneumonography after stenting of the left main bronchus

ронароангиография и эндомиокардиальная биопсия. По данным эндомиокардиальной биопсии острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата выявлено не было; по результатам коронароангиографии стенотического поражения коронарных артерий трансплантата не диагностировано. За первую неделю после трансплантации нормализовались уровни общего белка и альбумина, прекратились эпизоды диареи. Несмотря на это, через 10 дней после перевода в отделение отмечено снижение уровня общего белка и альбумина (до 34 и 19 г/л соответственно), появление жидкого стула. Данное состояние было расценено как рецидив белок-теряющей энтеропатии. Все возможные причины рецидива белок-теряющей энтеропатии были исключены. Начаты симптоматическая терапия и безжировая диета. За период госпитализации в динамике оценивалось положение стента и наличие грануляций в левом главном бронхе. Через 3 месяца после стентирования была выполнена плановая экстракция стента из левого главного бронха (рис. 11). По данным бронхоскопии после операции: каркасная способность левого главного бронха сохранена. На фоне терапии для купирования белок-теряющей энтеропатии и безжировой диеты пациенту в дальнейшем были отменены инфузии альбумина (на 174-е сутки после трансплантации) в связи со стабильными показателями общего белка и альбумина по лабораторным данным, однако

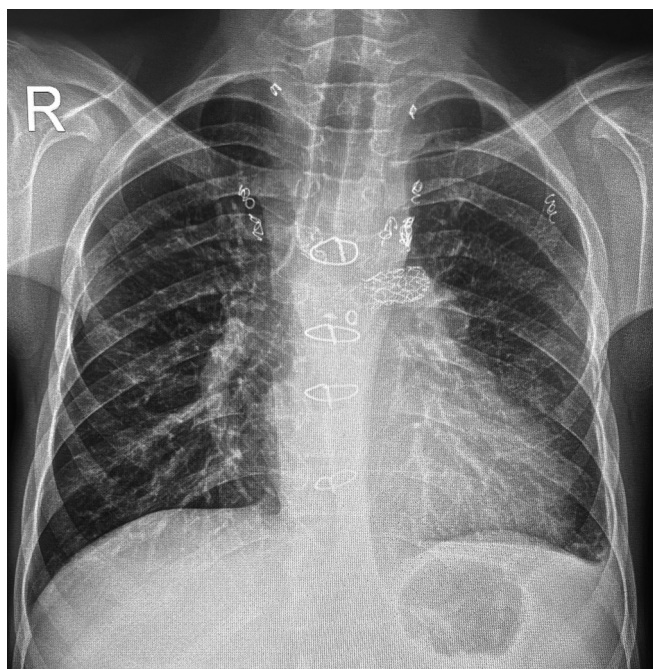


Рис. 11. Рентгенография легких после экстракции стента из левого главного бронха

Fig. 11. Pneumonography after stent retrieval from the left main bronchus

в динамике было отмечено умеренное их снижение (значения на момент выписки: общий белок – 57,2 г/л, альбумин – 35,5 г/л). На момент выписки (201-е сутки после трансплантации) из НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова по результатам ЭхоКГ данных за дисфункцию сердечного трансплантата получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с Failing Fontan на основании перво-причины проблемы могут быть разделены на две группы. Первая группа – снижение функции желудочка, вторая группа – нарушение гемодинамики Фонтена. Сниженная функция желудочка определяется как фракция выброса единственного желудочка менее 30%. Существует несколько состояний, наличие которых подразумевает нарушение гемодинамики Фонтена. Эти состояния включают: тяжелую задержку роста; нарушенную систолическую функцию с признаками низкого сердечного выброса; белок-теряющую энтеропатию; пластический бронхит; заболевание печени, связанное с Фонтеном; легочные артериовенозные мальформации [12, 13]. Белок-теряющая энтеропатия определяется как «гипоальбуминемия (уровень альбумина <30 г/л) в течение более 3 месяцев» и «сопутствующие признаки или симптомы, включая асцит, плевральный выпот, отеки, диарею или боли в животе в течение более 3 месяцев» [14]. В нашем наблюдении основным показанием для выполнения трансплантации сердца было наличие выраженной белок-теряющей энтеропатии. Интервал между операцией Фонтена и развитием белок-теряющей энтеропатии составил 3 года 6 месяцев и 5 дней. Была рассмотрена госпитальная и ранняя летальность, представленная в нескольких многоцентровых исследованиях у пациентов с Failing Fontan, которым выполнена трансплантация сердца. В исследованиях с участием более 70 пациентов госпитальная и ранняя смертность составляет от 15 до 23% [15–18]. Наш единственный случай не позволяет сделать выводов о госпитальной и ранней смертности. Согласно многоцентровому исследованию 2006 года, более 60% пациентов с Failing Fontan подвергались трансплантации сердца в течение 6 месяцев. Время ожидания в листе в нашем наблюдении составило 3 дня. Уровень альбумина нормализовался в течение 30 дней после трансплантации сердца у всех пациентов с белок-теряющей энтеропатией [16]. В нашем наблюдении также за первую неделю после трансплантации сердца нормализовались уровни общего белка и альбумина, прекратились эпизоды диареи. Несмотря на это, через 10 дней после перевода в отделение отмечено снижение уровня общего белка и альбумина (до 34 и 19 г/л соответственно), появление

жидкого стула. Данное состояние было расценено как рецидив белок-теряющей энтеропатии. Согласно данным исследования, включающего 7 пациентов после трансплантации сердца с рецидивом белок-теряющей энтеропатии, основными причинами рецидива являются: отторжение; дисфункция трансплантата; сужение в месте анастомозов; тромбозы; инфекции, в том числе цитомегаловирусный энтерит; посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания [19]. Все возможные причины рецидива белок-теряющей энтеропатии были исключены. Начата симптоматическая терапия и безжировая диета. В настоящий момент у пациента положительная динамика в виде увеличения уровня общего белка и альбумина. Некоторые авторы связывают длительность нахождения в листе ожидания с более коротким временем нормализации уровня общего белка и альбумина, т. е. чем меньше время нахождения в листе, тем меньше времени требуется для увеличения уровня общего белка и альбумина [14]. У нашего пациента, несмотря на весьма малое время нахождения в листе ожидания, период нормализации уровня общего белка и альбумина после рецидива составил довольно значительное количество времени (более 6 месяцев). Нужно иметь в виду, что данная когорта пациентов хоть и довольно распространенная, но часто остающаяся без окончательного диагноза, который позволяет вовремя поставить больного в лист ожидания. Примерно через 5 месяцев после трансплантации сердца по данным эхокардиографии функция трансплантата была удовлетворительная, фракция выброса составляла 64%. Также не было зарегистрировано эпизодов легочной гипертензии. В течение 7 месяцев наблюдения у пациента не было зафиксировано ни одного эпизода отторжения. Рассмотрены два исследования для оценки 1- и 5-летней выживаемости после трансплантации сердца у пациентов с Failing Fontan. По данным первого исследования, за период с 1990-го по 2002 год, выживаемость после трансплантации сердца у пациентов с Фонтеном ниже, чем у пациентов без Фонтена. 1-летняя выживаемость в группе Фонтена составила 71%, а в группе без Фонтена – 83%. 5-летняя выживаемость в группе Фонтена составила 60%, а в группе без Фонтена – 74%. Однако во втором исследовании за 22-летний период 1- и 5-летняя выживаемость составила 79,9 и 76,7% соответственно у пациентов с Failing Fontan после трансплантации сердца [11, 15]. На основании вышеперечисленных данных можно сделать вывод, что тщательный отбор и раннее направление пациентов с Failing Fontan на хирургическое лечение до развития существенного повреждения органов-мишеней, а также назначение начальной иммуносупрессивной терапии меньшей интенсивности могут

улучшить результаты выживаемости после трансплантации [11, 14, 15, 20].

В заключение, необходимо отметить, что наш клинический случай показывает, что возможно успешное выполнение трансплантации сердца у пациентов с Failing Fontan, несмотря на технические сложности самого оперативного вмешательства, а также частое декомпенсированное состояние пациента перед трансплантацией. Тем не менее разрешение осложнений, таких как белок-теряющая энтеропатия, несмотря на отсутствие провоцирующих факторов, может занять длительное время.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure. *Radiographics*. 2011 Mar-Apr; 31 (2): 453–463. doi: 10.1148/rg.312105027.
2. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* 2014 Sep 9; 130 (11 Suppl 1): S32–S38.
3. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA et al. 40-year follow-up after the Fontan operation: long-term outcomes of 1,052 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 13; 66 (15): 1700–1710.
4. Gewillig M, Brown SC, van de Bruaene A, Rychik J. Providing a framework of principles for conceptualising the Fontan circulation. *Acta Paediatr*. 2020 Apr; 109 (4): 651–658.
5. Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, Rychik J. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Jun; 9 (6): 785–793.
6. Ghanayem NS, Berger S, Tweddell JS. Medical management of the failing Fontan. *Pediatr Cardiol*. 2007 Nov-Dec; 28 (6): 465–471.
7. Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F 3rd. Clinical phenotypes of Fontan failure: implications for management. *Congenit Heart Dis*. 2016 Jul; 11 (4): 296–308.
8. Gierlinger G, Sames-Dolzer E, Kreuzer M, Mair R, Nawrozi MP, Tulzer A et al. Surgical and interventional rescue strategies for Fontan failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 Aug 3; 35 (3): ivac098.
9. Van Melle JP, Wolff D, Hörer J, Belli E, Meyns B, Padalino M et al. Surgical options after Fontan failure. *Heart*. 2016 Jul 15; 102 (14): 1127–1133.
10. Schilling C, Dalziel K, Nunn R, Du Plessis K, Shi WY, Celermajer D et al. The Fontan epidemic: population projections from the Australia and New Zealand Fontan registry. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 15; 219: 14–19.

11. Hassan W, Kotak S, Khatri M, Ahmed A, Ahmed J, Ali SS, Khan T. Efficacy of heart transplantation in patients with a failing Fontan: a systematic review and meta-analysis. *Cardiothorac Surg.* 2021; 29 (1). doi: 10.1186/s43057-021-00043-6.
12. Griffiths ER, Kaza AK, Wyler von Ballmoos MC, Loyola H, Valente AM, Blume ED, del Nido P. Evaluating failing Fontans for heart transplantation: predictors of death. *Ann Thorac Surg.* 2009 Aug; 88 (2): 558–563.
13. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Chrisant MR, Galantowicz ME, Lamour JM, Quaegebeur JM, Hsu DT. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 16; 44 (10): 2065–2072.
14. Lin SN, Huang SC, Chen YS, Chih NH, Wang CH, Chou NK et al. Case Series: Heart Transplantation After Fontan Operation-Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2016 Apr; 48 (3): 959–964. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.037.
15. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, Chrisant MR, Morrow WR, Clemson BS et al. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 7; 54 (2): 160–165.
16. Bernstein D, Naftel D, Chin C, Addonizio LJ, Gamberg P, Blume ED et al. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation.* 2006 Jul 25; 114 (4): 273–280.
17. Kovach JR, Naftel DC, Pearce FB, Tresler MA, Edens RE, Shuhaiber JH et al. Comparison of risk factors and outcomes for pediatric patients listed for heart transplantation after bidirectional Glenn and after Fontan: an analysis from the Pediatric Heart Transplant Study. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Feb; 31 (2): 133–139.
18. Karamlou T, Diggs BS, Welke K, Tibayan F, Gelow J, Guyton SW et al. Impact of single ventricle physiology on death after heart transplantation in adults with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2012 Oct; 94 (4): 1281–1287.
19. Sagray E, Johnson JN, Schumacher KR, West S, Lowery RE, Simpson K. Protein-losing enteropathy recurrence after pediatric heart transplantation: Multicenter case series. *Pediatr Transplant.* 2022 Aug; 26 (5): e14295. doi: 10.1111/ptr.14295.
20. Backer CL, Russell HM, Pahl E, Mongé MC, Gambetta K, Kindel SJ et al. Heart Transplantation for the Failing Fontan. *Ann Thorac Surg.* 2013 Oct; 96 (4): 1413–1419. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.087.

Статья поступила в редакцию 9.01.2025 г.
The article was submitted to the journal on 9.01.2025

ВЛИЯНИЕ НЕСОВПАДЕНИЙ ПО АНТИГЕНАМ МНС НА РАЗВИТИЕ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ОСТРОГО КРИЗА ОТТОРЖЕНИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

С.В. Спиридонов¹, А.И. Цыркунов², М.Г. Колядко¹, И.С. Сивец³, Ю.П. Островский¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

³ ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских технологий», Минск, Республика Беларусь

Цель: проанализировать влияние несовпадений по МНС с учетом национальности и возраста реципиентов на развитие криза отторжения. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование: итоговый анализ включал 264 реципиента и 264 соответствующих донора. HLA-типирование проводилось серологическим и молекулярно-генетическим (SSP) методами. Оценивалось наличие несовпадений по следующим генам I и II класса МНС: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Дополнительно учитывались возраст и национальность реципиентов. **Результаты.** Наличие несовпадений по I классу МНС (HLA-A, B) не влияет на наличие острого криза отторжения. Наличие несовпадений по II классу МНС (HLA-DRB1, DQB1) достоверно влияет ($\chi^2 = 6,790$; $df = 1$; $p = 0,009$) на развитие острого криза отторжения, отношение шансов (ОШ) составляет 5,69 (доверительный интервал (ДИ) 95% 1,32–24,50). Возраст реципиента достоверно влияет ($\chi^2 = 8,200$; $df = 1$; $p = 0,004$) на развитие острого криза отторжения. Получено, что возраст младше 45 лет вызывает развитие отторжения в 34,8%, что на 18,9% больше, чем при возрасте реципиента 45 и старше, ОШ – 2,30 (ДИ 95% 1,29–4,10). Достоверно установлено, что разница в национальной принадлежности донора и реципиента влияет на развитие острого криза отторжения ($\chi^2 = 4,660$; $df = 1$; $p = 0,031$), ОШ равен 2,00 (ДИ 95% 1,06–3,79). Данные, полученные с учетом всех трех вышеперечисленных факторов, подтвердили, что именно наличие несовпадений достоверно влияет на развитие острого криза отторжения трансплантата в подгруппе реципиентов белорусской национальности младше 45 лет ($\chi^2 = 4,068$; $df = 1$; $p = 0,044$) и иных национальностей (русских, израильтян, грузин, армян, узбеков, казахов, азербайджанцев, украинцев) младше 45 лет ($\chi^2 = 4,342$; $df = 1$; $p = 0,037$). У белорусов при количестве несовпадений 0–1 отторжение не развивалось, а при 2–4 – 35,40% (ОШ 9,44, ДИ 0,51–173,61). У иных национальностей при количестве несовпадений 0–1 острый криз отторжения не развивался, а при 2–4 – 50,00% (ОШ 11,00, ДИ 0,56–217,69). **Заключение.** Достоверно установлено, что несовпадения по II классу МНС, разница в национальной принадлежности доноров и реципиентов и более молодой возраст реципиентов (младше 45 лет) значительно увеличивают шанс развития острого криза отторжения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация сердца, HLA-типирование, HLA-несовпадения, отторжение трансплантата.

Для корреспонденции: Цыркунов Артем Игоревич. Адрес: 220036, Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110б. Тел. +375 (29) 779-20-51. E-mail: cir.a@icloud.com

Corresponding author: Artem Tsyrcunov. Address: 110b, Rose Luxembourg str., Minsk, 220036, Republic of Belarus. Phone: +375 (29) 779-20-51. E-mail: cir.a@icloud.com

IMPACT OF MHC MISMATCHES ON THE DEVELOPMENT OF EARLY POSTTRANSPLANT ACUTE HEART REJECTION

S.V. Spiridonov¹, A.I. Tsyrkunov², M.H. Koliadko¹, I.S. Sivets³, Yu.P. Ostrovsky¹

¹ Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Republic of Belarus

Objective: to analyze the impact of MHC mismatches, considering recipient nationality and age, on the development of rejection crisis. **Material and methods.** A retrospective study was conducted, including 264 recipients and their 264 matched donors. HLA typing was performed by serological and molecular genetic (SSP) methods. Mismatches in the following MHC class I and II genes were assessed: HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1. Recipient age and nationality were also considered in the analysis. **Results.** MHC Class I mismatches (HLA-A, HLA-B) did not significantly impact the occurrence of acute rejection crises. MHC Class II mismatches (HLA-DRB1, HLA-DQB1) significantly increased the risk of acute rejection ($\chi^2 = 6.790$; $df = 1$; $p = 0.009$), with an odds ratio (OR) of 5.69 (95% CI: 1.32–24.50). Recipient age had a significant effect on acute rejection ($\chi^2 = 8.200$; $df = 1$; $p = 0.004$). Recipients under 45 years experienced rejection in 34.8% of cases, 18.9% more than those aged 45 and older, with an OR of 2.30 (95% CI: 1.29–4.10). Donor-recipient nationality mismatch significantly influenced acute rejection ($\chi^2 = 4.660$; $df = 1$; $p = 0.031$), with an OR of 2.00 (95% CI: 1.06–3.79). The analysis, considering all three above-mentioned factors, confirmed that MHC mismatches significantly influence the development of acute graft rejection in Belarusian recipients under 45 years old ($\chi^2 = 4.068$; $df = 1$; $p = 0.044$) and in recipients of other nationalities (Russians, Israelis, Georgians, Armenians, Uzbeks, Kazakhs, Azerbaijanis, Ukrainians) under 45 years old ($\chi^2 = 4.342$; $df = 1$; $p = 0.037$). Among Belarusian recipients, no cases of rejection were observed with 0–1 MHC mismatches, while rejection occurred in 35.4% of cases with 2–4 mismatches (OR 9.44, CI 0.51–173.61). Similarly, in recipients of other nationalities, acute rejection did not develop with 0–1 mismatches, but occurred in 50.0% of cases with 2–4 mismatches (OR 11.00, CI 0.56–217.69). **Conclusion.** It has been reliably established that MHC class II mismatches, donor-recipient nationality differences, and recipient age under 45 years significantly increase the risk of acute rejection crisis in the postoperative period.

Keywords: heart transplantation, HLA typing, HLA mismatch, graft rejection.

ВВЕДЕНИЕ

При трансплантации органа иммунная система реагирует на все чужеродные антигены, отличные от антигенов реципиента, вызывая защитный ответ организма, который опосредуется развитием гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов. Несмотря на необходимость максимального соответствия антигена донорского органа и реципиента, на практике трансплантация солидных органов проводится с той или иной степенью антигенного несоответствия [1, 2].

В итоге несовпадение между антигенами донора и реципиента, вне зависимости от типа иммунной реакции, ведет к развитию отторжения, дальнейшей дисфункции трансплантата, в данном случае сердца, а значит, и прогрессированию вторичной сердечной недостаточности (СН) [3].

На сегодняшний день нет четких клинических признаков, указывающих на начало отторжения трансплантата. Один из диагностических методов, способный выявить изменения в структуре миокарда, – это магнитно-резонансная томография. В то же

время эндомиокардиальная биопсия, хоть и является «золотым стандартом» в клинической практике, относится к инвазивным процедурам и может привести к развитию осложнений, таких как гемоперикард, сердечная тампонада, пневмоторакс и инфекции. Таким образом, наличие значительных недостатков данной методики, включая возможные летальные исходы, подчеркивает необходимость дальнейших научных исследований и улучшения неинвазивных методов диагностики и прогнозирования отторжения аллотрансплантата [2–5].

Одной из точек приложения для современных неинвазивных методов прогнозирования отторжения являются молекулы HLA. Они называются человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), так как были впервые обнаружены благодаря антигенным различиям белых клеток крови у разных людей [4, 5].

Антигены делятся на две основные группы: антигены главного комплекса гистосовместимости (МНС) и антигены малого комплекса гистосовместимости. Антигены малого комплекса гистосовместимости (НСА), которые кодируются генами гистосовместимости (НСГ), играют незначительную роль в про-

цессе отторжения трансплантированных тканей и органов. В то же время локусы главного комплекса гистосовместимости кодируют антигены, которые способствуют наиболее выраженным реакциям отторжения аллотрансплантата [6].

Гены главного комплекса гистосовместимости расположены на коротком плече 6-й хромосомы. Его основная функция заключается в презентации антигенов на поверхности клеток, что позволяет Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать собственные измененные или инфицированные клетки [4, 7].

Структура МНС:

1. МНС I класса (молекулы HLA-A, HLA-B и HLA-C) присутствуют на поверхности всех ядерных клеток. Их главная задача – представлять антигены, происходящие из эндогенных источников (например, вирусов или внутриклеточных патогенов), Т-киллерам (CD8+ Т-лимфоцитам). Это обеспечивает клеточный ответ на инфицированные или аномальные клетки.
2. МНС II класса (молекулы HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) находятся на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги и В-клетки. Эти молекулы представляют экзогенные антигены (например, бактерии или белки, полученные из окружающей среды) Т-хелперам (CD4+ Т-лимфоцитам), активируя гуморальный ответ и способствуя активации других клеток иммунной системы.
3. МНС III класса включают молекулы, участвующие в других аспектах иммунного ответа, в том числе компоненты системы комплемента и определенные цитокины, такие как факторы TNF. Хотя роль третьего класса в отторжении трансплантатов менее значима, он все равно важен для регуляции воспалительных процессов и клеточного иммунного ответа [3, 4, 8, 9].

Строение молекулы HLA класса I:

- α -цепь (тяжелая цепь): кодируется генами HLA, имеет молекулярную массу 44–47 кД;
- β 2-микроглобулин: неcodируемая HLA субъединица, молекулярная масса 12 кД;
- α -цепь включает три компонента: α 1- и α 2-домены формируют пептид-связывающую бороздку; α 3-домен – это высококонсервативный иммуноглобулиноподобный домен, связывающийся с CD8+ Т-лимфоцитами;
- связывает пептиды длиной 8–10 аминокислот;
- пептиды фиксируются за счет сети водородных связей между остатками α -цепи и карбоксильным концом пептида;
- бороздка отвечает за высокий полиморфизм HLA класса I, что приводит к различиям в электроста-

тическом заряде, гидрофобности и форме, влияя на связывание пептидов [10–14].

Строение молекулы HLA класса II:

- α -цепь: молекулярная масса 32–34 кД;
- β -цепь: молекулярная масса 29–32 кД;
- обе цепи кодируются генами HLA и состоят из двух компонентов;
- α 2- и β 2-домены: высококонсервативные иммуноглобулиноподобные домены, связывающиеся с CD4+ Т-лимфоцитами;
- α 1- и β 1-домены: формируют пептид-связывающую бороздку;
- в отличие от HLA класса I бороздка открыта, что позволяет связывать более длинные пептиды (12–24 аминокислоты, иногда длиннее);
- пептиды связываются в вытянутой конформации, при этом около трети поверхности пептида доступно для взаимодействия с Т-клеточными рецепторами;
- концы пептидов не фиксируются так жестко, как в HLA класса I, и могут свисать за пределы бороздки [12, 15].

Молекулы класса I и класса II необходимы для опосредованного Т-клетками адаптивного иммунитета. Созревая в тимусе, Т-лимфоциты формируют толерантность к собственным HLA-молекулам, что играет решающую роль в процессе узнавания собственных клеток, несмотря на наличие пептида в канавке. Сам процесс распознавания состоит из 4 этапов: сначала происходит образование пептида в клетке или поглощение пептида (характерно для АПК), затем происходит его переработка и связывание с молекулой HLA, следующим этапом становится миграция этого комплекса на поверхность клетки, заключительным этапом является анализ, непосредственное взаимодействие с TCR. При этом происходит двойное распознавание антигена и молекулы HLA. И, как было указано выше, именно несовпадение HLA-молекул при данном анализе является основным фактором при активации Т-клеток, как иммунорегуляторной (CD4+), так и цитотоксической (CD8+) [3, 16].

Эффекторные функции CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов различны, так, CD8+ Т-клетки обладают цитотоксической функцией, что позволяет им уничтожать клетки, которые имеют HLA-ассоциированные чужеродные пептиды и/или отличные от генетически детерминированных подтипов HLA молекул, характерных для данного организма (инфицированные вирусами, раковые клетки, клетки донорского органа). Т-лимфоциты CD4+, выступая ключевыми игроками иммунной системы, демонстрируют многообразие функций, каждая из которых ориентирована на реализацию специфических механизмов. Эти клетки

известны как «помощники» в иммунном ответе; их классификация включает три основные подгруппы: Th1-клетки, продуцирующие интерферон гамма (IFN- γ) – фактор, активирующий пролиферацию и усиливающий активность CD8+ Т-клеточной популяции; а также Th2-клетки, секретирующие IL-4 и IL-5 для поддержки В-лимфоцитарной пролиферации и синтеза иммуноглобулинов IgG. В зависимости от пути аллораспознавания и продолжительности контакта с донорской тканью доминирует клеточный (CD8+ Т-лимфоциты) или гуморальный (В-лимфоциты) тип отторжения [3, 16].

Чаще всего причиной острого отторжения донорского органа является именно клеточный тип. Однако гуморальный тип отторжения также может быть основным. Антитела против антигенов гистосовместимости (HLA) могут возникать как до трансплантации органов, так и после проведения хирургической процедуры. В зависимости от специфичности к аллогенным антигенам реципиента выделяют два основных типа: DSA – антитела, направленные непосредственно на антигены донора; не-DSA (не специфические для донорских антигенов), ассоциированные с наличием в истории пациента переливаний крови или беременностей. Особое внимание уделяют также «естественным» антителам к HLA, которые могут присутствовать изначально, и инфекционно-обусловленным анти-HLA иммуноглобулинам – последствия перенесенных заболеваний способны индуцировать их образование.

Описав выше механизм действия, связанный с HLA, и указав важность данных молекул в распознавании донорских клеток (чужеродных для организма реципиента) и их уничтожении, были созданы два основных метода, которые используются на данный момент для прогнозирования развития острого криза отторжения: HLA-типирование и Crossmatch тест. Первый тест позволяет определить несовпадение по типам HLA молекул, что имеет доказательную базу при пересадке таких органов, как почки, печень и легкие [17–20].

Crossmatch-тест позволяет определить иммунологический риск реципиента с потенциальным донором и убедиться в отсутствии у реципиента циркулирующих антител, направленных против антигенов донора и имеющих отношение к трансплантации. Однако эти способы не универсальны и требуют дальнейшего изучения и совершенствования, включая комбинации с другими методами [21].

Важным фактором риска при трансплантации является возраст реципиента. По данным ряда источников, реципиенты более молодого возраста имеют повышенный риск смерти от острого криза отторже-

ния, васкулопатии сердечного аллотрансплантата и недостаточности трансплантата [22, 23].

Также сюда можно отнести и расовую принадлежность. Сложность в достижении адекватного соответствия добавляет то, что гаплотипы HLA сильно связаны с расовой/этнической принадлежностью. В среднем полиморфизм HLA наиболее высок среди афроамериканцев и низок среди европеоидов, а азиатское, кавказское и латиноамериканское население имеет промежуточную частоту, что выражается в том, что афроамериканские, кавказские, латиноамериканские и азиатские реципиенты достоверно склонны к повышенному риску развития острого криза отторжения [24].

Учет всех этих факторов позволит выявить пациентов с повышенным риском отторжения, разработать целевую стратегию для индивидуализации и оптимизации мониторинга, выявить целевые уровни иммуносупрессивной терапии после трансплантации, тем самым снижая заболеваемость и смертность.

Цель: изучить влияние наличия несовпадений антигенов главного комплекса гистосовместимости с учетом возраста и национальности реципиента на шанс развития острого криза отторжения и возможность дальнейшего использования HLA-типирования в качестве предиктора иммунологического риска при подборе реципиента и донора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование стационарных карт и протоколов трансплантаций сердца, проведенных в период с 2009-го по 2023 год на базе РНПЦ «Кардиология». Пациентам выполнялась ортотопическая трансплантация по классической биатриальной методике либо бикавальной методике.

HLA-типирование серологическим и молекулярно-генетическим (SSP) методами было проведено для 1054 образцов (527 реципиентов, 527 доноров соответственно). Сбор биологического материала (периферическая венозная кровь) у реципиентов осуществлялся медицинским персоналом на базе УЗ РНПЦ «Кардиология» и у доноров на базе УЗ, где непосредственно происходил забор трансплантата сердца. Основными для оценки были выбраны антигены I класса MHC (HLA-A, HLA-B) и II класса MHC (HLA-DRB1, HLA-DQB1). Типирование реципиентов и доноров по антигену HLA-DQA1 не проводилось на протяжении всего периода проведения трансплантации сердца в нашем центре. Антигены HLA-C и HLA-DRB3 не анализировались ввиду отсутствия их влияния по данным ряда исследований [25].

Из исследования были исключены реципиенты:

- 1) с неполным типированием по HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1, HLA-DQB1;
- 2) не достигшие 18 лет;
- 3) после ретрансплантации;
- 4) после трансплантации комплекса «сердце–легкие»;
- 5) с развившимся острым кризом отторжения, верифицированным эндомикардиальной биопсией, в течение 7 дней после снижения иммуносупрессивной терапии из-за развития инфекционного процесса;
- 6) у которых в связи с тяжестью их состояния и последующим летальным исходом в госпитальный период диагностика острого криза отторжения была затруднена.

Итоговый анализ включал 264 реципиента и 264 соответствующих им донора. С целью формирования достаточных по количеству выборок при анализе основных параметров было решено разделить генеральную совокупность следующим образом:

- 1) при исследовании каждого класса выборка была разделена на две подгруппы: 0–1 и 2–4 несовпадения;
- 2) при изучении антигенов DRB1 и DQB1 выборка была разделена на две подгруппы: 0 и 1–2 несовпадения;
- 3) с учетом возраста основная группа была разделена на подгруппы: младше 45 лет; 45 лет и старше;
- 4) по критерию национальности выборка была разделена на две подгруппы: реципиенты белорусской национальности и иной национальности (русская, еврейская, грузинская, армянская, узбекская, казахская, азербайджанская, украинская);
- 5) в исследуемой группе были выделены два вида исхода: реципиенты с наличием острого криза отторжения и без него.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ JAMOV. Для установления достоверности различий исследуемых групп применяли критерий χ^2 и рассчитывали показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре реципиентов 207 (78,4%) человек являлись представителями белорусской национальности и 57 (21,6%) – иной национальности.

Было установлено, что по I классу МНС наличие 0–1 несовпадения с донором наблюдалось у 5 реципиентов (1,9%), 2–4 несовпадения – у 259 реципиентов (98,1%).

В свою очередь по II классу МНС наличие 0–1 несовпадения с донором было выявлено у 33 реципи-

ентов (12,5%), 2–4 несовпадения – у 231 реципиента (87,5%). Отсутствие несовпадений по антигенам DRB1 и DQB1 обнаружено у 14 (5,3%) и 39 (14,8%) реципиентов соответственно, наличие 1–2 несовпадений – у 250 (94,7%) и 225 (85,2%) реципиентов соответственно.

В группе реципиентов белорусской национальности – 178 (86,0%) мужчин и 29 (14,0%) женщин – медиана возраста мужчин составляет 54,00 (ДИ 95% 52,20–55,80), медиана возраста женщин – 50,00 (ДИ 95% 40,90–59,10).

В группе реципиентов с иной национальностью – 50 (87,7%) мужчин и 7 (12,3%) женщин – медиана возраста мужчин составляет 40,00 (ДИ 95% 34,00–46,00), медиана возраста женщин – 49,0 (ДИ 95% 31,60–66,40).

Кризис отторжения встречались у 64 (24,2%) реципиентов из 264. Медиана возраста пациентов, имевших острый криз отторжения в анамнезе, составила 47,00 (ДИ 95% 41,20–52,80), медиана возраста пациентов, у которых острый криз отторжения отсутствовал, составила 53,5 (ДИ 95% 52,10–54,9).

Анализируя влияние наличия несовпадений по МНС-классам на клинический исход, было выявлено следующее: наличие несовпадений по I классу МНС достоверно не влияет на наличие острого криза отторжения ($\chi^2 = 0,0499$; $df = 1$; $p = 0,823$). При рассмотрении II класса МНС получена достоверная значимость во влиянии наличия несовпадений на повышенный шанс развития острого криза отторжения ($\chi^2 = 6,790$; $df = 1$; $p = 0,009$), значительно увеличен процент отторжений – с 6,1 до 26,8%, отношение шансов (ОШ) составляет 5,69 (ДИ 95% 1,32–24,50) (рис. 1, 2).

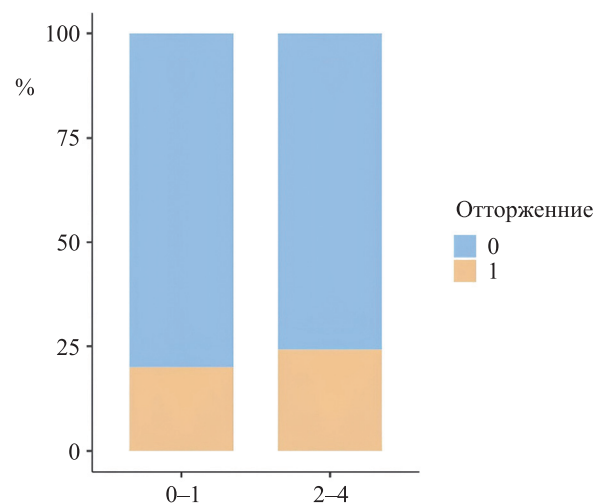


Рис. 1. Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по I МНС-классу

Fig. 1. Distribution of outcomes depending on the number of MHC class I mismatches

При изучении каждого из антигенов II МНС-класса и его влияния на развитие острого криза отторжения было установлено, что наличие несовпадений по HLA-DRB1 ($\chi^2 = 2,350$; $df = 1$; $p = 0,125$) и по HLA-DQB1 ($\chi^2 = 3,250$; $df = 1$; $p = 0,071$) достоверно не влияет на развитие острого криза отторжения донорского сердца. Однако при анализе двух графиков наблюдается тенденция увеличения процента с 7,14 до 25,23% и с 12,81 до 25,22% в зависимости от несовпадений по антигену HLA-DRB1 и по антигену HLA-DQB1 соответственно (рис. 3, 4).

При изучении влияния национальности на наличие острого криза отторжения было определено,

что имеется достоверная разница ($\chi^2 = 4,660$; $df = 1$; $p = 0,031$) при пересадке трансплантата сердца от донора белорусской национальности реципиенту иной национальности (русская, еврейская, грузинская, армянская, узбекская, казахская, азербайджанская, украинская), при этом риск развития острого криза отторжения увеличивается в 2,00 раза (ДИ 95% 1,06–3,79), а разница увеличивается с 21,3 до 35,1% (рис. 5).

При рассмотрении возраста как фактора риска, влияющего на наличие острого криза отторжения, было установлено: возраст младше 45 лет вызывает развитие отторжения в 34,8%, что на 18,9% больше,

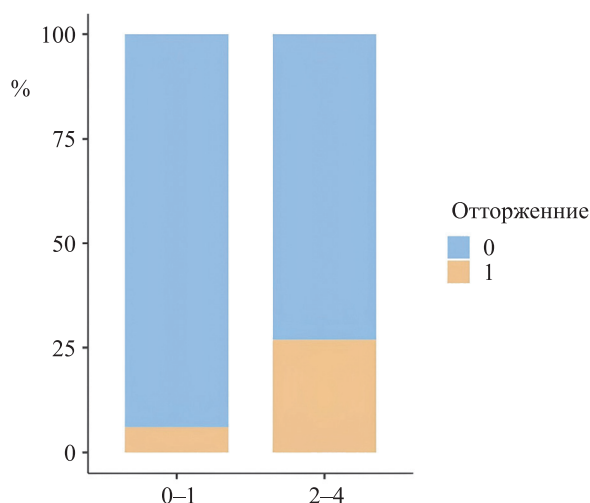


Рис. 2. Распределение исходов в зависимости от количества несовпадений по II МНС-классу

Fig. 2. Distribution of outcomes depending on the number of MHC class II mismatches

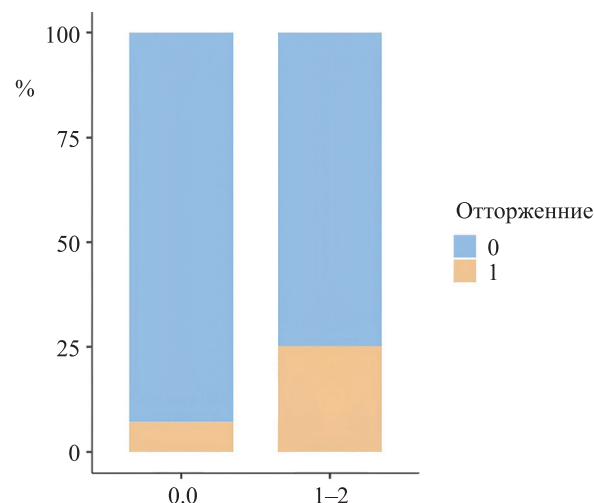


Рис. 3. Распределение исходов в зависимости от несовпадений по антигену HLA-DRB1

Fig. 3. Distribution of outcomes depending on HLA-DRB1 antigen mismatches

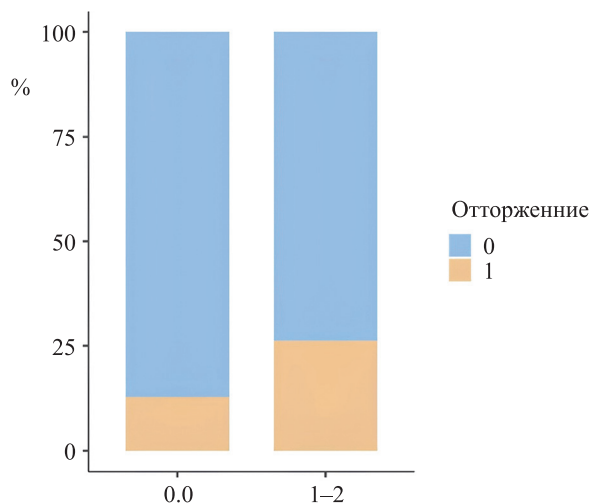


Рис. 4. Распределение исходов в зависимости от несовпадений по антигену HLA-DQB1

Fig. 4. Distribution of outcomes depending on HLA-DQB1 antigen mismatches

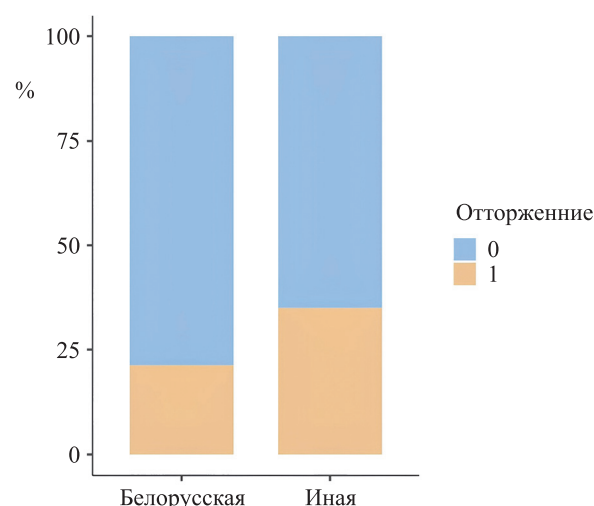


Рис. 5. Распределение исходов в зависимости от национальности

Fig. 5. Distribution of outcomes by nationality

чем при возрасте реципиента 45 лет и старше, данные показатели подтверждаются полученной достоверностью ($\chi^2 = 8,200$; $df = 1$; $p = 0,004$), ОШ – 2,30 (ДИ 95% 1,29–4,10) (рис. 6).

При анализе совместного влияния несовпадений по II МНС-классу и возраста реципиентов была получена достоверная разница в подгруппе реципиентов с возрастом младше 45 лет ($\chi^2 = 8,690$; $df = 1$; $p = 0,004$), так, при наличии 0–1 несовпадения отторжение не развивалось, при 2–4 – 40,80%, а ОШ – 18,69 (ДИ 95% 1,07–326,1). В подгруппе реципиентов возрастом 45 лет и старше достоверная разница отсутствует (рис. 7).

Изучение совместного влияния несовпадений по антигенам II МНС-класса и национальности показало, что наличие несовпадений достоверно не влияет

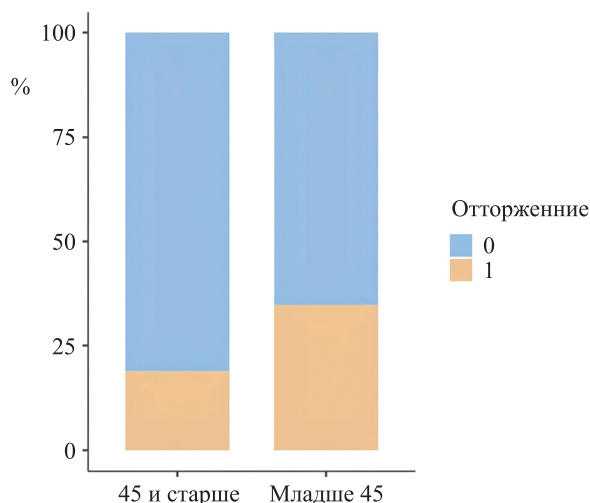


Рис. 6. Распределение исходов в зависимости от возраста

Fig. 6. Distribution of outcomes by age

на развитие острого криза отторжения в подгруппе белорусов ($\chi^2 = 3,560$; $df = 1$; $p = 0,059$). Достоверная разница в подгруппе реципиентов иной национальности также отсутствует ($\chi^2 = 3,62$; $df = 1$; $p = 0,057$), однако при анализе двух графиков наблюдается следующая тенденция: при пересадке донорского сердца реципиенту иной национальности при наличии 2–4 несовпадений процент увеличивается с 0 до 39,2%, а при пересадке реципиенту белорусской национальности лишь с 7,4 до 23,3% (рис. 8).

Анализируя данные, полученные при учете всех трех вышеперечисленных факторов – наличия несовместимостей по II МНС-классу, возраста и национальности реципиентов, – было обнаружено, что именно наличие несовпадений достоверно влияет на острый криз отторжения трансплантата в группе реципиентов белорусской национальности младше 45 лет ($\chi^2 = 4,068$; $df = 1$; $p = 0,044$) и иной национальности младше 45 лет ($\chi^2 = 4,342$; $df = 1$; $p = 0,037$). У реципиентов белорусской национальности при количестве несовпадений 0–1 отторжение не развивалось, а при 2–4 – 35,40% (ОШ 9,44, ДИ 0,51–173,61). У реципиентов иной национальности при 0–1 несовпадении острый криз отторжения также не развивался, а при 2–4 – 50,00% (ОШ 11,00, ДИ 0,56–217,69) (рис. 9).

При анализе несовпадений по антигену HLA-DRB1 во всех подгруппах достоверная значимость отсутствует. Анализ антигена HLA-DQB1 показал достоверное влияние наличия несовпадений на развитие острого криза отторжения в подгруппе реципиентов иной национальности ($\chi^2 = 4,342$; $df = 1$; $p = 0,037$), ОШ 11,00 (ДИ 0,56–217,69) (рис. 10, 11).

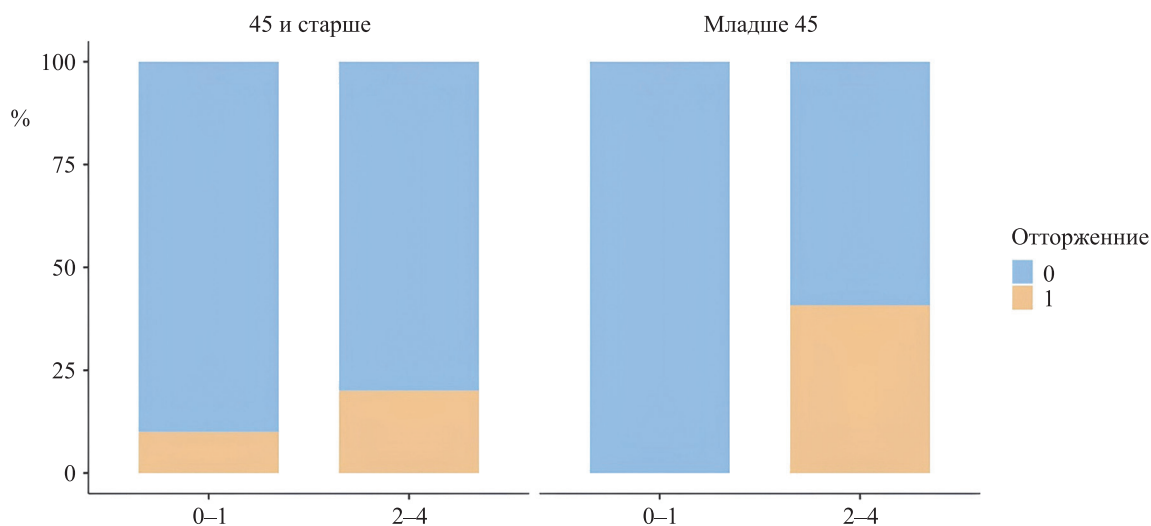


Рис. 7. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигенам II МНС-класса и возрасту

Fig. 7. Distribution of outcomes by MHC class II antigen mismatches and age

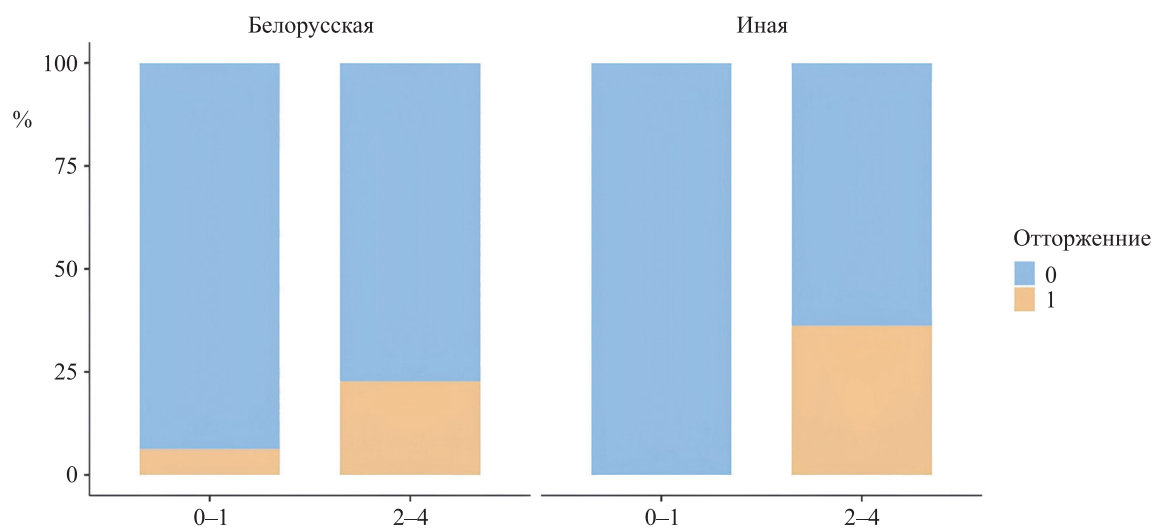


Рис. 8. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигенам II МНС-класса и национальности

Fig. 8. Distribution of outcomes by MHC class II antigen mismatches and nationality

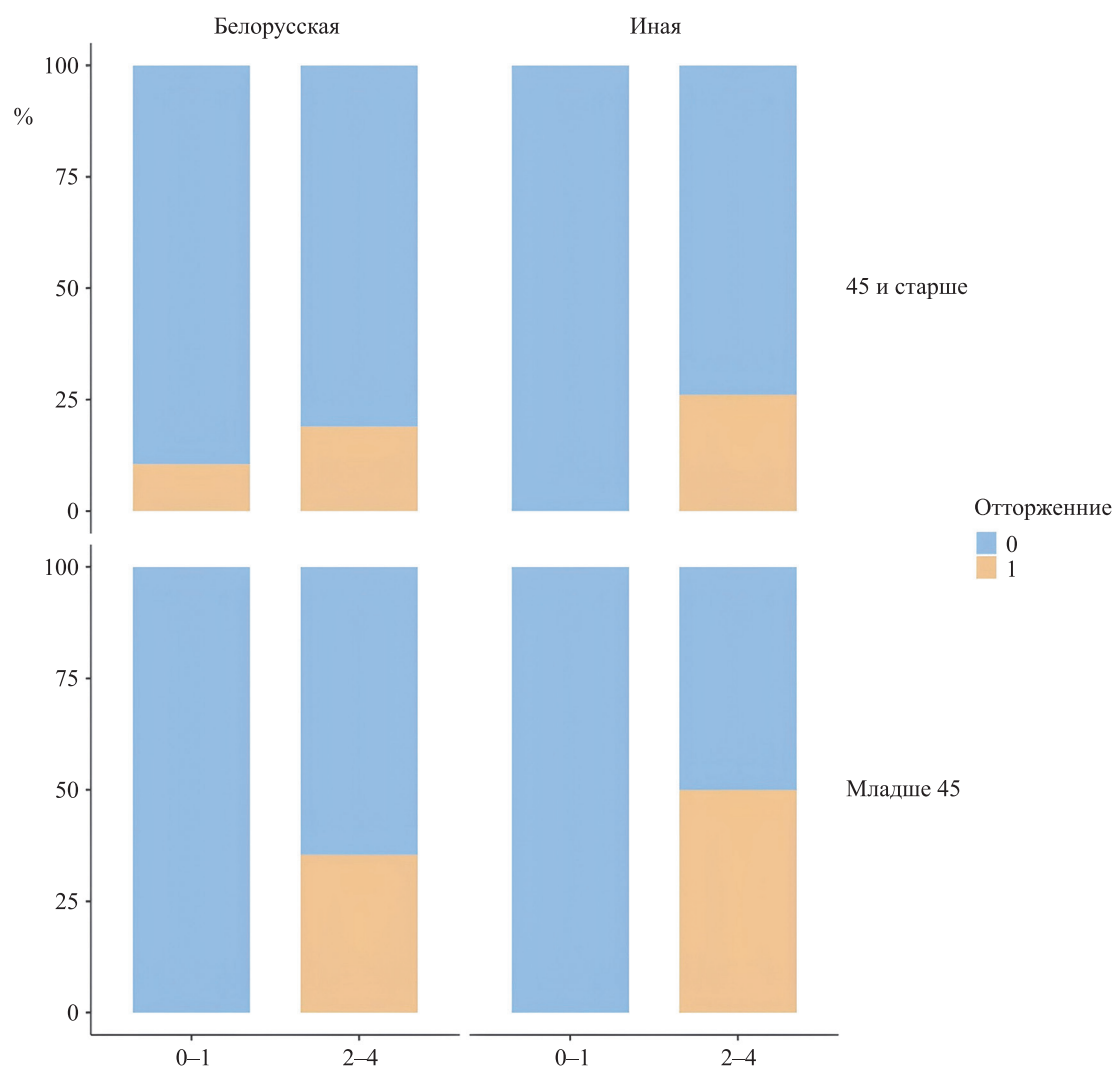


Рис. 9. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигенам II МНС-класса, возраста и национальности

Fig. 9. Distribution of outcomes by MHC class II antigen mismatches, age and nationality

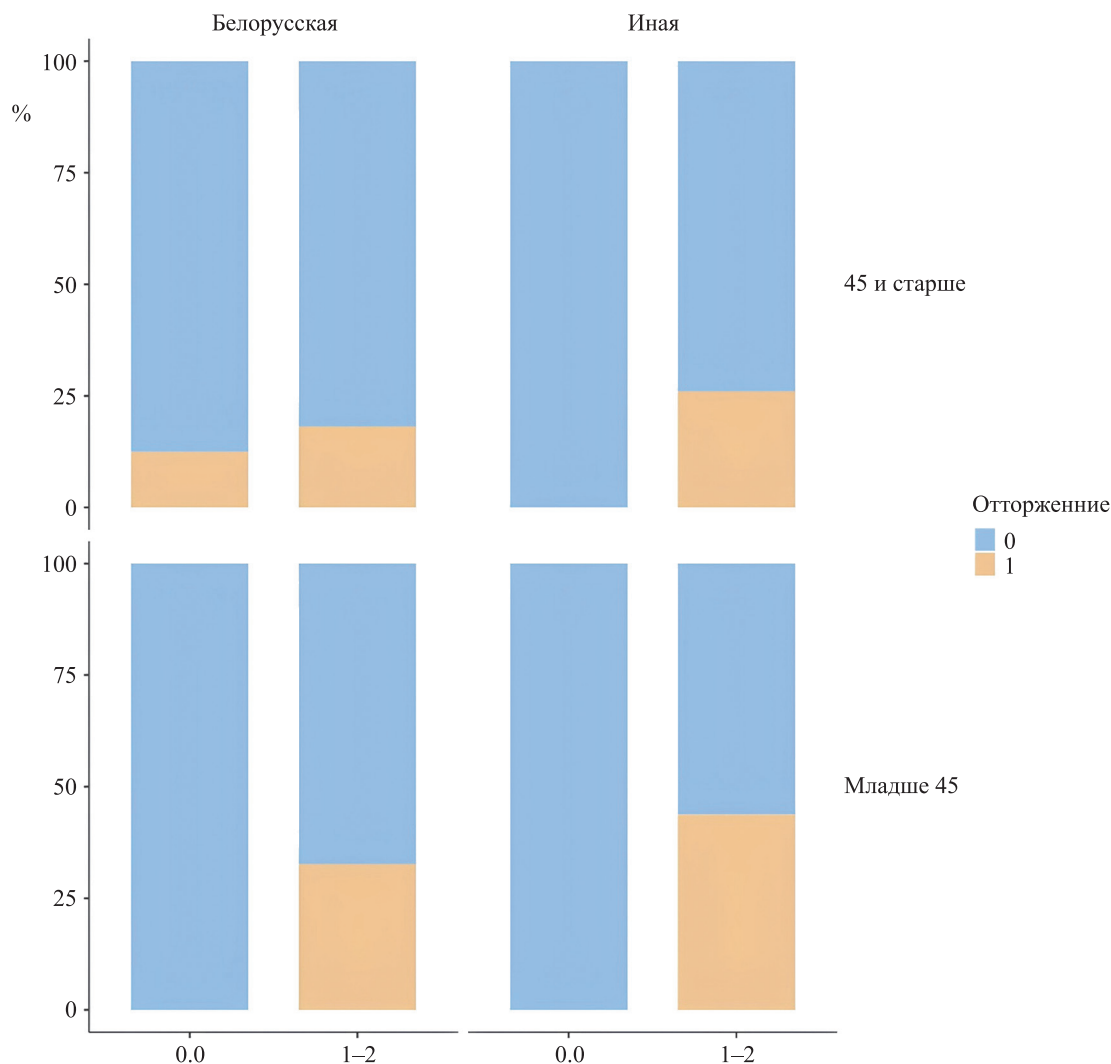


Рис. 10. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигену HLA-DRB1, возраста и национальности

Fig. 10. Distribution of outcomes by HLA-DRB1 mismatches, age and nationality

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, по результатам нашего исследования было доказано, что реципиенты, имевшие большое количество несовпадений по II МНС-классу (HLA-DQB1, HLA-DRB1), а именно 2–4 несовпадения, были подвержены повышенному риску развития острого криза отторжения донорского сердца в послеоперационный период. При этом роль I МНС-класса (HLA-A, HLA-B) в развитии острого криза отторжения не была достоверно доказана. Наши данные схожи с исследованием Johan Nilsson et al., опубликованным в 2019 году в Journal of the American Heart Association. В нем говорится, что большое количество несовпадений HLA-A/B/DR снижает выживаемость трансплантата ($p < 0,001$). Однако количество несоответствий HLA-A/B/C не было связано с потерей трансплантата ($p = 0,584$) в отличие от несоответствий HLA-DR/DQ ($p = 0,025$). Реципиент с >4 несовпадающими аллелями HLA-A/B/C

и 4 несовпадающими аллелями HLA-DR/DQ достиг нескорректированного ОР для потери трансплантата – 1,08 (95% ДИ 0,99–1,19; $p = 0,099$) и 1,13 (95% ДИ 1,03–1,23; $p = 0,009$) соответственно [26].

Группой исследователей D. Nitta et al. было проведено ретроспективное исследование, где получено, что количество несовпадений по HLA-DR было достоверно связано с развитием острого криза отторжения ($p = 0,029$). По данным унивариантного анализа, количество несовпадений по HLA-DR, равное 2, было единственным независимым фактором риска развития эпизодов острого криза отторжения ($p = 0,017$). Наши данные разнятся с соответствующими результатами из работы D. Nitta et al., однако это можно связать с малочисленностью реципиентов в нашей выборке, у которых количество несовпадений по антигену HLA-DRB1 равно 0, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения [27].

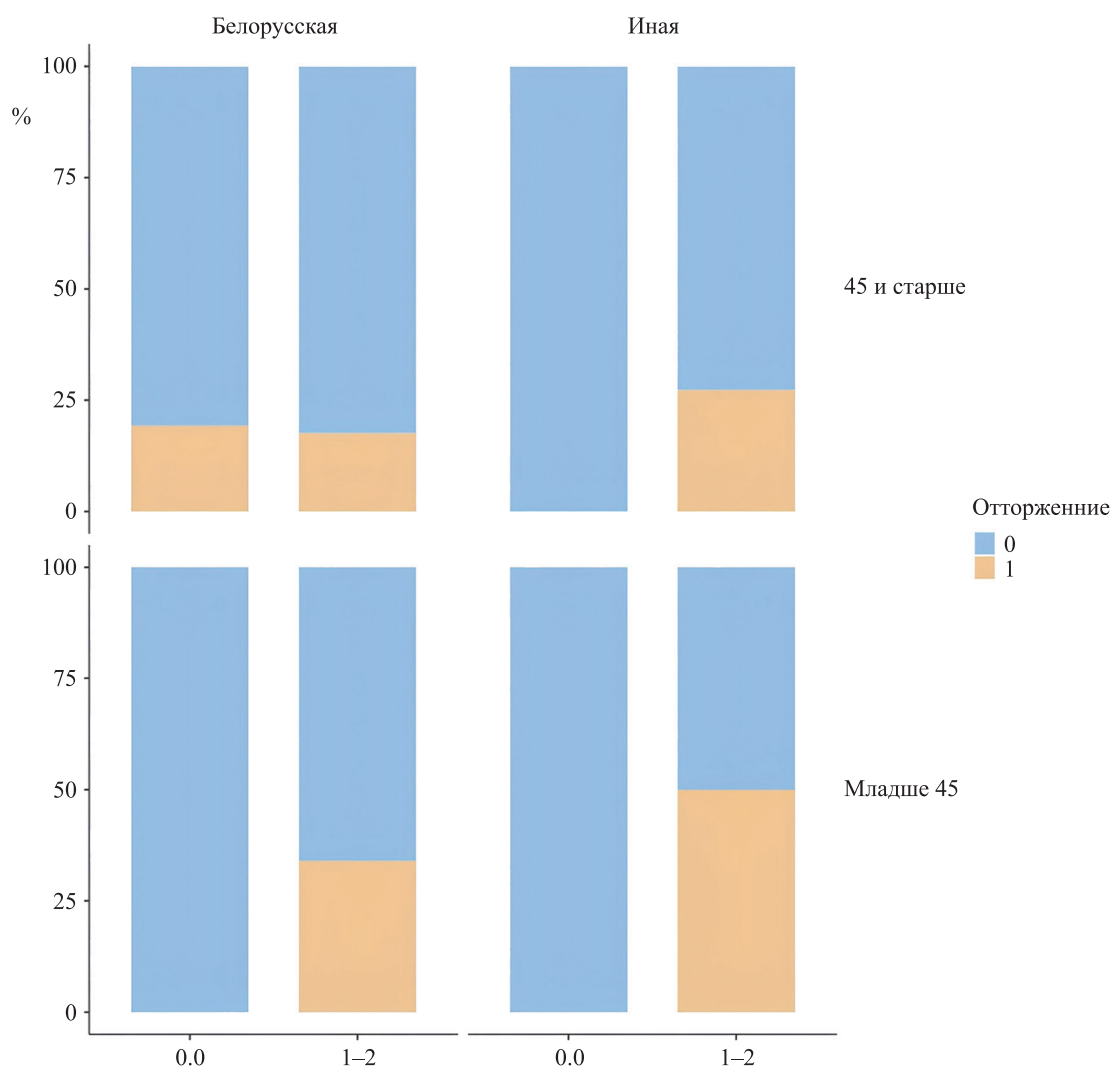


Рис. 11. Распределение исходов с учетом несовпадений по антигену HLA-DQB1, возраста и национальности

Fig. 11. Distribution of outcomes by HLA-DQB1 mismatches, age and nationality

Что касается сравнения полученных результатов по поводу антигена HLA-DQB1, на данный момент не имеется каких-либо крупных исследований по изучению влияния данного антигена у реципиентов взрослого населения. В 2024 году Lydia K. Wright et al. опубликовали результаты исследования, где изучался вопрос влияния несовпадений по антигену HLA-DQB1 в детской трансплантации, при этом получено, что безрецидивная выживаемость до 5 лет была выше у детей с 0 несовпадений DQB1 (68%) по сравнению с детьми с 1 (62%) или 2 (63%) несовпадениями (парный $p = 0,08$ для обоих случаев). При этом чаще всего отторжение наблюдалось у детей с темным цветом кожи [28]. В нашем исследовании дети-реципиенты были исключены из выборки ввиду ряда нюансов, поэтому сравнение не совсем корректно. Однако полученные результаты в исследовании Lydia K. Wright et al., связанные с детской трансплантацией, и малочисленность исследований, связанных

со взрослым населением, говорят о перспективности дальнейшего изучения данного антигена.

В нашем исследовании установлено, что молодой возраст реципиента (младше 45 лет) и национальная принадлежность являются дополнительными факторами риска при трансплантации сердца, независимо увеличивая шанс развития острого криза отторжения в 2,00 раза (ДИ 95% 1,06–3,79) и в 2,30 раза (ДИ 95% 1,29–4,10), что подобно результатам ряда международных исследований и систематических обзоров [22–24].

Исследование совместного влияния факторов риска, где основным являлось наличие несовпадений по II МНС-классу, а дополнительными – возраст и национальность реципиента, достоверно определило группы с наибольшим риском развития острого криза отторжения. Также при совмещении таких факторов, как несовпадение HLA-DQB1, возраст и национальность реципиентов, была получена достоверная

значимость данного антигена в группе реципиентов иной национальности младше 45 лет, что еще раз доказывает потенциальную выгоду в дальнейшем изучении как антигена HLA-DRB1, так и HLA-DQB1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Достоверно установлено, что несовпадения по II классу МНС, разница в национальной принадлежности доноров и реципиентов и более молодой возраст реципиентов (младше 45 лет) значительно увеличивают риск развития криза отторжения в послеоперационном периоде.
2. Выделены 2 группы, наиболее подверженные риску: реципиенты белорусской национальности младше 45 лет и реципиенты иной национальности младше 45 лет. При наличии в данных группах 0–1 несовместимости по II МНС-классу процент отторжений составил 0%, а при 2–4 – 35,40 и 50,00% соответственно.
3. Достоверно определено, что наибольший вклад в развитие острого криза отторжения у реципиентов иной национальности вносит антиген HLA-DQB1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Колюбаева СН, Мякошина ЛА, Елисеева МИ, Глушаков РИ. Методы типирования генов системы HLA для трансплантации органов и тканей. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021; 40 (2): 21–32. *Kolyubaeva SN, Myakoshina LA, Eliseeva MI, Glushakov RI*. HLA typing methods used for organ and tissue transplantation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021; 40 (2): 21–32. [In Russ, English abstract]. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar81197>.
2. Тхатль ЛК, Космачева ЕД, Компаниец ОГ. Гуморальное отторжение трансплантированного сердца. *Трудный пациент*. 2017; 15 (6–7): 14–18. *Thatl LK, Kosmacheva ED, Kompaniets OG*. Humoral Rejection of the Transplanted Heart. *Difficult patient*. 2017; 15 (6–7): 14–18. [In Russ, English abstract].
3. Marino J, Paster J, Benichou G. Allorecognition by T Lymphocytes and Allograft Rejection. *Front Immunol*. 2016 Dec 14; 7: 582. doi: 10.3389/fimmu.2016.00582. eCollection 2016.
4. Immunobiology – The Immune System in Health and Disease (5th Ed.) / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik (Eds.). New York: Garland Science, 2001; 910.
5. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant*. 2013 Dec 24; 3 (4): 113–118. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.113. PMID: PMC3879520. PMID: 24392315.
6. Oli AN, Babajide Rowaiye A, Adejumo SA, Anazodo FI, Ahmad R, Sinha S et al. Classic and Current Opinions in Human Organ and Tissue Transplantation. *Cureus*. 2022 Nov 1; 14 (11): e30982. doi: 10.7759/cureus.30982. PMID: PMC9624478. PMID: 36337306.
7. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney Transplantation: The Challenge of Human Leukocyte Antigen and Its Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*. 2018 Mar 5; 2018: 5986740. doi: 10.1155/2018/5986740. PMID: PMC5859822. PMID: 29693023.
8. Wiecek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol*. 2017 Mar 17; 8: 292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292. PMID: 28367149. PMID: PMC5355494.
9. Berger A. Hla typing. *BMJ*. 2001 Jan 27; 322 (7280): 218. doi: 10.1136/bmj.322.7280.218. PMID: PMC1119473. PMID: 11159622.
10. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Sep 7; 343 (10): 702–709. doi: 10.1056/NEJM200009073431006.
11. Richardson BC. Role of DNA Methylation in the Regulation of Cell Function: Autoimmunity, Aging and Cancer. *J Nutr*. 2002 Aug; 132 (8 Suppl): 2401S–2405S. doi: 10.1093/jn/132.8.2401S. PMID: 12163700.
12. Rammensee HG. Chemistry of peptides associated with MHC class I and class II molecules. *Curr Opin Immunol*. 1995 Feb; 7 (1): 85–96. doi: 10.1016/0952-7915(95)80033-6. PMID: 7772286.
13. Rammensee HG. Peptides Made to Order. *Immunity*. 2006 Nov; 25 (5): 693–695. doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.008. PMID: 17098199.
14. Deres K, Beck W, Faath S, Jung G, Rammensee HG. MHC/Peptide Binding Studies indicate Hierarchy of Anchor Residues. *Cell Immunol*. 1993 Oct 1; 151 (1): 158–167. doi: 10.1006/cimm.1993.1228. PMID: 8402926.
15. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL, Wiley DC. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature*. 1993 Jul 1; 364 (6432): 33–39. doi: 10.1038/364033a0. PMID: 8316295.
16. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008; 1618. https://doi.org/10.1007/978-3-540-33395-1_1.
17. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N et al. HLA-DQ Mismatches and Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 May 6; 11 (5): 875–883. doi: 10.2215/CJN.11641115. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27034399. PMID: PMC4858494.
18. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch:

- A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant*. 2019 Jun; 19 (6): 1708–1719. doi: 10.1111/ajt.15177. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30414349. PMCID: PMC6563434.
19. Peltz M, Edwards LB, Jessen ME, Torres F, Meyer DM. HLA mismatches influence lung transplant recipient survival, bronchiolitis obliterans and rejection: implications for donor lung allocation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Apr; 30 (4): 426–434. doi: 10.1016/j.healun.2010.10.005. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21145259.
20. Kok G, Ilcken EF, Houwen RHJ, Lindemans CA, Nieuwenhuis EES, Spierings E, Fuchs SA. The Effect of Genetic HLA Matching on Liver Transplantation Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Open*. 2023 Sep 15; 4 (3): e334. doi: 10.1097/AS9.0000000000000334. eCollection 2023 Sep. PMID: 37746594. PMCID: PMC10513352.
21. Althaf MM, El Kossi M, Jin JK, Sharma A, Halawa AM. Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review. *World J Transplant*. 2017 Dec 24; 7 (6): 339–348. doi: 10.5500/wjt.v7.i6.339. PMID: 29312863. PMCID: PMC5743871.
22. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant*. 1993 May-Jun; 12 (3): 355–366. PMID: 8329404.
23. Wever-Pinzon O, Edwards LB, Taylor DO, Kfoury AG, Drakos SG, Selzman CH et al. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management – An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Apr; 36 (4): 407–417. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.008. Epub 2016 Aug 20. PMID: 27686602.
24. Morris AA, Kransdorf EP, Coleman BL, Colvin M. Racial and ethnic disparities in outcomes after heart transplantation: A systematic review of contributing factors and future directions to close the outcomes gap. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Aug; 35 (8): 953–961. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1231. Epub 2016 Feb PMID: 27080415. PMCID: PMC6512959.
25. Butts RJ, Savage AJ, Nietert PJ, Kavarana M, Mousa O, Burnette AL, Atz AM. Effect of HLA-C and -DQ matching on Pediatric Heart Transplant Graft Survival. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Dec; 33 (12): 1282–1287. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.014. Epub 2014 Jul 2. doi: 10.1016/j.healun.2014.07.014. PMID: 25128416. PMCID: PMC4252914.
26. Nilsson J, Ansari D, Ohlsson M, Höglund P, Liedberg AS, Smith JG et al. Human Leukocyte Antigen-Based Risk Stratification in Heart Transplant Recipients – Implications for Targeted Surveillance. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6; 8 (15): e011124. doi: 10.1161/JAHA.118.011124. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339067. PMCID: PMC6761633.
27. Nitta D, Kinugawa K, Imamura T, Iino J, Endo M, Amiya E et al. Association of the Number of HLA-DR Mismatches With Early Post-transplant Acute Cellular Rejection Among Heart Transplantation Recipients: A Cohort Study in Japanese Population. *Transplant Proc*. 2017 Jan-Feb; 49 (1): 125–129. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.11.001. PMID: 28104119.
28. Wright LK, Gajarski RJ, Hayes E, Parekh H, Yester JW, Nandi D. DQB1 antigen matching improves rejection-free survival in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2024 May; 43 (5): 816–825. doi: 10.1016/j.healun.2024.01.008. PMID: 38232791.

Статья поступила в редакцию 9.12.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.12.2024

СТЕНДОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАЛОГАБАРИТНОГО ОСЕВОГО НАСОСА ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ ПАЦИЕНТАМ С МАЛЫМИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

А.С. Бучнев¹, А.П. Кулешов¹, А.А. Дробышев¹, В.А. Еленкин¹, Г.А. Шевченко²,
Н.В. Грудинин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Цель работы: провести стендовые испытания и определить рабочий диапазон скорости насоса имплантированной системы обхода левого желудочка сердца для дальнейшей диагностики и лечения пациентов с малыми антропометрическими показателями. **Материалы и методы.** Исследование осевого насоса проводилось на разработанном нами гидродинамическом стенде, имитирующем сердечно-сосудистую систему и включающем в себя систему измерения и регистрации давлений и расхода, а также программное обеспечение для обработки технических и биомедицинских параметров. **Результаты.** Рабочий диапазон скорости вращения ротора насоса «СТРИМ КАРДИО» для достижения скорости потока в $2,5 \pm 0,5$ л/мин при перепаде давления 80 ± 5 мм рт. ст. будет равным 8000 ± 1000 об/мин, при этом потребляемая мощность будет составлять $6,5 \pm 1$ Вт.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, обход левого желудочка сердца, гидродинамический стенд, расход насоса, напор насоса, осевой насос.

BENCH STUDIES OF A SMALL AXIAL PUMP FOR IMPLANTATION IN PATIENTS WITH LOW ANTHROPOMETRY

A.S. Buchnev¹, A.P. Kuleshov¹, A.A. Drobyshev¹, V.A. Elenkin¹, G.A. Shevchenko²,
N.V. Grudin¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Objective: to conduct bench tests and determine the working range of the pump speed for an implanted left ventricular bypass system aimed at diagnosing and treating patients with low anthropometric status. **Materials and methods.** The axial pump was investigated using a custom-developed hydrodynamic test bench simulating the cardiovascular system. The bench included systems for pressure and flow measurement and registration, along with software for processing both technical and biomedical parameters. **Results.** The operating range of the rotor speed for the STREAM CARDIO pump required to achieve a flow rate of 2.5 ± 0.5 L/min at a pressure drop of 80 ± 5 mm Hg is 8000 ± 1000 rpm, with a power consumption of 6.5 ± 1 W.

Keywords: heart failure, left ventricular bypass, hydrodynamic bench, pump flow rate, pump head, axial pump.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца неизменно признается предпочтительным методом лечения людей с сердечной недостаточностью (СН) терминальной стадии [1]. Критическая нехватка донорских органов

является одним из множеств ограничений при трансплантации сердца. Несмотря на постоянно расширяющиеся критерии донорства, многие пациенты, которым показана трансплантация сердца, умирают в ожидании органа [2]. В последнее десятилетие

Для корреспонденции: Бучнев Александр Сергеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (926) 470-09-88. E-mail: labbts@mail.ru

Corresponding author: Alexander Buchnev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (926) 470-09-88. E-mail: labbts@mail.ru

накопился большой опыт применения систем вспомогательного кровообращения для лечения СН [3]. Механическая поддержка кровообращения (МПК) с применением устройств помощи левому желудочку сердца первого, второго и третьего поколения становится все более частым методом лечения терминальной стадии СН [4–7].

К устройствам первого поколения относятся системы механической поддержки кровообращения с пневматическим управлением для искусственного желудочка сердца Thoratec (Thoratec Laboratories Corporation, США) и EXCOR (Berlin Heart, Германия), данные системы могут применяться как у взрослых, так и у детей. К основным минусам этих систем относятся экстракорпоральное расположение искусственных желудочков сердца и большие размеры наружных приводов. Устройства такого типа имели ограниченный ресурс работы и невысокую надежность [8].

К устройствам второго поколения относятся насосы роторного типа малопульсирующего потока: HeartAssist (MicroMed Cardiovascular, Houston), Jarvik 2000 FlowMaker (Jarvik heart, Inc., New York), HeartMate II (Thoratec Corporation Pleasanton, CA), АВК-Н (Россия) и «СТРИМ КАРДИО» (Дона-М, Россия). У этих систем небольшие размеры и вес, они бесшумны, относительно недороги, имеют повышенную надежность и ресурс работы [9–11].

К устройствам третьего поколения относятся насосы с электромагнитным приводом. Это прежде всего осевой насос Incor (Berlin Heart AEG), центробежный насос HeartWare HVAD (HeartWare, Inc., Miami Lakes, FL), HeartMate III (Thoratec Inc., Pleasanton, CA), EvaHeart LVAS (Sun Medical Technology Research Corporation, Nagano, Japan), Terumo DuraHeart (Terumo Heart Inc., Ann Arbor, MI) [12–14].

Во многих кардиологических центрах имплантированная механическая поддержка кровообращения для взрослых пациентов стала одним из основных методов лечения терминальной стадии СН. У детей и пациентов с малыми антропометрическими показателями возможности имплантации системы вспомогательного кровообращения часто ограничены небольшой площадью поверхности тела, малым весом и размером грудной полости, недостаточным для имплантации устройства. Так как отечественный педиатрический насос в нашей стране находится на стадии разработки, а для лечения пациентов с низким индексом массы тела в основном имплантируется насос HeartMate III, нами рассматривается возможность использования малогабаритного осевого насоса «СТРИМ КАРДИО» (ООО «ДОНА-М», Россия), обычно применяемого у пациентов с высоким индексом массы тела, но уже при малых потоках крови ($2 \pm 0,5$ л/мин).

Режим управления имплантируемым насосом для вспомогательного кровообращения основан на под-

держании заданной скорости вращения ротора (СВР) насоса, что позволяет обеспечить необходимый для жизнедеятельности организма кровотока [15]. Установка значения СВР производится непосредственно во время операции и корректируется на этапах сопровождения и реабилитации пациента [16]. Альтернативным способом получения информации о скорости вращения ротора, перепадах давления на насосе, потоке крови, проходящем через насос, и мощности, потребляемой насосом, является косвенная оценка этих параметров с использованием данных, полученных при регистрации расходно-напорной характеристики (РНХ) насоса [17–20], как отдельно, так и при совместной работе с искусственным желудочком сердца.

В настоящей работе показаны стендовые испытания, в ходе которых получены расходно-напорные, энергетические и гемодинамические характеристики насоса. Данные позволяют определить рабочие диапазоны скоростей осевого насоса, которые помогут выбрать оптимальные параметры СВР в клинической практике для точной оценки, диагностики и лечения пациентов с низким индексом массы тела при обходе левого желудочка сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

«СТРИМ КАРДИО» – это роторный насос осевого типа с наружным диаметром 28 мм и массой 120 граммов, длина устройства 60 мм, скорость вращения ротора насоса может варьироваться в диапазоне от 5000 до 10 000 об/мин. Насос способен генерировать поток крови до 10 л/мин. СВР регулируется с помощью блока управления, питающегося от одной аккумуляторной батареи и сетевого адаптера. Система имплантируется в России пациентам, как «мост» к трансплантации, так и на постоянной основе, с 2020 года. Это устройство используется для замещения функции левого желудочка у пациентов с СН. Входная канюля насоса имплантируется в полость левого желудочка через верхушку, а выходная канюля подшивается с восходящей или нисходящей аортой.

Основным элементом осевого насоса является рабочее колесо с лопатками, которое служит источником передачи энергии вращения потоку крови и определяет направление его вращения (рис. 1). Рабочее колесо с двух сторон установлено в опорах – подшипниках, за лопатками рабочего колеса установлен спрямитель потока, представляющий собой стационарный элемент с лопатками, направление которых противоположно направлению вращающегося потока крови. Таким образом происходит «обратная раскрутка» потока, преобразующая кинетическую энергию вращающегося потока в потенциальную энергию давления [21]. Статор электродвигателя постоянного тока интегрирован в корпус насоса, а постоянные магниты двигателя вмонтированы в рабочее колесо.

На первом этапе исследований на гидродинамическом стенде (ГС) были получены РНХ для опре-

деления рабочего диапазона скоростей при низких потоках крови и мощности осевого насоса (рис. 2).

Гидродинамический стенд состоит из резервуара объемом заполнения 400 мл САPIOX (Terumo), трубки Tygon (Saint – Gobain, Франция) диаметром 10 мм, гидравлического сопротивления, датчиков давления и расхода. Давление на входе и выходе насоса в ГС измеряли датчиками давления Edwards (Life Sciences). Для измерения системного расхода использовали ультразвуковой датчик расхода Transonic TS402 (Transonic Systems Inc., USA), установленный на выходной магистрали стенда. Измерения давления и расхода контролировались с помощью многоканального модуля «Ангиотон» (Биософт-М, Россия) и визуализировались на ПК программой Pumpax (Биософт-М, Россия). Значения заданной частоты вращения ротора насоса определялись путем изменения давления на входе и выходе насоса при определенном расходе. В дальнейшем для каждого значения заданной СВР насоса строится кривая зависимости расхода от перепада давления.

На втором этапе исследований были получены и проанализированы гемодинамические параметры насоса при низких потоках крови в системе обхода левого желудочка сердца (ОЛЖ) на гидродинамическом стенде, имитирующем сердечно-сосудистую систему (ССС) [22].

В качестве параметров модели ССС для большого круга кровообращения использовали такие характеристики, как податливость или эластичность артериального русла, инерционность, общее гидравлическое сопротивление, режим работы имитатора желудочка сердца, имитирующий сократимость левого желудочка сердца, частота сердечных сокращений, соотношение систола/диастола с оценкой их основных гемодинамических параметров (давление и поток). Режим СН задавался изменением давления в искусственном желудочке сердца с системой управления «Синус ИС» (Россия) и периферических сопротивлений без изменения аортальной емкости. При этом были установлены следующие параметры: средний аортальный расход $1 \pm 0,3$ л/мин, среднее артериальное давление 65 ± 5 мм рт. ст. и среднее давление в левом предсердии 20 ± 1 мм рт. ст. В дальнейшем запускали насос в режиме ОЛЖ для восстановления гемодинамики: расход $2,5 \pm 1$ л/мин, среднее артериальное давление 80 ± 5 мм рт. ст. и среднее давление в предсердии 5 ± 1 мм рт. ст. Полученные данные были обработаны и сведены в таблицу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа насоса вспомогательного кровообращения напрямую связана с сердечной гемодинамикой. В течение каждого сердечного цикла параметры сократимости меняются в зависимости от физиологических условий, особенно в преднагрузке и постнагрузке,

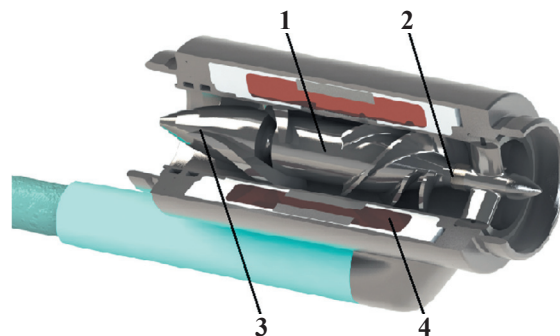


Рис. 1. 3D-модель осевого насоса: 1 – рабочее колесо насоса; 2 – подшипник; 3 – спрямитель потока; 4 – статор электродвигателя

Fig. 1. 3D model of axial pump: 1 – pump impeller; 2 – bearing; 3 – flow straightener; 4 – electric motor stator



Рис. 2. Схема гидродинамического стенда: 1 – осевой насос; 2 – резервуар; 3 – датчик потока жидкости; 4, 5 – датчики давления на входе и выходе из насоса; 6 – гидравлическое сопротивление

Fig. 2. Mock circulation loop: 1 – axial pump; 2 – tank; 3 – fluid flow sensor; 4, 5 – pressure sensors at the pump inlet and outlet; 6 – hydraulic resistance

которые приводят к изменению параметров насоса, а именно мощности насоса и потока жидкости, проходящего через него.

На рис. 4 представлены гидродинамические параметры, полученные на ГС при СВР от 5000 до 10 000 об/мин.



Рис. 3. Принципиальная схема гидродинамического стенда: 1 – артериальная емкость; 2 – датчик аортального потока; 3 – датчик измерения артериального давления; 4 – системное гидравлическое сопротивление; 5 – венозный резервуар; 6 – резервуар, имитирующий систему «легочные вены – левое предсердие»; 7 – датчик измерения давления в предсердии; 8 – ИЖС, имитирующий левый желудочек сердца при ОЛЖ; 9 – испытуемый насос

Fig. 3. Mock circulation loop: 1 – arterial reservoir; 2 – aortic flow sensor; 3 – arterial pressure measurement sensor; 4 – systemic hydraulic resistance; 5 – venous reservoir; 6 – reservoir simulating the «pulmonary veins, left atrium» system; 7 – atrial pressure measurement sensor; 8 – cardiac ventricle simulator simulating the left ventricle of the heart during a left ventricular bypass; 9 – test pump

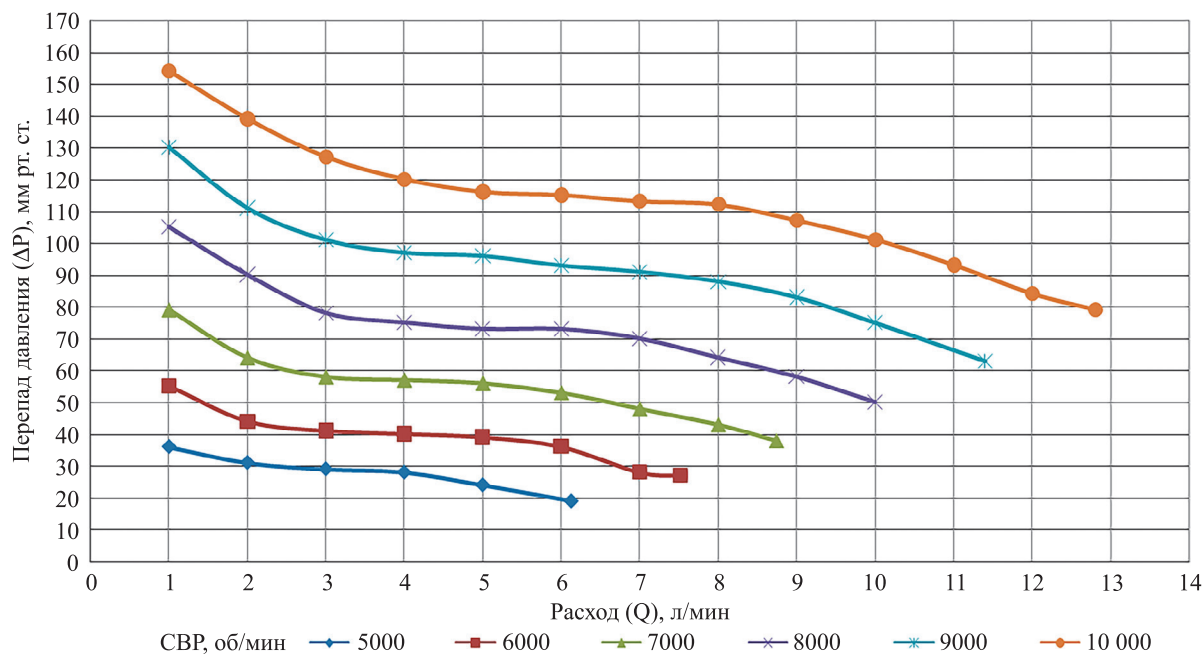


Рис. 4. Расходно-напорная характеристика «СТРИМ КАРДИО»

Fig. 4. Flow-pressure curve of the Stream Cardio left ventricular assist device

Из полученных кривых перепада давления и расхода можно сделать вывод, что для достижения скорости потока в $2,5 \pm 0,5$ л/мин СВР насоса «СТРИМ КАРДИО» будет равна 8000 ± 1000 об/мин. Насос «СТРИМ КАРДИО» работает по относительно крутой кривой РНХ, и следовательно, менее чувствителен к изменениям разницы давлений.

Разницу в давлении можно приблизительно оценить как разницу между давлением в левом желудочке и давлением в аорте. Таким образом, поток через насос обратно пропорционален разнице в давлении (рис. 5).

Эта особенность проявляется при каждом сокращении сердца: по мере увеличения разницы в давлении во время диастолы поток насоса уменьшается, а по мере уменьшения разницы в давлении во время систолы поток насоса увеличивается.

Мощность насоса – это прямой показатель напряжения и силы тока в двигателе насоса, которые могут меняться в зависимости от изменений гемодинамики или патофизиологических нарушений. Например, мощность насоса увеличивается при низких показателях свертываемости крови и тромбозе ротора, хотя это изменение может быть постепенным или

резким, а также при изменении условий нагрузки. Это соотношение регулируется в зависимости от установленной СВР насоса (рис. 6).

Конструкция осевого насоса обуславливает ограничения диапазонов скорости и расхода. Для достижения скорости потока в $2,5 \pm 0,5$ л/мин СВР насоса «СТРИМ КАРДИО» должна быть 8000 ± 1000 об/мин, при этом потребляемая мощность будет составлять $6,5 \pm 1$ Вт. Низкие показатели энергопотребления насоса позволят снизить вес компонентов системы: блока управления системы и аккумуляторных батарей, тем самым увеличат время автономной работы без замены батарей.

На рис. 7 представлены гемодинамические параметры ССС в режиме сердечной недостаточности и при работе насоса «СТРИМ КАРДИО» в режиме ОЛЖ. Поток при ОЛЖ обеспечивался СВР 8100 ± 50 об/мин, среднее артериальное давление на уровне 80 ± 2 мм рт. ст. и средний аортальный расход $2,5 \pm 0,1$ л/мин.

Обобщенные результаты основных гемодинамических показателей для разных значений аортального потока и среднего артериального давления, получен-

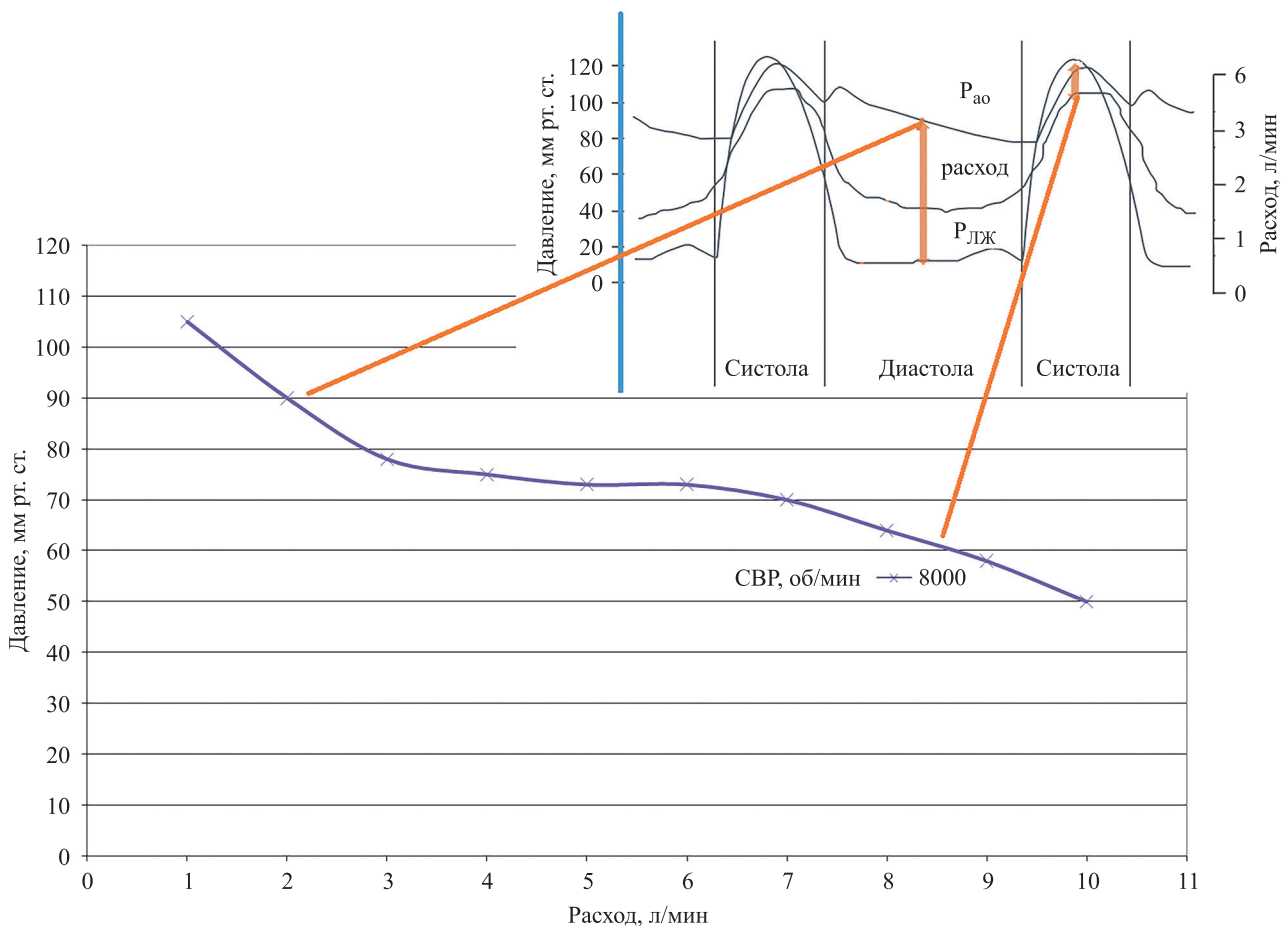


Рис. 5. Изменение потока в насосе в течение сердечного цикла. P_{ao} – давление в аорте; $P_{лж}$ – давление в левом желудочке сердца

Fig. 5. Flow variation in the pump during cardiac cycle: P_{ao} – aortic pressure; $P_{лж}$ – left ventricular pressure

ные при определенных СВР насоса в ОЛЖ, показаны в таблице.

По данным таблицы, для достижения скорости потока в $2,5 \pm 0,5$ л/мин при перепаде давления $80 \pm$

5 мм рт. ст. СВР насоса «СТРИМ КАРДИО» будет равна 8000 ± 1000 об/мин.

Полученные значения СВР насоса в ходе гидродинамических и гемодинамических испытаний при

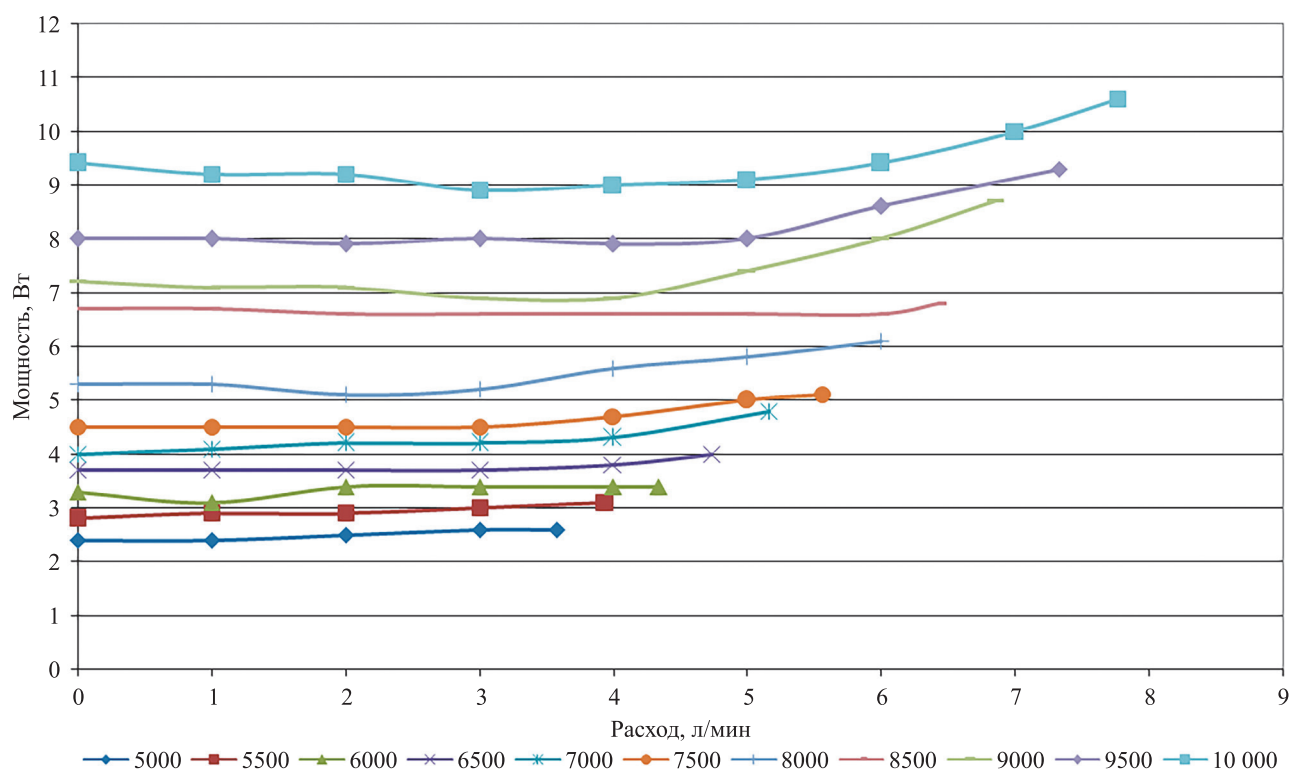


Рис. 6. Расходно-мощностная характеристика «СТРИМ КАРДИО»

Fig. 6. Flow-power curve of the Stream Cardio ventricular assist device

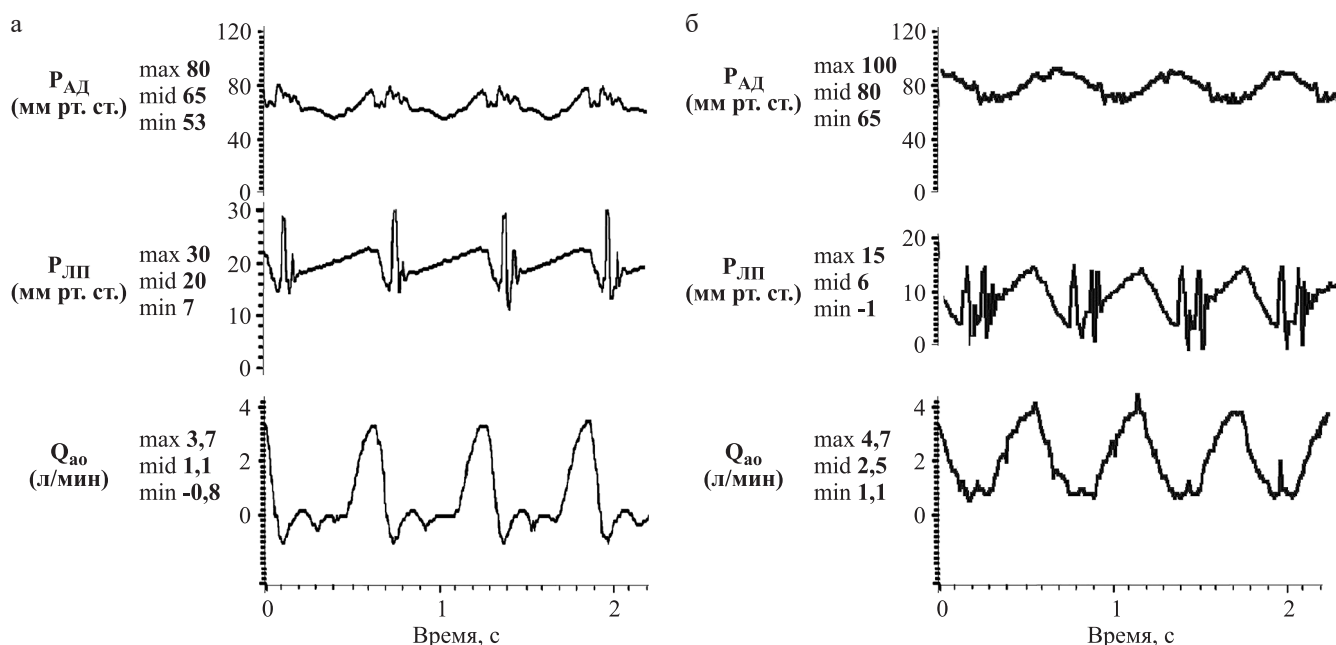


Рис. 7. Гемодинамические параметры «СТРИМ КАРДИО» в условиях сердечной недостаточности (а) и обхода левого желудочка сердца (б): P_{AD} – аортальное давление; $P_{ЛП}$ – давление в левом предсердии; Q_{ao} – аортальный поток

Fig. 7. Hemodynamic parameters of the Stream Cardio under conditions of heart failure (а) and left ventricular bypass (б): P_{AD} – aortic pressure; $P_{ЛП}$ – left atrial pressure; Q_{ao} – aortic flow

Таблица
Гемодинамические параметры насоса
«СТРИМ КАРДИО» при разных СВР
в условиях ОЛЖ

Hemodynamic parameters of the Stream Cardio pump at different rotor speeds under conditions of left ventricular bypass

СВР (об/мин)	Р _{ад} (мм рт. ст.)	Р _{лп} (мм рт. ст.)	Q _{ао} (л/мин)
6900	90/75/65	5	1,5
7300	91/75/61	4	2,0
7800	95/75/59	3	2,5
8100	95/75/60	5	3,0
7000	95/80/69	4	1,5
7500	95/80/70	4	2,0
8100	100/80/65	6	2,5
8400	100/80/64	4	3,0
7400	103/85/73	4	1,5
7900	102/85/71	5	2,0
8400	104/85/69	3	2,5
8700	105/85/71	4	3,0
7700	110/90/76	3	1,5
8100	107/90/75	4	2,0
8600	109/90/73	4	2,5
8900	110/90/73	3	3,0

Примечание. СВР – скорость вращения ротора насоса; Р_{ад} – артериальное давление; Р_{лп} – среднее давление в левом предсердии; Q_{ао} – аортальный поток.

Note. СВР – rotor speed; Р_{ад} – aortic pressure; Р_{лп} – mean left atrial pressure; Q_{ао} – aortic flow.

определенном среднем артериальном давлении позволяют косвенно оценить необходимый для жизнедеятельности организма кровоток.

Полученные данные СВР и мощности насоса «СТРИМ КАРДИО» при низких потоках крови в ходе исследований *in vitro* позволят более точно определить рабочий режим управления насоса в ходе операции обхода левого желудочка сердца пациентам с низким индексом массы тела и скорректировать СВР насоса на этапах сопровождения и реабилитации пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Насос «СТРИМ КАРДИО» работает по относительно крутой кривой РНХ, и следовательно, менее чувствителен к изменениям разницы давлений, свойственной характеристикам осевым насосам.

Насос имеет небольшие габариты, но при этом обеспечивает требуемую мощность для достижения перепада давления в 80 ± 5 мм рт. ст. при расходе в $2,5 \pm 0,5$ л/мин.

В режиме обхода левого желудочка сердца при расходе в $2,5 \pm 0,5$ л/мин скорость вращения ротора насоса «СТРИМ КАРДИО» составила 8000 ± 1000 об/мин, что сопоставимо со скоростью вращения ротора

насоса HeartMate II. С момента одобрения управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США в апреле 2008 года систему Thoratec HeartMate II (Thoratec Corp., Плэзантон, Калифорния, США) имплантировали более 27 000 раз [23], в том числе четырем пациентам-подросткам в возрасте от 12 до 15 лет с площадью поверхности тела от 1,5 до 1,7 м² [24]. Основная задача таких насосов заключается в обеспечении увеличения системного сердечного выброса и снижения нагрузки на желудочек во время сердечного цикла, не приводя к значительным биологическим или гематологическим осложнениям. Полученные гидродинамические и гемодинамические характеристики насоса «СТРИМ КАРДИО» при низких потоках крови наряду с обнадеживающими клиническими результатами имплантации HeartMate II у подростков позволяют сделать вывод о возможном применении «СТРИМ КАРДИО» в клинической практике пациентам с малыми антропометрическими показателями для точной оценки, диагностики и лечения таких больных при обходе левого желудочка сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сегодняшней быстро развивающейся медицинской среде крайне важно, чтобы медицинское сообщество оценивало и использовало новые технологии в меру своих возможностей. Программы, берущие на себя задачу оказания поддержки пациентам с сердечной недостаточностью, не поддающейся медикаментозному лечению, должны учитывать множество устройств для надлежащей поддержки такого широкого спектра размеров пациентов и клинических потребностей. Более глубокое понимание взаимосвязи перепада давления и расхода у вспомогательных устройств для обхода левого желудочка сердца при разработке данных систем может привести к улучшению гемосовместимости и гидравлической эффективности. Дальнейшие исследования будут включать в себя испытания насоса «СТРИМ КАРДИО» при малых потоках для определения травмы форменных элементов крови, а также предполагается провести серию экспериментов на животных для исключения тромбообразования в насосе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the Interna-

- tional Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14; 53 (15): e1–e90.
2. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report – 2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Oct; 28 (10): 1007–1022.
 3. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Apr; 29 (4 Suppl): S1–S39.
 4. Norman JC, Duncan JM, Frazier OH, Hallman GL, Ott DA, Reul GJ, Cooley DA. Intracorporeal (abdominal) left ventricular assist devices or partial artificial hearts: A five-year clinical experience. *Arch Surg*. 1981 Nov; 116 (11): 1441–1445.
 5. Liotta D, Hall CW, Henly WS, Cooley DA, Crawford ES, DeBakey ME. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery. prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation. *Am J Cardiol*. 1963 Sep; 12: 399–405.
 6. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol*. 1971 Jan; 27 (1): 3–11.
 7. DeBakey ME, Kennedy JH. Mechanical circulatory support: current status. *Am J Cardiol*. 1971 Jan; 27 (1): 1–2.
 8. Oz MC, Rose EA, Levin HR. Selection criteria for placement of left ventricular assist devices. *Am Heart J*. 1995 Jan; 129 (1): 173–177.
 9. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, Burton NA, LeFrak EA, Poirier VL, Dasse KA. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1992 Jun; 53 (6): 1080–1090.
 10. Portner PM, Oyer PE, Pennington DG, Baumgartner WA, Griffith BP, Frist WR et al. Implantable electrical left ventricular assist system: bridge to transplantation and the future. *Ann Thorac Surg*. 1989 Jan; 47 (1): 142–150.
 11. Готье СВ, Иткин ГП, Шемакин СЮ, Саитгареев РШ, Попцов ВН, Захаревич ВМ и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (3): 92–101. Gautier SV, Itkin GP, Shemakin SYu, Saitgareev RSh, Popstov VN, Zakharevich VM et al. The first experience in clinical application of domestic circulatory support device on basis of implantable axial pump for two stage heart transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013; 15 (3): 92–101. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2013-3-92-101.
 12. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27; 55 (17): 1826–1834.
 13. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 21; 54 (4): 312–321.
 14. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA et al. Second INTERMACS annual report. More than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jan; 29 (1): 1–10.
 15. Stevenson LW, Kormos RL. Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design. *J Heart Lung Transpl*. 2001 Jan; 20 (1): 1–38.
 16. Иткин ГП, Филатов ИА, Дозоров КН, Адашкин АВ. Косвенные методы определения расхода и напора роторных насосов для крови. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (1): 97–102. Itkin GP, Filatov IA, Dozorov KN, Adaskin AV. Indirect methods of measuring flow rate and pressure drop of rotary blood pumps. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015; 17 (1): 97–102. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-1-97-102.
 17. Ayre PJ, Lowell NH, Woodard JC. Non-invasive flow estimation in an implantable rotary pump: a study considering non-pulsatile and pulsatile flow. *Physiol Meas*. 2003 Feb; 24 (1): 179–189.
 18. Funakibo A, Ahmed S, Sakuma I, Fukui Y. Flow rate and pressure head estimation in a centrifugal blood pump. *Artif Organs*. 2002 Nov; 26 (11): 985–990.
 19. Giridharan GA, Skliar M. Physiological Control of Blood Pumps Using Intrinsic Pump Parameters: a Computer Simulation Study. *Artif Organs*. 2006 Apr; 30 (4): 301–307.
 20. Schima H, Trubel W, Moritz A, Wieselthaler G, Stohr HG, Thoma H et al. Noninvasive monitoring of rotary blood pumps: necessity, possibilities, and limitations. *Artif Organs*. 1992 Apr; 16(2): 195–202.
 21. Иткин ГП, Шемакин СЮ, Шохина ЕГ, Бурцев ВИ, Аврамов ПВ, Волкова ЕА и др. Результаты экспериментальных исследований на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (3): 49–58. Itkin GP, Shemakin SJu, Shokhina EG, Burcev VI, Avramov PV, Volkova EA et al. The first domestic implantable axial flow pump: results of experimental studies in calves. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2013; 15 (3): 49–58. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2013-3-49-58.
 22. Иткин ГП, Бучнев АС, Кулешов АП, Дробышев АА, Сырбу АИ. Гидродинамический стенд для исследования педиатрических систем вспомогательного кровообращения. *Медицинская техника*. 2022; 1: 5–8. Itkin GP, Buchnev AS, Kuleshov AP, Drobyshev AA, Syr-bu AI. A hydrodynamic bench for testing pediatric circulatory support devices. *Biomedical Engineering*. 2022; 56 (1): 6–10. [In Russ, English abstract]. doi: 10.1007/s10527-022-10156-9.
 23. Maher TR, Butler KC, Poirier VL, Gernes DB. HeartMate left ventricular assist devices: a multigeneration of implanted blood pumps. *Artif Organs*. 2001 May; 25 (5): 422–426.
 24. Owens WR, Bryant R 3rd, Dreyer WJ, Price JF, Morales DL. Initial Clinical Experience with the HeartMate II Ventricular Assist System in a Pediatric Institution. *Artif Organs*. 2010 Jul; 34 (7): 600–603.

Статья поступила в редакцию 10.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 10.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-89-99

ДЛИТЕЛЬНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ПУТЬ, СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Р.Ю. Бангаров², Т.А. Халилулин¹, В.М. Захаревич¹, Ш.Р. Галеев², Г.В. Набиев²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

Цель: изучить исторический путь развития, современные достижения и перспективы устройств длительной механической поддержки кровообращения (ДМПК) в лечении терминальной сердечной недостаточности. **Материалы и методы.** Проведен анализ клинических исследований (MOMENTUM 3, INTERMACS, EUROMACS), исторических данных и технологических разработок в области ДМПК. Рассмотрены три поколения устройств: пульсирующие насосы (1-е поколение), аксиальные насосы (2-е поколение), центробежные насосы с магнитной левитацией (3-е поколение). Оценены показатели выживаемости, частота осложнений (тромбозы, инфекции, правожелудочковая недостаточность), а также отечественные разработки. **Результаты.** Устройства третьего поколения (HeartMate III) демонстрируют двухлетнюю выживаемость 82%, риск тромбоза насоса менее 1%. Осложнения включают инфекции кабеля (10–15%), правожелудочковую недостаточность (20–40%) и кровотечения (15–20%). Отечественные системы (СТРИМ КАРДИО) соответствуют второму поколению, но отстают в миниатюризации и клинических испытаниях. Беспроводные технологии (Leviticus FiVAD) и полностью имплантируемые системы (Carmat Aeson) открывают новые перспективы. **Заключение.** Современные ДМПК стали жизнеспособной альтернативой трансплантации сердца, особенно для пациентов, не являющихся кандидатами на пересадку. Ключевые направления развития – миниатюризация, беспроводные технологии и интеграция искусственного интеллекта. Преодоление системных ограничений, включая риск инфекций и правожелудочковой недостаточности, определит будущее ДМПК.

Ключевые слова: длительная механическая поддержка кровообращения, сердечная недостаточность, тромбоз, правожелудочковая недостаточность, миниатюризация, искусственный интеллект.

LONG-TERM MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT: EVOLUTION, PRESENT MILESTONES, AND FUTURE DIRECTIONS

R.Yu. Bangarov², T.A. Khalilulin¹, V.M. Zakharevich¹, Sh.R. Galeev², G.V. Nabiev²

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

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

Objective: to examine the historical evolution, current advancements, and future prospects of long-term mechanical circulatory support (LT-MCS) devices in the management of end-stage heart failure. **Materials and methods.** An analysis was conducted on clinical studies (MOMENTUM 3, INTERMACS, EUROMACS), historical records, and technological progress in the field of LT-MCS. The review covered three generations of devices:

Для корреспонденции: Бангаров Ризван Юннадиевич. Адрес: 404120, Волжский, ул. Генерала Карбышева, д. 86. Тел. (999) 625-87-50. E-mail: rizvan.bangarov@yandex.ru

Corresponding author: Rizvan Bangarov. Address: 86, Generala Karbysheva str., Volzhsky, 404120, Russian Federation. Phone: (999) 625-87-50. E-mail: rizvan.bangarov@yandex.ru

pulsatile pumps (first generation), axial-flow pumps (second generation), and centrifugal pumps with magnetic levitation (third generation). Key outcomes evaluated included survival rates, complication rates (thrombosis, infections, right ventricular failure), and developments within national technology. **Results.** The HeartMate III third-generation device has a 2-year survival rate of 82% with a pump thrombosis risk of less than 1%. However, complications remain, including driveline infections (10–15%), right ventricular failure (20–40%), and bleeding events (15–20%). Domestic systems (Stream Cardio) are comparable to second-generation devices but lag in terms of miniaturization and clinical trials. Emerging technologies like the Leviticus FiVAD wireless energy transfer system and the Carmat Aeson fully implantable artificial heart are opening up promising new directions for the future of mechanical circulatory support. **Conclusion.** Modern LT-MCS systems have emerged as a viable alternative to heart transplantation (HT), particularly for patients who are not candidates for HT. Key areas of ongoing development include device miniaturization, wireless energy transfer technologies, and integration of artificial intelligence. The future of LT-MCS will largely depend on overcoming current system limitations, notably the risks of infection and right ventricular failure.

Keywords: long-term mechanical circulatory support, heart failure, thrombosis, right ventricular failure, miniaturization, artificial intelligence.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из наиболее значимых глобальных медицинских проблем. По данным ВОЗ, более 26 миллионов человек во всем мире страдают от этого заболевания, а пятилетняя смертность превышает 50%, что сопоставимо с показателями онкологических патологий [1, 2]. Трансплантация сердца, являясь «золотым стандартом» лечения терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН), ограничена критическим дефицитом донорских органов: ежегодно в мире выполняется немногим более 5000 операций [2, 3]. В таких условиях механическая поддержка кровообращения (МПК) становится не просто альтернативой, а жизненно важным инструментом, особенно для пациентов с рефрактерной сердечной недостаточностью и кардиогенным шоком.

Современные устройства длительной механической поддержки кровообращения (ДМПК), такие как HeartMate III и HeartWare HVAD, демонстрируют революционные результаты. По данным исследования MOMENTUM 3, 1- и 2-летняя выживаемость после имплантации LVAD составляет 86,6 и 79% соответственно [4], а в регистре ELEVATE показатель 2-летней выживаемости был еще выше – 83,4% [5], что сопоставимо с результатами при трансплантации сердца [6, 7].

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Уже в первой половине XX века стало очевидно, что даже с учетом прорыва в кардиохирургии, связанного с внедрением аппарата искусственного кровообращения, консервативные терапевтические подходы и традиционные хирургические вмешательства не всегда способны обеспечить адекватное восстановление насосной функции сердца. Это понимание стимулировало активный поиск механизмов для

временной или постоянной механической поддержки кровообращения.

В 1952 году Майкл Дебейки предложил концепцию вспомогательного кровообращения, а уже в 1963 году совместно с Доминго Лиотой имплантировал первый механический насос для временной поддержки функции левого желудочка. Этот прорыв стал ключевым моментом в развитии технологий устройств ДМПК [8]. Спустя шесть лет в 1969 году американский кардиохирург и ученый Дентон Кули впервые имплантировал полностью искусственное сердце (total artificial heart, ТАХ) [8]. Успехи этих выдающихся ученых и хирургов, а также повсеместная нехватка донорских органов дали старт для развития такому очень перспективному и высокотехнологичному направлению в лечении сердечной недостаточности, как имплантация устройств вспомогательного кровообращения (УВК). На сегодняшний день разработано огромное количество аппаратов, протезирующих функцию как всего сердца сразу, так и отдельно правого и левого желудочков. В эволюции устройств ДМПК можно выделить три основных поколения, в каждом из которых устройства претерпевали революционные модернизации, что позволило на сегодняшний день достичь позитивных результатов использования УВК в лечении терминальной ХСН, сопоставимых с трансплантацией сердца.

Первое поколение: пульсирующие насосы

Разработка устройств первого поколения началась в 60-х годах прошлого столетия, и они представляли собой сначала экстракорпоральные (Novacor, HeartMate XVE и др.), а затем и полностью имплантируемые устройства (Jarvik 7, SynCardia ТАХ и др.) с мембранными камерами, в которых с помощью внешнего пневматического или гидравлического привода создавались перепады давления для перекачки крови [9, 10]. Это имитировало естественный

сердечный цикл, создавая пульсирующий поток. Основным назначением таких устройств было осуществление «моста к трансплантации», и наиболее поздние устройства справлялись с этой задачей удовлетворительно на протяжении нескольких недель и месяцев. Их применение было сопряжено с рядом ограничений. Большой вес и зависимость от внешних приводов, несмотря на высокую производительность (до 10 л/мин), ограничивали мобильность пациентов. Габариты устройств требовали формирования относительно большой полости, что увеличивало площадь контакта чужеродной поверхности с окружающими тканями и повышало частоту инфекционных осложнений. Кроме того, большой диаметр чрескожного кабеля (6–10 мм) также существенно повышал риск инфекции. Наличие механических клапанов в составе конструкции и застойных зон в насосе приводили к очень высокой (10–15%) частоте тромбозмембральных событий. Износ мембран и приводных механизмов также снижал эффективность таких насосов, ограничивая срок их службы до 12–18 месяцев [10–12].

Второе поколение: аксиальные насосы

В ответ на эти ограничения был совершен прорыв в сфере механической поддержки кровообращения. В ходе многочисленных исследований было доказано, что в большинстве случаев для обеспечения эффективного сердечного выброса достаточно протезировать лишь функцию левого желудочка. Устройства второго поколения – полностью имплантируемые обходы левого желудочка (ОЛЖ), разработанные в период с 1990-х по 2000-е годы (DeBakey VAD, HeartMate II, Jarvik 2000 и др.), основанные на принципе непрерывного аксиального потока, имеют значительно меньший размер и вес в отличие от своих предшественников [11–14]. Их вес варьируется в диапазоне от 150 до 300 г, а длина не превышает 10 см. Осевой ротор в конструкции разгружает желудочек, обеспечивает непрерывный ток крови с высокой производительностью до 10 л/мин, что обеспечивает непрерывную перфузию всех внутренних органов, существенно снижает риск тромбообразования и тем самым делает эти устройства применимыми для большинства пациентов [7, 11–16].

В исследовании Miller et al. (2007) демонстрируется выживаемость 75% пациентов с HeartMate II через 6 месяцев. Также отмечалось улучшение функционального статуса и качества жизни, что подтвердило эффективность аксиальных насосов [17].

Благодаря ряду принципиальных преимуществ над первым поколением, среди которых больший срок службы (в среднем 5–7 лет), насосы второго поколения позволили расширить направления терапии устройствами ДМПК с «моста к трансплантации» (Bridge to transplantation – BTT) к категориям «мост к

выздоровлению» (Bridge to recovery – BTR) и «терапии конечного назначения» (Destination therapy – DT). Так, HeartMate II в 2010 году стал первым имплантируемым ОЛЖ, одобренным для пожизненной имплантации, а не только как «мост к трансплантации» (BTT), и в настоящий момент является самым имплантируемым устройством ДМПК в мире [7, 17–19].

Непрерывный поток обеспечивает перфузию внутренних органов, однако такой поток не физиологичен для сосудистой стенки, он вызывает эндотелиальную дисфункцию, приводя к нарушению работы барорецепторов и затрудняя регуляцию артериального давления (АД), а также приводит к артериовенозным мальформациям и кровотечениям, особенно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [20].

Присутствие в конструкции механических подшипников, характер осевого потока крови, а также высокая скорость ротора приводят к тромбозам в 10–14% случаев в течение 2 лет после имплантации [21]. Развитие правожелудочковой недостаточности также является одним из характерных осложнений применения устройств второго поколения. Ввиду исходно неправильного позиционирования или смещения межжелудочковой перегородки (МЖП) вправо на высокой производительности насоса формируется отрицательное влияние на вклад межжелудочковой перегородки в ударный объем правого желудочка (ПЖ), что приводит к дисфункции последнего и может потребовать либо имплантации обхода правого желудочка (ОПЖ), либо проведения трансплантации сердца [13, 20–23, 36].

Третье поколение: центробежные насосы с магнитной левитацией

Несмотря на явное преимущество устройств второго поколения перед их предшественниками, такие осложнения, как тромбозы насосов и неврологические осложнения, требовали продолжения исследований, направленных на совершенствование ОЛЖ. Испытание насосов третьего поколения началось в 2012 г. и включало около 10 различных разработок. Итогом этих испытаний стал прорыв в терапии терминальной сердечной недостаточности благодаря внедрению технологий, исключающих механический контакт в насосе. Пионером среди них стал HeartMate (Abbott) III, одобренный в 2017 году [21, 24]. Его ключевая инновация – полностью магнитная левитация (Fully Magnetically Levitated, FML), при которой ротор удерживается в подвешенном состоянии магнитными полями, что устраняет трение и минимизирует повреждение клеток крови [4, 21]. Это достижение подтвердилось в клиническом испытании MOMENTUM 3, где устройство продемонстрировало беспрецедентную безопасность [4, 21, 25, 26].

К третьему поколению также относили Medtronic HVAD, использовавший гидродинамические подшипники. Несмотря на центробежный поток и компактный дизайн, его классификация вызвала споры: хотя HVAD разрабатывался в 2010-х годах как усовершенствованная модель, сохранение жидкостных подшипников (с микроконтактами) привело к риску тромбозов (12%) и инсультов (15%), что в 2021 году стало причиной отзыва устройства [4, 21, 24, 28]. Это подтвердило, что «золотым стандартом» третьего поколения является именно полная магнитная левитация.

Современные ОЛЖ третьего поколения, такие как HeartMate III, работают на основе центробежного потока и магнитной левитации. Ротор, подвешенный в магнитном поле, вращается со скоростью 5500–6000 об/мин, создавая поток крови до 10 л/мин. Отсутствие механического контакта между компонентами насоса предотвращает гемолиз и тромбообразование, а срок службы устройства потенциально может достигать 10 лет [4, 21, 27]. Для сравнения: HVAD использовал гибридную систему – пассивный магнитный подвес сочетался с гидродинамическими подшипниками, где тонкий слой крови снижал трение, но не исключал его полностью [7, 28, 30].

По данным регистра INTERMACS 2023 года, устройства третьего поколения доминируют в клинической практике: на долю HeartMate III приходится 85% имплантаций в США. Двухлетняя выживаемость пациентов с этим устройством достигает 82%, что на 6% выше, чем у предыдущих технологий, и сопоставимо с таковыми результатами при трансплантации сердца [31–33]. В Европе, согласно отчету EUROMACS 2022 года, годовая выживаемость превышает 80%, а частота тромбоэмболий снижена до 1–2% [34].

Среди очевидных преимуществ HeartMate III можно выделить безопасность. Так, благодаря FML-технологии риск тромбоза насоса у HeartMate III составляет менее 1%. Высокая долговечность устройства, обусловленная минимальным износом комплектующих, также ставит устройства третьего поколения на уровень выше предыдущих моделей [4, 21, 26, 27, 32, 35]. По данным M.R. Mehra, устройство не требует замены в течение 5 лет, что дает серьезные основания рассматривать HeartMate III в качестве главного ключа развития такого направления, как «терапия конечного назначения» [37, 40].

Улучшение качества жизни пациентов также вышло на новый уровень. Исследования показали, что после имплантации этих устройств пациенты демонстрируют устойчивое повышение функциональной способности и общего самочувствия. А снижение уровня шума с 40 дБ (HeartMate II) до 25–30 дБ и компактность устройства и внешних комплектующих

позволяют пациентам вести активный образ жизни и улучшают их социальную адаптацию [4, 21, 40].

Несмотря на явные преимущества LVAD третьего поколения, эти устройства не лишены недостатков. Хотя пациенты отмечают значительное улучшение физической активности, уменьшение одышки и общее повышение функционального статуса, они также сталкиваются с рядом проблем, связанных с длительным использованием LVAD. Во-первых, необходимость постоянного ношения внешнего контроллера и источника питания может вызывать дискомфорт и ограничивать подвижность, особенно у активных пациентов. Во-вторых, несмотря на снижение риска тромбообразования по сравнению с устройствами второго поколения, угроза ишемических и геморрагических осложнений, таких как инсульт или желудочно-кишечные кровотечения, все еще остается значимой [4, 21, 26, 29, 35, 40]. В исследовании ENDURANCE, например, было показано, что частота инсультов у пациентов с HVAD составила 29,7%, что выше, чем у пациентов с HeartMate II [41].

Дополнительной проблемой является инфекция в месте выхода внешнего кабеля (drive-line). Хотя новые материалы и антимикробные покрытия снижают этот риск, он по-прежнему остается одной из ведущих причин госпитализаций пациентов с LVAD (10–15%) [40, 43–45]. Кроме того, антикоагулянтная терапия, необходимая для предотвращения тромбозов, повышает риск серьезных кровотечений (15–20%), что требует постоянного мониторинга [21, 27, 40]. Таким образом, несмотря на значительное совершенствование технологий, LVAD третьего поколения остаются не окончательным решением проблемы терминальной сердечной недостаточности, а лишь важным этапом на пути к трансплантации или длительной поддержке пациента.

Перспективы устройств ДМПК в качестве «моста к восстановлению» (BTR)

Обратное ремоделирование миокарда, наблюдаемое у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью после имплантации ОЛЖ, стало ключевым аргументом в пользу стратегии «мост к восстановлению». При механической разгрузке левого желудочка происходит уменьшение его объемов: конечно-диастолический объем (КДО) сокращается на 20–30%, а толщина стенок миокарда снижается на 15–20%, что частично восстанавливает геометрию сердца [46, 47]. Например, у пациентов с HeartMate III фракция выброса ЛЖ увеличивается с 15% до 35–40% у 30% больных, что связывают с улучшением гемодинамики и снижением нейрогормональной нагрузки [21, 27, 40, 45].

Эффективность этого процесса напрямую зависит от поколения LVAD. Устройства первого поко-

ления (например, HeartMate XVE), использующие пульсирующий поток, демонстрировали обратное ремоделирование лишь у 10–15% пациентов, при этом осложнения в виде тромбозов сводили на нет потенциальные преимущества [46, 48–50]. Ситуация улучшилась с появлением осевых насосов второго поколения, где непрерывный поток повысил частоту обратного ремоделирования до 25–30%, однако у 40% пациентов развивалась аортальная регургитация, нарушавшая устойчивость восстановления [7, 15–20, 47]. Прорыв произошел с LVAD третьего поколения: центробежный поток и магнитная левитация HeartMate III обеспечили снижение КДО на 28–32% у 35–40% пациентов, а риск тромбозов упал до 1%, что сделало ремоделирование более стабильным [7, 21, 27].

Несмотря на прогресс, долгосрочное восстановление функции сердца остается редкостью. Только 15–20% пациентов после удаления LVAD сохраняют улучшения в течение 1–2 лет. Частота успешного удаления LVAD при использовании устройства HeartMate II была низкой (примерно 12%), в то время как более современные данные по устройству HeartMate III демонстрируют более высокие показатели восстановления миокарда и последующего удаления устройства – от 18 до 22% [4, 7, 21, 27, 40, 50].

Важным является тот факт, что наибольшие шансы на успешное восстановление функции миокарда имеют молодые пациенты без выраженного фиброза миокарда [32–34, 41–43, 45].

Таким образом, устройства ДМПК третьего поколения не только продлевают жизнь, но и создают условия для восстановления миокарда. Однако переход от «моста к трансплантации» к «мосту к восстановлению» требует решения проблем долгосрочной устойчивости ремоделирования и доступности технологий.

Перспективы развития: от миниатюризации до биоискусственных систем

Ведущими направлениями инноваций в области МПК являются: миниатюризация устройств, включая педиатрические решения, внедрение беспроводных технологий передачи энергии, направленных на снижение риска инфекционных осложнений, а также создание полностью имплантируемых систем, обеспечивающих максимально возможную автономность и безопасность пациента [51].

Прежде всего необходимо отметить тенденцию к миниатюризации насосов, которая особенно значима в педиатрической практике. Использование громоздких систем у новорожденных и детей раннего возраста сопряжено с анатомическими ограничениями

и высоким риском осложнений. В связи с этим в последние годы получили распространение устройства с минимальными габаритами и адаптированными гидродинамическими характеристиками. Наиболее известным примером является система Berlin Heart EXCOR Pediatric – пневматическое внекорпоральное устройство с камерами объемом от 10 до 60 мл, широко применяемое у пациентов с массой тела менее 20 кг. Вместе с тем разрабатываются и имплантируемые решения: в частности, Jarvik Infant 2015 VAD и Penn State Infant VAD, ориентированные на использование у детей с массой тела от 4 кг. Эти насосы характеризуются непрерывным кровотоком, высокой надежностью и сниженным тромбогенным потенциалом. Особое внимание привлекает также система PediaFlow VAD – магнитогидродинамический мини-насос толщиной менее 1 см, обеспечивающий эффективную поддержку у новорожденных при минимальном гемолизе. Таким образом, развитие миниатюрных VAD способствует расширению показаний к длительной МПК у данной категории пациентов [54–56].

В настоящее время наблюдается активное внедрение технологий беспроводной передачи энергии (wireless energy transfer), основным назначением которых является устранение чрескожных кабелей, что способствует существенному снижению риска инфицирования, а также обеспечивает более благоприятные функциональные и эстетические исходы терапии.

Среди таких систем особого внимания заслуживает Leviticus FiVAD, использующая принцип копланарной передачи энергии (coplanar energy transfer, CET), при котором питание передается электромагнитным путем через кожу, без физического контакта с внешней средой. Аналогичную концепцию реализует экспериментальная система FREE-D. Примером интеграции беспроводного питания с интеллектуальным управлением является система ICOMS Flowmaker (FineHeart, Франция) – полностью внутрижелудочковый беспроводной ОЛЖ, синхронизирующийся с сердечными сокращениями, в котором реализована чрескожная передача энергии (transcutaneous energy transmission, TET) в сочетании с адаптацией кровотока под физиологическую нагрузку [57–59, 60, 61].

Следующим этапом развития устройств ДМПК стало создание полностью имплантируемых систем механической поддержки. Ярким примером подобного подхода является все та же система ICOMS Flowmaker, все элементы которой, включая контроллер, аккумулятор и насос, размещены внутри организма. Система Leviticus FiVAD также может функционировать в полностью имплантируемом режиме при наличии внутреннего аккумулятора.

Особого упоминания заслуживают системы полностью искусственных сердец (total artificial

heart, ТАН), среди которых наиболее инновационной является CARMAT Aeson – биопротез сердца, имитирующий работу обоих желудочков с пульсативным выбросом и биосовместимыми материалами. Устройство полностью имплантируется в грудную полость пациента и использует систему чрескожной передачи энергии (ТЕТ), что позволяет отказаться от внешних компонентов. Помимо высокотехнологичного насоса CARMAT оснащен системой автономной адаптации кровотока, реагирующей на изменение физической активности пациента. Клинические исследования, проведенные в рамках европейской программы EFICAS, показали улучшение выживаемости и качества жизни у пациентов, не подлежащих срочной трансплантации [62–66]. По итогам 2024 года компания достигла 100 имплантаций своего устройства. Всего за год количество операций удвоилось, демонстрируя растущее доверие врачей и надежду для тысяч пациентов, ожидающих трансплантацию, в условиях острого дефицита донорских органов [67].

Современное развитие МПК носит многосторонний характер, сочетающий достижения биоинженерии, электроники и материаловедения. Миниатюризация устройств позволяет расширять показания у педиатрических пациентов, беспроводные технологии обеспечивают безопасность и мобильность, а полностью имплантируемые системы выводят поддержку кровообращения на качественно новый уровень автономии. В совокупности эти направления формируют основу для следующих поколений устройств, способных эффективно заменить или поддерживать сердечную функцию при минимальном вмешательстве в образ жизни пациента.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Параллельно с глобальной эволюцией устройств механической поддержки кровообращения (МПК) в России формировалась собственная научно-техническая база, отражающая как исторические достижения, так и современные тенденции. Отечественные разработки, начиная с советского периода, демонстрируют прогресс в миниатюризации, цифровизации и функциональности, однако сталкиваются с системными ограничениями, связанными с финансированием и интеграцией в международный контекст [7, 15, 16, 70–74].

Исторический фундамент: «Поиск-10М»

Первым значимым прорывом в данной области стало создание в 1980-х годах полностью искусственного сердца «Поиск-10М» – первой отечественной модели, разработанной под руководством В.И. Шумакова. Это пульсирующее устройство пневмати-

ческого типа, весом около 900 г и объемом камер 60–80 мл, предназначалось для временной замены сердца в ожидании трансплантации. Его клиническое применение включало 17 случаев, в том числе четыре операции в Польше, что подчеркивает международное признание разработки. Эксперименты на телятах показали выживаемость до 102 дней, подтвердив жизнеспособность концепции. Однако крупные габариты, ограниченный ресурс из-за механического износа и экономический кризис 1990-х годов привели к приостановке проекта. Несмотря на это, «Поиск-10М» заложил основы для дальнейших исследований, доказав возможность реализации двухэтапной трансплантации сердца [68, 69, 76–79].

Эволюция технологий: переход к осевым насосам

Следующим этапом стали разработки осевых насосов, соответствующих второму-третьему поколению устройств МПК. Началом возвращения отечественных разработок в клиническую практику стало проведение с 2012 года серии клинических апробаций нового осевого насоса второго поколения АВК-Н, ориентированного на длительную поддержку левого желудочка. По характеристикам он был сопоставим с зарубежными аналогами, такими как HeartMate II, но отличался совместимостью с отечественными материалами. АВК-Н успешно применялся в клинической практике как «мост к трансплантации» и «терапия конечного назначения» и показал результаты, сопоставимые с зарубежными аналогами своего поколения [70, 74–76, 80].

Наиболее технологически совершенной отечественной разработкой можно считать универсальный комплекс МПК «СТРИМ КАРДИО». Этот осевой насос способен обеспечивать поддержку обоих желудочков с рабочим диапазоном 3–7 л/мин для левого желудочка и 20–60 мм рт. ст. для правого, что делает его универсальным решением для пациентов с минимальной площадью поверхности тела (ППТ) от 0,9 м². Инновационность устройства проявляется в интеграции цифровых технологий: беспроводное управление через мобильный блок, автономное питание до 12–14 часов, онлайн-мониторинг с графическим интерфейсом и AI-алгоритмами для прогнозирования осложнений. Кроме того, система включает мультимедийное руководство с видеоархивом операций, что упрощает обучение хирургов. Несмотря на прогрессивность, «СТРИМ КАРДИО» имеет ограничения – высокую стоимость одноразовых модулей и неприменимость для детей с ППТ менее 0,9 м² [81–83].

Системные проблемы и перспективы

Анализ отечественных разработок выявляет ряд структурных вызовов. Во-первых, зависимость от импорта критически важных компонентов, таких

как редкоземельные магниты и высокоточные сенсоры, ограничивает автономность производства. Во-вторых, недостаток масштабных клинических испытаний замедляет выход устройств на рынок: если «СТРИМ КАРДИО» уже внедряется в кардиохирургические отделения, то «ДОН-3» остается в экспериментальной фазе. В-третьих, сохраняется разрыв с мировыми лидерами: зарубежные аналоги (HeartMate III, Carmat) демонстрируют более высокую надежность и миниатюризацию, соответствуя 3–5-му поколениям МПК.

Тем не менее российские проекты обладают значительным потенциалом. Акцент на бивентрикулярную поддержку в «СТРИМ КАРДИО» соответствует глобальному тренду к универсализации систем МПК. Цифровизация, включая AI-интеграцию и телемедицинские функции, открывает возможности для персонализированного подхода и снижения риска осложнений. Для реализации этого потенциала требуются стратегические инвестиции в клинические исследования, локализацию производства критических компонентов и международную сертификацию.

Отечественные разработки в области МПК прошли путь от громоздких пульсирующих систем до компактных цифровых решений, демонстрируя постепенную конвергенцию с мировыми трендами. Однако их дальнейшее развитие зависит от преодоления системных барьеров – финансовых, технологических и регуляторных. Успешная реализация проектов, подобных «СТРИМ КАРДИО», способна не только укрепить позиции России на внутреннем рынке, но и создать предпосылки для экспорта технологий, что особенно актуально в условиях глобальной конкуренции в области медицинских инноваций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающая тенденция имплантации устройств длительной механической поддержки кровообращения (ДМПК) в качестве терапии конечного назначения (destination therapy) отражает глобальный сдвиг в кардиологии, связанный с дефицитом донорских сердец и улучшением надежности устройств. Современные системы, такие как HeartMate III и отечественные разработки, демонстрируют повышенную выживаемость пациентов (более 5 лет), что позволяет рассматривать их как альтернативу трансплантации для не-кандидатов на пересадку. Расширение показаний, миниатюризация технологий и снижение риска осложнений (ПЖН, тромбоз, инфекции) укрепляют роль ДМПК как постоянного решения при терминальной сердечной недостаточности.

Эти достижения, однако, лишь начало новой эволюционной волны. Перспективы отрасли связаны с персонализацией терапии, интеграцией искусственного интеллекта и разработкой гибридных систем, сочетающих механическую поддержку с регенера-

цией миокарда. Как отметил М.Р. Мехра, ведущий исследователь MOMENTUM 3, «мы находимся на пороге эры, когда LVAD станет не просто мостом, а конечным пунктом лечения для миллионов пациентов». Этот прогноз подчеркивает трансформационный потенциал современных и будущих технологий МПК в борьбе с глобальным бременем сердечной недостаточности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Calaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3; 141 (9): e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020; 5: 15. doi: 10.21037/amj.2020.03.03.
3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct; 38 (10): 1056–1066. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004.
4. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmannshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J et al. Association of clinical outcomes with left ventricular assist device use by bridge to transplant or destination therapy intent: the multicenter study of MagLev technology in patients undergoing mechanical circulatory support therapy with HeartMate 3 (MOMENTUM 3) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020 Apr 1; 5 (4): 411–419. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5323.
5. Pettit SJ. HeartMate 3: real-world performance matches pivotal trial. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14; 41 (39): 3810–3812. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa642.
6. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct; 36 (10): 1037–1046. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
7. Халилулин ТА. Длительная механическая поддержка кровообращения в лечении потенциальных реципиентов донорского сердца с критической сердечной недостаточностью (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019; 212. Khalilulin TA. Dlitel'naya mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya v lechenii potentsial'nykh retsi-pientov donorskogo serdtsa s kriticheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu (kliniko-eksperimental'noe issledovanie): Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2019; 212.

8. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: clinical experience. *Am J Cardiol*. 1971 Jan; 27 (1): 3–11. doi: 10.1016/0002-9149(71)90076-2.
9. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, Burton NA, LeFrak EA, Poirier VL, Dasse KA. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1992 Jun; 53 (6): 1080–1090. doi: 10.1016/0003-4975(92)90393-i.
10. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15; 345 (20): 1435–1443. doi: 10.1056/NEJMoa012175.
11. Rigatelli G, Santini F, Faggian G. Past and present of cardiocirculatory assist devices: a comprehensive critical review. *J Geriatr Cardiol*. 2012 Dec; 9 (4): 389–400. doi: 10.3724/SP.J.1263.2012.05281.
12. Иткин ГП. Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее непulsирующих насосов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (3): 81–87. Itkin GP. Ventricle assist device: past, present, and future nonpulsatile pumps. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (3): 81–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-81-87>.
13. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 21; 54 (4): 312–321. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.055.
14. Mankad AK, Tang DG, Clark WB, Flattery M, Harton S, Katlaps GJ et al. Persistent anemia after implantation of the total artificial heart. *J Card Fail*. 2012 Jun; 18 (6): 433–438. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.003.
15. Иткин ГП, Шохина ЕГ, Шемакин СЮ, Попцов ВН, Шумаков ДВ, Готье СВ. Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (2): 110–115. Itkin GP, Shokhina EG, Shemakin SYu, Poptsov VN, Shumakov DV, Gautier SV. Features of long-term mechanical circulatory support with continuous-flow pump. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (2): 110–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-2-110-115>.
16. Иткин ГП, Селищев СВ. Роторные насосы для искусственного и вспомогательного кровообращения. *Медицинская техника*. 2010; 264 (6): 39–45. Itkin GP, Selishchev SV. Rotornye nasosy dlya iskusstvennogo i vspomogatel'nogo krovoobrashcheniya. *Meditsinskaya tekhnika*. 2010; 264 (6): 39–45.
17. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30; 357 (9): 885–896. doi: 10.1056/NEJMoa067758.
18. Giridharan GA, Lee TJ, Ising M, Sobieski MA, Koenig SC, Gray LA, Slaughter MS. Miniaturization of mechanical circulatory support systems. *Artif Organs*. 2012 Aug; 36 (8): 731–739. doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01523.x.
19. Maher TR, Butler KC, Poirier VL, Gernes DB. HeartMate left ventricular assist devices. A multigeneration of implanted blood pumps. *Artif Organs*. 2001 May; 25 (5): 422–426. doi: 10.1046/j.1525-1594.2001.06756.x.
20. Williams ML, Trivedi JR, McCants KC, Prabhu SD, Birks EJ, Oliver L, Slaughter MS. Heart transplant vs left ventricular assist device in heart transplant-eligible patients. *Ann Thorac Surg*. 2011 May; 91 (5): 1330–1333; discussion 1333–1334. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.062.
21. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device – Final Report. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25; 380 (17): 1618–1627. doi: 10.1056/NEJMoa1900486.
22. John R. Current axial-flow devices – the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Fall; 20 (3): 264–272. doi: 10.1053/j.semtcvs.2008.08.001.
23. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3; 361 (23): 2241–2251. doi: 10.1056/NEJMoa0909938.
24. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27; 55 (17): 1826–1834. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.052.
25. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 22; 57 (12): 1375–1382. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.040.
26. Netuka I, Kvasnička T, Kvasnička J, Hrachovinová I, Ivák P, Mareček F et al. Evaluation of von Willebrand factor with a fully magnetically levitated centrifugal continuous-flow left ventricular assist device in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jul; 35 (7): 860–867. doi: 10.1016/j.healun.2016.05.019.
27. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA*. 2022 Sep 27; 328 (12): 1233–1242. doi: 10.1001/jama.2022.16197.
28. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). [Электронный ресурс]. Режим доступа: свободный. Дата обращения: 22.04.2025. FDA alerts health care providers to stop new implants of certain ventricular assist device system. [Electronic resource]. Access mode: free. Date of access: 22.04.2025. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-alerts-health-care-providers-stop-new-implants-certain-ventricular-assist-device-system>.
29. Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, Saeed D, Pya Y, Krabatsch T et al. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levita-

- ted continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. *Eur Heart J*. 2018 Oct 1; 39 (37): 3454–3460. doi: 10.1093/eurheartj/ehy513.
30. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R et al. The HVAD Left Ventricular Assist Device: Risk Factors for Neurological Events and Risk Mitigation Strategies. *JACC Heart Fail*. 2015 Oct; 3 (10): 818–828. doi: 10.1016/j.jchf.2015.05.011.
31. Tedford RJ, Leacche M, Lorts A, Drakos SG, Pagani FD, Cowger J. Durable Mechanical Circulatory Support: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Oct 3; 82 (14): 1464–1481. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.019.
32. Chamogeorgakis T, Toumpoulis I, Bonios MJ, Lanfear D, Williams C, Koliopoulou A, Cowger J. Treatment Strategies and Outcomes of Right Ventricular Failure Post Left Ventricular Assist Device Implantation: An INTERMACS Analysis. *ASAIO J*. 2024 Apr 1; 70 (4): 264–271. doi: 10.1097/MAT.0000000000002105.
33. Jorde UP, Saeed O, Koehl D, Morris AA, Wood KL, Meyer DM et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2023 Annual Report: Focus on Magnetically Levitated Devices. *Ann Thorac Surg*. 2024 Jan; 117 (1): 33–44. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.11.004.
34. De By TMMH, Schoenrath F, Veen KM, Mohacsi P, Stein J, Alkhamees KMM et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery: third report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jun 15; 62 (1): ezac032. doi: 10.1093/ejcts/ezac032.
35. Narang N, Raikhelkar J, Sayer G, Uriel N. Hemodynamic Pump–Patient Interactions and Left Ventricular Assist Device Imaging. *Cardiol Clin*. 2018 Nov; 36 (4): 561–569. doi: 10.1016/j.ccl.2018.06.013.
36. Alvarez J, Rao V. HeartMate 3 – a «Step» in the right direction. *J Thorac Dis*. 2017 May; 9 (5): E457–E460. doi: 10.21037/jtd.2017.04.39.
37. Melendo-Viu M, Dobarro D, Raposeiras Roubin S, Llamas Pernas C, Moliz Cordon C, Vazquez Lamas M et al. Left Ventricular Assist Device as a Destination Therapy: Current Situation and the Importance of Patient Selection. *Life (Basel)*. 2023 Apr 21; 13 (4): 1065. doi: 10.3390/life13041065.
38. Fernandez Valledor A, Rubinstein G, Moeller CM, Lorenzatti D, Rahman S, Lee C et al. Durable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation in The Old and The New World. *J Heart Lung Transplant*. 2024 Jun; 43 (6): 1010–1020. doi: 10.1016/j.healun.2024.01.019.
39. Fernandez Valledor A, Moeller CM, Rubinstein G, Oren D, Rahman S, Baranowska J et al. Durable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: what to expect along the way? *Expert Rev Med Devices*. 2024 Sep; 21 (9): 829–840. doi: 10.1080/17434440.2024.2393344.
40. Jakovljevic DG, Yacoub MH, Schueler S, MacGowan GA, Velicki L, Seferovic PM et al. Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery for Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18; 69 (15): 1924–1933.
41. Malone G, Abdelsayed G, Bligh F, Al Qattan F, Syed S, Varatharajulu P et al. Advancements in left ventricular assist devices to prevent pump thrombosis and blood coagulopathy. *J Anat*. 2023 Jan; 242 (1): 29–49. doi: 10.1111/joa.13675.
42. Meyer DM, Nayak A, Wood KL, Blumer V, Schettle S, Salerno C et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2024 Annual Report: Focus on Outcomes in Younger Patients. *Ann Thorac Surg*. 2025 Jan; 119 (1): 34–58. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.10.003.
43. Aslam S, Cowger J, Shah P, Stosor V, Copeland H, Reed A et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT): 2024 infection definitions for durable and acute mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant*. 2024 Jul; 43 (7): 1039–1050. doi: 10.1016/j.healun.2024.03.004.
44. Chu VH, Bielick CG, Arnold CJ. Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections: A Contemporary Review. *Infect Dis Clin North Am*. 2024; 38 (2): 693–712.
45. Kormos RL, Antonides CFJ, Goldstein DJ, Cowger JA, Starling RC, Kirklin JK et al. Updated definitions of adverse events for trials and registries of mechanical circulatory support: A consensus statement of the mechanical circulatory support academic research consortium. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Aug; 39 (8): 735–750. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.010.
46. Mancini DM, Benjaminovitz A, Levin H, Catanese K, Flannery M, DiTullio M et al. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998 Dec 1; 98 (22): 2383–2389. doi: 10.1161/01.cir.98.22.2383.
47. Birks EJ, George RS, Firouzi A, Wright G, Bahrami T, Yacoub MH, Khaghani A. Long-term outcomes of patients bridged to recovery versus patients bridged to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jul; 144 (1): 190–196. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.021.
48. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Drews T, Lehmkühl HB et al. Prediction of cardiac stability after weaning from left ventricular assist devices in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008 Sep 30; 118 (14 Suppl): S94–S105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.755983.
49. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Circulation*. 2005 Aug 30; 112 (9 Suppl): I32–I36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524124.
50. Wever-Pinzon O, Drakos SG, McKellar SH, Horne BD, Caine WT, Kfoury AG et al. Cardiac Recovery During Long-Term Left Ventricular Assist Device Support. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 4; 68 (14): 1540–1553. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.743.
51. Lodge AJ, Antunez AG, Jaquiss RDB. Pediatric ventricular assist devices. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2012; 33 (2): 169–176.
52. Huber CH, Tozzi P, Hurni M, von Segesser LK. No drive line, no seal, no bearing and no wear: magnetics for impeller suspension and flow assessment in a new VAD. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004 Jun; 3 (2): 336–340. doi: 10.1016/j.icvts.2004.01.014.
53. Lucke L, Bhavshtein V. Safety considerations for wireless delivery of continuous power to implanted medical

- devices. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014; 2014: 286–289. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943585.
54. Adachi I, Jaquiss RD. Mechanical Circulatory Support in Children. *Curr Cardiol Rev.* 2016; 12 (2): 132–140. doi: 10.2174/1573403X12666151119165841.
 55. Greenberg JW, Perry T, Morales DLS. Management of Mechanical Circulatory Support in Pediatric Heart Failure. *Management of Acute and Chronic Severe Heart Failure: Advances in Mechanical Circulatory Support.* Cham: Springer Nature Switzerland, 2025: 371–385. doi: 10.1007/978-3-031-74963-6_23.
 56. Amdani S, Conway J, George K, Martinez HR, Asante-Korang A, Goldberg CS et al. Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024 Jul 9; 150 (2): e33–e50. doi: 10.1161/CIR.0000000000001245.
 57. Campi T, Cruciani S, Maradei F, Montalto A, Feliziani M. Wireless Power Transmission for Left Ventricular Assist Devices: Advancements, Challenges, and Future Directions. *2024 IEEE Wireless Power Technology Conference and Expo (WPTCE).* 2024: 505–508. doi: 10.1109/WPTCE59894.2024.10557316.
 58. Moore J, Castellanos S, Xu S, Wood B, Ren H, Tse ZTH. Applications of Wireless Power Transfer in Medicine: State-of-the-Art Reviews. *Ann Biomed Eng.* 2019 Jan; 47 (1): 22–38. doi: 10.1007/s10439-018-02142-8.
 59. Alabsi A, Hawbani A, Wang X, Al-Dubai A, Hu J, Aziz SA et al. Wireless power transfer technologies, applications, and future trends: A review. *IEEE Transactions on Sustainable Computing.* 2025 Jan-Feb; 10 (1): 1–17. doi: 10.1109/TSUSC.2024.3380607.
 60. Khalili HF, Kirchner J, Bartunik M, Werner S, Ebel N, Schubert DW et al. Transcutaneous energy transfer system for cardiac-assist devices by use of inhomogeneous biocompatible core material. *IEEE Transactions on Magnetics.* 2021; 57 (12): 1–12.
 61. Knecht OM. Transcutaneous Energy and Information Transfer for Left Ventricular Assist Devices: Diss. ETH No. 24719. Zurich, 2017; 363.
 62. Campi T, Cruciani S, Maradei F, Montalto A, Musumeci F, Feliziani M. Thermal analysis of a transcutaneous energy transfer system for a left ventricular assist device. *IEEE Journal of Electromagnetics, RF and Microwaves in Medicine and Biology.* 2021; 6 (2): 253–259.
 63. Jordan A, Tchanchaleishvili V. Recent progress in the field of artificial organs. *Artif Organs.* 2020 Dec; 44 (12): 1318–1319. doi: 10.1111/aor.13855.
 64. Han JJ. Aeson – The Carmat total artificial heart is approved for enrollment in the United States. *Artif Organs.* 2021 May; 45 (5): 445–446. doi: 10.1111/aor.13959.
 65. Recent progress in the field of Artificial Organs. *Artif Organs.* 2023; 47 (12): 1805–1806. doi: 10.1111/aor.14663.
 66. Peronino C. Caractérisation de l'héocompatibilité acquise du cœur artificiel total Aeson (Carmat, A-TAH): Thèse de doctorat. Discipline: Hématologie. Université Paris Cité, 2023; 227.
 67. CARMAT franchit le cap des 100 implantations de son cœur artificiel total Aeson® / CARMAT – 10 février 2025. <https://www.carmat.com/communiquede-press/carmat-franchit-le-cap-des-100-implantations-de-son-cœur-artificiel-total-aeson/> (Date of access: 23.04.2025).
 68. Иткин ГП. Разработка методики экспериментальной и клинической апробации имплантируемых осевых насосов. *Трансплантология: итоги и перспективы.* Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015: 170–179. 138–143. Itkin GP. Development of experimental and clinical approbation methodology of implantable axial pumps. *Transplantology: results and prospects.* Vol. VI. 2014 / Ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triada, 2015: 138–143.
 69. Шумаков ДВ, Шемакин СЮ, Козлов ИЛ, Попцов ВН, Кормер АЯ, Романов ОВ и др. Первый в Российской Федерации опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса INCOR для левожелудочкового обхода. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2007; 10 (1): 19–27. Shumakov DV, She-makyn SYu, Kozlov IL, Popzov VN, Kormer AYa, Romanov OV et al. The first experience of clinic application the implanting pump INCOR for the round about way of left ventricular in Russia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2007; 10 (1): 19–27.
 70. Готье СВ, Кулешов АП, Ефимов АЕ, Агапов ИИ, Иткин ГП. Оптимизация имплантируемого осевого насоса для повышения эффективности механической поддержки кровообращения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017; 19 (2): 61–68. Gautier SV, Kuleshov AP, Efimov AE, Agapov II, Itkin GP. Optimization of Implantable Axial Pump to Increase Efficiency of Mechanical Circulatory Support. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (2): 61–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-2-61-68>.
 71. Иткин ГП, Дмитриева ОЮ, Бучнев АС, Дробышев АА, Кулешов АП, Волкова ЕА, Халилулин ТА. Результаты экспериментальных исследований детского осевого насоса «ДОН-3». *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (2): 61–68. Itkin GP, Dmitrieva OYu, Buchnev AS, Drobyshchev AA, Kuleshov AP, Volkova AV, Halilulin TA. Results of experimental studies of the children's axial pump «DON-3». *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2018; 20 (2): 61–68. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-61-68>.
 72. Дмитриева ОЮ, Бучнев АС, Кулешов АП, Дробышев АА, Волкова ЕА, Иткин ГП. Первый опыт применения детского осевого насоса в эксперименте. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017; 19 (S): 172. Dmitrieva OYu, Buchnev AS, Kuleshov AP, Drobyshchev AA, Volkova EA, Itkin GP. First experience of using a children's axial pump in an experiment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017; 19 (S): 172.
 73. Готье СВ, Иткин ГП, Шемакин СЮ, Саитгареев РШ, Попцов ВН, Захаревич ВМ и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной

- трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (3): 92–101. Gautier SV, Itkin GP, Shemakin SYu, Saitgareev RSh, Poptsov VN, Zakharevich VM et al. The first experience in clinical application of domestic circulatory support device on basis of implantable axial pump for two stage heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (3): 92–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-3-92-101>.
74. Готье СВ, Иткин ГП, Шевченко АО, Халилулин ТА, Козлов ВА. Длительная механическая поддержка кровообращения как альтернатива трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (3): 128–136. Gautier SV, Itkin GP, Shevchenko AO, Khalilulin TA, Kozlov VA. Durable mechanical circulation support as an alternative to heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (3): 128–136. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-3-128-136>.
 75. Халилулин ТА, Захареви́ч ВМ, По́пов ВН, Иткин ГП, Шевченко АО, Сайдга́реев РШ и др. Особенности имплантации системы поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 13–22. Khalilulin TA, Zacharevich VM, Poptsov VN, Itkin GP, Shevchenko AO, Saitgareev RSh et al. Special aspects of implantation of a heart pump support system AVK-N as a «bridge» to heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 13–22. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-13-22>.
 76. Иткин ГП. Механическая поддержка кровообращения: проблемы, решения и новые технологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 76–84. Itkin GP. Mechanical circulatory support: problems, solutions and new directions. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 76–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-76-84>.
 77. Хубутия МШ, Казаков ЭН, Кормер АЯ. Осложнения после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2005; 7 (3): 9–10. Hubutiya MSh, Kasakov EN, Kormer AY. Complications after heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2005; 7 (3): 9–10.
 78. Шумаков ВИ. Достижения и перспективы развития трансплантологии и искусственных органов в России. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2006; 8 (4): 6–10. Shumakov VI. Current status and advances in the field of transplantology and artificial organs in Russia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2006; 8 (4): 6–10.
 79. Толпекин ВЕ, Киласев НБ, Игнатова НВ. Современные проблемы искусственного сердца и обхода желудочков сердца насосами объемного типа. *Трансплантология*. 2012; (1–2): 43–47. Tolpekin VE, Kilasev NB, Ignatova NV. Current issues of artificial heart and ventricular bypass using blood pumps of membrane type. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2012; (1–2): 43–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-43-47>.
 80. Чернявский АМ, Доронин ДВ, Фомичев АВ, Караськов АМ. Первый опыт использования системы механической поддержки левого желудочка «АВК-Н» в кардиохирургической клинике. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (1): 26–32. Chernyavskiy AM, Doronin DV, Fomichev AV, Karaskov AM. The initial experience of implantation of the left ventricular assist device «Sputnik» at a cardiac surgery center. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2019; 23 (1): 26–32.
 81. Невзоров АМ, Хаустов АИ, Иткин ГП. Опыт применения отечественных насосов для вспомогательного кровообращения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (S): 150. Nevzorov AM, Khaustov AI, Itkin GP. Experience of using domestic pumps for auxiliary blood circulation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (S): 150.
 82. Хубутия МШ, Шемакин СЮ, Филатов ИА, Невзоров АМ. Комплекс универсальный для механической поддержки насосной функции левого и правого желудочков сердца – «СТРИМ КАРДИО». *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (S): 135–135. Khubutia MS, Shemakin SY, Filatov IA, Nevzorov AM. Universal complex for mechanical support of the pumping function of the left and right ventricles of the heart – «STREAM CARDIO». *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (S): 135–135.
 83. БИОСОФТ-М. СТРИМ КАРДИО. [Электронный ресурс]. Дата обращения: 23.04.2025. BIOSOFT-M. STREAM CARDIO. [Electronic resource]. Date of access: 23.04.2025. <https://biosoft-m.ru/produkty/strim-kardio/>.

Статья поступила в редакцию 23.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 23.04.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-100-111

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ТКАНЕВЫХ СКАФФОЛДОВ ИЗ НАТУРАЛЬНОГО ШЕЛКА

Е.И. Подболотова^{1, 2}, Л.А. Кирсанова¹, Е.Г. Кузнецова¹, Н.В. Грудинин¹,
А.Р. Пашутин^{1, 2}, О.И. Агапова¹, А.Е. Ефимов¹, Е.А. Немец¹, Ю.Б. Басок¹, И.И. Агапов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Российская Федерация

Цель: исследование биodeградации тканевых скаффолдов из натурального шелка в условиях *in vitro* и *in vivo* для оценки их перспектив в тканевой инженерии. **Материалы и методы.** Были использованы два типа тканевых скаффолдов из натурального шелка: «Фиброплен-Атлас» и «Фиброплен-Газ», а также их модифицированные версии. Биodeградацию *in vitro* изучали в растворе Фентона. Исследования *in vivo* проводили на крысах с гистологическим и морфометрическим анализом имплантатов через 4, 14 и 56 суток. **Результаты.** Исследования биodeградации *in vitro* показали, что «Фиброплен-Газ» полностью разлагается за <15 суток, а «Фиброплен-Атлас» сохраняется до 45 суток. Исследования *in vivo* выявили постепенную резорбцию всех образцов, с более выраженной деградацией у «Фиброплен-Газ». Гистологическое исследование показало макрофагальную реакцию с образованием гигантских клеток инородного тела и признаки васкуляризации имплантата. Морфометрия подтвердила уменьшение площади сечения нитей, особенно в модифицированных образцах. **Заключение.** Модификация тканевых скаффолдов влияет на их биodeградацию, воспалительный ответ и васкуляризацию.

Ключевые слова: шелк, биodeградация, тканевая инженерия.

DEVELOPMENT AND EVALUATION OF BIODEGRADABLE SILK FIBROIN SCAFFOLDS

E.I. Podbolotova^{1, 2}, L.A. Kirsanova¹, E.G. Kuznetsova¹, N.V. Grudinin¹, A.R. Pashutin^{1, 2},
O.I. Agapova¹, A.E. Efimov¹, E.A. Nemets¹, Yu.B. Basok¹, I.I. Agapov¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Moscow Oblast, Russian Federation

Objective: to investigate the biodegradation of natural silk-based tissue scaffolds (NS-TS) under *in vitro* and *in vivo* conditions, assessing their potential for tissue engineering applications. **Materials and methods.** Two types of NS-TS, Fibroplen-Atlas and Fibroplen-Gas, along with their modified versions, were analyzed. *In vitro* biodegradation was assessed in Fenton's solution, while *in vivo* studies were conducted on rats, with histological and morphometric analysis of the implants at 4, 14, and 56 days post-implantation. **Results.** *In vitro* biodegradation studies showed that Fibroplen-Gas completely degraded in <15 days, whereas Fibroplen-Atlas persisted for up to 45 days. *In vivo* analysis showed gradual resorption of all scaffolds, with Fibroplen-Gas exhibiting more pronounced degradation. Histological examination revealed a macrophage response, formation of foreign-body giant cells, and signs of implant vascularization. Morphometry confirmed a reduction in filament cross-sectional area, particularly in modified samples. **Conclusion.** Modifications of NS-TS influence their biodegradation rate, inflammatory response, and vascularization.

Keywords: silk, biodegradation, tissue engineering.

Для корреспонденции: Агапов Игорь Иванович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (495) 231-60-42. E-mail: igor_agapov@mail.ru

Corresponding author: Igor Agapov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (495) 231-60-42. E-mail: igor_agapov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Разработка биodeградируемых материалов для лечения ран и замещения дефектов тканей является одной из ключевых задач современной медицины и биоинженерии. Традиционные подходы, такие как использование аутологичных трансплантатов, имеют ряд ограничений, включая недостаточную доступность донорского материала, риск осложнений в донорской области, возможное отторжение трансплантата и невозможность полного восстановления сложной анатомии поврежденных структур [1, 2]. Эффективное восстановление поврежденных тканей требует не только инновационных подходов, но и создания новых биоматериалов, которые могут удовлетворять специфическим требованиям клинической практики. В последние десятилетия биоматериалы, особенно природного происхождения, привлекают все большее внимание. Они обладают уникальными свойствами, такими как биосовместимость, биоразлагаемость и возможность модификации в зависимости от потребностей пациента [3]. Среди множества биоматериалов особое внимание уделяется шелку, который благодаря своим физико-химическим и биологическим характеристикам становится перспективной основой для создания медицинских изделий [4].

Шелк, получаемый из коконов шелкопряда *Bombyx mori*, представляет собой природный белковый полимер, состоящий преимущественно из фиброина и серицина. Фиброин обладает уникальными механическими свойствами, такими как высокая прочность на разрыв и эластичность, что делает его особенно привлекательным для использования в медицине [5, 6]. Шелк характеризуется высокой биосовместимостью, что способствует минимизации иммунных реакций организма, и контролируемой биodeградацией, что особенно важно при создании имплантируемых материалов для долгосрочного использования [7]. Эти свойства делают шелк идеальным кандидатом для разработки материалов, используемых в тканевой инженерии и для лечения ран [8].

В последние годы шелк активно исследуют в качестве основы для создания различных медицинских изделий. В частности, разработаны биodeградируемые материалы на основе фиброина шелка для замещения костной ткани [9, 10]. Эти материалы, состоящие из фиброина шелка, фосфатов кальция и других биологически активных компонентов, продемонстрировали хорошие биологические характеристики и потенциал для использования в костной инженерии, особенно в области восстановления дефектов костной ткани. Кроме того, шелк используют для создания скаффолдов – трехмерных структур, которые поддерживают рост и дифференцировку клеток. Такие скаффолды могут быть использованы для

регенерации различных тканей, включая костную, хрящевую, кожную и нервную ткань [11–13], а также ткань роговицы [14]. Такой подход представляет собой одну из многообещающих альтернатив традиционным методам восстановления тканей.

Одним из ключевых преимуществ шелка является высокая гибкость в модификации его свойств в зависимости от требований конкретного применения. Изменяя условия обработки, можно регулировать скорость биodeградации материала, его механические свойства и взаимодействие с клетками, что открывает широкие перспективы для создания персонализированных медицинских изделий, которые будут идеально адаптированы под нужды пациента [15, 16]. Кроме того, шелк обладает низкой иммуногенностью, что снижает риск отторжения имплантатов и развития воспалительных реакций. Это особенно важно для создания материалов, предназначенных для длительной имплантации [17, 18], и актуально при создании изделий для лечения хронических заболеваний и восстановления поврежденных тканей.

Несмотря на очевидные преимущества шелка, его использование в медицине сопряжено с рядом вызовов. Необходимо тщательно контролировать процесс его получения и обработки, чтобы обеспечить стабильность свойств материала и его безопасность для пациента. Каждое изменение в технологии производства может существенно повлиять на механические, биологические и химические свойства материала, что требует строгих стандартов и дополнительных исследований для подтверждения их эффективности в долгосрочной перспективе.

Таким образом, несмотря на значительный потенциал шелка как биоматериала, его применение в медицинских технологиях требует дальнейших исследований. Разработка новых методов модификации и оптимизации свойств шелковых материалов откроет новые возможности для их успешного внедрения в клиническую практику и использование в различных областях медицины, включая тканевую инженерию и восстановление поврежденных тканей. В статье исследуются свойства тканевых скаффолдов из натурального шелка, их потенциал для применения в медицине, а также возможные пути оптимизации их характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение образцов «Фиброплен-Газ 0» и «Фиброплен-Атлас 0»

Для создания биodeградируемых тканевых скаффолдов использовали ткани из натурального шелка, состоящие исключительно из шелкового волокна и не содержащие посторонних примесей (декларация о соответствии EAC N RU Д-CN.PA09.B.91575/23, Tianjin Textile Industrial Supply And Sale Co., Ltd,

Китай). В исследовании применяли два типа шелковых тканей с различной плотностью: 15 и 155 г/м². Процесс подготовки образцов тканей включал несколько этапов, описанных ранее [19]. Сначала ткань кипятили в растворе бикарбоната натрия на водяной бане в течение 40 минут, затем промывали в дистиллированной воде и повторно кипятили 30 минут. Процедуру повторяли трижды, после чего скаффолды сушили при комнатной температуре на воздухе. Полученные образцы в дальнейшем обозначены как «Фиброплен-Газ 0» (менее плотная ткань) и «Фиброплен-Атлас 0» (более плотная ткань).

Получение модифицированных образцов «Фиброплен-Газ 80» и «Фиброплен-Атлас 80»

Образцы «Фиброплен-Газ 0» и «Фиброплен-Атлас 0» инкубировали в водно-спиртовом растворе хлорида кальция в молярном соотношении 1 : 2 : 8 при температуре 46 °С в течение 352 минут для образцов «Фиброплен-Газ 0» и 216 минут для образцов «Фиброплен-Атлас 0» (80% от времени полной деструкции ткани). После обработки модифицированные образцы тщательно промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе при комнатной температуре. Полученные образцы в дальнейшем обозначены как «Фиброплен-Газ 80» и «Фиброплен-Атлас 80».

Исследование биодеградации *in vitro*

Биодеградацию образцов *in vitro* исследовали в соответствии с ГОСТ 10993-13-2009 («Оценка биологического действия медицинских изделий»). Образцы инкубировали в 40 мл раствора Фентона, содержащего 100 мкМ FeSO₄ и 1 мМ H₂O₂, при температуре 37 °С.

Раствор окислителя заменяли каждые 3 дня. По окончании инкубации образцы промывали в 40 мл дистиллированной воды, высушивали в термостате при 37 °С в течение 48 часов, затем досушивали в вакуумном сушильном шкафу Binder VD-54 (Германия) при остаточном давлении 10–20 мм рт. ст. в течение 24 часов.

Оценку биодеградации проводили гравиметрически на аналитических весах Sartorius CPA-225D (Германия). Оценивали изменение веса образца до и после эксперимента.

Исследование биодеградации *in vivo*

Эксперимент *in vivo* проводили на самцах крыс породы Wistar массой 250–300 г, полученных из питомника лабораторных животных «Кролинфо» (Высоково, Орехово-Зуевский городской округ, Россия). Животные адаптировались к условиям содержания в течение 7 дней до начала эксперимента. В течение

всего исследования крысы содержали изолированно в одиночных клетках, они получали стандартный корм и имели свободный доступ к воде. Температуру вивария поддерживали на уровне 22 ± 2 °С, относительная влажность 55–65%, а световой режим соответствовал циклу 12 часов света / 12 часов темноты. Перед операцией животные получали общий наркоз препаратом «Золетил 100» в дозе 15 мг/кг массы тела, вводимый внутримышечно. В качестве антисептической обработки использовали 0,05% раствор хлоргексидина, которым обрабатывали кожу в области лопаток. Для исключения механического раздражения операционного поля и снижения риска инфицирования шерсть в зоне вмешательства удаляли машинкой.

После обработки кожи стерильными хирургическими ножницами и скальпелем формировали подкожный карман. В сформированную полость помещали образец шелковой ткани размером 1×1 см, который фиксировали четырьмя узловыми швами с использованием монофиламентных полипропиленовых хирургических нитей Prolene 4/0 (Ethicon, США).

Швы обеспечивали плотное прилегание имплантата к подкожным тканям и предотвращали его смещение. После размещения материала карман зашивали узловыми швами.

Продолжительность эксперимента составляла 4, 14 и 56 суток, после чего животных подвергали эвтаназии. После подтверждения биологической смерти проводили эксплантацию имплантатов с прилегающими тканями для последующего гистологического исследования.

Гистологическое исследование

После эксплантации образцы фиксировали в 10% забуференном растворе формалина (не менее 24 часов) и подвергали стандартной процедуре обезвоживания в спиртах восходящей концентрации (50, 60, 70, 80, 96% этанола). Затем образцы заливали в парафин и готовили срезы толщиной 5–6 мкм на микротоме RM2245 (Leica, Германия).

Гистологические срезы окрашивали:

- гематоксилином Майера и эозином (BioVitrum, Россия) – для оценки общей структуры тканей;
- по методу Массона (BioVitrum, Россия) – для выявления общего коллагена.

Препараты анализировали с использованием микроскопа Eclipse 50i (Nikon, Япония), оснащенного цифровой камерой.

При оценке гистологических препаратов учитывали:

- клеточную реакцию (присутствие макрофагов, гигантских клеток инородных тел, лимфоцитов, гранулоцитов);
- васкуляризацию (формирование капилляров);
- формирование соединительно-тканной капсулы;
- степень биорезорбции материала.

Морфометрический анализ

Морфометрическое исследование площади сечений нитей в гистологических препаратах проводили в программе ImageJ (версия 1.49v, National Institute of Health, США). Для анализа выбирали 40 поперечных сечений нитей каждого типа с четкими контурами, не перекрытых соседними структурами.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнялся в IBM SPSS Statistics 26. Оценку распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для проверки значимости различий использовали:

- U-критерий Манна–Уитни (для двух выборок);
- критерий Краскела–Уоллиса (для трех и более групп);
- критерий Тьюки (для множественных сравнений).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные с ненормальным распределением

представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Исследования биодеградации *in vitro*

Образцы шелка «Фиброплен-Атлас» с различной предварительной обработкой показали различия в скорости биодеградации (табл. 1). Для образцов «Фиброплен-Атлас 0» на 15-й день наблюдали медленную деградацию – потеря массы составила 5%. К 30-му дню деградация ускорилась и потеря массы достигла 44%, а на 45-й день составила 79%. Образцы «Фиброплен-Газ» продемонстрировали полную деградацию менее чем за 15 дней. Во всех временных точках анализировали по 5 образцов каждого типа.

Из полученных данных можно сделать вывод, что предварительная обработка шелка оказывает влияние на его биодеградацию *in vitro*. Таким образом, выбор обработки материала может быть критически важен для разработки материалов с требуемой скоростью деградации для различных биомедицинских применений.

Исследования биодеградации *in vivo* (морфологическое исследование)

Имплантация 4 суток (немодифицированные образцы) «Фиброплен-Газ 0»

В исследуемом контрольном образце «Фиброплен-Газ 0» после 4 суток имплантации обнаружен крупный фрагмент поперечно-полосатой мышечной ткани с прилежащим тонким фиброзным слоем и рыхлой соединительной тканью (рис. 1, а), в которой выявлены фрагменты имплантата, представленные

Таблица 1

Влияние предварительной обработки шелка на характер его деградации

Effect of pretreatment on silk degradation profile

	15 дней	30 дней / Δ 15–30 дней	45 дней / Δ 30–45 дней
«Фиброплен-Атлас 0»	5%	44% / 39%	79% / 35%
«Фиброплен-Атлас 80»	5%	49% / 44%	86% / 37%
«Фиброплен-Газ»	Все образцы полностью деградировали менее чем за 15 дней		

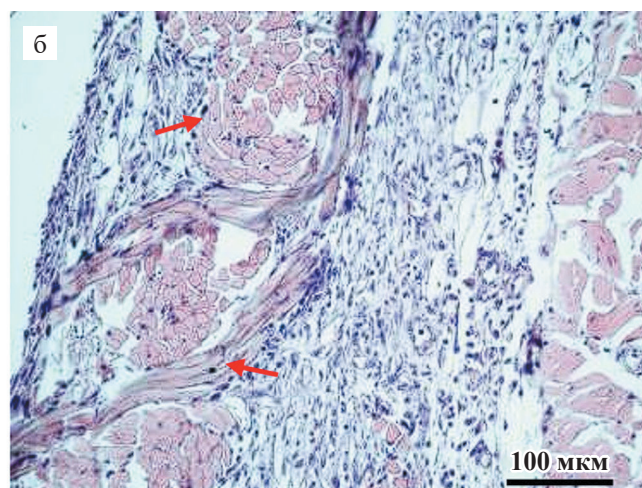
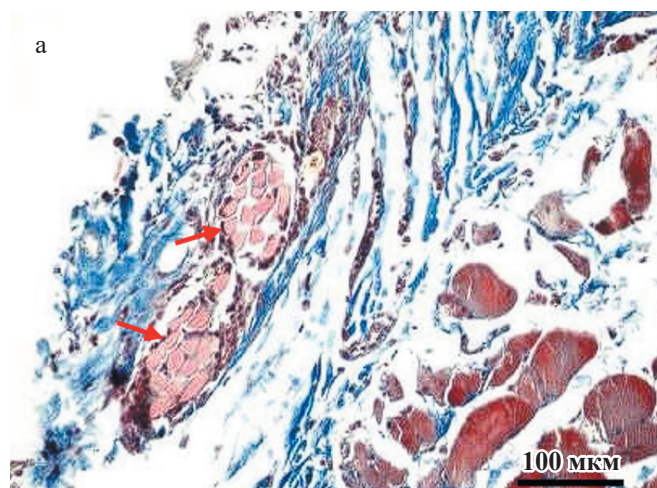


Рис. 1. Образцы после 4 суток имплантации: а – «Фиброплен-Газ 0»; б – «Фиброплен-Атлас 0». Окрашивание гематоксилином и эозином. Стрелками обозначены фрагменты имплантата. ×200

Fig. 1. Samples at 4 days post-implantation: а – Fibroplen-Gas 0, H&E stain; б – Fibroplen-Atlas 0, H&E stain. Arrows indicate implant fragments. 200×

поперечными и продольными сечениями гомогенных нитей. При окрашивании гематоксилином и эозином нити приобретают нежный кремовый цвет, а при окраске по Массону – бледно-розовый. Наблюдается умеренная клеточная реакция на имплантат с участием макрофагов, гигантских клеток инородных тел (ГКИТ), немногочисленных лимфоцитов и одиночных гранулоцитов. Также отмечены лишь слабые признаки макрофагальной резорбции материала имплантата. В прилежащей мышечной ткани признаки воспаления не обнаружены. Степень воспалительной реакции в целом выражена слабо и носит лимфоидно-макрофагальный характер.

«Фиброплен-Атлас 0»

На рис. 1, б, представлена гистологическая картина контрольного образца «Фиброплен-Атлас 0», где виден фрагмент поперечно-полосатой мышечной ткани с прилежащим фиброзным слоем и рыхлой соединительной тканью, в которой выявлен имплантат. По периметру имплантата зафиксирована рыхлая соединительная ткань с выраженной гиперклеточностью (обилие фибробластов, гистиоцитов, лимфоцитов) и многочисленными полнокровными капиллярами. Наблюдаемая морфологическая картина соответствует признакам формирования грануляционной ткани. Также отмечено крайне малое содержание ГКИТ, выявить удастся лишь одиночные.

Гранулоциты в окружении имплантата в целом немногочисленны, однако в препарате выявлен очаг выраженной инфильтрации, что можно расценивать как картину незавершенной острой фазы воспаления. Признаки биорезорбции практически не видны.

Имплантация 14 суток (немодифицированные образцы)

«Фиброплен-Газ 0»

В исследуемом образце жировая ткань, в толще которой обнаружен имплантат «Фиброплен-Газ 0» (рис. 2, а). Фрагменты имплантата окружены тонкими соединительно-ткаными тяжами, среди которых выявлены тонкостенные полнокровные сосуды, что свидетельствует о процессе инкапсуляции и васкуляризации имплантата. Непосредственно вокруг нитей имплантата обнаружены многочисленные макрофаги и ГКИТ, наблюдаются признаки биорезорбции. Кроме того, обнаружены немногочисленные лимфоциты и одиночные гранулоциты. Воспалительная реакция носит преимущественно макрофагальный характер.

«Фиброплен-Атлас 0»

Имплантат по периметру окружен рыхлой соединительной тканью (рис. 2, б). В непосредственной близости к имплантату, параллельно длинной оси, обнаружены тонкие соединительно-тканые тяжи, что, вероятно, может служить признаком формирования капсулы. Наблюдается рост соединительно-тканых волокон и тонкостенных сосудов в толщу имплантата. Вокруг нитей материала имплантата зафиксированы многочисленные макрофаги, ГКИТ, эпителиоидные клетки. Однако при этом признаки биорезорбции выражены слабо, и большая часть материала имплантата остается интактной. В целом воспалительная реакция носит макрофагальный характер с небольшой примесью лимфоцитов и одиночных гранулоцитов.

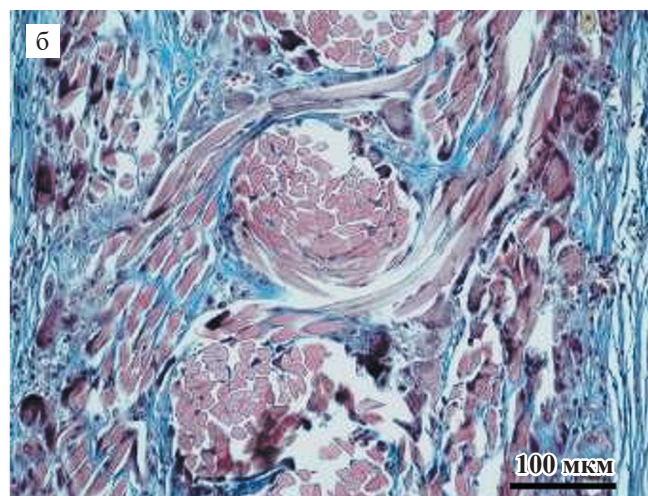
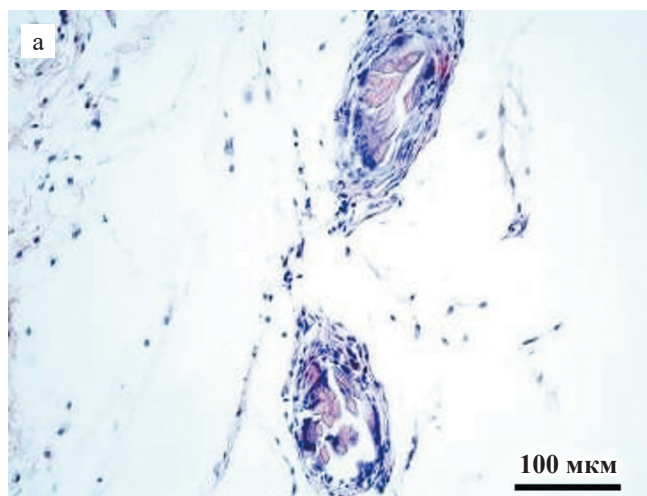


Рис. 2. Образцы после 14 суток имплантации: а – «Фиброплен-Газ 0», окрашивание гематоксилином и эозином; б – «Фиброплен-Атлас 0», окрашивание по Массону. $\times 200$

Fig. 2. Samples at 14 days post-implantation: а – Fibroplene-Gas 0, H&E stain; б – Fibroplene-Atlas 0, Masson's trichrome stain. $200\times$

Имплантация 56 суток (немодифицированные образцы)

«Фиброплен-Газ 0»

Имплантат погружен в прослойку рыхлой соединительной ткани с прилежащими фрагментами поперечно-полосатой мышечной ткани (рис. 3, а). Наблюдается продолжение макрофагальной реакции с участием ГКИТ и частичная резорбция материала имплантата. Также отмечены признаки васкуляризации. По периметру имплантата зафиксировано формирование ограничительной соединительно-тканной капсулы. Капсула тонкая, местами пенетрированная капиллярами. Кроме того, наблюдается инкапсуляция коллагеновыми волокнами отдельных нитей имплантата. Признаки биорезорбции и инкапсуляции нитей выглядят более выражено по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (14 суток).

«Фиброплен-Атлас 0»

В образце зафиксирован имплантат в окружении рыхлой соединительной и жировой ткани (рис. 3, б). Воспалительная реакция выражена слабо и носит макрофагальный характер, ГКИТ немногочисленны и выявлены большей частью в периферической зоне имплантата, прилежащей к окружающим тканям. Значительная доля материала имплантата при этом выглядит интактной, без признаков резорбции. Васкуляризация проявляется в появлении полнокровных капилляров среди нитей имплантата. По периметру имплантата обнаружена тонкая соединительно-тканная капсула, местами пенетрированная капиллярами. Кроме того, наблюдается инкапсуляция коллагеновыми волокнами отдельных нитей имплантата.

Имплантация 4 суток (модифицированные образцы)

«Фиброплен-Газ 80»

Гистологическая картина представлена поперечно-полосатой мышечной тканью с прилежащим широким слоем рыхлой соединительной ткани с признаками воспалительной инфильтрации (рис. 4, а). Выявлены гранулоциты, лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, многочисленные полнокровные капилляры и фибробласты. Наблюдаемая морфологическая картина позволяет высказать предположение о формировании грануляционной ткани. В образце локально обнаружены одиночные ГКИТ. Следует отметить, что на том же сроке наблюдения в эксперименте с немодифицированными образцами «Фиброплен-Газ 0» воспалительная реакция на имплантат была выражена слабо и носила лимфоидно-макрофагальный характер.

«Фиброплен-Атлас 80»

В исследуемом образце гистологическая картина представлена поперечно-полосатой мышечной тканью с прилежащим тонким фиброзным слоем и прослойкой рыхлой соединительной ткани, по границе которой зафиксированы многочисленные фрагменты имплантата в виде преимущественно поперечных и реже – продольных сечений нитей (рис. 4, б). Воспалительная реакция на имплантат характеризуется обилием макрофагов, присутствием ГКИТ, лимфоцитов. Гранулоциты немногочисленны и обнаружены в основном в просвете капилляров в рыхлой соединительной ткани. Отмечены признаки резорбции имплантата, осуществляемой как ГКИТ, так и одиночными макрофагами, проникающими

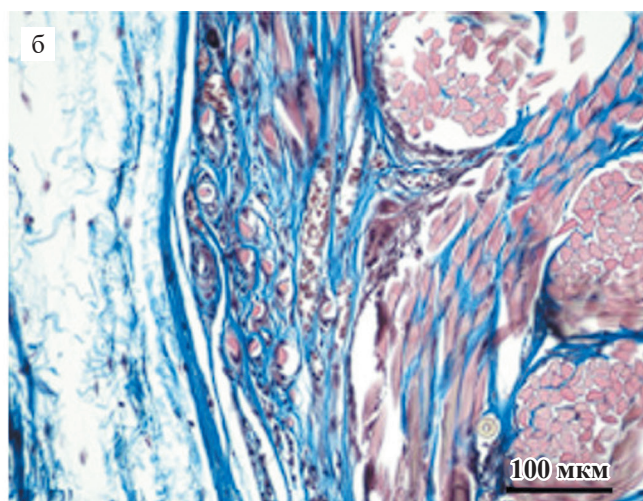
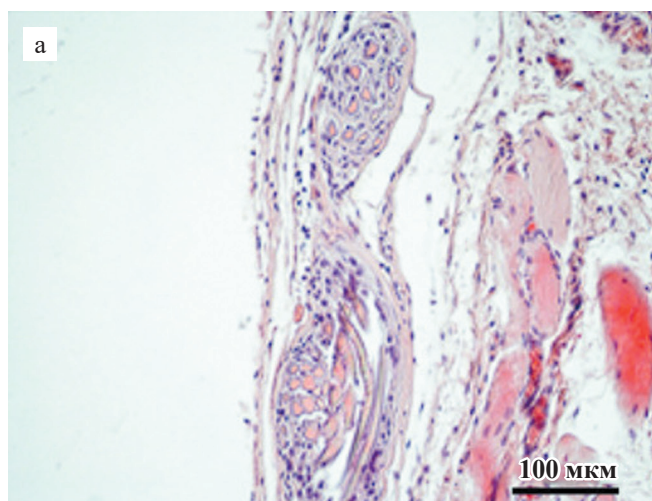


Рис. 3. Образцы после 56 суток имплантации: а – «Фиброплен-Газ 0», окрашивание гематоксилином и эозином; б – «Фиброплен-Атлас 0», окрашивание по Массону. $\times 200$

Fig. 3. Samples at 56 days post-implantation: а – Fibroplene-Gas 0, H&E stain; б – Fibroplene-Atlas 0, Masson's trichrome stain. $200\times$

между нитями имплантата, а непосредственно в имплантате наблюдается появление тонкостенных сосудов, заполненных эритроцитами. Прилежащая мышечная ткань при этом без видимых изменений.

Следует отметить, что на том же сроке наблюдения в эксперименте с немодифицированными образцами «Фиброплен-Атлас 0» воспалительная реакция имела признаки незавершенной острой фазы процесса, тогда как в образцах «Фиброплен-Атлас 80» реакция носила лимфоидно-макрофагальный характер.

В результате проведенного морфологического исследования показано, что гистологическая картина представленных модифицированных образцов на сроке наблюдения 4 суток обладает следующими особенностями:

- а) в образцах «Фиброплен-Газ 80» выявлены признаки острой фазы воспалительной реакции, тогда как в образцах «Фиброплен-Атлас 80» воспалительная реакция носит лимфоидно-макрофагальный характер;
- б) во всех образцах наблюдаются признаки частичной биорезорбции имплантата, при этом в образцах «Фиброплен-Атлас 80» отмечена хорошая сохранность материала, где большая часть остается интактной;
- в) признаки васкуляризации выявлены только в одном из представленных образцов – «Фиброплен-Атлас 80»;
- г) в образцах «Фиброплен-Газ 80» замечены признаки умеренного воспаления в прилежащих к имплантату тканях.

Имплантация 14 суток (модифицированные образцы)

«Фиброплен-Газ 80»

В представленном образце обнаружен имплантат, окруженный рыхлой соединительной тканью (рис. 5, а). Наблюдается макрофагальная реакция на имплантат с образованием многочисленных ГКИТ и частичная резорбция имплантата. В воспалительном инфильтрате также выявлены одиночные лимфоциты и гранулоциты. Также в толще имплантата зафиксированы признаки васкуляризации в виде одиночных капилляров. Инкапсуляция в целом выражена слабо, однако при этом наблюдается интенсивное прорастание соединительно-тканых волокон вглубь имплантата. Прилежащая рыхлая соединительная ткань без видимых признаков изменений.

На том же сроке наблюдения в эксперименте с немодифицированными образцами «Фиброплен-Газ» были получены сходные результаты: воспалительная реакция носила преимущественно макрофагальный характер, были выявлены соединительно-тканые тяжи в толще имплантата, а также зафиксированы признаки биорезорбции и васкуляризации имплантата.

«Фиброплен-Атлас 80»

Гистологическая картина демонстрирует имплантат, окруженный рыхлой соединительной тканью (рис. 5, б). По периметру имплантата видна рыхлая, неравномерной толщины капсула. Наблюдается лимфоидно-макрофагальная реакция на имплантат с участием ГКИТ. Лимфоциты при этом зафиксированы в несколько большем количестве, чем в образцах «Фиброплен-Газ 80». Также определены признаки

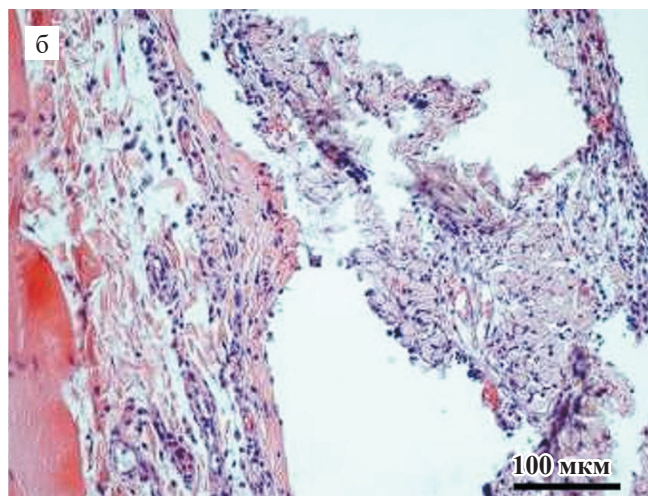
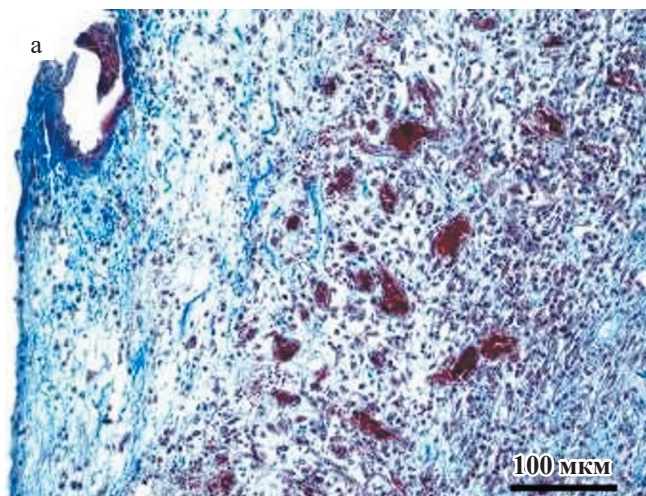


Рис. 4. Образцы после 4 суток имплантации: а – «Фиброплен-Газ 80», окрашивание по Массону; б – «Фиброплен-Атлас 80», окрашивание гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 4. Samples at 4 days post-implantation: а – Fibroplene-Gas 80, Masson's trichrome stain; б – Fibroplene-Atlas 80, H&E stain. 200×

частичной резорбции имплантата. Наблюдается васкуляризация и рост соединительно-тканых тяжей в толщу имплантата. В прилежащей рыхлой соединительной ткани обнаружены полнокровные сосуды, а также лимфоциты, макрофаги (в большем количестве, чем в предыдущих образцах) и одиночные плазмоциты.

Морфологическая картина в общих чертах сходна с таковой, полученной в эксперименте с немодифицированными образцами «Фиброплен-Атлас» на том же сроке наблюдения. Однако следует отметить, что степень фиброзирования, васкуляризации и биорезорбции в модифицированных образцах выше, чем в немодифицированных. Кроме того, некоторые различия выявляются и в составе воспалительного инфильтрата, где было зафиксировано несколько большее относительно немодифицированных образцов количество лимфоцитов и реакция носила лимфоидно-макрофагальный характер.

Гистологическая картина представленных образцов «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» на сроке наблюдения 14 суток имеет следующие особенности:

- а) преобладание гигантоклеточного компонента в воспалительном инфильтрате (наиболее выражено в образце «Фиброплен-Газ 80»);
- б) формирование соединительно-тканной капсулы по периметру имплантата (наименее выражено в образце «Фиброплен-Газ 80»);
- в) рост соединительно-тканых волокон в толщу имплантата с частичным его замещением;
- г) васкуляризация имплантата;
- д) частичная резорбция материала имплантата.

Имплантация 56 суток (модифицированные образцы)

«Фиброплен-Газ 80»

В исследуемом образце имплантат «Фиброплен-Газ 80» обнаружен в прослойке рыхлой соединительной ткани (рис. 6, а). Отмечена макрофагальная реакция на имплантат с участием ГКИТ и признаки продолжающейся резорбции. Васкуляризация имплантата выражена слабо, зафиксированы лишь одиночные капилляры. Сформированной соединительно-тканной капсулы по периметру имплантата не наблюдается. Зафиксирована лишь инкапсуляция отдельных нитей и/или волокон. Прилежащие к имплантату ткани без видимых признаков изменений.

Следует отметить, что полученные результаты частично сходны с таковыми, полученными при изучении контрольных образцов «Фиброплен-Газ 0», в частности, макрофагальный характер воспалительной реакции и степень васкуляризации имплантата. Однако в контрольных образцах в отличие от модифицированных было зафиксировано формирование ограничительной капсулы по периметру имплантата, а биорезорбция материала выглядела более заметной.

«Фиброплен-Атлас 80»

Гистологическая картина представляет имплантат в окружении рыхлой соединительной ткани и фрагмент прилежащей поперечно-полосатой мышечной ткани (рис. 6, б). Продолжается макрофагальная реакция на имплантат с участием ГКИТ. Наблюдается дальнейшая резорбция материала имплантата. Признаки васкуляризации имплантата незначительны. Сформированной соединительно-тканной капсулы по периметру имплантата нет, отмечена лишь инкап-

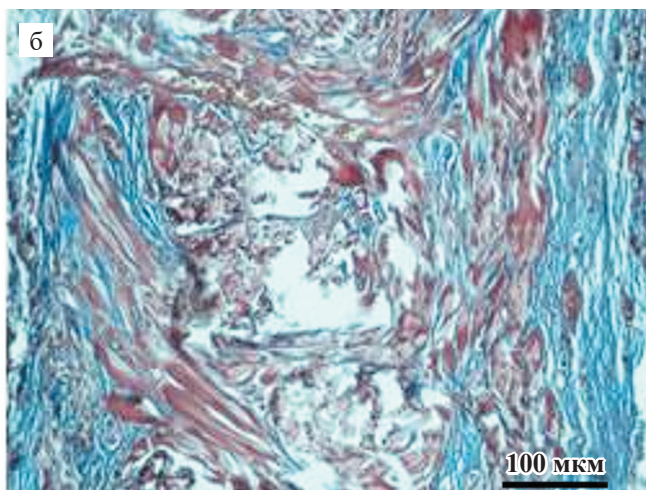
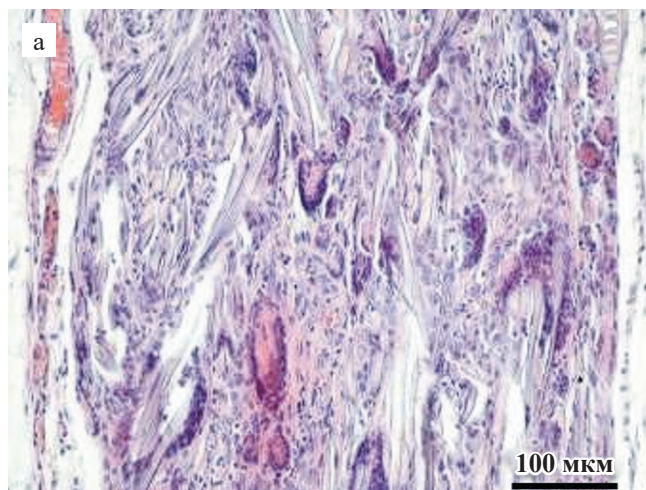


Рис. 5. Образцы после 14 суток имплантации: а – «Фиброплен-Газ 80», окрашивание гематоксилином и эозином; б – «Фиброплен-Атлас 80», окрашивание по Массону. $\times 200$

Fig. 5. Samples at 14 days post-implantation: а – Fibroplan-Gas 80, H&E stain; б – Fibroplan-Atlas 80, Masson's trichrome stain. $200\times$

суляция коллагеновыми волокнами отдельных нитей имплантата. В прилежащих к имплантату тканях видимых признаков изменений не выявлено.

На том же сроке наблюдения в контрольных образцах «Фиброплен-Атлас 0» воспалительная реакция также носила макрофагальный характер, однако

была выражена слабее. При этом доля материала имплантата, сохранившегося интактным, не подвергшимся биорезорбции, была более значительной. Кроме того, по периметру имплантата была обнаружена сформированная тонкая соединительно-тканная капсула.

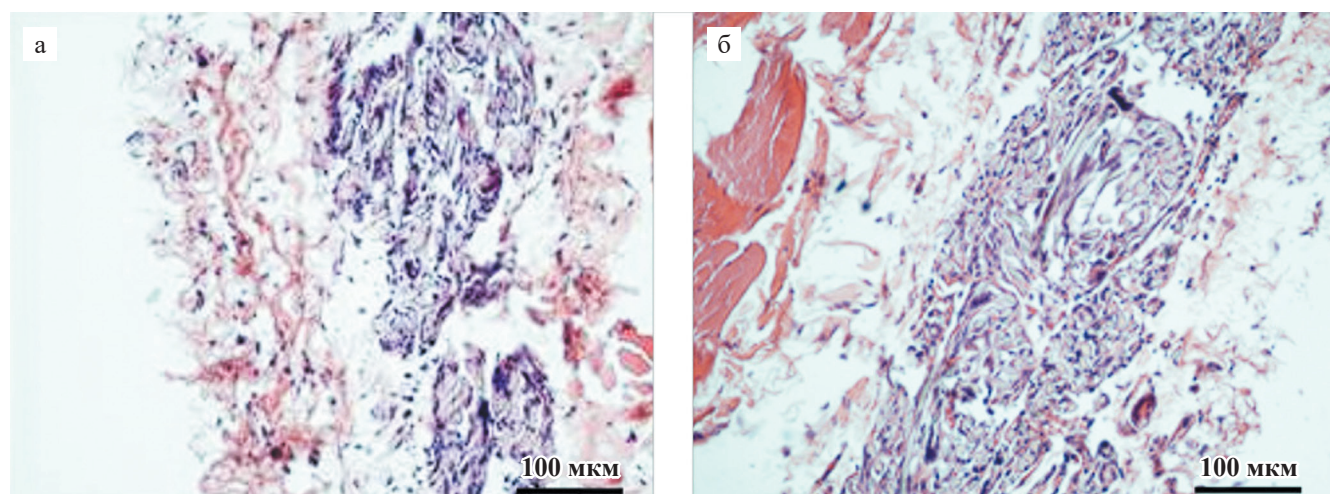


Рис. 6. Образцы после 56 суток имплантации: а – «Фиброплен-Газ 80»; б – «Фиброплен-Атлас 80». Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 6. Samples at 56 days post-implantation: a – Fibroplen-Gas 80, H&E stain; б – Fibroplen-Atlas 80, H&E stain. $200\times$

Таблица 2

Площади сечения нитей «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» на разных сроках имплантации

Cross-sectional areas of Fibroplen-Gas and Fibroplen-Atlas filaments at different implantation dates

Описание	Площадь сечения, мкм^2			Статистическая значимость (p)
	4 суток	14 суток	56 суток	
«Фиброплен-Газ 0»	132,5 (111,8–157,6)	86,3 (68,4–102,9)	56,7 (42,1–71,0)	$p_{4-14} < 0,05^*$
				$p_{4-56} < 0,05^*$
				$p_{14-56} < 0,05^*$
«Фиброплен-Газ 80»	84,6 (60,6–102,9)	47,5 (25,5–66,8)	54,2 (41,0–71,5)	$p_{4-14} < 0,05^*$
				$p_{4-56} < 0,05^*$
				$p_{14-56} > 0,05$
«Фиброплен-Атлас 0»	121,8 (101,3–134,7)	111,3 (102,6–120,2)	97,5 (81,2–117,3)	$p_{4-14} > 0,05$
				$p_{4-56} < 0,05^*$
				$p_{14-56} > 0,05$
«Фиброплен-Атлас 80»	48,1 (40,8–62,0)	44,4 (31,5–52,8)	31,6 (22,7–41,7)	$p_{4-14} > 0,05$
				$p_{4-56} > 0,05^*$
				$p_{14-56} > 0,05^*$

* – различия выборок, статистически значимые при $p < 0,05$.

* – sample differences are statistically significant at $p < 0.05$.

В ходе проведенного морфологического исследования образцов «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» с различной модификацией (срок наблюдения 56 суток) показано:

- продолжается макрофагальная реакция на имплантат с участием ГКИТ и частичная резорбция материала; по сравнению с предыдущим сроком наблюдения степень клеточной реакции заметно снижается;
- васкуляризация имплантата во всех образцах незначительна, однако более заметна в образцах «Фиброплен-Атлас 80» по сравнению с образцами «Фиброплен-Газ 80»;
- организованной ограничительной фиброзной капсулы по периметру имплантата нет.

Морфометрические исследования площади сечения нитей на разных сроках имплантации

Для изучения биodeградации шелковых нитей образцов «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» с различной степенью модификации были рассчитаны площади сечения нитей, медианы (Q1–Q3) которых представлены в табл. 2.

Из полученных данных следует, что для контрольных образцов «Фиброплен-Газ 0» значения медиан сечения нитей достоверно ($p < 0,05$) уменьшаются на

всем протяжении исследования. Для нитей «Фиброплен-Газ 80» значимое уменьшение площади нитей происходит с 4-х по 14-е сутки имплантации, при этом с 14-х по 56-е сутки имплантации достоверно значимого изменения размера нитей не произошло.

Из таблицы видно, что в образцах «Фиброплен-Атлас 0» и «Фиброплен-Атлас 80» наблюдается достоверное уменьшение площади сечения нитей между 4-ми и 56-ми сутками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали различную степень биodeградации представленного материала шелка «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас» как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* показано, что образцы шелка «Фиброплен-Газ» полностью деградировали за период менее 15 дней. Все исследованные образцы «Фиброплен-Атлас» на ранних стадиях эксперимента продемонстрировали медленную деградацию со значительным ускорением темпа потери массы к 30-м суткам инкубации в растворе Фэнтонна, сохраняя его до 45-х суток. Абсолютное значение потери массы составило 76–86%. Из полученных экспериментальных данных можно сделать вывод, что выбор способа предварительной обработки оказывает влияние на скорость деградации *in vitro*: скорость деградации увеличивается по сравнению с образцами «Фиброплен-Атлас 0».

В результате проведенного морфологического исследования показано, что для контрольных образцов «Фиброплен-Газ 0» (срок имплантации 4 суток) степень воспалительной реакции менее выражена и носит лимфоидно-макрофагальный характер по сравнению с модифицированными образцами, где на том же сроке эксперимента наблюдали признаки острой фазы воспалительной реакции. В контрольных образцах «Фиброплен-Атлас 0» еще сохраняются некоторые признаки незавершенной острой фазы воспалительного процесса, тогда как в модифицированных образцах «Фиброплен-Атлас 80» на данном сроке реакция на имплантат определена как лимфоидно-макрофагальная. В контрольных образцах («Фиброплен-Атлас 0») проявление биорезорбции выражено слабо и практически не визуализируется, тогда как на том же сроке наблюдения в эксперименте с модифицированными образцами признаки биорезорбции имплантата уже отмечаются. Кроме того, в образце «Фиброплен-Атлас 80» определяются первые признаки васкуляризации.

На сроке наблюдения 14 суток во все образцах «Фиброплен-Газ» в ходе морфологического изучения получены сходные результаты: воспалительная реакция носила преимущественно макрофагальный характер, соединительно-тканые тяжи выявляли в

толще имплантата, определяли признаки частичной биорезорбции и васкуляризации имплантата. На том же сроке наблюдения в эксперименте со всеми образцами «Фиброплен-Атлас» морфологическая картина имела общие черты: наблюдали признаки биорезорбции, васкуляризации имплантата, рост соединительно-тканых волокон на поверхности и в толщу имплантата. Однако степень проявления васкуляризации и фиброзирования модифицированных образцов относительно контрольных (немодифицированных) была более выражена. Кроме того, некоторые отличия были выявлены и в составе воспалительного инфильтрата, где отмечено несколько большее содержание лимфоцитов в образцах «Фиброплен-Атлас 80» и реакция носила лимфоидно-макрофагальный характер, тогда как в образце «Фиброплен-Атлас 0» воспалительная реакция была описана как макрофагальная.

На сроке наблюдения 56 суток гистологическая картина немодифицированных и модифицированных образцов имела следующие особенности: во всех образцах зафиксировано продолжение макрофагальной реакции на имплантат с участием ГКИТ и частичная биорезорбция материала. Наибольшая доля интактного материала сохранялась в образце «Фиброплен-Атлас 0». Следует отметить, что в сравнении со сроком 14 суток степень клеточной реакции заметно снижается, что наиболее проявляется в образце «Фиброплен-Атлас 0». Васкуляризация во всех исследуемых образцах незначительна, однако более заметна в образцах «Фиброплен-Атлас». Организованная ограничительная соединительно-тканная капсула по периметру имплантата обнаружена только в образцах «Фиброплен-Атлас 0» и «Фиброплен-Газ 0». При этом во всех представленных образцах наблюдаются эпизоды инкапсуляции отдельных нитей материала имплантата коллагеновыми волокнами.

При морфометрическом изучении гистологических образцов с помощью программы ImageJ получено, что площади сечений нитей «Фиброплен-Газ 0» значимо уменьшаются на всем протяжении исследования, для нитей «Фиброплен-Газ 80» достоверно уменьшаются с 4-х по 14-е сутки имплантации. Для нитей «Фиброплен-Атлас 0» и «Фиброплен-Атлас 80» площади достоверно уменьшаются с 4-х по 56-е сутки имплантации. Для нитей «Фиброплен-Атлас 80» также наблюдается достоверное уменьшение площади сечения нитей с 14-х по 56-е сутки.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

1. Предварительная обработка оказывает влияние на скорость деградации *in vitro*: скорость деградации для модифицированных образцов увеличивается по сравнению с немодифицированными (для

образцов «Фиброплен-Атлас»). Образцы «Фиброплен-Газ» полностью деградировали за период менее чем 15 дней.

2. В результате проведенного морфологического исследования показано:

- а) наибольшая доля интактного материала на сроке 56 суток сохраняется в образце «Фиброплен-Атлас 0»;
- б) признаки незавершенности острой фазы воспаления выявлены только на сроке 4 суток в образцах «Фиброплен-Газ 80», а также в образце «Фиброплен-Атлас 0»; начиная с 14-х суток наблюдения воспалительная реакция приобретает характер лимфоидно-макрофагальной («Фиброплен-Атлас 80») или макрофагальной (все образцы «Фиброплен-Газ», «Фиброплен-Атлас 0»); на сроке 56 суток во всех исследованных образцах зафиксирован макрофагальный (в основном гигантоклеточный) тип реакции;
- в) частичная биорезорбция материала на ранних сроках (4 суток) с участием ГКИТ и одиночных макрофагов обнаружена в модифицированных образцах «Фиброплен-Газ» и «Фиброплен-Атлас», тогда как в немодифицированных образцах практически не визуализируется; начиная с 14-х суток наблюдения биорезорбция отмечается во всех исследованных образцах;
- г) признаки васкуляризации имплантата на сроке 4 суток зафиксированы только в образце «Фиброплен-Атлас 80», во всех остальных образцах васкуляризация проявляется начиная с 14-х суток;
- д) морфологические признаки формирования ограничительной капсулы по периметру имплантата замечены на сроке 14 суток наблюдения в большинстве образцов, однако на 56-е сутки эксперимента только в контрольных образцах «Фиброплен-Атлас 0» и «Фиброплен-Газ 0» было зафиксировано наличие тонкой соединительно-тканной капсулы, при этом во всех исследованных образцах с разной степенью выраженности отмечены признаки фиброобразования, выражающиеся в росте соединительно-тканых волокон вглубь имплантата и эпизодах инкапсуляции коллагеновыми волокнами отдельных нитей имплантата.

3. При морфометрическом изучении гистологических образцов получено, что площади сечений нитей образцов «Фиброплен-Газ 0» значительно уменьшаются на всем протяжении исследования, для нитей «Фиброплен-Газ 80» достоверно уменьшаются с 4-х по 14-е сутки имплантации. Для нитей «Фиброплен-Атлас 0» и «Фиброплен-

Атлас 80» площади достоверно уменьшаются с 4-х по 56-е сутки имплантации. Для нитей «Фиброплен-Атлас 80» наблюдается достоверное уменьшение площади сечения нитей с 14-х по 56-е сутки.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что модификация шелковых тканевых скаффолдов позволяет целенаправленно изменять их свойства, влияя на скорость биodeградации, воспалительный ответ и васкуляризацию. Регулирование этих параметров открывает возможности для адаптации материалов под конкретные медицинские задачи, включая заживление ран и создание биodeградируемых имплантатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Dionigi B, Fauza DO.* Autologous approaches to tissue engineering. In: StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008. 2012 Dec 10. doi: 10.3824/stembook.1.90.1.
2. *Williams D.* Challenges with the development of biomaterials for sustainable tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 May 31; 7: 127. doi: 10.3389/fbioe.2019.00127.
3. *Sevastianov VI, Basok YuB, Baranova NV, Belova AD, Grigoriev AM, Kholodenko IV et al.* Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products / Eds. V. Sevastianov and Yu. Basok. Cambridge Scholars Publishing; 2023.
4. *Sahoo JK, Hasturk O, Falcucci T, Kaplan DL.* Silk chemistry and biomedical material designs. *Nat Rev Chem.* 2023 May; 7 (5): 302–318. doi: 10.1038/s41570-023-00486-x.
5. *Kamalathevan P, Ooi PS, Loo YL.* Silk-based biomaterials in cutaneous wound healing: A systematic review. *Adv Skin Wound Care.* 2018 Dec; 31 (12): 565–573. doi: 10.1097/01.ASW.0000546233.35130.a9.
6. *Kundu B, Rajkhowa R, Kundu SC, Wang X.* Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Apr; 65 (4): 457–470. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.043.
7. *Cao Y, Wang B.* Biodegradation of silk biomaterials. *Int J Mol Sci.* 2009 Mar 31; 10 (4): 1514–1524. doi: 10.3390/ijms10041514. PMID: 19468322; PMCID: PMC2680630.
8. *Vidya M, Rajagopal S.* Silk fibroin: A promising tool for wound healing and skin regeneration. *Int J Polym Sci.* 2021 Oct; 2021 (6): 1–10. doi: 10.1155/2021/9069924.
9. *Sofia S, McCarthy MB, Gronowicz G, Kaplan DL.* Functionalized silk-based biomaterials for bone formation. *J Biomed Mater Res.* 2001 Jan; 54 (1): 139–148. doi: 10.1002/1097-4636(200101)54:1<139::AID-JBM17>3.0.CO;2-7.

10. Климентьев АА, Набока ВА. Биологические характеристики биodeградируемого материала на основе фиброина шелка для замещения костной ткани. *Медицина: теория и практика*. 2021; 3: 6–9. *Klimentyev AA, Naboka VA. Biological characteristics of the biodegradable material for bone repair. Medicine: theory and practice*. 2021; 3: 6–9. [In Russ, English abstract].
11. Котлярова МС, Архипова АЮ, Мойсенович АМ, Куликов ДА, Молочков АВ, Мойсенович ММ. Трехмерные пористые скаффолды на основе фиброина шелка для восстановления костной ткани. *Гены и клетки*. 2017; 12 (3): 131–132. *Kotliarova MS, Arkhipova AY, Moysenovich AM, Kulikov DA, Molochkov AV, Moysenovich MM. Trekhmernye poristye skaffoldy na osnove fibroina shelka dlya vosstanovleniya kostnoy tkani. Genes & Cells*. 2017; 12 (3): 131–132. [In Russ]. doi: 10.23868/gc120968.
12. Liu Q, Huang J, Shao H, Song L, Zhang Y. Dual-factor loaded functional silk fibroin scaffolds for peripheral nerve regeneration with the aid of neovascularization. *RSC Adv*. 2016; 6 7683–7691. doi: 10.1039/C5RA22054H.
13. Safonova L, Bobrova M, Efimov A, Davydova L, Tenchurin T, Bogush V et al. Silk Fibroin/Spidroin Electrospun Scaffolds for Full-Thickness Skin Wound Healing in Rats. *Pharmaceutics*. 2021 Oct 15; 13 (10): 1704. doi: 10.3390/pharmaceutics13101704.
14. Gavrilova NA, Borzenok SA, Revishchin AV, Tishchenko OE, Ostrovkiy DS, Bobrova MM et al. The effect of biodegradable silk fibroin-based scaffolds containing glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on the corneal regeneration process. *Int J Biol Macromol*. 2021 Aug 31; 185: 264–276. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.040.
15. Aigner TB, DeSimone E, Scheibel T. Biomedical applications of recombinant silk-based materials. *Adv Mater*. 2018 May; 30 (19): e1704636. doi: 10.1002/adma.201704636.
16. Murphy AR, Kaplan DL. Biomedical applications of chemically-modified silk fibroin. *J Mater Chem*. 2009 Jun 23; 19 (36): 6443–6450. doi: 10.1039/b905802h.
17. Колесников АЮ, Прокудина ЕС, Сенокосова ЕА, Арнт АА, Антонова ЛВ, Миронов АВ и др. Результаты долгосрочной проходимости и прижизненной визуализации сосудистых заплат из фиброина шелка. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2023; 11 (3): 68–75. *Kolesnikov AY, Prokudina ES, Senokosova EA, Arnt AA, Antonova LV, Mironov AV et al. Results of long-term patency and lifetime visualization of vascular patches from silk fibroin. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2023; 11 (3): 68–75. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-3-68-75>.
18. Perrone GS, Leisk GG, Lo TJ, Moreau JE, Haas DS, Papenburg BJ et al. The use of silk-based devices for fracture fixation. *Nat Commun*. 2014 Mar 4; 5: 3385. doi: 10.1038/ncomms4385. PMID: 24594992.
19. Агапов ИИ, Агапова ОИ, Ефимов АЕ, Соколов ДЮ, Боброва ММ, Сафонова ЛА. Способ получения биodeградируемых скаффолдов на основе тканей из натурального шелка. Патент на изобретение RU2653428 С1, 08.05.2018. *Agapov II, Agapova OI, Efimov AE, Sokolov DY, Bobrova MM, Safonova LA. Sposob polucheniya biodegradiruemykh skaffoldov na osnove tkaney iz natural'nogo shelka. Patent na izobretenie RU2653428 S1, 08.05.2018*.

Статья поступила в редакцию 17.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 17.02.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-112-126

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ В КОМБИНАЦИИ С БИОСОВМЕСТИМЫМИ МАТРИКСАМИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.В. Булгин¹, И.С. Базаров², В.В. Хоминец², А.Л. Ковтун³, Д.А. Иванов⁴,
Е.Ю. Радомская¹, А.А. Ширяев⁵, Д.А. Зайчиков⁶

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Фонд перспективных исследований, Москва, Российская Федерация

⁴ АНО ОВО «Университет «Сириус», Краснодарский край, пгт. Сириус, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Восстановление дефектов костной ткани представляет собой междисциплинарную область исследований, включающую многие аспекты хирургической ортопедии, регенеративной медицины, тканевой инженерии, иммунологии (*поиск решения проблемы биосовместимости*), материаловедения и технологии материалов (*аддитивные технологии, пористость и механическая прочность материалов*), нанотехнологий с целью создания биосовместимых матриц, способствующих регенерации кости. В данном обзоре литературы представлена информация о последних достижениях в области инженерии костной ткани с точки зрения методов применения аутологичных биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами.

Ключевые слова: дефекты костной ткани, костный мозг, периферическая кровь, жировая ткань, аутологичные биоматериалы, биосовместимые матриксы.

Для корреспонденции: Булгин Дмитрий Викторович. Адрес: 354376, Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Академика Лапина, д. 177.

Тел. (862) 243-24-07. E-mail: bulgin@primatologia.ru

Corresponding author: Dmitry Bulgin. Address: 177, Akademika Lapina str., Veseloye, Adler city district, Sochi, Krasnodar Krai, 354376, Russian Federation.

Phone: (862) 243-24-07. E-mail: bulgin@primatologia.ru

THE USE OF AUTOLOGOUS BIOMATERIALS IN COMBINATION WITH BIOCOMPATIBLE MATRICES FOR RESTORATION OF BONE TISSUE DEFECTS (LITERATURE REVIEW)

D.V. Bulgin¹, I.S. Bazarov², V.V. Khominets², A.L. Kovtun³, D.A. Ivanov⁴, E.Yu. Radomskaya¹, A.A. Shiryaev⁵, D.A. Zaichikov⁶

¹ Kurchatov Institute, Moscow, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

³ Russian Foundation for Advanced Research Projects, Moscow, Russian Federation

⁴ Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russian Federation

⁵ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁶ State Research and Test Institute for Military Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Bone defect repair is an interdisciplinary research field encompassing surgical orthopedics, regenerative medicine, tissue engineering, immunology (*addressing biocompatibility challenges*), materials science and technology (*including additive manufacturing, porosity, and mechanical strength*), and nanotechnology for developing biocompatible matrices that enhance bone regeneration. This literature review highlights recent advancements in bone tissue engineering, focusing on the application of autologous biomaterials in combination with biocompatible matrices to improve bone regeneration outcomes.

Keywords: bone tissue defects, bone marrow, peripheral blood, adipose tissue, autologous biomaterials, biocompatible matrices.

ВВЕДЕНИЕ

Кость обладает уникальной способностью полностью восстанавливать свою целостность после повреждения без образования фиброзной ткани, сохраняя первоначальные форму, размеры и прочность [1, 2]. Возрастная патология, иммунодефицитные состояния, большая площадь повреждения, инфекционные осложнения снижают регенеративный потенциал костной ткани. В таких случаях для восстановления кости требуются специальные методы и хирургическая техника, длительный послеоперационный период реабилитации [3]. Пересадка костной ткани (аутотрансплантаты, аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты), а также использование биосовместимых матриц из различных материалов (природных или синтетических), металлических или полимерных имплантатов в настоящее время являются стандартными подходами в хирургической ортопедии для восстановления дефектов костей [3, 4]. В мире ежегодно проводится около 2 миллионов процедур костной пластики, что делает костную ткань второй по частоте трансплантируемой тканью после переливания крови. Без сомнения, «золотым стандартом» для замещения дефекта кости является аутотрансплантация костной ткани [5]. Однако при наличии крупных или множественных дефектов эта процедура имеет ряд существенных ограничений – выбор донорских участков, дополнительное время, необходимое для проведения хирургических манипуляций и анестезиологического пособия, болезненность в месте забора трансплантата [6]. Альтерна-

тивной стратегией является применение технологий регенеративной медицины с использованием аутологичных клеток и тканей в комбинации с методами тканевой инженерии [7, 8]. В настоящем обзоре рассматриваются источники аутологичных биоматериалов, которые можно получить в условиях стационара: костная ткань, костный мозг, периферическая кровь, жировая ткань и возможности их комбинации с различными биосовместимыми матриксами при создании тканеинженерных конструкций *in situ* для замещения костных дефектов [7, 9].

ТКАНЕИНЖЕНЕРНАЯ КОНСТРУКЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Использование тканеинженерных конструкций, созданных на основе аутологичных биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами, может быть дополнением к уже существующим стандартным техникам или же самостоятельным методом замещения костных дефектов [9, 10].

Тканеинженерная конструкция для замещения дефекта кости представляет собой триаду, которая объединяет три ключевых компонента, необходимых для стимуляции остеогенеза и формирования новой костной ткани:

- биосовместимый матрикс;
- факторы роста;
- остеогенные клеточные популяции (рис. 1) [1, 9].

Для полноценного восстановления костной ткани в месте дефекта тканеинженерная конструкция должна иметь следующие характеристики [1, 9]:

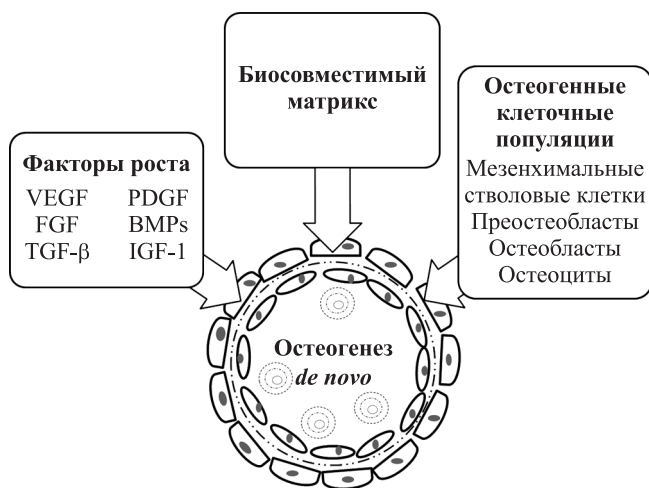


Рис. 1. Триада для инженерии костной ткани, оптимальная для формирования костной ткани *de novo*

Fig. 1. Bone tissue engineering triad optimal for *de novo* bone formation

- 1) остеиндукция – опосредованные факторами роста процессы рекрутирования, пролиферации и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в остеогенные клеточные линии;
- 2) остеогенез – процесс образования кости *de novo*;
- 3) остеокондукция – способность обеспечивать формирование костной ткани по всей поверхности тканеинженерной конструкции (механическая поддержка клеток);
- 4) остеointеграция – способность связываться с прилегающей костью, не вызывая асептического воспаления и образования фиброзной ткани.

АУТОЛОГИЧНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ, ПОЛУЧАЕМЫЕ В УСЛОВИЯХ КЛИНИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Костная ткань

Костную ткань для аутопересадки обычно получают из гребня подвздошной кости, длинных трубчатых костей, костей черепа или из нижней челюсти [11]. Трабекулярная кость имеет идеальные остеокондуктивные характеристики и содержит МСК с высоким остеогенным потенциалом [12]. Большая площадь поверхности из-за ее губчатого строения обеспечивает высокую метаболическую активность (обмен питательными веществами, биомолекулами и газами), быструю (до 48 часов) реваскуляризацию трансплантата [13]. Трансплантат из кортикальной кости имеет менее выраженные остеокондуктивные, остеиндуктивные и остеогенные характеристики, но обладает более высокой механической прочностью [14]. Плотный матрикс замедляет процессы реваскуляризации трансплантата, которые могут длиться до двух месяцев [15]. Применение васку-

ляризованных костных трансплантатов является одним из самых эффективных методов замещения дефектов костей [16]. Материал для трансплантации в виде костного лоскута выделяют из малоберцовой кости, дистального метаэпифиза бедренной кости или дистального метаэпифиза лучевой кости. Приживаемость такого трансплантата приближается к 100% [17, 18]. Сложность рутинного применения такого метода обусловлена необходимостью использования микрохирургической техники (требуются операционный микроскоп и специальные инструменты) [19, 20], длительностью операции и высокой травматизацией донорского места [21].

Костный мозг

Результаты многочисленных экспериментальных работ и клинических испытаний доказали безопасность и эффективность использования аспириата аутологичного костного мозга (КМ) в качестве одного из компонентов тканеинженерной конструкции для замещения дефектов костной ткани [22]. Доказано, что МСК, выделенные из КМ (МСК-КМ), стимулируют регенерацию костной ткани [23]. МСК-КМ секретируют факторы роста, которые регулируют хемотаксис, дифференцировку, пролиферацию и секреторную активность клеточных популяций костной ткани, контролируют физиологическое ремоделирование и заживление дефектов костей [24]. Таким образом, аспириат КМ – это доступный и богатый источник клеток, который может использоваться в технологиях самодонорства для замещения дефектов костной ткани [25].

Периферическая кровь

Периферическую (венозную) кровь (ПК) используют для выделения плазмы с повышенным содержанием тромбоцитов (platelet-rich plasma / PRP) [26, 27]. PRP содержит факторы роста, ускоряющие процессы регенерации костной ткани [28, 29].

Согласно классификации, предложенной в 2009 году, продукты PRP делятся на четыре основных вида, которые обладают разными биологическими свойствами и механизмами действия в зависимости от концентрации тромбоцитов, лейкоцитов, фибрина и, следовательно, имеют разные показания для клинического применения:

- чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (P-PRP / pure platelet-rich plasma);
- обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP / leucocyte and platelet-rich plasma);
- чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF / pure platelet-rich fibrin);
- обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF / leucocyte and platelet-rich fibrin) [30].

Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови P-PRP

В клинической практике P-PRP используют в жидкой (инъекционной) форме или в виде геля (фибриновый клей), который наносят непосредственно на место повреждения [31]. Из P-PRP получают лизат тромбоцитов (ЛТ), последовательно применяя циклы замораживания (при -80°C) и быстрого размораживания (при $+37^{\circ}\text{C}$), что приводит к разрушению α -гранул тромбоцитов и высвобождению многочисленных факторов роста [32]. ЛТ содержит все известные компоненты венозной крови человека, стимулирует пролиферацию и миграцию стволовых и прогениторных клеток за счет высокого содержания PDGF, EGF, FGF, TGF- β 1, VEGF и других биологически активных веществ (фактор стромальных клеток-1/SDF-1, тромбоспондин, Р-селектин) [33]. В присутствии ЛТ происходит усиление пролиферативной активности МСК и дифференцировки их в остеобласты, увеличение секреции ангиогенных факторов, что приводит к образованию костной ткани [34]. ЛТ может храниться при низких температурах длительное время (до 9 месяцев), полностью сохраняя свою активность после размораживания [35].

Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP)

Как и P-PRP, L-PRP может быть в жидкой форме или в виде геля [36]. L-PRP активно используется в кардиохирургии, оперативной гинекологии, реконструктивной хирургии [37], травматологии и ортопедии, спортивной медицине [38]. Выявлены антибактериальные свойства L-PRP [39], которые спо-

собствуют сокращению сроков заживления ран [40]. Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что L-PRP стимулирует ангиогенез и остеогенез в месте повреждения костной ткани [41].

Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF)

P-PRF – это биоматериал на основе фибрина, который получают из цельной крови без добавления антикоагулянта [42]. P-PRF имеет плотную консистенцию, содержит две видимые части: желтую (основное тело с фибрином) и красную, состоящую из эритроцитов [43], содержит многочисленные нити фибрина и является идеальным матриксом для роста и дифференцировки остеобластов, фибробластов и эндотелиальных клеток (рис. 2) [44].

Высокий остеогенный потенциал имеет концентрированный P-PRF (C-PRF). C-PRF является улучшенной формой P-PRF, полученный фибриновый сгусток значительно крупнее, плотнее и богаче факторами роста по сравнению с P-PRF [45].

Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF)

L-PRF обладает уникальными биологическими и механическими свойствами, содержит плотную сеть фибриновых волокон с тромбоцитами и лейкоцитами, что позволяет использовать ее в качестве носителя для других типов клеток [46]. Из сгустка L-PRF при сжатии между двумя слоями стерильной марли образуется достаточно прочная мембрана, которую можно незамедлительно использовать интраоперационно в качестве барьерной мембраны при восстановлении дефектов костной ткани [47, 48].

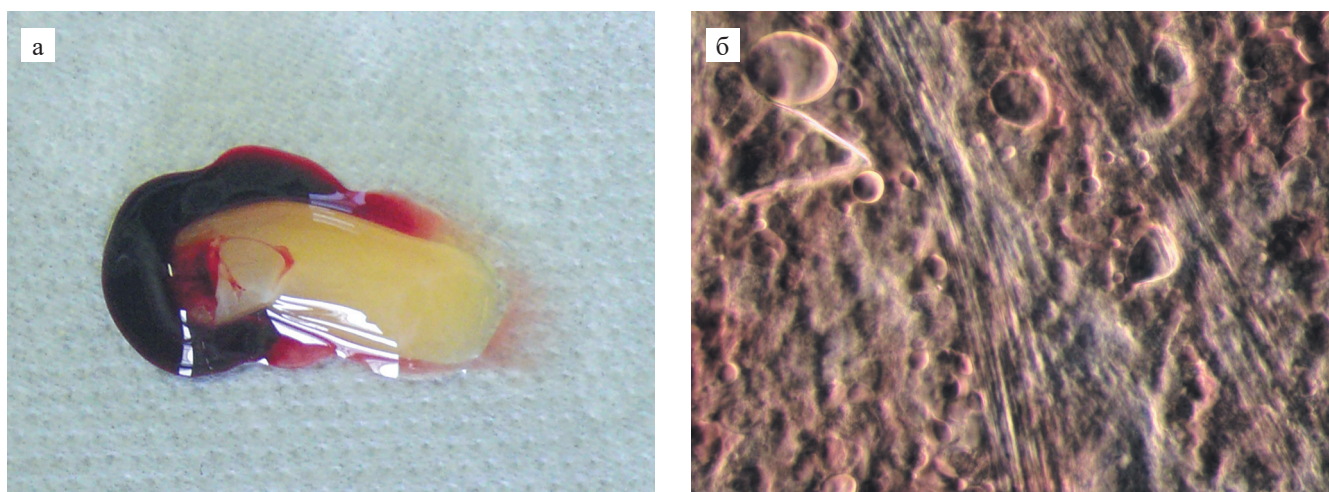


Рис. 2. Структура фибринового сгустка (P-PRF): а – желтая часть – основное тело с фибрином, красная часть – эритроциты; б – микрофотография нитей фибрина в основном теле, метод раздавленной капли, фазово-контрастная микроскопия нативного материала. $\times 100$

Fig. 2. Structure of fibrin clot (P-PRF): а – yellow part – main body with fibrin, red part – erythrocytes; б – microphotograph of fibrin filaments in the main body, hanging drop method, phase-contrast microscopy of native material, $100\times$

Комбинированное использование PRP и различных биосовместимых матриц представляет собой безопасную, простую и эффективную альтернативу аутологичному костному трансплантату при восстановлении костных дефектов [49].

Жировая ткань

Жировая ткань, состоит из зрелых адипоцитов, составляющих более 90% объема, и гетерогенной фракции, которую принято называть стромально-васкулярной фракцией (СВФ) [50, 51]. СВФ содержит многочисленные клеточные популяции: преадипоциты, фибробласты, иммунокомпетентные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки, а также МСК жировой ткани (МСК-ЖТ) [52]. МСК-ЖТ секретируют FGF-2, VEGF, IGF-1, TGF- β 1, PDGF, BMP-2, что позволяет использовать эти клетки для восстановления кости *in situ* [53]. Безопасность и

эффективность применения МСК-ЖТ для восстановления дефектов костной ткани была подтверждена многочисленными доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями [54, 55].

ПРИМЕРЫ КОМБИНАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ С БИОСОВМЕСТИМЫМИ МАТРИКСАМИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ (ЖИВОТНЫЕ МОДЕЛИ, КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ)

Для доказательства эффективности разрабатываемых методов восстановления дефектов костной ткани, основанных на технологиях тканевой инженерии, крайне важным является проведение доклинических исследований на животных (*in vivo*) моделях (табл. 1) [56].

Таблица 1

Доклинические модели дефектов костей на животных *in vivo*

Preclinical *in vivo* animal models of bone defects

Животные модели	Анатомическая локализация дефектов костей – состав тканеинженерной конструкции – количество животных
Крыса	Свод черепа – МСК-КМ (*ксеногенные, человеческие) + poly-L-lactic acid (PLLA) – 9 особей [57]
	Свод черепа – МСК-КМ + хитозан + альгинат + гидроксиапатит (ГАП) – 6 особей [58]
	Свод черепа – МСК-КМ + β -трикальций фосфат (β -ТКФ) – 9 особей [59]
	Свод черепа – МСК-КМ + альгинат + PLLA – 8 особей [60]
	Свод черепа – МСК-КМ (*ксеногенные, мышинные) + PRP + polyvinyl alcohol (PVA) + хитозан + фиброин шелка + поликапролактон (PCL) + β -ТКФ – 12 особей [61]
	Свод черепа – МСК-КМ + наноГАП (нГАП) + желатин – 5 особей [62]
Кролик	Бедренная кость – МСК-КМ (*аллогенные, крысиные) + (70% PLA + 30% PCL) – 8 особей [63]
	Бедренная кость – МСК-КМ + PRF + двухфазный фосфат кальция (ДФК / 80% β -ТКФ + 20% ГАП) – 6 особей [64]
	Бедренная кость – PRF + ДФК (40% β -ТКФ и 60% ГАП) – 6 особей [65]
	Лучевая кость – МСК-КМ (*аллогенные, кроличьи) + PRF + ДФК (40% β -ТКФ + 60% ГАП) + PVA – 9 особей [66]
Овца	Лучевая кость – МСК-КМ + PLA + ГАП – 9 особей [67]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ (*аллогенные, овечьи) + PCL + ГАП – 8 особей [68]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ + ГАП – 4 особи [69]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ + (20% PLLA + 80% PCL) – 4 особи [70]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ (*аллогенные, овечьи) + PCL – 8 особей [71]
	Большеберцовая кость – PRP + PCL + β -ТКФ – 8 особей [72]
	Нижняя челюсть – L-PRF + PLGA – 6 особей [73]
	Бедренная кость – углеродные нанотрубки + ГАП + LPRF – 4 особи [74]
Коза	Бедренная кость – МСК-ЖТ + β -ТКФ – 4 особи (кастрированные бараны) [75]
	Плюсна – МСК-ЖТ + аутологичная кость + нГАП – 6 особей [76]
Свинья	Большеберцовая кость МСК-КМ + β -ТКФ – 6 особей [77]
	Нижняя челюсть – МСК-ЖТ (*аллогенные, свиные) + β -ТКФ + PLGA – 7 особей [78]
	Бедренная кость – PRF + ДФК (40% β -ТКФ + 60% ГАП) – 4 особи [79]
	Большеберцовая кость – МСК-КМ + PRP + α -ТКФ – 8 особей [80]
Собака	Большеберцовая кость – МСК-ЖТ (*ксеногенные, человеческие) + ТКФ – 1 особь [81]
	Бедренная кость – PRP + ДФК (40% β -ТКФ + 60% ГАП) – 8 особей [82]
	Нижняя челюсть – МСК-ЖТ + PCL + β -ТКФ – 3 особи [83]
Обезьяна	Нижняя челюсть – МСК-КМ + PCL + β -ТКФ – 3 особи [83]
	Бедренная кость – МСК-КМ + β -ТКФ – 7 особей [84]

* – использование в качестве альтернативного источника ксеногенного и аллогенного биоматериала.

* – use of xenogeneic and allogeneic biomaterial as an alternative source.

Идеальная животная модель должна иметь максимально сходные с человеческими физиологические, биологические и биомеханические характеристики [88, 89]. Многочисленные исследования показали, что сложно адекватно смоделировать на мелких лабораторных животных (мыши, крысы, кролики) дефекты костей и создать условия для их восстановления, имитирующие обширные повреждения костей у человека [89]. Такие модели лишь частично отображают многообразие процессов, происходящих при регенерации костной ткани у человека, и следовательно, менее пригодны для исследований в области трансляционной медицины [56]. Преимущество крупных животных состоит в том, что их иммунная система похожа на человеческую, что особенно важно при изучении роли иммунных факторов в регенерации костной ткани [90]. Крупные животные имеют массу тела, близкую к человеческой, одинаковые размеры и схожее анатомическое строение костей, что позволяет создавать дефекты крупных размеров, фиксировать имплантаты или устанавливать протезы, проводить хирургические вмешательства, которые применяются в реальных клинических условиях при восстановлении целостности костей у людей [91].

В настоящее время в клиническую практику внедряются отдельные методы восстановления поврежденной костной ткани с применением аутологических биоматериалов в комбинации с различными биосовместимыми матриксами (рис. 3) [92, 93].

Полученные клинические результаты подтверждают эффективность этих методов, однако научные публикации по этой теме ограничиваются сообщениями о единичных случаях или о случаях с небольшими группами пациентов (табл. 2) [93].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

Огромная кинетическая энергия современных боеприпасов вызывает множественные обширные разрушения тканей и органов [115]. Имеющиеся в открытом доступе публикации свидетельствуют, что повреждения конечностей у 75% пациентов являются следствием минно-взрывных ранений (рис. 4) [116].

Повреждения костей при таких ранениях характеризуются множественными осколочными переломами, часто с образованием обширных дефектов (рис. 5) [116, 118].

Лечение военнослужащих с боевыми повреждениями костей скелета является актуальной задачей военно-медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации [115, 119, 120]. Метод компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Илизарову на протяжении длительного времени являлся единственным эффективным методом лечения раненых с обширными дефектами костей [121]. Отечественными учеными был предложен инновационный метод, который основан на интрамедуллярном остеосинтезе с использованием трансплантации аутологичной костной ткани в комбинации с био-

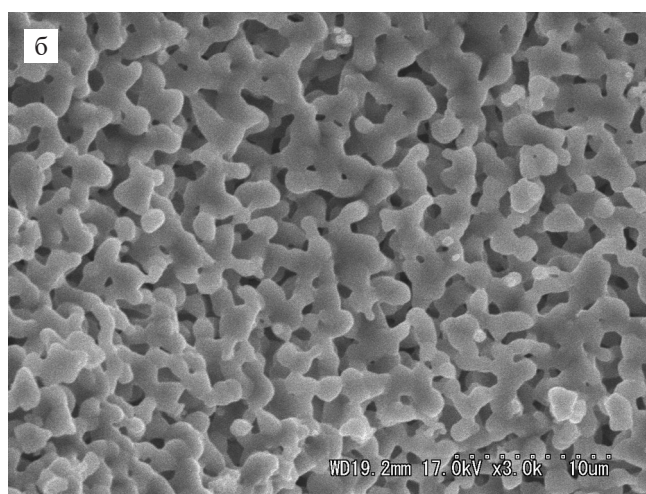
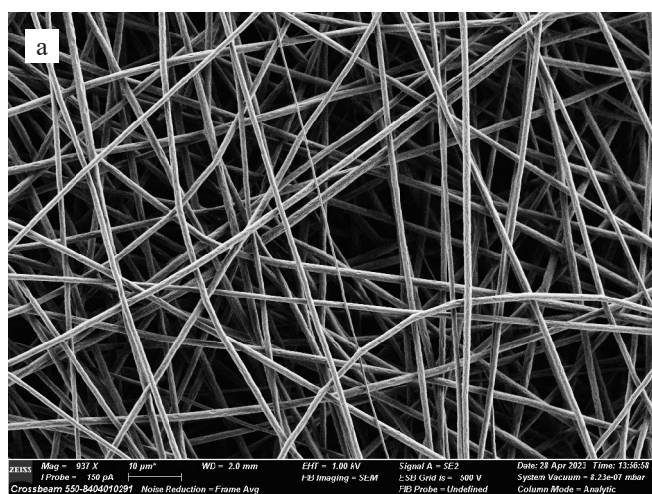


Рис. 3. СЭМ-микрофотографии одних из наиболее часто используемых в клинической практике биосовместимых пористых матриц: а – пористый матрикс из полилактида (PLA), полученный методом электропрядения с образованием системы открытых и взаимосвязанных пор (средний диаметр волокна 800 нм, средний диаметр пор в волокне 70 нм); б – матрикс на основе β -ТКФ, гранулы которого содержат множественные микропоры, имеющие размеры от 100 до 400 мкм, общая пористость матрикса – 75%

Fig. 3. SEM micrographs of some of the most commonly used biocompatible porous matrices in clinical practice: a – porous polylactide (PLA) matrix, obtained by electrospinning with the formation of a system of open and interconnected pores (average fiber diameter 800 nm, average pore diameter in the fiber 70 nm); б – matrix based on β -TCP, β -TCP granules contain multiple micropores with sizes ranging from 100 to 400 μ m, total matrix porosity 75%

Таблица 2

**Применение аутологических биоматериалов в комбинации с биосовместимыми матриксами
в клинической практике**

**Use of autologous biomaterials in combination with biocompatible matrices
in clinical practice**

Анатомическая локализация дефектов костей	Состав тканеинженерной конструкции	Количество пациентов	Литературный источник
Свод черепа	Аутологичная кость + МСК-ЖТ + P-PRP (гель)	1 пациент	[94]
	МСК-ЖТ + β -ТКФ	2 пациента	[95]
	МСК-КМ (*аллогенные, донорские) + β -ТКФ + сетчатая мембрана из PLLA	3 пациента	[96]
Верхняя челюсть	Аутологичная кость + ДФК (40% β -ТКФ + 60% ГАП)	27 пациентов	[97]
	МСК-ЖТ + β -ТКФ	1 пациент	[98]
	МСК-КМ + β -ТКФ	3 пациента	[99]
	МСК-ЖТ + PRF + *аллогенная кость	1 пациент	[100]
	МСК-ЖТ + карбонат-апатит (CO_3Ap)	10 пациентов	[101]
Нижняя челюсть	МСК-ЖТ + β -ТКФ	23 пациента	[102]
	МСК-КМ + ДФК (80% β -ТКФ + 20% ГАП)	11 пациентов	[103]
	Аутологичная кость + L-PRF	22 пациента	[104]
Нижняя и верхняя челюсти	PRF + биоактивное стекло 45S5 (45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO , 6% P_2O_5)	20 пациентов	[105]
Плечевая кость	МСК-КМ + β -ТКФ + коллагеновая губка	1 пациент	[106]
Бедренная кость	МСК-КМ + β -ТКФ	9 пациентов	[107]
Бедренная и большеберцовая кости	Персонализированные, напечатанные на 3D-принтере трубчатые сетчатого строения конструкции, состоящие из PCL (80%) + β -ТКФ (20%), заполненные аутологичной костью в комбинации с ГАП (40%) + сульфат кальция (60%) + гентамицина сульфат	4 пациента	[108]
	Аутологичная кость + биоактивное стекло S53P4 (53% SiO_2 , 23% NaO , 20% CaO , 4% P_2O_5)	13 пациентов	[109]
Большеберцовая кость	МСК-КМ + β -ТКФ	16 пациентов	[110]
	Аутологичная кость + β -ТКФ	1 пациент	[111]
	Аутологичная кость + P-PRF (фибриновый сгусток)	1 пациент	[112]
Дефекты костей различной локализации	Аспират КМ + ГАП (27 пациентов)	39 пациентов	[113]
	Аспират КМ + коллагеновая губка (12 пациентов)		
	МСК-КМ + β -ТКФ	42 пациента	[114]

* – использование в качестве альтернативного источника аллогенного биоматериала.

* – use as an alternative source of allogeneic biomaterial.

совместимым матриксом на основе коллагена для замещения обширных дефектов протяженностью до 12 см. Такой подход значительно улучшает анатомо-функциональные результаты лечения и снижает количество осложнений в сравнении с классическим методом по Илизарову [9]. Получил широкое распространение и активно применяется метод индуцированной мембраны (ИМ), предложенный французским хирургом-ортопедом Alain-Charles Masquelet в 2000 году (*метод Маскеле*) [122]. При использовании этого метода восстановление дефекта костной ткани выполняется в два этапа. Первый этап – размещение

в дефекте кости цилиндрической прокладки (спейсера / spacer) из полиметилметакрилата (*polymethylmethacrylate*), которая механически отграничивает дефект от прилежащих тканей, формирует свободное пространство для последующего размещения в нем остеогенного биоматериала, препятствует образованию фиброзной ткани. Снаружи вокруг прокладки/спейсера образуется капсула из грануляционной ткани (результат реакции на инородное тело) – это и есть ИМ, которая содержит многочисленные коллагеновые волокна, кровеносные сосуды, остеопрогениторные клетки, иммунные клетки (макрофа-

ги, лимфоциты), гигантские многоядерные клетки «инородных тел», остеокласты. Второй этап – удаление спейсера и заполнение инкапсулированного

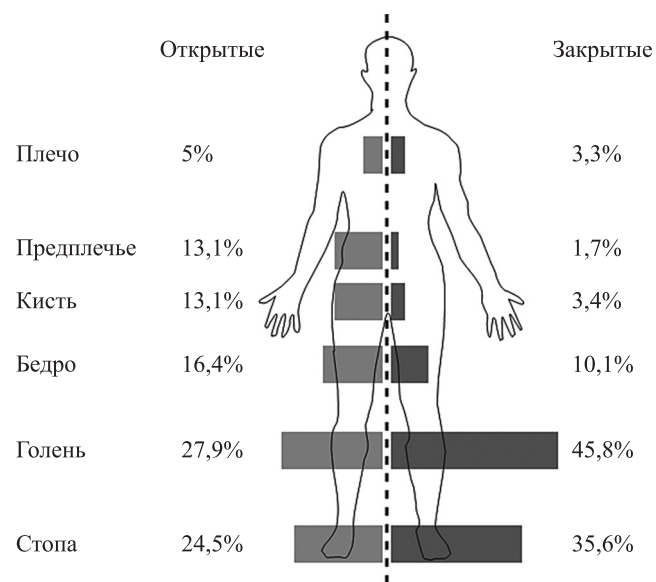


Рис. 4. Анатомическая локализация повреждений скелета при взрыве [117]

Fig. 4. Anatomical localization of skeletal injuries in an explosion [117]

пространства аутологичной костью или биосовместимым матриксом. В пространстве, ограниченном ИМ, происходит реваскуляризация трансплантата и формирование новой костной ткани [123]. Средний временной интервал между этапами составляет 22 месяца, время формирования костной ткани в месте трансплантации в среднем составляет 8–10 месяцев. Размеры восстановленных дефектов костей – от 4 до 25 см [124, 125]. Метод ИМ не требует сложного оборудования и специальных микрохирургических навыков, таких как при использовании васкуляризованных костных трансплантатов. Простота этого метода делает его востребованным в практике военных хирургов-ортопедов, особенно в условиях ведения интенсивных боевых действий и с ограниченными ресурсами медицинского обеспечения [125].

Следует отметить, что не существует универсального метода, который подходил бы всем раненым с дефектами костей. Необходим индивидуальный подход в каждом конкретном случае [126]. Военнослужащие с боевыми повреждениями костей скелета потенциально представляют собой значительный кадровый резерв Вооруженных сил нашей страны. В результате успешного лечения данной категории

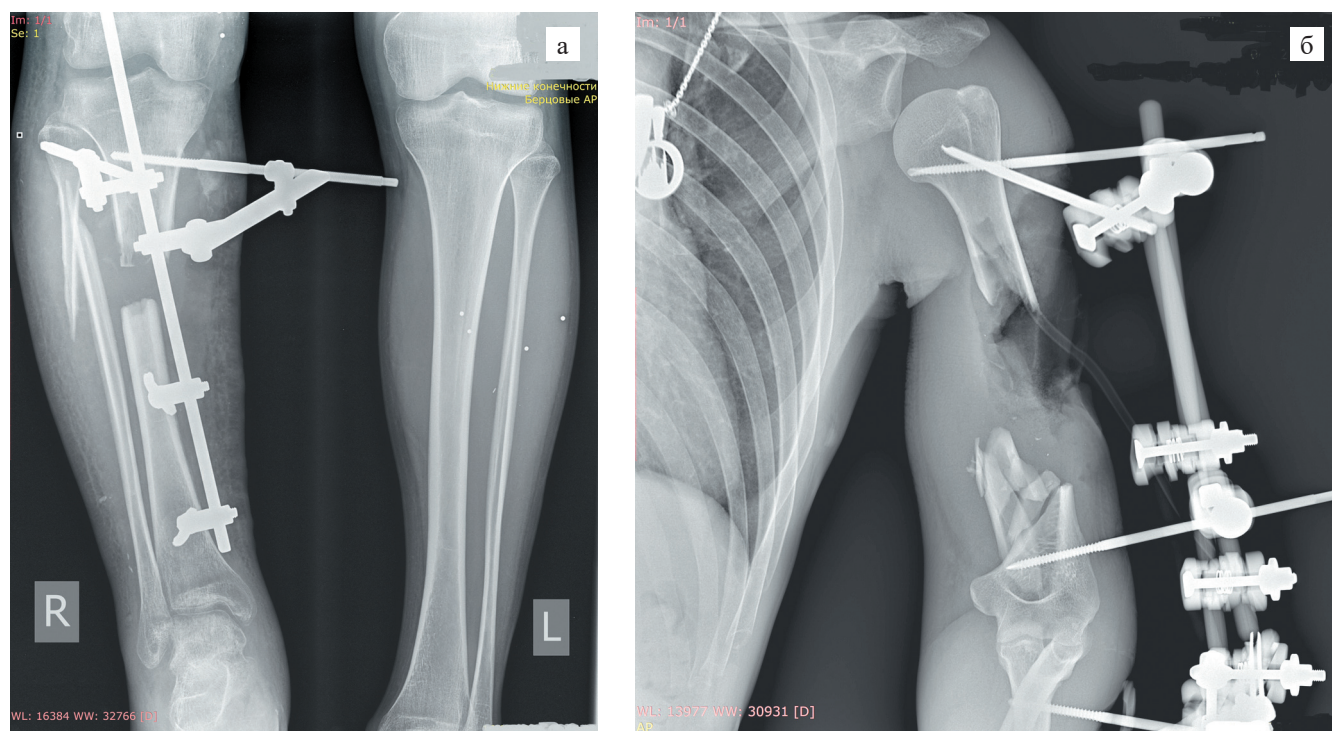


Рис. 5. Дефекты костей при минно-взрывных ранениях: а – дефект диафиза правой большеберцовой кости, перелом правой малоберцовой кости в верхней трети со смещением отломков, фиксированных аппаратом из КСВП; б – дефект мягких тканей и дефект левой плечевой кости в средней трети, фиксированный аппаратом из КСВП. Фотографии из личного архива авторов

Fig. 5. Bone defects in mine blast injuries: а – right diaphyseal tibial defect, fracture of the right fibula in the upper third with displacement of the fragments, fixed with an external fixation device (EFD); б – soft tissue defect and left humerus defect in the middle third, fixed with an EFD device. Photographs from personal archive of the authors

раненых в боевые порядки возвращаются опытные и обстрелянные бойцы [127].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы, которые включают использование аутологических биоматериалов с минимальными *ex vivo* манипуляциями в комбинации с биосовместимыми матриксами, доказали свою эффективность в восстановлении дефектов костной ткани в широком спектре применений – от ортопедии и травматологии до стоматологии. Однако, несмотря на имеющийся научно-технический задел, опубликованные результаты доклинических исследований, лишь немногие подходы внедрены в рутинную клиническую практику. Таким образом, существует расхождение между большим количеством исследований и реальным применением разработок для восстановления дефектов костей в практической медицине. Основные проблемы, которые необходимо решить: масштабируемость производства и снижение стоимости биосовместимых матриксов, стандартизация протоколов получения аутологических биоматериалов.

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» и финансовой поддержки Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Winkler T, Sass FA, Duda GN, Schmidt-Bleek K. A review of biomaterials in bone defect healing, remaining shortcomings and future opportunities for bone tissue engineering: The unsolved challenge. *Bone Joint Res.* 2018 May 5; 7 (3): 232–243. doi: 10.1302/2046-3758.73.BJR-2017-0270.R1. PMID: 29922441.
2. Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Prog Biomater.* 2019 Dec; 8 (4): 223–237. doi: 10.1007/s40204-019-00125-z. PMID: 31768895.
3. Giannoudis PV, Krettek C, Lowenberg DW, Tosounidis T, Borrelli J Jr. Fracture Healing Adjuncts-The World's Perspective on What Works. *J Orthop Trauma.* 2018 Mar; 32 Suppl 1: S43–S47. doi: 10.1097/BOT.0000000000001127. PMID: 29461403.
4. Perez JR, Kouroupis D, Li DJ, Best TM, Kaplan L, Correa D. Tissue Engineering and Cell-Based Therapies for Fractures and Bone Defects. *Front Bioeng Biotechnol.* 2018 Jul 31; 6: 105. doi: 10.3389/fbioe.2018.00105. PMID: 30109228.
5. Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? *Injury.* 2021 Jun; 52 Suppl 2: S18–S22. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.043. PMID: 33563416.
6. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma.* 2019 Apr; 33 (4): 203–213. doi: 10.1097/BOT.0000000000001420.
7. Крюков ЕВ, Брижань ЛК, Хомянец ВВ, Давыдов ДВ, Чирва ЮВ, Севастьянов ВИ и др. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани. *Гений ортопедии.* 2019; 25 (1): 49–57. Kryukov E, Brizhan' L, Khominets V, Davydov D, Chirva Yu, Sevastianov V et al. Clinical use of scaffold-technology to manage extensive bone defects. *Genij Ortopedii.* 2019; 25 (1): 49–57. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-49-57.
8. Laubach M, Hildebrand F, Suresh S, Wagels M, Kobbe P, Gilbert F et al. The Concept of Scaffold-Guided Bone Regeneration for the Treatment of Long Bone Defects: Current Clinical Application and Future Perspective. *J Funct Biomater.* 2023 Jun 27; 14 (7): 341. doi: 10.3390/jfb14070341. PMID: 37504836.
9. Корель АВ, Кузнецов СБ. Тканеинженерные стратегии для восстановления дефектов костной ткани. Современное состояние вопроса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019; 4: 228–234. Korel' AV, Kuznecov SB. Tka-neinzhenernye strategii dlya vosstanovleniya defektov kostnoj tkani. *Sovremennoe sostoyanie voprosa. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy.* 2019; 4: 228–234.
10. Булгин ДВ, Ковтун АЛ, Решетов ИВ, Радомская ЕЮ. Перспективы создания искусственных тканей и органов человека на основе метода трехмерной биопечати. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2023; 25 (2): 63–81. Bulgin DV, Kovtun AL, Reshetov IV, Radomskaya EYu. Prospects for fabrication of artificial human tissues and organs based on 3D bioprinting. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 63–81. doi: 10.15825/1995-1191-2023-2-63-81.
11. Kamal M, Gremse F, Rosenhain S, Bartella AK, Hölzle F, Kessler P, Lethaus B. Comparison of Bone Grafts From Various Donor Sites in Human Bone Specimens. *J Craniofac Surg.* 2018 Sep; 29 (6): 1661–1665. doi: 10.1097/SCS.0000000000004586. PMID: 29762319.
12. Tuli R, Tuli S, Nandi S, Wang ML, Alexander PG, Ha-leem-Smith H et al. Characterization of multipotential mesenchymal progenitor cells derived from human trabecular bone. *Stem Cells.* 2003; 21 (6): 681–693. doi: 10.1634/stemcells.21-6-681. PMID: 14595128.
13. Sagi HC, Young ML, Gerstenfeld L, Einhorn TA, Tornetta P. Qualitative and quantitative differences between bone graft obtained from the medullary canal (with a Reamer/Irrigator/Aspirator) and the iliac crest of the same patient. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Dec 5; 94

- (23): 2128–2135. doi: 10.2106/JBJS.L.00159. PMID: 23224383.
14. Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. *Bioact Mater.* 2017 Jun 7; 2 (4): 224–247. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.05.007. PMID: 29744432.
15. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011 May 31; 9: 66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66. PMID: 21627784.
16. Шаповалов ВМ, Губочкин НГ, Микитюк СИ. Формирование кровоснабжаемых костных трансплантатов и их использование для лечения ложных суставов и дефектов костей. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2013; 172 (4): 063–067. *Shapovalov VM, Gubochkin NG, Mikityuk SI.* Formation of vascularized bone grafts and their use for treatment of pseudoarthroses and bone defects. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2013; 172 (4): 063–067. (In Russ.). doi: 10.24884/0042-4625-2013-172-4-063-067.
17. Asmus A, Vogel K, Vogel A, Eichenauer F, Kim S, Eisen-schenk A. Gefäßgestieltes Beckenkammtransplantat zur Behandlung der Femurkopfnekrose [Pedicled vascularized iliac bone graft for treatment of osteonecrosis of the femoral head]. *Oper Orthop Traumatol.* 2020 Apr; 32 (2): 127–138. doi: 10.1007/s00064-020-00650-2. PMID: 32052100.
18. Quintero JJ, Childs D, Moreno R. The medial femoral condyle free flap: An excellent option for difficult cases: case series. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020 Jun 29; 8: 2050313X20933763. doi: 10.1177/2050313X20933763. PMID: 32647579.
19. Pape HC, Evans A, Kobbe P. Autologous bone graft: properties and techniques. *J Orthop Trauma.* 2010 Mar; 24 Suppl 1: S36–S40. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181cec4a1. PMID: 20182233.
20. Petrella G, Tosi D, Pantaleoni F, Adani R. Vascularized bone grafts for post-traumatic defects in the upper extremity. *Arch Plast Surg.* 2021 Jan; 48 (1): 84–90. doi: 10.5999/aps.2020.00969. PMID: 33503750.
21. Неведров АВ, Шибаев ЕЮ, Каленский ВО, Заднепровский НН, Шишкин ВБ, Шарифуллин ФА и др. Опыт применения васкуляризированных костных трансплантатов для лечения несросшихся переломов и дефектов костей конечностей. *Трансплантология.* 2019; 11 (1): 9–20. *Nevedrov AV, Shibayev EYu, Kalenskiy VO, Zadneprovskiy NN, Shishkin VB, Sharifullin FA et al.* Experience of using vascularized bone grafts to treat nonunion fractures and limb bone defects. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019; 11 (1): 9–20. doi: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-9-20.
22. Verboket R, Leiblein M, Seebach C, Nau C, Janko M, Bellen M et al. Autologous cell-based therapy for treatment of large bone defects: from bench to bedside. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018 Oct; 44 (5): 649–665. doi: 10.1007/s00068-018-0906-y. PMID: 29352347.
23. Venkataiah VS, Yahata Y, Kitagawa A, Inagaki M, Kakiuchi Y, Nakano M et al. Clinical Applications of Cell-Scaffold Constructs for Bone Regeneration Therapy. *Cells.* 2021 Oct 8; 10 (10): 2687. doi: 10.3390/cells10102687. PMID: 34685667.
24. Baron M, Drohat P, Crawford B, Hornicek FJ, Best TM, Kouroupis D. Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Immunomodulatory and Bone Regeneration Potential after Tumor Excision in Osteosarcoma Patients. *Bioengineering (Basel).* 2023 Oct 13; 10 (10): 1187. doi: 10.3390/bioengineering10101187. PMID: 37892917.
25. Mavrogenis AF, Karampikas V, Zikopoulos A, Sioutis S, Mastrokalos D, Koulalis D et al. Orthobiologics: a review. *Int Orthop.* 2023 Jul; 47 (7): 1645–1662. doi: 10.1007/s00264-023-05803-z. PMID: 37071148.
26. Бочкова ТВ, Ганцев ШХ. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных областях медицины. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2019; 14 (5): 61–67. *Bochkova TV, Gantsev ShKh.* The application of autoplasm, enriched with platelets in various fields of medicine. *Bashkortostan Medical Journal.* 2019; 14 (5): 61–67. (In Russ.).
27. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009 Nov; 37 (11): 2259–2272. doi: 10.1177/0363546509349921. PMID: 19875361.
28. Блаженко АН, Родин ИА, Понкина ОН, Муханов МЛ, Самойлова АС, Веревкин АА и др. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей. *Инновационная медицина Кубани.* 2019; (3): 32–38. *Blazhenko AN, Rodin IA, Ponkina ON, Mukhanov ML, Samoilova AS, Verevkin AA et al.* The effect of A-PRP-therapy on reparative regeneration of bone tissue with acute bone fractures of the limbs. *Innovative Medicine of Kuban.* 2019; (3): 32–38. (In Russ.). doi: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-32-38.
29. Bacevich BM, Smith RDJ, Reihl AM, Mazzocca AD, Hutchinson ID. Advances with Platelet-Rich Plasma for Bone Healing. *Biologics.* 2024 Jan 25; 18: 29–59. doi: 10.2147/BTT.S290341. PMID: 382991.
30. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar; 27 (3): 158–167. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. PMID: 19187989.
31. Chou TM, Chang HP, Wang JC. Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020 May; 36 (5): 305–310. doi: 10.1002/kjm2.12192. PMID: 32052598.
32. Shanskii YD, Sergeeva NS, Sviridova IK, Kirakozov MS, Kirsanova VA, Akhmedova SA et al. Human platelet lysate as a promising growth-stimulating additive for culturing of stem cells and other cell types. *Bull Exp Biol Med.* 2013 Nov; 156 (1): 146–151. doi: 10.1007/s10517-013-2298-7. PMID: 24319712.

33. Шанский ЯД. Лизат тромбоцитов человека как ростовая добавка для культивирования различных типов клеток: дис. ... канд. биол. наук. М., 2016; 15. *Shanskij YaD*. Lizat trombocitov cheloveka kak rostovaya dobavka dlya kul'tivirovaniya razlichnyh tipov kletok. [Dissertation]. M., 2016; 15.
34. Файн АМ, Ваза АЮ, Гнетецкий СФ, Скуратовская КИ, Бондарев ВБ, Боголюбский ЮА и др. Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 2. Использование аутологичного тромбоцитарного лизата человека. *Трансплантология*. 2022; 14 (2): 184–194. *Fayn AM, Vaza AY, Gnetetskiy SF, Skuratovskaya KI, Bondarev VB, Bogolyubskiy YuA et al*. Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics. Part 2. Use of autologous human platelet lysate. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (2): 184–194. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-2-184-194.
35. Da Fonseca L, Santos GS, Huber SC, Setti TM, Setti T, Lana JF. Human platelet lysate – A potent (and overlooked) orthobiologic. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Jul 28; 21: 101534. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101534. PMID: 34386346.
36. Everts PA, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schönberger JP, van Zundert A, Knappe JT. Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med*. 2006 Oct; 16 (5): 363–368. doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00708.x. PMID: 16999760.
37. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, Devilee RJ, van Monfort G, de Hingh IH. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13 (7): 1163–1172. doi: 10.2174/138920112800624346. PMID: 21740375.
38. Yuan T, Guo SC, Han P, Zhang CQ, Zeng BF. Applications of leukocyte- and platelet-rich plasma (L-PRP) in trauma surgery. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13 (7): 1173–1184. doi: 10.2174/138920112800624445. PMID: 21740374.
39. Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, Ikeda H, Takazawa Y, Nagao M et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci*. 2016 Sep; 21 (5): 683–689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009. PMID: 27503185.
40. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A. The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun; 13 (7): 1153–1162. doi: 10.2174/138920112800624373. PMID: 21740376.
41. Yin WJ, Xu HT, Sheng JG, An ZQ, Guo SC, Xie XT, Zhang CQ. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 17; 22: 1280–1290. doi: 10.12659/msm.898218. PMID: 27086145.
42. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar; 101 (3): e37–e44. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008. PMID: 16504849.
43. De Lima Barbosa R, Stellet Lourenço E, de Azevedo dos Santos JV, Rodrigues Santiago Rocha N, Mourão CF, Alves GG. The Effects of Platelet-Rich Fibrin in the Behavior of Mineralizing Cells Related to Bone Tissue Regeneration – A Scoping Review of *In Vitro* Evidence. *J Funct Biomater*. 2023 Oct 9; 14 (10): 503. doi: 10.3390/jfb14100503.
44. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2018 Jan; 29 (1): 48–55. doi: 10.1080/09537104.2017.1293807. PMID: 28351189.
45. Rochira A, Siculella L, Damiano F, Palermo A, Ferrante F, Carluccio MA et al. Concentrated Growth Factors (CGF) Induce Osteogenic Differentiation in Human Bone Marrow Stem Cells. *Biology (Basel)*. 2020 Oct 30; 9 (11): 370. doi: 10.3390/biology9110370. PMID: 33143015.
46. Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the Mechanical Properties of Early Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin versus PRGF/Endoret Membranes. *Int J Dent*. 2016; 2016: 1849207. doi: 10.1155/2016/1849207. PMID: 26880919.
47. Yu P, Zhai Z, Jin X, Yang X, Qi Z. Clinical Application of Platelet-Rich Fibrin in Plastic and Reconstructive Surgery: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Apr; 42 (2): 511–519. doi: 10.1007/s00266-018-1087-0. PMID: 29396591.
48. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leukocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017 Feb; 44 (2): 225–234. doi: 10.1111/jcpe.12658. PMID: 27891638.
49. Jia K, You J, Zhu Y, Li M, Chen S, Ren S et al. Platelet-rich fibrin as an autologous biomaterial for bone regeneration: mechanisms, applications, optimization. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Apr 16; 12: 1286035. doi: 10.3389/fbioe.2024.1286035. PMID: 38689760.
50. Al-Ghadban S, Artiles M, Bunnell BA. Adipose Stem Cells in Regenerative Medicine: Looking Forward. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 Jan 13; 9: 837464. doi: 10.3389/fbioe.2021.837464. PMID: 35096804.
51. Gorkun AA, Revokatova DP, Zurina IM, Nikishin DA, Bikmulina PY, Timashev PS et al. The Duo of Osteogenic and Angiogenic Differentiation in ADSC-Derived Spheroids. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Apr 9; 9: 572727. doi: 10.3389/fcell.2021.572727. PMID: 33898413.

52. Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. *Stem Cells*. 2012 May; 30 (5): 804–810. doi: 10.1002/stem.1076. PMID: 22415904.
53. Paduano F, Marrelli M, Amantea M, Rengo C, Rengo S, Goldberg M et al. Adipose Tissue as a Strategic Source of Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration: A Topical Review on the Most Promising Craniomaxillofacial Applications. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 13; 18 (10): 2140. doi: 10.3390/ijms18102140. PMID: 29027958.
54. Storti G, Scioli MG, Kim BS, Orlandi A, Cervelli V. Adipose-Derived Stem Cells in Bone Tissue Engineering: Useful Tools with New Applications. *Stem Cells Int*. 2019 Nov 6; 2019: 3673857. doi: 10.1155/2019/3673857. PMID: 31781238.
55. Labusca L. Adipose tissue in bone regeneration – stem cell source and beyond. *World J Stem Cells*. 2022 Jun 26; 14 (6): 372–392. doi: 10.4252/wjsc.v14.i6.372. PMID: 35949397.
56. Ferguson JC, Tangl S, Barnewitz D, Genzel A, Heimerl P, Hruschka V et al. A large animal model for standardized testing of bone regeneration strategies. *BMC Vet Res*. 2018 Nov 6; 14 (1): 330. doi: 10.1186/s12917-018-1648-0. PMID: 30400796.
57. Baba S, Inoue T, Hashimoto Y, Kimura D, Ueda M, Sakai K et al. Effectiveness of scaffolds with pre-seeded mesenchymal stem cells in bone regeneration – Assessment of osteogenic ability of scaffolds implanted under the periosteum of the cranial bone of rats. *Dent Mater J*. 2010 Nov; 29(6): 673–681. doi: 10.4012/dmj.2009-123. PMID: 21099156.
58. He X, Liu Y, Yuan X, Lu L. Enhanced healing of rat calvarial defects with MSCs loaded on BMP-2 releasing chitosan/alginate/hydroxyapatite scaffolds. *PLoS One*. 2014 Aug 1; 9 (8): e104061. doi: 10.1371/journal.pone.0104061. PMID: 25084008.
59. Del Rosario C, Rodríguez-Évora M, Reyes R, Delgado A, Évora C. BMP-2, PDGF-BB, and bone marrow mesenchymal cells in a macroporous β -TCP scaffold for critical-size bone defect repair in rats. *Biomed Mater*. 2015 Jul 23; 10 (4): 045008. doi: 10.1088/1748-6041/10/4/045008. PMID: 26201844.
60. Kong Y, Zhao Y, Li D, Shen H, Yan M. Dual delivery of encapsulated BM-MSCs and BMP-2 improves osteogenic differentiation and new bone formation. *J Biomed Mater Res A*. 2019 Oct; 107 (10): 2282–2295. doi: 10.1002/jbm.a.36737. PMID: 31152570.
61. Cheng G, Ma X, Li J, Cheng Y, Cao Y, Wang Z et al. Incorporating platelet-rich plasma into coaxial electrospun nanofibers for bone tissue engineering. *Int J Pharm*. 2018 Aug 25; 547 (1–2): 656–666. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.06.020. PMID: 29886100.
62. Li X, Zhang R, Tan X, Li B, Liu Y, Wang X. Synthesis and Evaluation of BMMSC-seeded BMP-6/nHAG/GMS Scaffolds for Bone Regeneration. *Int J Med Sci*. 2019 Jun 10; 16 (7): 1007–1017. doi: 10.7150/ijms.31966. PMID: 31341414.
63. Hara K, Hellem E, Yamada S, Sariibrahimoglu K, Mølstner A, Gjerdet NR et al. Efficacy of treating segmental bone defects through endochondral ossification: 3D printed designs and bone metabolic activities. *Mater Today Bio*. 2022 Mar 7; 14: 100237. doi: 10.1016/j.mt-bio.2022.100237. PMID: 35280332.
64. Ng MH, Duski S, Tan KK, Yusof MR, Low KC, Rose IM et al. Repair of segmental load-bearing bone defect by autologous mesenchymal stem cells and plasma-derived fibrin impregnated ceramic block results in early recovery of limb function. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 345910. doi: 10.1155/2014/345910. PMID: 25165699.
65. Wong CC, Yeh YY, Chen CH, Manga YB, Zheng PR, Lu CX, Chuang EY. Effectiveness of treating segmental bone defects with a synergistic co-delivery approach with platelet-rich fibrin and tricalcium phosphate. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Oct; 129: 112364. doi: 10.1016/j.msec.2021.112364. PMID: 34579883.
66. Song Y, Lin K, He S, Wang C, Zhang S, Li D et al. Nanobiphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin. *Int J Nanomedicine*. 2018 Jan 25; 13: 505–523. doi: 10.2147/IJN.S152105. PMID: 29416332.
67. Liu Z, Ge Y, Zhang L, Wang Y, Guo C, Feng K et al. The effect of induced membranes combined with enhanced bone marrow and 3D PLA-HA on repairing long bone defects *in vivo*. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020 Oct; 14 (10): 1403–1414. doi: 10.1002/term.3106. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32666697.
68. Berner A, Henkel J, Woodruff MA, Steck R, Nerlich M, Schuetz MA, Hutmacher DW. Delayed minimally invasive injection of allogenic bone marrow stromal cell sheets regenerates large bone defects in an ovine preclinical animal model. *Stem Cells Transl Med*. 2015 May; 4 (5): 503–512. doi: 10.5966/sctm.2014-0244. PMID: 25834121.
69. Kengelbach-Weigand A, Thielen C, Bäuerle T, Götzl R, Gerber T, Körner C et al. Personalized medicine for reconstruction of critical-size bone defects – a translational approach with customizable vascularized bone tissue. *NPJ Regen Med*. 2021 Aug 19; 6 (1): 49. doi: 10.1038/s41536-021-00158-8. PMID: 34413320.
70. Smith JO, Tayton ER, Khan F, Aarvold A, Cook RB, Goodship A et al. Large animal *in vivo* evaluation of a binary blend polymer scaffold for skeletal tissue-engineering strategies; translational issues. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017 Apr; 11 (4): 1065–1076. doi: 10.1002/term.2007. PMID: 25690518.
71. Black C, Kanczler JM, de Andrés MC, White LJ, Savi FM, Bas O et al. Characterisation and evaluation of the regenerative capacity of Stro-4+ enriched bone marrow mesenchymal stromal cells using bovine extracellular matrix hydrogel and a novel biocompatible melt electro-written medical-grade polycaprolactone scaffold. *Biomaterials*. 2020 Jul; 247: 119998. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119998. PMID: 32251928.

72. Henkel J, Medeiros Savi F, Berner A, Fountain S, Saifzadeh S, Steck R et al. Scaffold-guided bone regeneration in large volume tibial segmental defects. *Bone*. 2021 Dec; 153: 116163. doi: 10.1016/j.bone.2021.116163. PMID: 34461285.
73. Witek L, Tian H, Tovar N, Torroni A, Neiva R, Gil LF, Coelho PG. The effect of platelet-rich fibrin exudate addition to porous poly(lactic-co-glycolic acid) scaffold in bone healing: An *in vivo* study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020 May; 108 (4): 1304–1310. doi: 10.1002/jbm.b.34478. PMID: 31429195.
74. Bastami F, Noori-Kooshki MH, Semyari H, Tabrizi R, Abrishamchian A, Mashhadi-Abbas F et al. Multi-walled carbon nanotube/hydroxyapatite nanocomposite with leukocyte- and platelet-rich fibrin for bone regeneration in sheep model. *Oral Maxillofac Surg*. 2022 Mar; 26 (1): 63–72. doi: 10.1007/s10006-020-00933-9. PMID: 33852090.
75. Szivek JA, Gonzales DA, Wojtanowski AM, Martinez MA, Smith JL. Mesenchymal stem cell seeded, biomimetic 3D printed scaffolds induce complete bridging of femoral critical sized defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2019 Feb; 107 (2): 242–252. doi: 10.1002/jbm.b.34115. PMID: 29569331.
76. Pappa EI, Barbogianni MS, Georgiou SG, Athanasiou LV, Psalla D, Vekios D et al. The Use of Stromal Vascular Fraction in Long Bone Defect Healing in Sheep. *Animals (Basel)*. 2023 Sep 9; 13 (18): 2871. doi: 10.3390/ani13182871. PMID: 37760271.
77. Chu W, Gan Y, Zhuang Y, Wang X, Zhao J, Tang T, Dai K. Mesenchymal stem cells and porous β -tricalcium phosphate composites prepared through stem cell screen-enrich-combine(-biomaterials) circulating system for the repair of critical size bone defects in goat tibia. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Jun 13; 9 (1): 157. doi: 10.1186/s13287-018-0906-1. PMID: 29895312.
78. Probst FA, Fliefel R, Burian E, Probst M, Eddicks M, Cornelsen M et al. Bone regeneration of minipig mandibular defect by adipose derived mesenchymal stem cells seeded tri-calcium phosphate- poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds. *Sci Rep*. 2020 Feb 6; 10 (1): 2062. doi: 10.1038/s41598-020-59038-8. PMID: 32029875.
79. Wong KW, Chen YS, Lin CL. Evaluation optimum ratio of synthetic bone graft material and platelet rich fibrin mixture in a metal 3D printed implant to enhance bone regeneration. *J Orthop Surg Res*. 2024 May 16; 19 (1): 299. doi: 10.1186/s13018-024-04784-y. PMID: 38755635.
80. Hakimi M, Grassmann JP, Betsch M, Schnependahl J, Gehrman S, Hakimi AR et al. The composite of bone marrow concentrate and PRP as an alternative to autologous bone grafting. *PLoS One*. 2014 Jun 20; 9 (6): e100143. doi: 10.1371/journal.pone.0100143. PMID: 24950251.
81. Lin CC, Lin SC, Chiang CC, Chang MC, Lee OK. Reconstruction of Bone Defect Combined with Massive Loss of Periosteum Using Injectable Human Mesenchymal Stem Cells in Biocompatible Ceramic Scaffolds in a Porcine Animal Model. *Stem Cells Int*. 2019 Nov 23; 2019: 6832952. doi: 10.1155/2019/6832952. PMID: 31871469.
82. Balaguer T, Fellah BH, Boukhechba F, Traverson M, Mouska X, Ambrosetti D et al. Combination of blood and biphasic calcium phosphate microparticles for the reconstruction of large bone defects in dog: A pilot study. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Jul; 106 (7): 1842–1850. doi: 10.1002/jbm.a.36384. PMID: 29573560.
83. Lee JW, Chu SG, Kim HT, Choi KY, Oh EJ, Shim JH et al. Osteogenesis of Adipose-Derived and Bone Marrow Stem Cells with Polycaprolactone/Tricalcium Phosphate and Three-Dimensional Printing Technology in a Dog Model of Maxillary Bone Defects. *Polymers (Basel)*. 2017 Sep 15; 9 (9): 450. doi: 10.3390/polym9090450. PMID: 30965755.
84. Masaoka T, Yoshii T, Yuasa M, Yamada T, Taniyama T, Torigoe I et al. Bone Defect Regeneration by a Combination of a β -Tricalcium Phosphate Scaffold and Bone Marrow Stromal Cells in a Non-Human Primate Model. *Open Biomed Eng J*. 2016 Mar 18; 10: 2–11. doi: 10.2174/1874120701610010002. PMID: 27073583.
85. Houdebine LM. Transgenic animal models in biomedical research. *Methods Mol Biol*. 2007; 360: 163–202. doi: 10.1385/1-59745-165-7:163. PMID: 17172731.
86. Muschler GF, Raut VP, Patterson TE, Wenke JC, Hollinger JO. The design and use of animal models for translational research in bone tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 Feb; 16 (1): 123–145. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0658. PMID: 19891542.
87. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Jul; 86 (7): 1541–1558. doi: 10.2106/00004623-200407000-00029. PMID: 15252108.
88. Gabriele Sommer N, Hahn D, Okutan B, Marek R, Weinberg AM. Animal Models in Orthopedic Research: The Proper Animal Model to Answer Fundamental Questions on Bone Healing Depending on Pathology and Implant Material [Internet]. *Animal Models in Medicine and Biology*. IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.89137.
89. Taguchi T, Lopez MJ. An overview of *de novo* bone generation in animal models. *J Orthop Res*. 2021 Jan; 39 (1): 7–21. doi: 10.1002/jor.24852. PMID: 32910496.
90. Cibelli J, Emborg ME, Prockop DJ, Roberts M, Schatten G, Rao M et al. Strategies for improving animal models for regenerative medicine. *Cell Stem Cell*. 2013 Mar 7; 12 (3): 271–274. doi: 10.1016/j.stem.2013.01.004. PMID: 23472868.
91. Cardoso MN, Souza AF de, De Zoppa AL do V. Large animals as experimental models of critical size bone defects studies: a protocol for a systematic review. *Research, Society and Development*. 2023; 12 (5): p.e10912541509. doi: 10.33448/rsd-v12i5.41509.
92. Stammnitz S, Klimczak A. Mesenchymal Stem Cells, Bioactive Factors, and Scaffolds in Bone Repair: From

- Research Perspectives to Clinical Practice. *Cells*. 2021 Jul 29; 10 (8): 1925. doi: 10.3390/cells10081925. PMID: 34440694.
93. Schulze F, Lang A, Schoon J, Wassilew GI, Reichert J. Scaffold Guided Bone Regeneration for the Treatment of Large Segmental Defects in Long Bones. *Biomedicines*. 2023 Jan 24; 11 (2): 325. doi: 10.3390/biomedicines11020325. PMID: 36830862.
 94. Lendeckel S, Jödicke A, Christophis P, Heidinger K, Wolff J, Fraser JK et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004 Dec; 32 (6): 370–373. doi: 10.1016/j.jcms.2004.06.002. PMID: 15555520.
 95. Thesleff T, Lehtimäki K, Niskakangas T, Mannerström B, Miettinen S, Suuronen R, Öhman J. Cranioplasty with adipose-derived stem cells and biomaterial: a novel method for cranial reconstruction. *Neurosurgery*. 2011 Jun; 68 (6): 1535–1540. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820ee24e. PMID: 21336223.
 96. Morrison DA, Kop AM, Nilasaroya A, Sturm M, Shaw K, Honeybul S. Cranial reconstruction using allogeneic mesenchymal stromal cells: A phase 1 first-in-human trial. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Feb; 12 (2): 341–348. doi: 10.1002/term.2459. PMID: 28488350.
 97. Artzi Z, Weinreb M, Carmeli G, Lev-Dor R, Dard M, Nemcovsky CE. Histomorphometric assessment of bone formation in sinus augmentation utilizing a combination of autogenous and hydroxyapatite/biphasic tricalcium phosphate graft materials: at 6 and 9 months in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Jul; 19 (7): 686–692. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01539.x. PMID: 18492077.
 98. Mesimäki K, Lindroos B, Törnwall J, Mauno J, Lindqvist C, Kontio R et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar; 38 (3): 201–209. doi: 10.1016/j.ijom.2009.01.001. PMID: 19168327.
 99. Bulgin D, Hodzic E. Autologous bone marrow-derived mononuclear cells combined with β -TCP for maxillary bone augmentation in implantation procedures. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov; 23 (6): 1728–1732. doi: 10.1097/SCS.0b013e31826cf177. PMID: 23147336.
 100. Solakoglu Ö, Götz W, Kiessling MC, Alt C, Schmitz C, Alt EU. Improved guided bone regeneration by combined application of unmodified, fresh autologous adipose derived regenerative cells and plasma rich in growth factors: A first-in-human case report and literature review. *World J Stem Cells*. 2019 Feb 26; 11 (2): 124–146. doi: 10.4252/wjsc.v11.i2.124. PMID: 30842809.
 101. Kizu Y, Ishii R, Matsumoto N, Saito I. Retrospective study on the effect of adipose stem cell transplantation on jaw bone regeneration. *Int J Implant Dent*. 2024 Feb 5; 10 (1): 3. doi: 10.1186/s40729-024-00523-4. PMID: 38315258.
 102. Sándor GK. Tissue engineering of bone: Clinical observations with adipose-derived stem cells, resorbable scaffolds, and growth factors. *Ann Maxillofac Surg*. 2012 Jan; 2 (1): 8–11. doi: 10.4103/2231-0746.95308. PMID: 23483030.
 103. Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, Rojewski M, Gjengedal H, Yassin MA et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Aug 9; 9 (1): 213. doi: 10.1186/s13287-018-0951-9. PMID: 30092840.
 104. Paolantonio M, Di Tullio M, Giraudo M, Romano L, Secondi L, Paolantonio G et al. Periodontal regeneration by leukocyte and platelet-rich fibrin with autogenous bone graft versus enamel matrix derivative with autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects: A randomized non-inferiority trial. *J Periodontol*. 2020 Dec; 91 (12): 1595–1608. doi: 10.1002/JPER.19-0533. PMID: 32294244.
 105. Bodhare GH, Kolte AP, Kolte RA, Shirke PY. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects-A randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2019 Jun; 90 (6): 584–594. doi: 10.1002/JPER.18-0416. PMID: 30488952.
 106. Bulgin D, Irha E, Hodzic E, Nemec B. Autologous bone marrow derived mononuclear cells combined with β -tricalcium phosphate and absorbable atelocollagen for a treatment of aneurysmal bone cyst of the humerus in child. *J Biomater Appl*. 2013 Sep; 28 (3): 343–353. doi: 10.1177/0885328212451047. PMID: 22693044.
 107. Šponer P, Filip S, Kučera T, Brtková J, Urban K, Paříčka V et al. Utilizing Autologous Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and β -Tricalcium Phosphate Scaffold in Human Bone Defects: A Prospective, Controlled Feasibility Trial. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 2076061. doi: 10.1155/2016/2076061. PMID: 27144159.
 108. Laubach M, Suresh S, Herath B, Wille ML, Delbrück H, Alabdulrahman H et al. Clinical translation of a patient-specific scaffold-guided bone regeneration concept in four cases with large long bone defects. *J Orthop Translat*. 2022 Jun 16; 34: 73–84. doi: 10.1016/j.jot.2022.04.004. PMID: 35782964.
 109. Findeisen S, Gräfe N, Schwilk M, Ferbert T, Helbig L, Haubruck P et al. Use of Autologous Bone Graft with Bioactive Glass as a Bone Substitute in the Treatment of Large-Sized Bone Defects of the Femur and Tibia. *J Pers Med*. 2023 Nov 24; 13 (12): 1644. doi: 10.3390/jpm13121644. PMID: 38138871.
 110. Chu W, Wang X, Gan Y, Zhuang Y, Shi D, Liu F et al. Screen-enrich-combine circulating system to prepare MSC/ β -TCP for bone repair in fractures with depressed tibial plateau. *Regen Med*. 2019 Jun; 14 (6): 555–569. doi: 10.2217/rme-2018-0047. PMID: 31115268.
 111. Aoki K, Ideta H, Komatsu Y, Tanaka A, Kito M, Okamoto M et al. Bone-Regeneration Therapy Using Biodegradable Scaffolds: Calcium Phosphate Bioceramics and Biodegradable Polymers. *Bioengineering (Basel)*. 2024 Feb 13; 11 (2): 180. doi: 10.3390/bioengineering11020180. PMID: 38391666.

112. Stanciugelu SI, Patrascu JM Jr, Florescu S, Marian C. Sticky Bone as a New Type of Autologous Bone Grafting in Schatzker Type II Tibial Plateau Fracture Case Report. *Life (Basel)*. 2024 Aug 21; 14 (8): 1042. doi: 10.3390/life14081042. PMID: 39202784.
113. Jäger M, Herten M, Fochtmann U, Fischer J, Hernigou P, Zilkens C et al. Bridging the gap: bone marrow aspiration concentrate reduces autologous bone grafting in osseous defects. *J Orthop Res*. 2011 Feb; 29 (2): 173–180. doi: 10.1002/jor.21230. PMID: 20740672.
114. Zhuang Y, Gan Y, Shi D, Zhao J, Tang T, Dai K. A novel cytotherapy device for rapid screening, enriching and combining mesenchymal stem cells into a biomaterial for promoting bone regeneration. *Sci Rep*. 2017 Nov 13; 7 (1): 15463. doi: 10.1038/s41598-017-15451-0.
115. Полушин ЮС. Взрывные поражения (лекция). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19 (6): 6–17. Polushin YuS. Blast Injuries (Lecture). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022; 19 (6): 6–17. (In Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-6-17.
116. Perez KG, Eskridge SL, Clouser MC, McCabe CT, Galarneau MR. A Focus on Non-Amputation Combat Extremity Injury: 2001–2018. *Mil Med*. 2022 May 3; 187 (5–6): e638–e643. doi: 10.1093/milmed/usab143. PMID: 33939807.
117. Ramasamy A, Hill AM, Masouros S, Gibb I, Bull AM, Clasper JC. Blast-related fracture patterns: a forensic biomechanical approach. *J R Soc Interface*. 2011 May 6; 8 (58): 689–698. doi: 10.1098/rsif.2010.0476. PMID: 21123255.
118. Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Blyth DM, Petfield JL et al. Combat-Related Extremity Wounds: Injury Factors Predicting Early Onset Infections. *Mil Med*. 2019 Mar 1; 184 (Suppl 1): 83–91. doi: 10.1093/milmed/usy336. PMID: 30901441.
119. Хоминец ВВ, Щукин АВ, Михайлов СВ, Фоос ИВ. Особенности лечения раненых с огнестрельными переломами длинных костей конечностей методом последовательного внутреннего остеосинтеза. *Политравма*. 2017; 3: 12–22. Khominets VV, Shchukin AV, Mikhailov SV, Foos IV. Features of consecutive osteosynthesis in treatment of patients with gunshot fractures of long bones of the extremities. *Polytrauma*. 2017; 3: 12–22.
120. Селиверстов ПА, Шапкин ЮГ. Применение тактики контроля повреждений при боевых травмах конечностей на передовых этапах медицинской эвакуации в условиях современных войн (обзор литературы). *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2023; (1): 42–52. Seliverstov PA, Shapkin YuG. Application of damage control tactics in combat injuries of limbs at the advanced stages of medical evacuation in modern war settings (literature review). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2023; (1): 42–52. (In Russ.). doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-42-52.
121. Gubin AV, Borzunov DY, Marchenkova LO, Malkova TA, Smirnova IL. Contribution of G.A. Ilizarov to bone reconstruction: historical achievements and state of the art. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2016 Nov; 11 (3): 145–152. doi: 10.1007/s11751-016-0261-7. PMID: 27432154.
122. Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, Muller GP. Reconstruction des os longs par membrane induite et autogrefe spongieuse [Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2000 Jun; 45 (3): 346–353. French. PMID: 10929461.
123. Masquelet AC. Induced Membrane Technique: Pearls and Pitfalls. *J Orthop Trauma*. 2017 Oct; 31 Suppl 5: S36–S38. doi: 10.1097/BOT.0000000000000979. PMID: 28938390.
124. Mathieu L, Bilichtin E, Durand M, de l'Escalopier N, Murison JC, Collombet JM, Rigal S. Masquelet technique for open tibia fractures in a military setting. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Oct; 46 (5): 1099–1105. doi: 10.1007/s00068-019-01217-y. PMID: 31451864.
125. Mathieu L, Mourtiolon R, Durand M, de Rousiers A, de l'Escalopier N, Collombet JM. Masquelet technique in military practice: specificities and future directions for combat-related bone defect reconstruction. *Mil Med Res*. 2022 Sep 2; 9 (1): 48. doi: 10.1186/s40779-022-00411-1. PMID: 36050805.
126. Grün W, Hansen EJJ, Andreassen GS, Clarke-Jensen J, Madsen JE. Functional outcomes and health-related quality of life after reconstruction of segmental bone loss in femur and tibia using the induced membrane technique. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Aug; 143 (8): 4587–4596. doi: 10.1007/s00402-022-04714-9. PMID: 36460763.
127. Хоминец ВВ, Щукин АВ, Ткаченко МВ, Иванов ВС, Голдобин АН. Опыт лечения военнослужащего с огнестрельным переломо-вывихом проксимального отдела плечевой кости. *Политравма*. 2022; 3: 55–61. Khominets VV, Shchukin AV, Tkachenko MV, Ivanov VS, Goldobin AN. The experience with treatment of a serviceman with gunshot fracture dislocation of the proximal humerus. *Polytrauma*. 2022; 3: 55–61. doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-55-61.

Статья поступила в редакцию 9.07.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.07.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-127-138

ОСОБЕННОСТИ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ С БИОДЕГРАДИРУЕМОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ: РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ – ОТ КРЫС ДО ПРИМАТОВ (ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ)

Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, А.В. Миронов, А.Р. Шабает, Е.С. Сардин,
В.Г. Матвеева, Е.О. Кривкина, М.Ю. Ханова, Е.А. Торгунакова, Л.С. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

На рынке изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии до сих пор не существует эффективного сосудистого протеза диаметром менее 4 мм. Альтернативой сосудистого аналога артерий может стать тканеинженерный функционально активный сосудистый протез, обладающий пролонгированной резорбцией и способностью к регенерации, что позволило бы исключить повторные операции по замене несостоятельных сосудистых протезов. Полнота определения рисков несостоятельности биodeградируемых протезов сосудов малого диаметра, подвергаемых преclinical испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных испытаний. В данной проблемной статье представлены итоги полного цикла преclinical испытаний разработанного в НИИ КПССЗ сосудистого протеза малого диаметра и сделаны выводы об эффективности и целесообразности использования различных животных моделей при тестировании протезов сосудов малого диаметра с биodeградируемой составляющей.

Ключевые слова: тканевая инженерия, протез сосуда малого диаметра, преclinical испытания.

PRECLINICAL EVALUATION OF TISSUE-ENGINEERED VASCULAR GRAFTS WITH BIODEGRADABLE COMPONENTS: ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF ANIMAL MODELS FROM RATS TO PRIMATES

L.V. Antonova, E.A. Senokosova, A.V. Mironov, A.R. Shabaev, E.S. Sardin, V.G. Matveeva,
E.O. Krivkina, M.Yu. Khanova, E.A. Torgunakova, L.S. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo,
Russian Federation

Currently, there are no highly effective small-diameter (≤ 4 mm) grafts on the market for cardiovascular surgery. Tissue-engineered, functionally active vascular grafts with prolonged resorption and regeneration capacity have the potential to serve as alternatives to traditional arterial grafts. These bioengineered grafts could eliminate the need for repeated surgical interventions to replace failed grafts. The accuracy of assessing the risks of failure in biodegradable small-diameter vascular grafts (SDVGs) during preclinical trials is highly dependent on the choice of animal model. This article presents the results of comprehensive preclinical trials conducted on an SDVG developed at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Based on these findings, the study evaluates the effectiveness and feasibility of different animal models for testing biodegradable SDVGs.

Keywords: tissue engineering, small-diameter vascular graft, preclinical trials.

Для корреспонденции: Антонова Лариса Валерьевна. Адрес: 650002, Кемерово, б-р Акад. Л.С. Барбараша, 6.
Тел. (999) 648-50-41. E-mail: antonova.la@mail.ru

Corresponding author: Larisa Antonova. Address: 6, Bul'var im. Akademika L.S. Barbarasha, Kemerovo, 650002, Russian Federation.
Phone: (999) 648-50-41. E-mail: antonova.la@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время область применения искусственных заменителей отдельных участков органов и систем человеческого организма имеет тренд к серьезному росту с ежегодным увеличением объема рынка медицинских изделий. Однако использование синтетических материалов сопряжено с рядом осложнений, над устранением которых трудится вся мировая научная и медицинская общественность [1].

Несмотря на насыщенность рынка изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии, до сих пор не существует эффективного сосудистого протеза диаметром менее 4 мм [2]. При этом количество проводимых хирургических вмешательств на артериях малого калибра только в Российской Федерации обуславливает ежегодную потребность в сосудистых протезах малого диаметра порядка 80 тысяч штук [3].

Альтернативой сосудистого аналога артерий может стать тканеинженерный функционально активный сосудистый протез, обладающий пролонгированной резорбцией и способностью к регенерации, что позволило бы исключить повторные операции по замене несостоятельных сосудистых протезов. Актуальность вхождения тканевой инженерии в нишу создания медицинских изделий давно и незыблемо неоспорима хотя бы потому, что тканеинженерные подходы призваны и могут максимально приблизить биосовместимые свойства создаваемых конструкций к уровню биосовместимости нативных тканей [4, 5].

Так, существует два популярных подхода к изготовлению тканеинженерных сосудистых протезов [6]. Первый подход – это создание клеточнозаселенного протеза в пробирке в условиях имитации кровотока и с использованием в идеале собственных клеток и белков пациента [7–9]. Второй подход – выращивание протеза непосредственно в организме на основе функционально активного высокопористого каркаса, способного задавать привлекаемым сосудистым клеткам вектор развития в сторону формирования полноценной новообразованной сосудистой ткани [10–12]. При этом каркас протеза в идеале должен полностью рассасываться со временем [13, 14].

Для придания протезам функциональной активности и с целью достижения полноценного ремоделирования используются различные биологически активные компоненты, но предпочтение все же за белками с высокой проангиогенной активностью [1, 15]. При этом очень важно понимать синергизм взаимодействия биологически активных компонентов, которые вводятся в состав протеза.

Сосудистые протезы малого диаметра классифицируются как медицинские изделия с высокой степенью риска, относясь к третьему классу [16]. Поэтому к данному виду изделий предъявляются самые высокие требования как в части биосовмес-

тимости, так и в плане долгосрочной эффективности. После получения на этапе *in vitro* доказательств соответствия разработанного изделия требуемому уровню биосовместимости и безопасности исследователи переходят к преclinical испытаниям прототипов изделия на животной модели. Именно результаты преclinical испытаний являются основополагающими, так как позволяют в условиях целостного организма оценить биосовместимость и эффективность разработанной конструкции. Полнота определения рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, подвергаемых преclinical испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных испытаний.

В НИИ КПССЗ был разработан сосудистый протез малого диаметра, изготовленный из биодеградируемых полимеров с длительным сроком резорбции, содержащий в своем составе проангиогенные факторы: VEGF, bFGF и SDGF-1a, послойно инкорпорированные в стенку протеза в процессе электроспиннинга. VEGF активирует и поддерживает миграцию, пролиферацию, выживание и дифференцировку эндотелиальных клеток, увеличивает продукцию оксида азота и усиливает сосудистую проницаемость [17]. bFGF в свою очередь стимулирует миграцию, пролиферацию и выживание эндотелиальных и гладкомышечных клеток, обеспечивает созревание кровеносных сосудов [18]. SDF-1a является хемоаттрактантом для эндотелиальных клеток, стимулирует формирование длинных и разветвленных капиллярных сетей, а также усиливает миграцию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, которые способны дифференцироваться в гладкомышечном направлении внутри сосудистой стенки [19, 20]. После полномасштабного тестирования данных протезов на этапе *in vitro* и получения доказательства их биосовместимости, функциональной эффективности и приемлемости физико-механических и структурных характеристик мы перешли к этапу преclinical испытаний на лабораторных животных. Именно результаты преclinical испытаний являются основополагающими, так как позволяют в условиях целостного организма проверить биосовместимость и эффективность разработанной конструкции.

И далее на разных животных моделях были получены крайне противоречивые результаты, которые привели к необходимости пересмотра не только технологии изготовления протезов, но и выбора животной модели для проведения итоговых преclinical испытаний.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДЕЛИ КРЫСЫ В ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ПРОТЕЗОВ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Самой популярной и доступной животной моделью во всем мире для проведения преclinical испытаний является модель крысы, а имплантация протезов сосудов диаметром 2 мм и менее проводится в брюшную часть аорты крыс. Это превалирующий вид имплантаций при тестировании протезов сосудов малого диаметра [21–23].

Разработанные сосудистые протезы на основе поликапролактона и полигидроксibuтирата/валерата с инкорпорированными в состав протезов проангиогенными факторами были имплантированы в брюшную часть аорты крыс на 12 месяцев. Диаметр протезов составил 1,5–2 мм. Проходимость данных протезов спустя 12 месяцев имплантации близилась к 100% даже при отсутствии послеоперационной антитромбоцитарной терапии (рис. 1) [24–26].

Заселение клетками пористой стенки биодеградируемого протеза после его имплантации в сосудистое русло происходило благодаря естественным процессам ремоделирования имплантата с формированием трехслойной новообразованной сосудистой ткани, схожей со строением стенки нативного сосуда [25, 26]. В стенке ряда протезов контрольной группы, не содержащих проангиогенные факторы, выявлено умеренное хроническое гранулематозное воспаление. Известная склонность крыс к быстрой

эндотелизации и невозможность вшить протез длиной более 1 см в основную массу обеспечивает благоприятный исход долгосрочных имплантаций вне зависимости от использованного материала для создания протезов [27]. Поэтому результаты преclinical испытаний на модели крысы вряд ли можно считать основополагающими как в плане выявления всех рисков несостоятельности разработанного медицинского изделия, так и в плане прогнозирования эффективности данного медицинского изделия у людей.

Тем не менее крысиная модель оказалась весьма показательной в плане оценки рисков кальцификации сосудистых протезов (рис. 2) [24].

Через выраженность сформировавшейся кальцификации косвенно можно судить о сохранности функциональной составляющей сосудистых протезов. На примере сравнительного анализа полученной кальцификации разработанных нами протезов мы получили косвенное доказательство того, что именно присутствие комплекса проангиогенных факторов в составе протезов позволило синхронизировать тканеобразование, предотвратить клеточный апоптоз и как следствие значительно уменьшить выраженность кальцификации стенок протезов, что в свою очередь вносит серьезную лепту в долгосрочную эффективность протезов в случае сохранения их проходимости (рис. 2). Также выявлено, что присутствие проангиогенных факторов в составе биодеградируемых сосудистых протезов и их высвобождение опосредованно снижали частоту развития гранулематозного воспа-

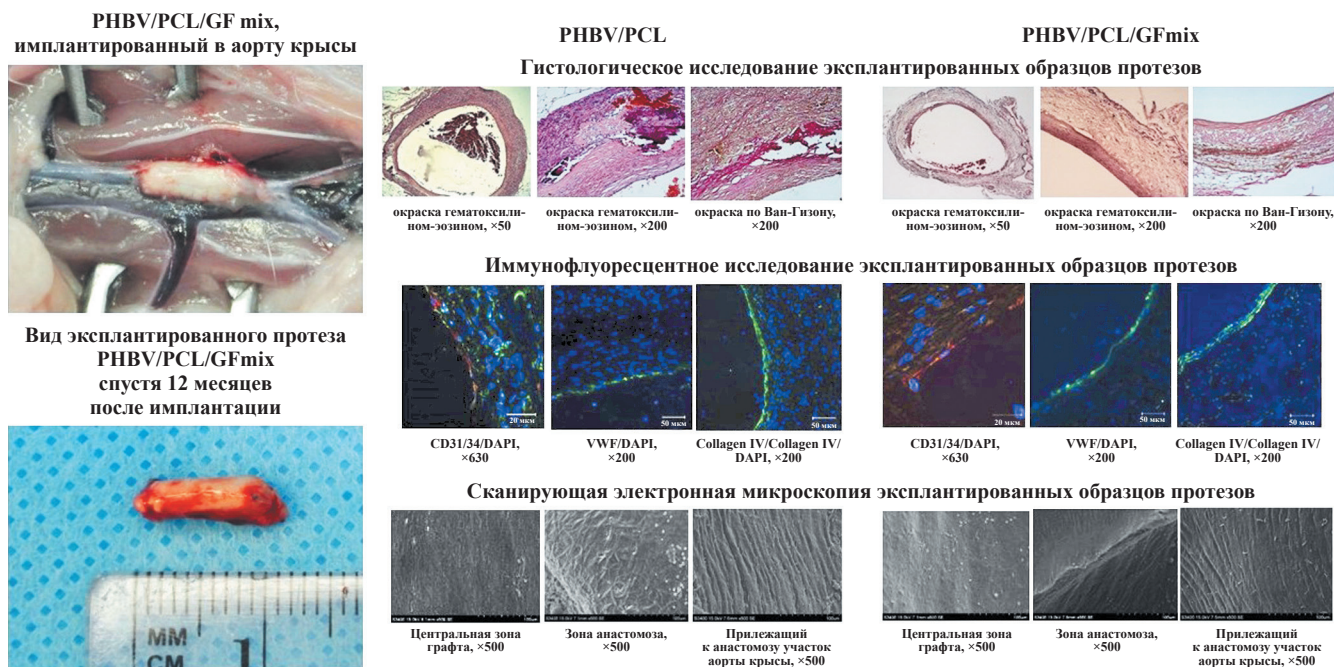


Рис. 1. Результаты морфологического исследования сосудистых протезов PHBV/PCL с комплексом проангиогенных факторов (GFmix) и без таковых, имплантированных в аорту крыс на 12 месяцев [26]

Fig. 1. Results of morphological study of PHBV/PCL vascular grafts with and without a proangiogenic factor complex (GFmix) implanted in rat aorta for 12 months [26]

ления и кальцификации протезов [24]. На модели крысы параллельно были получены новые знания о том, что при отсутствии кровотока в тромбированных биodeградируемых сосудистых протезах не возникает кальцификации стенки, что косвенно доказывает факт причастности крови, как агрессивной биологической среды, и пульсирующего потока к запуску механизмов кальцификации стенки сосудистых протезов в случае их проходимости [24]. Данные обнадеживающие результаты сподвигли на проведение преклинических испытаний сосудистых протезов на модели крупных лабораторных животных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДЕЛИ ОВЦЫ В ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ПРОТЕЗОВ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

В качестве модели крупного лабораторного животного для тестирования биodeградируемых протезов сосудов малого диаметра выбраны овцы. Известно, что овцы считаются оптимальной животной моделью для оценки роста, проходимости, эндотелизации, тромборезистентности и постимплантационной визуализации сосудистых протезов. То, что овцы быстро достигают своих максимальных размеров и далее не растут, делает их удобной моделью для долговременной имплантации протезов. Длинная шея и легкий доступ к сонной артерии позволяют имплантировать длинные протезы. Овцы пригодны для «моделирования наихудшего случая» вследствие повышенной склонности их крови к тромбообразованию, а сосудов – к кальцификации [28–30]. Данные особенности позволяют провести максимально строгое тестирование сосудистых протезов на предмет их дегенерации *in vivo*.

В итоге на двух животных моделях (крысы и овцы) были получены настолько разные и неожиданные результаты, что в дальнейшем пришлось значительно менять технологию изготовления протеза и серьезно изучать гемостазиологический профиль овец, сравнивая его с профилем пациентов с сердеч-

но-сосудистой патологией, чтобы скорректировать пред-, интра- и послеоперационную антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

В пилотных исследованиях на овцах в раннем послеоперационном периоде в большом проценте случаев был получен тромбоз биodeградируемых сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix диаметром 4 мм, имплантированных в сонную артерию. Запуск тромбообразования был спровоцирован пористостью внутренней поверхности протеза, что подтверждено ультразвуковым и ангиографическим исследованием проходимости сосудистых протезов сразу после запуска кровотока: был четко детектирован момент формирования тромба протезов за счет быстрого имbibирования форменными элементами крови стенок протезов на всем протяжении, утолщения стенок и быстрого сужения просвета протеза по всей длине (рис. 3).

Данный факт привел к необходимости повышения тромборезистентности протезов, что было реализовано через создание на поверхности протезов PHBV/PCL/GFmix гидрогелевого атромбогенного лекарственного покрытия, позволяющего в течение 20 дней после имплантации защищать поверхность протезов от тромбообразования [31].

Дополнительно был изучен вопрос, за счет каких аспектов гемостаза овец реализуется столь масштабная склонность к тромбообразованию [32]. Выявлено, что тромбоциты овец имели повышенный ответ на индукцию АДФ, но практически не отвечали на индукцию адреналином. Коагуляционный гемостаз овец характеризовался повышенной активностью протромбинового комплекса, укорочением тромбинового времени при сопоставимых значениях АЧТВ и фибриногена. При этом у овец обнаружено выраженное снижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем по сравнению с пациентами с ИБС. При оценке динамики образования сгустка у животных фаза инициации происходила быстрее, а плотность сгустка превышала таковую

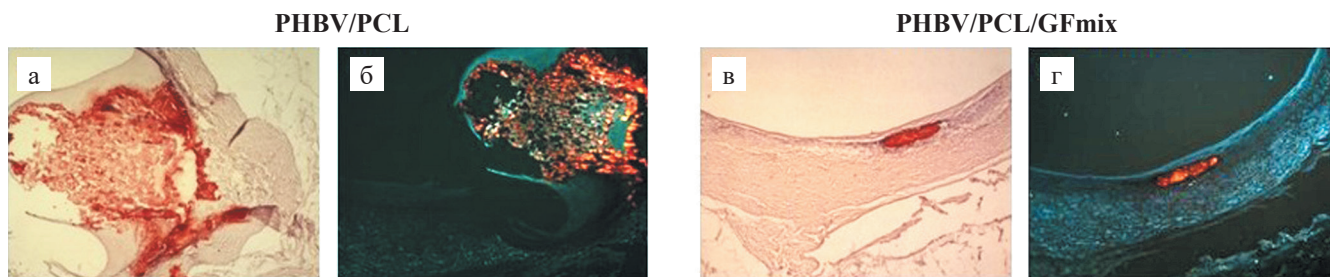


Рис. 2. Световая (а, в) и флуоресцентная (б, г) микроскопия срезов эксплантированных сосудистых протезов PHBV/PCL и PHBV/PCL/GFmix: окраска ализариновым красным С (ярко-красный цвет кристаллов Са) и Dapi (синий цвет ядер клеток), $\times 100$

Fig. 2. Light (a, v) and fluorescence (б, г) microscopy of slices of PHBV/PCL and PHBV/PCL/GFmix vascular grafts retrieved: staining with alizarin red S (bright red color of Ca crystals) and Dapi (blue color of cell nuclei), $100\times$

у пациентов [32]. Данные находки позволили нам скорректировать пред-, интра- и послеоперационную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, которая включила в себя: перед операцией – однократный прием нагрузочной дозы клопидогрела накануне операции; в процессе имплантации протезов – внутривенное введение нефракционированного гепарина перед пережатием сонной артерии и наложением анастомозов, а также после запуска кровотока; в течение 30 дней после имплантации протезов (при условии проходимости протезов) – подкожное введение низкомолекулярного гепарина в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя, клопидогрел в стандартной дозировке *per os* в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Тем не менее формирование дополнительного атромбогенного лекарственного покрытия протезов и скорректированная терапия позволили увеличить проходимость сосудистых протезов с 0 до 50% спустя 18 месяцев имплантации протезов в сонные артерии овец [33]. Полученный процент проходимости сложно назвать убедительным для клиницистов. Тромбоз протезов в половине случаев не позволяет констатировать их потенциальную пригодность для клинического использования, несмотря на то что и само оперативное

вмешательство на сосудах у овец может провоцировать запуск тромбообразования, что было доказано ранее на примере аутоартериальной имплантации сонной артерии овцы [34]. Поэтому с учетом высокой склонности овец к тромбообразованию стало интересно выяснить, каковы будут результаты проходимости после имплантации в сонные артерии овец синтетических протезов, широко используемых в сосудистой хирургии в настоящее время.

Для этого 6 животным в сонные артерии были имплантированы синтетические протезы Gore-Tex® диаметром 4 мм, которые достаточно успешно используются в клинике. Все протезы Gore-Tex® подверглись тромбообразованию через сутки после имплантации. Однако для оценки реакции окружающих тканей и формирования кальцификатов было решено эксплантировать тромбированные протезы через 6 месяцев. Выявлено, что спустя 6 месяцев имплантации стенка тромбированных сосудистых протезов Gore-Tex® подверглась массивной кальцификации, несмотря на отсутствие кровотока, что предположительно можно объяснить недостаточной биосовместимостью материала, провоцирующего патологическую реакцию окружающих тканей, в том числе через апоптоз и гибель клеток моноцитарно-макрофагального и



Рис. 3. Пилотные преклинические испытания сосудистых протезов PHBV/PCL/GFmix на модели овцы

Fig. 3. Pilot preclinical trials of PHBV/PCL/GFmix vascular grafts in a sheep model

фибробластического ряда, способных проникать к стенке протеза со стороны адвентиции в процессе его ремоделирования [33, 35]. Несмотря на известную агрессивность овечьей модели в плане кальцификации, в разработанных нами протезах PHBV/PCL/GFmix с лекарственным покрытием кальцификация практически не развивалась. Небольшой кальцификат выявлен в стенке лишь одного эксплантированного проходимого графта спустя 1,5 года после имплантации. Состав кальциевого депозита соответствовал составу зрелых кальцификатов в биологических тканях [33, 35].

Вторая неожиданная находка заключалась в крайне быстрой резорбции полимерного каркаса сосудистого протеза с формированием аневризм в стенках всех проходимых протезов. Начало формирования аневризм зафиксировано спустя 1,5 месяца имплантации. Апогей аневризмообразования пришелся на период 6 месяцев, когда диаметр сосудистых протезов увеличился с 4,0 мм до 2,2 см и сохранялся таковым вплоть до окончания срока имплантации, общая продолжительность которой составила 18 месяцев [33, 35]. При морфологическом исследовании эксплантированных образцов протезов подтверждена полная эндотелизация их внутренней поверхности, формирование новообразованной сосудистой ткани

на месте резорбированных трубчатых каркасов (неинтима, адвентиция) и минимальная кальцификация стенок. Однако выявлено отсутствие эластических волокон и истинных гладкомышечных клеток в составе ремоделированных стенок протезов (рис. 4) [33, 35].

Следует отметить, что основные публикации по тестированию на модели овцы биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра стали появляться с 2020 года. Авторы публикаций также стали представлять результаты, свидетельствовавшие о раннем аневризмообразовании в стенках сосудистых протезов, изготовленных из таких биodeградируемых полимеров, как поликапролактон, полилактид, термопластичный полиуретан [36, 37]. Однако ряд авторов представили весьма впечатляющие результаты по имплантации в коронарные артерии овец биodeградируемых сосудистых протезов диаметром 4 мм, содержащих нитиноловый микрокаркас, что позволило избежать проблемы аневризмообразования [38].

Таким образом, модель овцы выявила дополнительный риск несостоятельности протезов в виде раннего формирования аневризм за счет гораздо более быстрой резорбции биodeградируемых каркасов протезов, значимо отличавшейся от скорости их резорбции на модели крысы. А отсутствие эластина и

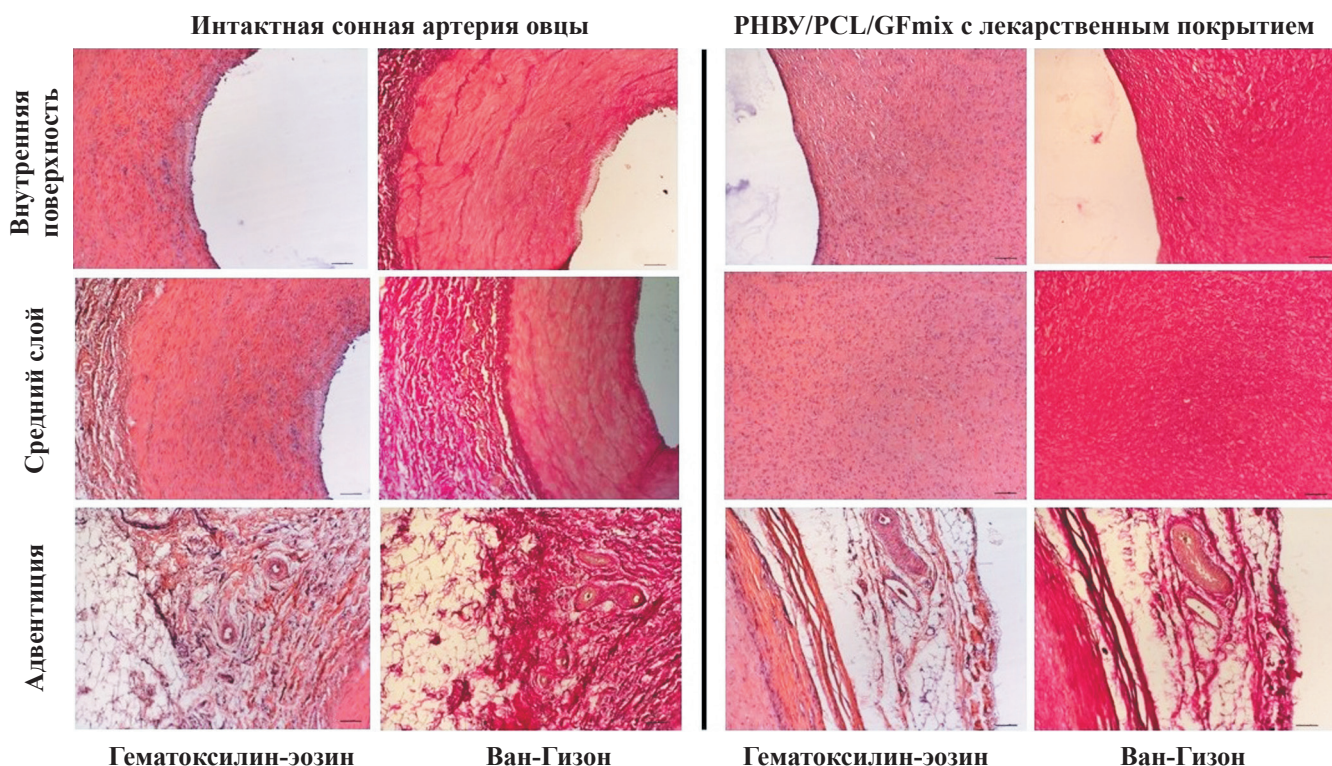


Рис. 4. Сравнительная гистологическая картина сонной артерии овцы и сосудистого протеза PHBV/PCL/GFmix с лекарственным покрытием спустя 18 месяцев после имплантации в сонную артерию овцы. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 4. Comparative histological picture of sheep carotid artery and drug-eluting PHBV/PCL/GFmix vascular graft at 18 months of implantation into a sheep carotid artery. Scale bar 100 μ m

истинных гладкомышечных клеток в совокупности со скорой биорезорбцией полимерного каркаса привело к необходимости менять технологию изготовления сосудистого протеза с целью формирования антианевризматической защиты.

При поиске способов предотвращения аневризматического расширения стенок биodeградируемого сосудистого протеза нами было опробовано три подхода.

1. Усиление внешнего контура протеза полимерной спиралью, выполненной методом экструзии.
2. Создание на внешней поверхности протеза методом электроспиннинга усиливающего слоя из полимера – синтетического эластомера с низкой скоростью биорезорбции.
3. Введение синтетического эластомера с низкой скоростью биорезорбции в состав трубчатого биodeградируемого каркаса в процессе изготовления сосудистого протеза методом электроспиннинга.

Первый подход привел к значительному утяжелению конструкции и ухудшению хирургических свойств протеза в виде затруднения во время наложения анастомозов. При втором подходе не удалось достичь интимного соединения основного биodeградируемого каркаса протеза с внешним слоем из синтетического полимера, что приводило к расслоению протеза как до, так и в процессе имплантации. Данный момент провоцировал тромбирование протезов. Поэтому третьим решением явилось введение синтетического эластомера в состав основного полимерного каркаса в процессе изготовления сосудистого протеза методом электроспиннинга. Такой подход позволил получить цельный полимерный каркас с сохранением концепции функциональной активности за счет высвобождения инкорпорированных проангиогенных факторов и способности к полноценному ремоделированию за счет пористости полимерного каркаса и сохранения способности к его частичной биodeградации.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДЕЛИ ПРИМАТА В ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ПРОТЕЗОВ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Для завершающих преclinical испытаний была выбрана модель приматов – модель, максимально приближенная к человеку, и следовательно, способная явиться истиной в последней инстанции в плане выявления окончательных рисков несостоятельности сосудистого протеза с биodeградируемой составляющей. Выбор пал на павианов, как на самых крупных приматов, которых готовы предоставить для эксперимента российские питомники. Ожидалось, что схожесть обмена веществ, питания, строения организма, функциональной активности свертывающей системы крови примата с человеком позволит избежать неоправданных рисков, связанных

с индивидуальной особенностью животной модели, с которой мы столкнулись на модели овцы. Была изучена доступная литература по анатомии и строению сосудистой системы павианов [39, 40]. В итоге для имплантации протезов использована бедренная артерия, которая наиболее удобна для имплантации протезов сосудов диаметром менее 4 мм без угрозы сопровождения рисков глобальной ишемии конечности в случае тромбоза просвета протеза. Следует оговориться, что у взрослых самцов павианов возрастом от 9 до 17 лет и весом от 18 до 38 кг найти бедренные артерии диаметром более 3,2 мм невозможно. Поэтому павианы были отобраны загодя, методом УЗИ определен диаметр бедренных артерий каждого. Сосудистые протезы готовились индивидуально под каждого павиана, чтобы в процессе имплантации не столкнуться с несоответствием диаметров протеза и артерии, что могло спровоцировать тромбоз протеза.

Протезы сосудов диаметром 3,0–3,5 мм и длиной 3,0–4,5 см были имплантированы в бедренные артерии взрослых самцов павианов ($n = 6$) сроком на 6 месяцев (рис. 5).

Схема сопровождающей пред-, интра- и послеоперационной антитромбоцитарной терапии была аналогична схеме, примененной на овцах.

Расслаивания стенки протезов не наблюдалось как под воздействием хирургических манипуляций во время имплантации, так и по истечении 6 месяцев после имплантации. По результатам УЗИ итоговая проходимость протезов сосудов спустя 6 месяцев после имплантации составила 83,3%. Ранний тромбоз одного протеза случился у одного павиана с сопутствующей патологией (избыточная масса тела, в 2 раза превысившая возрастную норму; дыхательная недостаточность, аритмия).

При гистологическом и иммунофлуоресцентном исследовании эксплантированных образцов протезов выявлена полноценная эндотелизация внутренней поверхности протезов на всем протяжении, неоинтима без признаков гиперплазии, неоадвентиция со всеми типичными структурными элементами, а также миграция клеток в толщу стенок протезов (рис. 6). Проявления воспаления и кальцификации отсутствовали.

Огромным плюсом явилось то, что для выполнения иммунофлуоресцентных исследований эксплантированных образцов протезов окраска человеческими флуоресцентными антителами оказалась взаимозаменяемой, что, безусловно, очень удобно, так как первичные специфические антитела для приматов практически отсутствуют на рынке. Идентичность специфических антител человека с антителами приматов позволила значительно расширить морфологический анализ эксплантированных образцов, поскольку панели антител для человека гораздо шире, чем для любой другой известной животной модели.

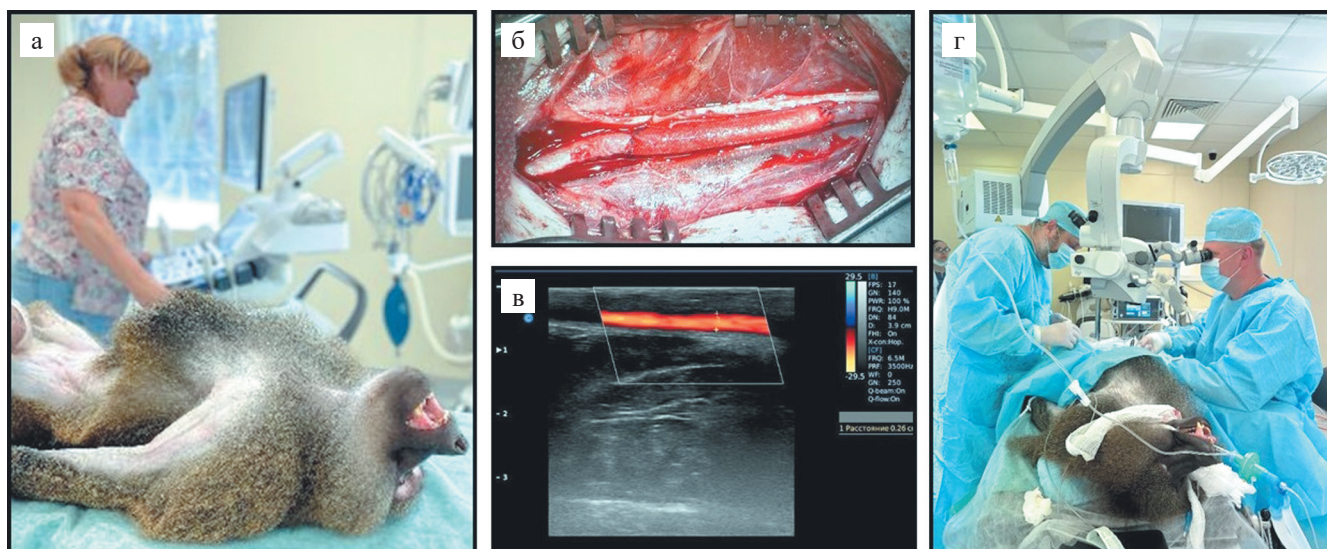


Рис. 5. Преклинические испытания сосудистых протезов малого диаметра на модели примата: а – оценка диаметра бедренных артерий методом УЗИ; б – вид сосудистого протеза, имплантированного в бедренную артерию павиана; в – подтверждение проходимости имплантированного сосудистого протеза методом УЗИ; г – момент имплантации сосудистого протеза

Fig. 5. Preclinical trials of small-diameter vascular grafts on a primate model: а – ultrasound assessment of femoral artery diameter; б – view of the implanted vascular graft in the femoral artery of a baboon; в – ultrasound confirmation of implanted graft patency; г – vascular graft implantation procedure

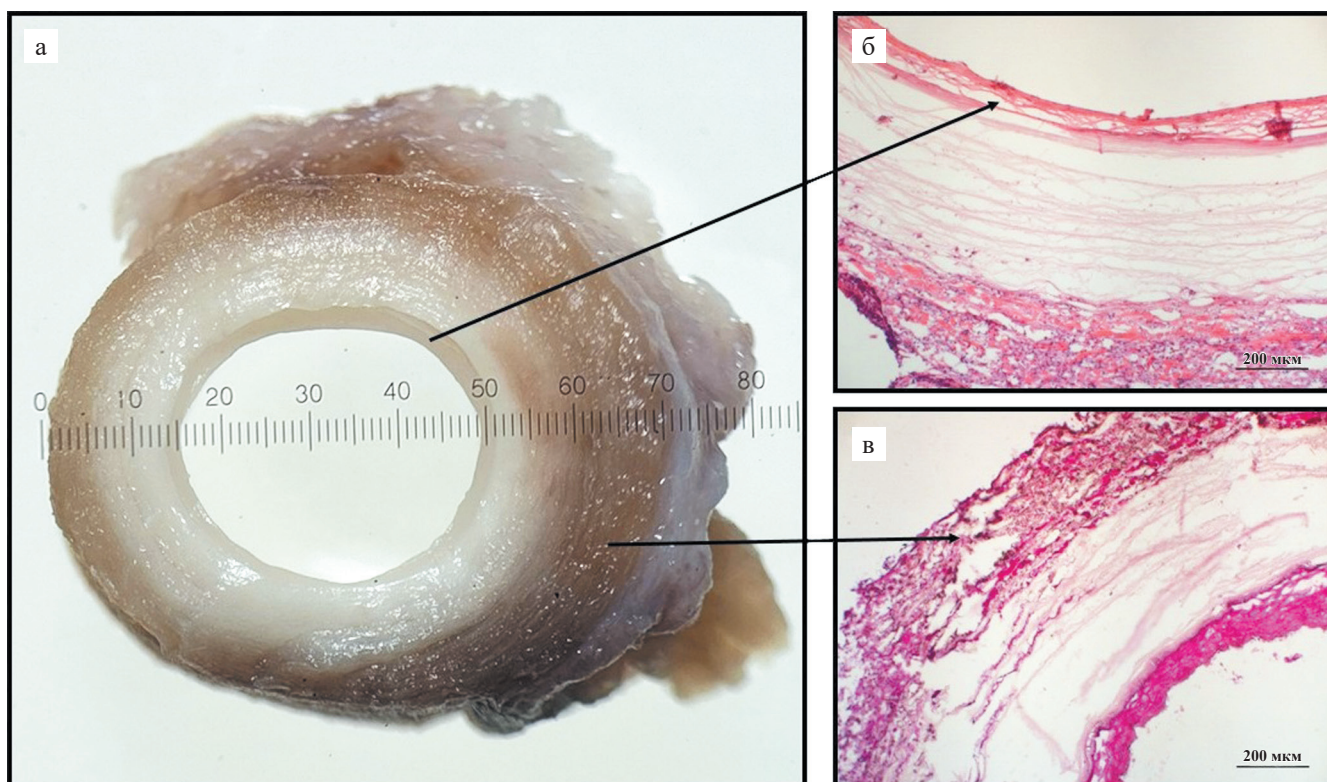


Рис. 6. Результаты морфологического исследования сосудистых протезов малого диаметра спустя 6 месяцев после имплантации в бедренные артерии павианов: а – спектроскопия поперечного среза эксплантированного протеза, $\times 10$; б – окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$; в – окраска по Ван-Гизону, $\times 100$

Fig. 6. Results of morphological analysis of small-diameter vascular grafts at 6 months post-implantation in the femoral arteries of baboons: а – spectroscopy of a cross-section of the retrieved graft ($\times 10$); б – hematoxylin-eosin staining ($\times 100$); в – Van Gieson's staining ($\times 100$)

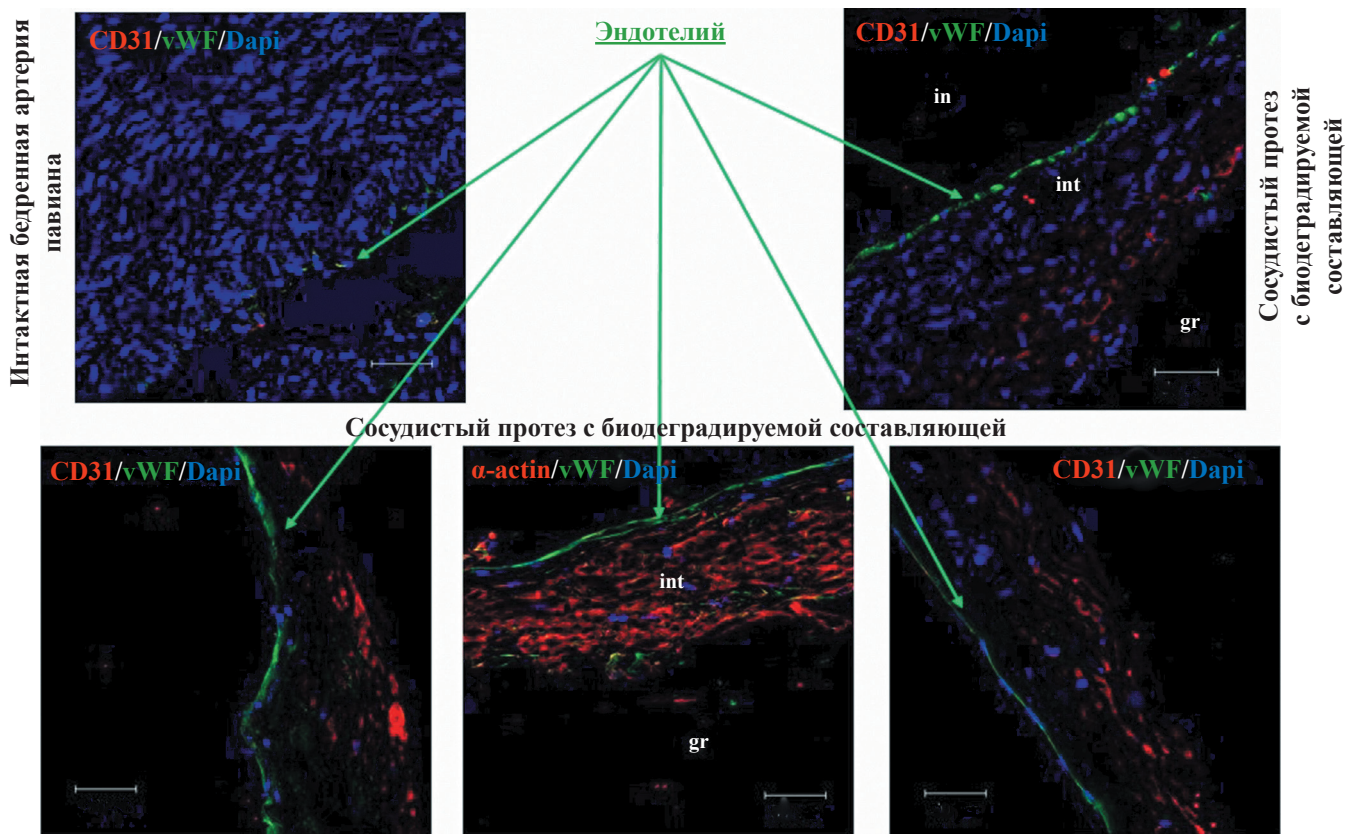


Рис. 7. Результаты иммунофлуоресцентного исследования эксплантированного сосудистого протеза малого диаметра и контрлатеральной интактной бедренной артерии павиана. Размер масштабной линейки 50 мкм

Fig. 7. Immunofluorescence results of a retrieved small-diameter vascular graft and a contralateral intact femoral artery of a baboon. Scale bar 50 μ m

Все павианы, участвовавшие в эксперименте, — это взрослые и возрастные самцы. Средняя продолжительность жизни павианов в дикой природе составляет около 30 лет. В условиях неволи этот показатель значимо ниже. Поэтому экспериментальная группа павианов уже обладала преморбидным фоном, свойственным для возрастных особей.

Так, тромбоз одного протеза случился у самца 15 лет с ожирением, аритмией и дыхательной недостаточностью.

Еще у одного самого возрастного павиана возрастом 17 лет выявлена гипертрофия стенки бедренной артерии на всем протяжении и прерывистый эндотелиальный слой. При сравнении качества эндотелизации имплантированного данному павиану сосудистого протеза с качеством эндотелизации собственной интактной контрлатеральной бедренной артерии обнаружено, что эндотелизация внутренней поверхности протеза превосходила естественную эндотелизацию интактной бедренной артерии, что косвенно подтвердило эффективность и активность инкорпорированных в состав протеза проангиогенных факторов (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так чему же нас научил полученный опыт?

1. Полнота определения рисков несостоятельности биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра, подвергаемых преclinical испытаниям, напрямую зависит от животной модели, выбранной для проведения подобных испытаний.
2. Модель крысы не позволяет получить истинную картину долгосрочной проходимости сосудистых протезов в силу склонности крыс к быстрой эндотелизации, невозможности имплантировать длинные протезы в аорту крыс, а также несоотнесимости данной модели с человеком. При этом модель крысы хороша в плане оценки склонности протезов сосудов к кальцификации.
3. Модель овцы неоправданно агрессивна в плане склонности к тромбообразованию, что заставляет менять технологию изготовления медицинского изделия в направлении усиления атромбогенных свойств. В итоге гемосовместимые свойства изделия адаптируются не под гемостазиологический профиль человека, а под таковой профиль лабораторного животного. Однако большим плюсом является то, что только на данной мо-

дели выявлен факт ускоренной биodeградации полимеров, повлекший формирование аневризм в стенках протезов на всем протяжении. При этом по целому ряду литературных данных использованные полимеры не должны резорбироваться ранее чем через 3 года. Овечья модель весьма агрессивна в плане кальцификации. Поэтому получение низкого процента кальцификации стенки разработанных протезов свидетельствует об их высокой биосовместимости.

4. Модель приматов, на наш взгляд, явилась самой сбалансированной как в плане правдивой оценки долгосрочной проходимости и ремоделирования, так и в плане чувствительности к интра- и постоперационной антитромбоцитарной терапии. В случае использования возрастных животных, преморбидный фон которых схож с таковым у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией, оценка долгосрочной эффективности сосудистых протезов проходит в условиях, максимально приближенных к условиям будущих клинических испытаний на человеке. Идентичность специфических антител человека с антителами приматов позволяет значимо расширить морфологический анализ эксплантированных образцов протезов.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nelson RA, Rhee EK, Alaeddine M, Nikkhah M. Advances in Biomaterials for Promoting Vascularization. *Curr Stem Cell Rep.* 2022; 8: 184–196. doi: 10.1007/s40778-022-00217-w.
2. Naegeli KM, Kural MH, Li Yu, Wang J, Hugentobler EA, Niklason LE. Bioengineering Human Tissues and the Future of Vascular Replacement. *Circ Res.* 2022 Jun 24; 131 (1): 109–126. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319984.
3. Бокерия ЛА, Милюевская ЕБ, Прянишников ВВ, Юрлов ИА, Кудзоева ЗФ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2022; 310. Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA, Kudzoeva ZF. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2021. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M: NMITS SSKh im. A.N. Bakuleva, 2022; 310.
4. Malektaj H, Nour S, Imani R, Siadati MH. Angiogenesis induction as a key step in cardiac tissue Regeneration: From angiogenic agents to biomaterials. *Int J Pharm.* 2023 Aug 25; 643: 123233. doi: 10.1016/j.ij-pharm.2023.123233.
5. Watanabe T, Sassi S, Ulziibayar A, Hama R, Kitsuka T, Shinoka T. The Application of Porous Scaffolds for Cardiovascular Tissues. *Bioengineering (Basel).* 2023 Feb 10; 10 (2): 236. doi: 10.3390/bioengineering10020236.
6. Tan W, Boodagh P, Selvakumar PP, Keyser S. Strategies to counteract adverse remodeling of vascular graft: A 3D view of current graft innovations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Jan 10; 10: 1097334. doi: 10.3389/fbioe.2022.1097334.
7. Robotti F, Franco D, Bänninger L, Wyler J, Starck CT, Falk V et al. The influence of surface micro-structure on endothelialization under supraphysiological wall shear stress. *Biomaterials.* 2014 Oct; 35 (30): 8479–8486. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.046.
8. Cai Q, Liao W, Xue F, Wang X, Zhou W, Li Y, Zeng W. Selection of different endothelialization modes and different seed cells for tissue-engineered vascular graft. *Bioact Mater.* 2021 Feb 6; 6 (8): 2557–2568. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.12.021.
9. Kojima T, Nakamura T, Saito J, Hidaka Yu, Akimoto T, Inoue H et al. Hydrostatic pressure under hypoxia facilitates fabrication of tissue-engineered vascular grafts derived from human vascular smooth muscle cells *in vitro*. *Acta Biomater.* 2023 Nov; 171: 209–222. doi: 10.1016/j.actbio.2023.09.041.
10. Stowell CET, Wang Ya. Quickening: Translational design of resorbable synthetic vascular grafts. *Biomaterials.* 2018 Aug; 173: 71–86. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.05.006.
11. Tang Y, Yin L, Gao S, Long X, Du Z, Zhou Y et al. A small-diameter vascular graft immobilized peptides for capturing endothelial colony-forming cells. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023 Apr 10; 11: 1154986. doi: 10.3389/fbioe.2023.1154986.
12. Zulkifli MZA, Nordin D, Shaari N, Kamarudin SK. Overview of Electrospinning for Tissue Engineering Applications. *Polymers (Basel).* 2023 May 23; 15 (11): 2418. doi: 10.3390/polym15112418.
13. Kim JY, Kim JI, Park CH, Kim CS. Design of a modified electrospinning for the in-situ fabrication of 3D cotton-like collagen fiber bundle mimetic scaffold. *Materials Letters.* 2019 Feb 1; 236: 521–525. doi: 10.1016/j.matlet.2018.10.087.
14. Di Francesco D, Pigliafreddo A, Casarella S, Di Nunno L, Mantovani D, Boccafroschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules.* 2023 Sep 14; 13 (9): 1389. doi: 10.3390/biom13091389.
15. Xie X, Wu Q, Liu Y, Chen C, Chen Z, Xie C et al. Vascular endothelial growth factor attenuates neointimal hyperplasia of decellularized small-diameter vascular grafts by modulating the local inflammatory response.

- Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Dec 20; 10: 1066266. doi: 10.3389/fbioe.2022.1066266.
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2012 г. № 4н, г. Москва «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий». Регистрационный № 24852. Зарегистрирован в Минюсте РФ 9 июля 2012 г. Дата подписания: 06.06.2012. Опубликовано: 23.10.2012. Вступает в силу: 04.11.2012. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 6 iyunya 2012 g. № 4n, g. Moskva «Ob utverzhdenii nomenklaturnoy klassifikatsii meditsinskikh izdeliy»*. Registratsionnyy № 24852. Zaregistririvan v Minyuste RF 9 iyulya 2012 g. Data podpisaniya: 06.06.2012. Opublikovan: 23.10.2012. Vstupayet v silu: 04.11.2012.
 17. *Thanigaimani S, Kichenadasse G, Mangoni AA.* The emerging role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in vascular homeostasis: Lessons from recent trials with anti-VEGF drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011 May; 9 (3): 358–380. doi: 10.2174/157016111795495503.
 18. *Yang X, Liaw L, Prudovsky I, Brooks PC, Vary C, Oxburgh L, Friesel R.* Fibroblast growth factor signaling in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Jun; 17 (6): 509. doi: 10.1007/s11883-015-0509-6.
 19. *Salcedo R, Oppenheim JJ.* Role of chemokines in angiogenesis: CXCL12/SDF-1 and CXCR4 interaction, a key regulator of endothelial cell responses. *Microcirculation.* 2003 Jun; 10 (3–4): 359–370. doi: 10.1038/sj.mn.7800200.
 20. *Schober A.* Chemokines in vascular dysfunction and remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Nov; 28 (11): 1950–1959. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.161224.
 21. *Zhu M, Wu Y, Li W, Dong X, Chang H, Wang K et al.* Biodegradable and elastomeric vascular grafts enable vascular remodeling. *Biomaterials.* 2018 Nov; 183: 306–318. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.
 22. *Wu P, Wang L, Li W, Zhang Y, Wu Y, Zhi D et al.* Construction of vascular graft with circumferentially oriented microchannels for improving artery regeneration. *Biomaterials.* 2020 Mar 4; 242: 119922. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119922.
 23. *Navarro RS, Jiang L, Ouyang Y, Luo J, Liu Z, Yang Y et al.* Biomimetic tubular scaffold with heparin conjugation for rapid degradation in *in situ* regeneration of a small diameter neoartery. *Biomaterials.* 2021 Jul; 274: 120874. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120874.
 24. *Antonova LV, Sevostyanova VV, Mironov AV, Krivkina EO, Velikanova EA, Matveeva VG et al.* *In situ* vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018; 7 (2): 25–36. (In Russ.). doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-25-36.
 25. *Antonova L, Kutikhin A, Sevostianova V, Velikanova E, Matveeva V, Glushkova T et al.* bFGF and SDF-1 α Improve *In Vivo* Performance of VEGF-Incorporating Small-Diameter Vascular Grafts. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Mar 28; 4 (4): 302. doi: 10.3390/ph14040302.
 26. Антонова ЛВ, Барбараш ОЛ, Барбараш ЛС. Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонификации и перспективы использования. *Вестник РАМН.* 2023; 78 (2): 141–150. *Antonova LV, Barbarash OL, Barbarash LS.* Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023; 78 (2): 141–150. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15690/vramn7578.
 27. *Hao D, Fan Y, Xiao W, Liu R, Pivetti C, Walimbe T et al.* Rapid endothelialization of small diameter vascular grafts by a bioactive integrin-binding ligand specifically targeting endothelial progenitor cells and endothelial cells. *Acta Biomater.* 2020 May; 108: 178–193. doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.005.
 28. *Liu RH, Ong CS, Fukunishi T, Ong K, Hibino N.* Review of vascular graft studies in large animal models. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018 Apr; 24 (2): 133–143. doi: 10.1089/ten.TEB.2017.0350.
 29. *Swartz DD, Andreadis ST.* Animal models for vascular tissue-engineering. *Curr Opin Biotechnol.* 2013 Oct; 24 (5): 916–925. doi: 10.1016/j.copbio.2013.05.005.
 30. *Thomas LV, Lekshmi V, Nair PD.* Tissue engineered vascular grafts – preclinical aspects. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 20; 167 (4): 1091–1100. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.069.
 31. Патент № 2702239 РФ. Технология изготовления функционально активных биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра с лекарственным покрытием / Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Резцова М.А., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.; заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Науч.-исслед. ин-т комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» – № 2019119912; заявл. 25.06.2019; зарегистр. 07.10.2019. – 1 с. Patent № 2702239 RF. *Tekhnologiya izgotovleniya funktsional'no aktivnykh biodegradiruemykh sosudistyykh protezov malogo diametra s lekarstvennym pokrytiem* / Antonova L.V., Sevost'yanova V.V., Rezvova M.A., Krivkina E.O., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.; za-yavitel' i pravoobladatel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Nauch.-issled. in-t kompleksnykh problem serdechno-sosudistyykh zabolevaniy» – № 2019119912; zayavl. 25.06.2019; zaregistr. 07.10.2019. – 1 s.
 32. *Груздева ОВ, Бычкова ЕЕ, Пенская ТЮ, Кузьмина АА, Антонова ЛВ, Барбараш ЛС.* Сравнительная характеристика гемостазиологического профиля овец и пациентов с сердечно-сосудистой патологией – основа для прогнозирования тромботических рисков в ходе преклинических испытаний сосудистых протезов. *Современные технологии в медицине.* 2021; 13 (1): 52–58. *Gruzdeva OV, Bychkova EE, Penskaya TYu, Kuzmina AA, Antonova LV, Barbarash LS.* Comparative Analysis of the Hemostasiological Profile in Sheep and Patients with Cardiovascular Pathology as the Basis for Predicting Thrombotic Risks During Preclinical Tests of Vascular Prostheses. *Sovremennye tehnologii v medici-*

- ne. 2021; 13 (1): 52–58. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17691/stm2021.13.1.06.
33. Антонова ЛВ, Кривкина ЕО, Ханова МЮ, Великанова ЕА, Матвеева ВГ, Миронов АВ и др. Результаты преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (3): 80–93. Antonova LV, Krivkina EO, Khanova MYu, Velikanova EA, Matveeva VG, Mironov AV et al. Results of preclinical trials in a sheep model of biodegradable small-diameter vascular grafts. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (3): 80–93. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-3-80-93.
34. Antonova LV, Mironov AV, Yuzhalin AE, Krivkina EO, Shabaev AR, Rezvova MA et al. A brief report on an implantation of small-caliber biodegradable vascular grafts in a carotid artery of the sheep. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 May 21; 13 (5): 101. doi: 10.3390/ph13050101.
35. Antonova LV, Krivkina EO, Sevostianova VV, Mironov AV, Rezvova MA, Shabaev AR et al. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model. *Polymers (Basel)*. 2021 Aug 8; 13 (16): 2637. doi: 10.3390/polym13162637.
36. Wang C, Li Z, Zhang L, Sun W, Zhou J. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. *Med Eng Phys*. 2020 Nov; 85: 1–6. doi: 10.1016/j.medengphy.2020.09.007.
37. Matsuzaki Yu, Iwaki R, Reinhardt JW, Chang Yu-C, Miyamoto S, Kelly J et al. The effect of pore diameter on neo-tissue formation in electrospun biodegradable tissue-engineered arterial grafts in a large animal model. *Acta Biomater*. 2020 Oct 1; 115: 176–184. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.011.
38. Ono M, Kageyama S, O’Leary N, El-Kurdi MS, Reinöhl J, Solien E et al. 1-Year Patency of Biorestorative Polymeric Coronary Artery Bypass Grafts in an Ovine Model. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 Nov 9; 8 (1): 19–34. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.06.021.
39. Dyl L, Topol M. The femoral artery and its branches in the baboon *Papio Anubis*. *Folia Morphol (Warsz)*. 2007 Nov; 66 (4): 291–295.
40. Chai D, Cuneo S, Falconer H, Mwenda JM, D’Hoo-ghe T. Olive baboon (*Papio anubis anubis*) as a model for intrauterine research. *J Med Primatol*. 2007 Dec; 36 (6): 365–369. doi: 10.1111/j.1600-0684.2006.00204.x.

Статья поступила в редакцию 17.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 17.09.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-139-147

ВЛИЯНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСТРОВКОВЫЙ АППАРАТ КРЫС-РЕЦИПИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Н.В. Баранова¹, Л.А. Кирсанова¹, Г.Н. Бубенцова¹, А.С. Пономарева¹, А.О. Никольская¹, Ю.Б. Басок¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Современные исследования направлены на изучение методов стимулирования регенераторной способности β -клеток поджелудочной железы (ПЖ) как возможного терапевтического средства при сахарном диабете. **Цель:** провести сравнительный анализ гистологической картины островкового аппарата у крыс со стрептозототиновым сахарным диабетом после введения клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы (КИК ПЖ) на основе изолированных аллогенных островков Лангерганса и скаффолда из децеллюляризованных фрагментов ПЖ человека. **Материалы и методы.** ПЖ крыс контрольной группы ($n = 4$; СД I без лечения), опытной группы 1 ($n = 4$; внутрибрюшинное введение островков Лангерганса) и опытной группы 2 ($n = 4$; внутрибрюшинное введение КИК ПЖ) подвергали гистологическому исследованию. Выполняли иммуногистохимическое окрашивание на инсулин и глюкагон с использованием антител и системы визуализации. **Результаты.** В островках ПЖ крыс контрольной группы иммунопозитивные клетки к инсулину не выявлялись или обнаруживались одиночными, при этом α -клетки становились преобладающим клеточным типом. В ПЖ крыс опытной группы 1 в большинстве островков и окружающей экзокринной паренхиме β -клетки наблюдались в количестве 1–2 в поле зрения; α -клетки продолжали оставаться основной клеточной популяцией. В ПЖ крыс опытной группы 2 определялось значительное увеличение инсулинпозитивных клеток, при этом отмечалось снижение количества глюкагонпозитивных клеток. **Заключение.** Морфологическое исследование островкового аппарата ПЖ экспериментальных животных показало, что имплантация КИК ПЖ положительно влияла на восстановление пула активно функционирующих β -клеток реципиента, выполняя роль триггера регенеративного процесса.

Ключевые слова: сахарный диабет, поджелудочная железа, островки Лангерганса, регенерация.

IMPACT OF PANCREATIC CELL-ENGINEERED CONSTRUCTS ON THE ISLET APPARATUS IN RECIPIENT RATS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

N.V. Baranova¹, L.A. Kirsanova¹, G.N. Bubentsova¹, A.S. Ponomareva¹, A.O. Nikolskaya¹, Yu.B. Basok¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Current research focuses on exploring strategies to stimulate the regenerative capacity of pancreatic beta cells as a potential therapeutic approach for diabetes mellitus (DM). **Objective:** this study aims to perform a comparative histological analysis of the islet apparatus in rats with streptozotocin (STZ)-induced DM following the implantation

Для корреспонденции: Баранова Наталья Владимировна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (917) 568-98-22. E-mail: barnats@yandex.ru

Corresponding author: Natalia Baranova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (917) 568-98-22. E-mail: barnats@yandex.ru

of a pancreatic cell-engineered construct (PCEC). The PCEC consists of isolated allogeneic islets of Langerhans embedded within a scaffold derived from decellularized human pancreatic fragments. **Materials and methods.** The pancreases of rats from the control group ($n = 4$; untreated type 1 DM – T1DM), experimental group 1 ($n = 4$; intraperitoneal injection of pancreatic islets), and experimental group 2 ($n = 4$; intraperitoneal injection of PCEC) underwent histological analysis. Immunohistochemical staining for insulin and glucagon was performed using specific antibodies and an imaging system. **Results.** In the pancreatic islets of the control group, insulin-immunopositive beta cells were either absent or detected as isolated cells, with alpha cells predominating. In the pancreases of experimental group 1 rats, beta cells were observed in most islets and within the surrounding exocrine parenchyma, albeit in low numbers (1–2 per field of view), while alpha cells remained the dominant population. A significant increase in insulin-positive cells was observed in the pancreas of rats in experimental group 2, along with a reduction in glucagon-positive cell numbers. **Conclusion.** Morphological examination of the pancreatic islet apparatus in the experimental animals revealed that implantation of the PCEC had a beneficial effect on restoration of the recipient's pool of functionally active beta cells, serving as a trigger for the regenerative process.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas, pancreatic islets, regeneration.

ВВЕДЕНИЕ

Восстановление функциональной массы инсулин-продуцирующих β -клеток, утраченных при развитии сахарного диабета I типа (СД I), до сих пор остается неразрешенной задачей. Известно, что регенераторный потенциал островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ) ограничен [1]. В связи с этим современные исследования фокусируются на подходах, направленных на стимулирование образования β -клеток из альтернативных клеточных популяций ПЖ [2] и/или генерации β -клеток из стволовых клеток различного происхождения [3].

В настоящее время внимание исследователей обращено на детальное изучение регенерации β -клеток ПЖ и лежащих в основе этого процесса молекулярных механизмов. Результаты таких исследований могут способствовать развитию новых эффективных и безопасных методов терапевтического лечения сахарного диабета (СД) [4, 5].

Механизмы восстановления пула β -клеток включают их лимитированную пролиферацию, гипертрофию, трансдифференцировку других типов инсулоцитов, клеток протокового эпителия и ацинарных клеток [5–8]. Недавние исследования в клеточной биологии продемонстрировали пластичность различных типов клеток ПЖ, основанную на изменении клеточной идентичности вследствие гибкости процесса дифференцировки [5]. Показано, что у мышей некоторые глюкагонпродуцирующие α -клетки и соматостатинпродуцирующие δ -клетки становятся экспрессорами инсулина при повреждении инсулин-секретирующих β -клеток [9]. M.S. Remedi et al. продемонстрировали, что клетки ПЖ, такие как протоковые клетки, центрацинарные клетки, α -клетки [10] и δ -клетки [11], способны трансдифференцироваться в функциональные β -клетки, чтобы компенсировать нарушение секреции инсулина для поддержания нормогликемии. Механизм регенерации, с помощью

которого клетки протоков воспроизводят аспекты эмбриональной дифференцировки, также основан на пластичности клеток панкреатической ткани [12, 13]. W.-C. Li et al. подтвердили, что процесс регенерации β -клеток может быть осуществлен путем дедифференцировки до фенотипа предшественника, а затем повторной дифференцировки с помощью определенного сигнального пути, который используется при нормальном эмбриональном развитии [14].

Поскольку ацинарные клетки являются наиболее распространенным типом клеток ПЖ, они представляют собой привлекательный источник для новой генерации β -клеток. [15–19]. В исследовании Q. Zhou et al. было продемонстрировано, что дифференцированные ацинарные клетки взрослых мышей способны трансдифференцироваться в β -клетки, подобные эндогенным островковым инсулиноцитам, экспрессирующим инсулин и снижающим гипергликемию [20].

Восстановление недостающих клеточных популяций путем стимулирования врожденной адаптивной пластичности *in situ* является многообещающей перспективой лечения дегенеративных заболеваний [21]. Однако проявляют ли клетки ПЖ человека такую же пластичность, особенно при диабетических состояниях, остается неизвестным, поскольку сигнальные пути регенерации β -клеток и их медиаторы (глюкоза, гормоны, факторы роста) могут в значительной степени различаться [9].

Одной из стратегий клеточной заместительной терапии у пациентов с СД I является трансплантация панкреатических островков, которая может не только обеспечивать поступление инсулина физиологическим путем, но и оказывать стимулирующее действие на процесс регенерации β -клеток. Так, A. Jörns et al. обосновывают концепцию о том, что долгосрочное поддержание нормогликемии посредством адекватного снабжения инсулином из эндокринных

трансплантатов является идеальной предпосылкой для восстановления β -клеток, а также репликации β -клеток в ПЖ [22]. По всей вероятности, стимуляция регенерации β -клеток островков Лангерганса осуществляется за счет паракринного эффекта клеточного трансплантата при выделении биологически активных полипептидов с собственными физиологическими свойствами (С-пептид, амилин и другие) [23]. Продемонстрированы результаты, свидетельствующие о том, что трансплантация островков после частичной панкреатэктомии у мышей усиливает регенерацию и сохранность эндогенных β -клеток, приводит к увеличению массы β -клеток и стабилизации гликемии [24].

Ранее нами было выявлено более выраженное по сравнению с введением островков Лангерганса снижение уровня гликемии у крыс с СД I после внутрибрюшинного введения клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы (КИК ПЖ), сформированной на основе изолированных аллогенных островков Лангерганса и скаффолда, полученного в результате децеллюляризации фрагментов ПЖ человека [25]. При этом были обнаружены морфологические особенности ПЖ, связанные с процессами регенерации β -клеток.

Сравнительный анализ гистологической картины островкового аппарата животных в контрольной и опытных группах стал целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состав клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы (КИК ПЖ)

КИК ПЖ формировали на основе двух компонентов: жизнеспособных инсулинпродуцирующих островков Лангерганса крысы, культивированных 24 часа в стандартных условиях (37 °C, 5% CO₂), и тканеспецифического мелкодисперсного скаффолда, полученного из децеллюляризованных фрагментов ПЖ человека (ДПЖч-скаффолд) [26–28].

Каждый образец КИК ПЖ содержал 2000 островков, иммобилизованных в стерильный ДПЖч-скаффолд (10,0 ± 0,1 мг в 100 мкл раствора Хенкса).

Жизнеспособность островков в составе КИК ПЖ определяли с помощью окрашивания витальными красителями – акридиновым оранжевым и пропидием йодидом (АО/PI) (ПанЭко, Россия).

Полученные образцы КИК ПЖ вводили инъекционно (размер иглы шприца 23G) внутрибрюшинно крысам с индуцированным стрептозоточином СД I.

Дизайн эксперимента *in vivo*

Модель СД I индуцировали путем дробного введения стрептозоточина (СТЗ) (Biorbyt, Индия) кры-

сам-самцам породы Wistar весом 300–380 г: внутрибрюшинно вводили по 15 мг/кг/сут в течение каждых 5 суток. Для исключения спонтанной реверсии диабета проводили проверку стабильности стрептозоточиневой модели СД I, определяя уровень гликемии в крови крыс по истечении 14 суток после введения последней дозы СТЗ. Животных с показателями глюкозы выше 20,0 ммоль/л отбирали для дальнейшего исследования.

Экспериментальных животных (n = 12) делили на три группы: контрольную группу (n = 4; без проведения лечения), опытную группу 1 (n = 4; внутрибрюшинное введение 2000 островков Лангерганса) и опытную группу 2 (n = 4; внутрибрюшинное введение КИК ПЖ).

Еженедельно на протяжении 10 недель натошак проводили измерение концентрации глюкозы в капиллярной крови всех животных. После вывода животных из эксперимента осуществляли забор ПЖ для морфологического исследования панкреатической ткани.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование ПЖ крыс контрольной и опытных групп проводили с целью выявления морфологических особенностей островкового аппарата ПЖ. Извлеченную ПЖ экспериментальных животных фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 24 часов. Обезжизвляние исследуемого материала проводили в этаноле восходящей концентрации (50, 60, 70, 80, 95%), затем последовательно выдерживали в смеси этанола и хлороформа, чистом хлороформе, в смеси хлороформа и парафина при +37 °C. Материал заливали в парафин (Paraplast® X-tra™, Leica, Германия) и получали срезы толщиной 4–5 мкм, используя микротом RM2245 (Leica, Германия).

Полученные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. С целью определения основных типов островковых клеток проводили постановку иммуногистохимической (ИГХ) реакции на инсулин и глюкагон с помощью антител к инсулину (Abcam, Великобритания) и глюкагону (Merck, Германия). Для визуализации инсулина и глюкагона использовали систему Rabbit Specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC kit (Abcam, Великобритания), следуя протоколу производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клеточно-инженерная конструкция поджелудочной железы (КИК ПЖ)

Формирование КИК ПЖ осуществляли непосредственно перед внутрибрюшинным введением крысам с экспериментальным СД I. Культивирован-

ные 24 часа островки Лангерганса крысы проявляли адгезивные качества и иммобилизовались на поверхность ДПЖ-скаффолда (рис. 1, а), при этом лишь отдельные островки оставались флотирующими в культуральной среде. Прижизненное окрашивание островков витальным красителем акридиновым АО/PI подтвердило их жизнеспособность в составе КИК ПЖ (рис. 1, б), которая составила $95 \pm 2\%$.

Сравнительная оценка функциональной эффективности КИК ПЖ и островков Лангерганса у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом

В результате проведенного исследования было установлено, что внутрибрюшинное введение КИК ПЖ крысам опытной группы 2 способствовало снижению уровня гликемии в среднем на $19,5 \pm 3,9$ ммоль/л (с $25,8 \pm 5,1$ до $6,3 \pm 2,7$ ммоль/л). К 10-й неделе эксперимента показатели глюкозы оказывались в два раза ниже первоначальных значений. Введение суспензии островков Лангерганса крысам опытной группы 1 приводило к снижению уровня гликемии в среднем на $14,8 \pm 3,4$ ммоль/л (с $28,2 \pm 4,2$ до $13,4 \pm 2,6$ ммоль/л), сохраняющегося около 7 недель, после чего показатели глюкозы повышались и могли достигать исходных значений.

Таким образом, введение КИК ПЖ крысам с СД I выявило более выраженный и пролонгированный эффект по сравнению с введением суспензии островков Лангерганса [25, 29].

Морфологические изменения островкового аппарата крыс с СД I после внутрибрюшинного введения островков Лангерганса или КИК ПЖ

ПЖ здоровой крысы характеризуется диффузным строением, выраженной дольчатостью экзокринной паренхимы с разбросанными в ней дискретными островками Лангерганса. Островки, как правило, имеют стандартную сферическую или овальную форму, четко очерченный контур. Островковые клетки-инсулоциты располагаются довольно равномерно в пределах островка и характеризуются бледно окрашенной мелкозернистой цитоплазмой и округлым, хорошо структурированным ядром с 1–2 ядрышками (рис 2, а). Основные клеточные типы в островке крысы при этом имеют строгую локализацию: инсулинпозитивные β -клетки располагаются в центральной части островка (рис 2, б), а глюкагонпозитивные α -клетки располагаются по периметру и создают так называемую «мантию» (рис. 2, в).

Введение стрептозоточина, действие которого носит избирательный характер и затрагивает в островках только один клеточный тип инсулоцитов – инсулинпродуцирующие β -клетки, приводило к преобразованиям морфологической картины островка. В образцах ПЖ крыс контрольной группы (10 недель без лечения) выявляли изменение формы островков, которая становилась нерегулярной, с неровным контуром и небольшими выступами в окружающую экзокринную паренхиму (рис. 3, а). Проникая в клетку, стрептозоточин оказывал токсическое воздействие и в конечном итоге приводил к ее гибели.

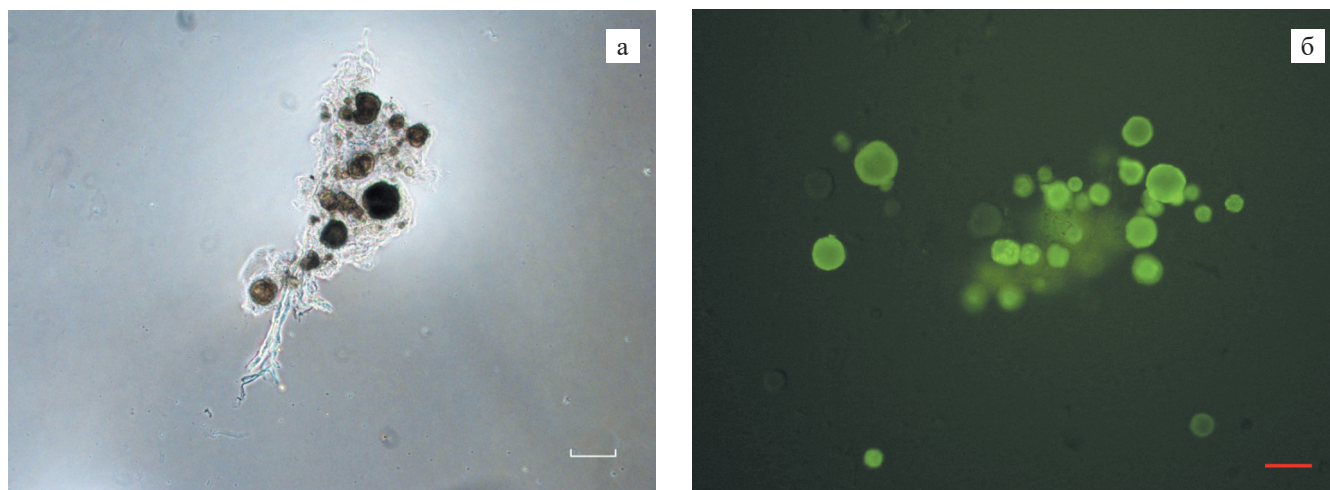


Рис. 1. Клеточно-инженерная конструкция поджелудочной железы (КИК ПЖ) на основе островков Лангерганса крысы и тканеспецифического скаффолда из децеллюляризованной поджелудочной железы человека (ДПЖч-скаффолд): а – инвертированная фазово-контрастная микроскопия; б – флуоресцентное окрашивание АО/PI. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 1. Pancreatic cell-engineered construct (PCEC) composed of rat Pancreatic islets and a tissue-specific scaffold derived from decellularized human pancreas (DHP scaffold): а – Inverted phase-contrast microscopy; б – Acridine Orange/Propidium Iodide (AO/PI) fluorescence staining. Scale bar: 100 μm

В островках контрольной группы патологические изменения проявлялись прежде всего в центральной зоне, где обнаруживались гипертрофированные клетки, некротические клетки с признаками кариолиза, вакуолизированные клетки, а также участки детрита. Наблюдались также изменения в распределении клеток. В островках появлялись участки гиперклеточности, в которых определялся иммунопозитивный сигнал на глюкагон (рис. 3, в). Гиперклеточность, судя по всему, являлась результатом пролиферативной активности α -клеток в ответ на высокий уровень гликемии и изменений паракринных отношений, связанных с утратой основной популяции β -клеток. В результате α -клетки становились преобладающим клеточным типом в островках крыс контрольной группы. При этом иммунопозитивные к инсулину клетки в большинстве островков не выявлялись или обнаруживались одиночными в отдельных островках (рис. 3, б).

По окончании эксперимента (10 недель) гистологическая картина ПЖ крыс после внутрибрюшин-

ного введения островков Лангерганса (опытная группа 1) не выявила значимых морфологических изменений по сравнению с контрольной группой.

Островки характеризовались нерегулярной формой с неровными контурами, наличием вакуолизированных и некротических клеток, а также участками гиперклеточности. (рис. 4, а). Иммуногистохимическое окрашивание выявило, что β -клетки в малом количестве (1–2 в поле зрения) наблюдались в большинстве островков, а также и в окружающей экзокринной паренхиме (рис. 4, б), однако вследствие малочисленности оказывать значимого влияния на уровень гликемии, скорее всего, не могли. Отметим, что α -клетки оставались основной клеточной популяцией в островках (рис. 4, в).

Таким образом, можно предположить, что снижение высоких значений глюкозы в капиллярной крови у животных опытной группы 1 связано в первую очередь с действием экзогенного инсулина, внесенного имплантированными островками.

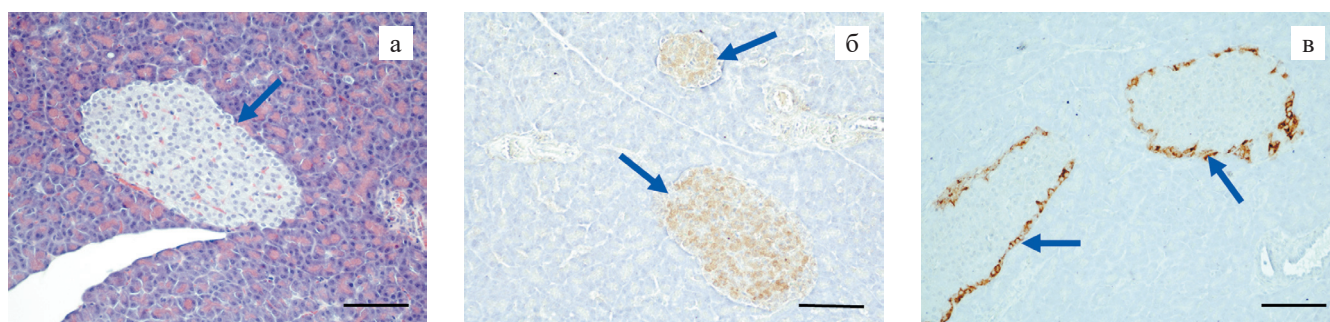


Рис. 2. Гистологическая картина поджелудочной железы здоровой крысы: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание на инсулин; в – ИГХ-окрашивание на глюкагон. Синими стрелками отмечены островки Лангерганса. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 2. Histological appearance of the pancreas in a healthy rat: а – Hematoxylin and eosin (H&E) staining; б – Immunohistochemical (IHC) staining for insulin; в – IHC staining for glucagon. Blue arrows indicate pancreatic islets. Scale bar: 100 μ m

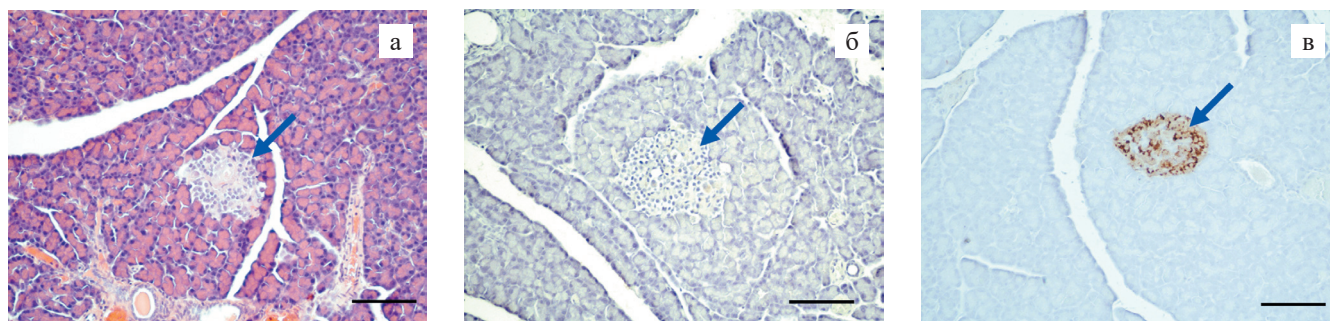


Рис. 3. Гистологическая картина поджелудочной железы крысы контрольной группы с экспериментальным СД I, 10 недель без лечения: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – ИГХ-окрашивание на инсулин; в – ИГХ-окрашивание на глюкагон. Синими стрелками отмечены островки Лангерганса. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 3. Histological appearance of the pancreas in a control group rat with experimental T1DM (10 weeks without treatment): а – Hematoxylin and eosin (H&E) staining; б – Immunohistochemical (IHC) staining for insulin; в – IHC staining for glucagon. Blue arrows indicate pancreatic islets. Scale bar: 100 μ m

Внутрибрюшинное введение КИК ПЖ вносило определенные изменения в морфологическую картину островкового аппарата **крыс опытной группы 2**. Так, наряду с описанными ранее островками с гиперклеточностью и признаками некроза у половины крыс ($n = 2$) опытной группы 2 в ПЖ обнаруживались островки необычной формы с характерными ответвлениями, уходящими в окружающую паренхиму (рис. 5, а). В таких островках участки гиперклеточности не определялись и клетки распределялись довольно равномерно (рис. 5, б). Количество иммунопозитивных к инсулину клеток в таких островках значительно увеличивалось относительно контрольных образцов и достигало 1–2 десятков и более (рис. 5, в), а глюкагонпозитивные клетки уже не были преобладающей популяцией (рис. 5, г). При этом в прилежащих ацинусах, непосредственно в выстилке, выявлялись светлые клетки с отсутствием апикально-базальной полярности, мелкозернистой цитоплазмой и крупным, хорошо структурированным ядром. Количество таких клеток, морфологически не характерных для ацинусов, варьировало от одной до нескольких. В описываемых клетках (в определенной пропорции) фиксировался иммунопозитивный сигнал к инсулину (рис. 5, д) или глюкагону (рис. 5, е), гормонов, характерных для β - и α -клеток соответственно.

Отметим, что описанные нами структуры, так называемые ацино-инсулярные комплексы (рис. 5, б), наблюдаются в ПЖ некоторых видов животных в период внутриутробного развития и играют важную роль в формировании островкового аппарата [30–32].

В островках стандартной формы мы также обнаруживали пополнение инсулинпозитивных клеток, более выраженное, чем при введении суспензии островков Лангерганса (рис. 5, ж), при этом отмечали снижение количества глюкагонпозитивных клеток

относительно контрольной группы (рис. 5, з). Такие островки наблюдались у остальных крыс ($n = 2$) опытной группы 2.

Мы полагаем, что восполнение пула β -клеток в нашем эксперименте явилось результатом индукции перепрограммирования и трансдифференцировки как ацинарного эпителия, так и определенных типов инсулоцитов непосредственно в островках, что можно расценивать как процесс компенсаторной регенерации. Наиболее выраженное снижение уровня гликемии в эксперименте, по нашему мнению, достигалось не только пролонгированным действием имплантированных КИК ПЖ, но и синтезом инсулина обновленной популяцией β -клеток собственной железы.

Таким образом, наша работа подтверждает современную концепцию пластичности различных типов клеток ПЖ, в соответствии с которой регенерация β -клеток может происходить не только из других типов инсулоцитов, но и из экзокринных компонентов ПЖ [7, 19, 21]. Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Частичное восстановление пула собственных β -клеток в островках ПЖ крыс-реципиентов с экспериментальным СД I наблюдали после внутрибрюшинной имплантации тканеинженерной конструкции ПЖ, сформированной из флотирующих островкоподобных культур ПЖ новорожденных кроликов и коллагенсодержащего гидрогеля [33].

Факторы, индуцирующие регенераторную способность β -клеток ПЖ, могут быть использованы в качестве терапевтического средства при СД. Тем не менее требуется дальнейшее исследование аспектов и механизмов, лежащих в основе этого процесса в физиологических и патологических условиях и типов клеток, вовлеченных в этот процесс [21].

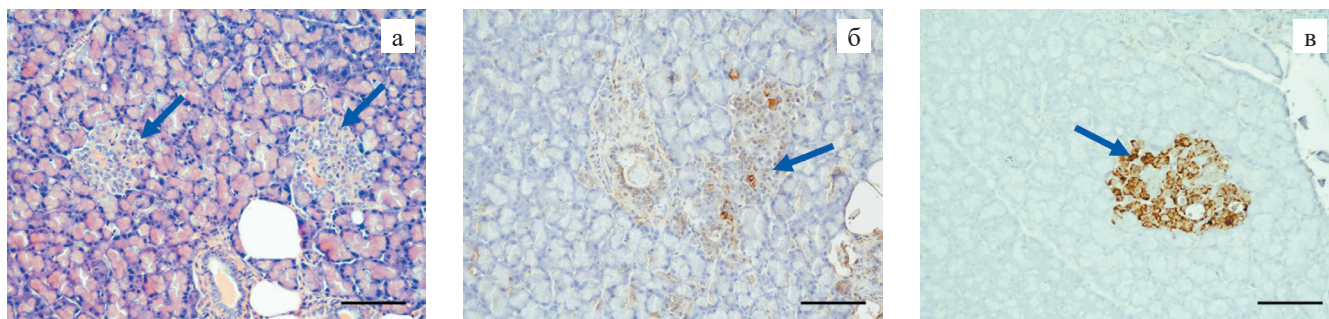


Рис. 4. Гистологическая картина поджелудочной железы крысы опытной группы 1 с экспериментальным СД I после внутрибрюшинного введения островков Лангерганса, 10 недель эксперимента: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – ИГХ-окрашивание на инсулин; в – ИГХ-окрашивание на глюкагон. Синими стрелками отмечены островки Лангерганса. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 4. Histological appearance of the pancreas in a rat from experimental group 1 with experimental T1DM after intraperitoneal injection of pancreatic islets (10 weeks post-treatment): а – Hematoxylin and eosin (H&E) staining; б – Immunohistochemical (IHC) staining for insulin; в – IHC staining for glucagon. Blue arrows indicate pancreatic islets. Scale bar: 100 μ m

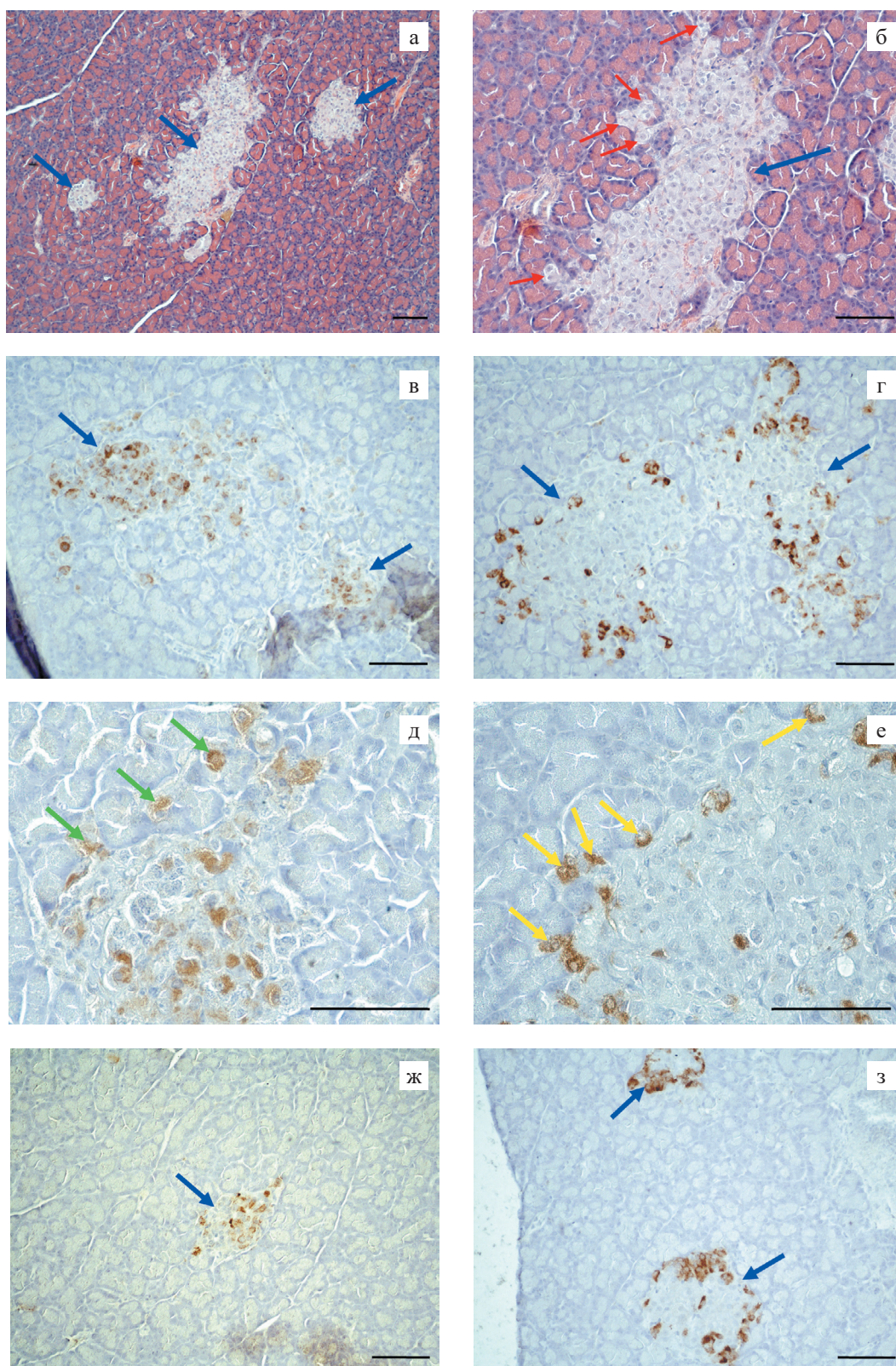


Рис. 5. Гистологическая картина поджелудочной железы крысы опытной группы 2 с СД I после внутривнутрибрюшинного введения КИК ПЖ, 10 недель эксперимента: а, б – окрашивание гематоксилином и эозином; в, д, ж – ИГХ-окрашивание на инсулин; г, е, з – ИГХ-окрашивание на глюкагон. Синими стрелками отмечены островки Лангерганса, зелеными – инсулин-положительные клетки в ацинасах, желтыми – глюкагон-положительные клетки в ацинасах, красными – ацино-инсулярные комплексы. Размер масштабной линейки 100 мкм

Fig. 5. Histological appearance of the pancreas in rats from experimental group 2 with T1DM after intraperitoneal injection of pancreatic cell-engineered construct (10 weeks post-treatment): а, б – Hematoxylin and eosin (H&E) staining; в, д, ж – Immunohistochemical (IHC) staining for insulin; г, е, з – IHC staining for glucagon. Blue arrows indicate pancreatic islets; green arrows indicate insulin-positive cells in the acini; yellow arrows indicate glucagon-positive cells in the acini; red arrows indicate acino-insular complexes. Scale bar: 100 μ m

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из представленных данных, можно предположить, что имплантация КИК ПЖ крысам со стрептозотоциновым СД I не только замещает функцию утраченных β -клеток и оказывает непосредственно антидиабетическое действие, но и выполняет роль триггера регенеративного процесса, положительно влияя на восстановление пула активно функционирующих инсулиноцитов реципиента.

Таким образом, применение КИК ПЖ для стимулирования процессов регенерации β -клеток может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической стратегии, имеющей значение в лечении СД при дефиците функциональных β -клеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang KL, Tao M, Wei TJ, Wei R. Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents. *World J Stem Cells*. 2021 Jan 26; 13 (1): 64–77. doi: 10.4252/wjsc.v13.i1.64.
2. Zhong F, Jiang Y. Endogenous Pancreatic β Cell Regeneration: A Potential Strategy for the Recovery of β Cell Deficiency in Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 20; 10: 101. doi: 10.3389/fendo.2019.00101.
3. Högberg NJ, Maxwell KG, Augsornworawat P, Millman JR. Generation of insulin-producing pancreatic β cells from multiple human stem cell lines. *Nat Protoc*. 2021 Sep; 16 (9): 4109–4143. doi: 10.1038/s41596-021-00560-y.
4. Spears E, Serafimidis I, Powers AC, Gavalas A. Debates in Pancreatic Beta Cell Biology: Proliferation Versus Progenitor Differentiation and Transdifferentiation in Restoring β Cell Mass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 6; 12: 722250. doi: 10.3389/fendo.2021.722250.
5. Пылаев ТЕ, Смышляева ИВ, Попыхова ЭБ. Регенерация β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2022; 25 (4): 395–404. Pylaev TE, Smyshlyaeva IV, Popyhova EB. Regeneration of β -cells of the islet apparatus of the pancreas. Literature review. *Diabetes mellitus*. 2022; 25 (4): 395–404. (In Russ.). doi: 10.14341/DM12872.
6. Lu J, Jaffer R, Bonnavion R, Bertolino P, Zhang CX. Transdifferentiation of pancreatic α -cells into insulin-secreting cells: From experimental models to underlying mechanisms. *World J Diabetes*. 2014 Dec 15; 5 (6): 847–853. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.847.
7. Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic β Cell Regeneration as a Possible Therapy for Diabetes. *Cell Metab*. 2018 Jan 9; 27 (1): 57–67. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.007.
8. Courtney M, Gjernes E, Druelle N, Ravaut C, Vieira A, Ben-Othman N et al. The inactivation of Arx in pancreatic alpha-cells triggers their neogenesis and conversion into functional beta-like cells. *PLoS Genet*. 2013 Oct; 9 (10): e1003934. doi: 10.1371/journal.pgen.1003934.
9. Furuyama K, Chera S, van Gurp L, Oropeza D, Ghila L, Diamond N et al. Diabetes Relief in Mice by Glucose-Sensing Insulin-Secreting Human α -Cells. *Nature*. 2019 Mar; 567 (7746): 43–48. doi: 10.1038/s41586-019-0942-8.
10. Thorel F, Népote V, Avril I, Kohno K, Desgraz R, Chera S, Herrera PL. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature*. 2010 Apr 22; 464 (7292): 1149–1154. doi: 10.1038/nature08894.
11. Remedi MS, Emfinger C. Pancreatic β -cell identity in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Sep; 18 Suppl 1 (Suppl 1): 110–116. doi: 10.1111/dom.12727.
12. Bonner-Weir S, Toschi E, Inada A, Reitz P, Fonseca SY, Aye T, Sharma A. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. *Pediatr Diabetes*. 2004; 5 (Suppl 2): 16–22. doi: 10.1111/j.1399-543X.2004.00075.x.
13. Bonner-Weir S, Inada A, Yatoh S, Li WC, Aye T, Toschi E, Sharma A. Transdifferentiation of pancreatic ductal cells to endocrine beta-cells. *Biochem Soc Trans*. 2008 Jun; 36 (Pt 3): 353–356. doi: 10.1042/BST0360353.
14. Li W-C, Rukstalis JM, Nishimura W, Tchepashvili V, Habener JF, Sharma A, Bonner-Weir S. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats. *J Cell Sci*. 2010 Aug 15; 123 (Pt 16): 2792–2802. doi: 10.1242/jcs.065268.
15. Bouwens L. Transdifferentiation versus stem cell hypothesis for the regeneration of islet beta-cells in the pancreas. *Microsc Res Tech*. 1998 Nov 15; 43 (4): 332–336. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19981115)43:4<332::AID-JEMT7>3.0.CO;2-1.
16. Kim HS, Lee MK. β -Cell regeneration through the transdifferentiation of pancreatic cells: Pancreatic progenitor cells in the pancreas. *J Diabetes Investig*. 2016 May; 7 (3): 286–296. doi: 10.1111/jdi.12475.
17. Baeyens L, Lemper M, Leuckx G, De Groef S, Bonfanti P, Stange G et al. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice. *Nat Biotechnol*. 2014 Jan; 32 (1): 76–83. doi: 10.1038/nbt.2747.
18. Miyazaki S, Tashiro F, Miyazaki J. Transgenic Expression of a Single Transcription Factor Pdx1 Induces Transdifferentiation of Pancreatic Acinar Cells to Endocrine Cells in Adult Mice. *PLoS One*. 2016 Aug 15; 11 (8): e0161190. doi: 10.1371/journal.pone.0161190.
19. Baeyens L, De Breuck S, Lardon J, Mfopou JK, Rorman I, Bouwens L. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia*. 2005 Jan; 48 (1): 49–57. doi: 10.1007/s00125-004-1606-1.
20. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*. 2008 Oct 2; 455 (7213): 627–632. doi: 10.1038/nature07314.
21. Docherty FM, Sussel L. Islet Regeneration: Endogenous and Exogenous Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 24; 22 (7): 3306. doi: 10.3390/ijms22073306.

22. Jörns A, Klempnauer J, Tiedge M, Lenzen S. Recovery of pancreatic beta cells in response to long-term normoglycemia after pancreas or islet transplantation in severely streptozotocin diabetic adult rats. *Pancreas*. 2001 Aug; 23 (2): 186–196. doi: 10.1097/00006676-200108000-00009.
23. Михайличенко ВЮ, Столяров СС. Эффект трансплантации культуры клеток поджелудочной железы при аллоксановом сахарном диабете у крыс в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 9 (4): 670–672. Mikhailichenko VYu, Stolyarov SS. Effect transplantation of pancreas islet cell cultures at alloxan diabetes at rats in experiment. *International Journal of Applied and fundamental research*. 2015; 9 (4): 670–672.
24. Jung HS, Ahn YR, Oh SH, Kim YS, No H, Lee MK, Kim KW. Enhancement of beta-cell regeneration by islet transplantation after partial pancreatectomy in mice. *Transplantation*. 2009 Aug 15; 88 (3): 354–359. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b07a02.
25. Баранова НВ, Пономарева АС, Кирсанова ЛА, Никольская АО, Бубенцова ГН, Басок ЮБ, Севастьянов ВИ. Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции поджелудочной железы в экспериментальной модели сахарного диабета I типа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (2): 94–104. Baranova NV, Ponomareva AS, Kirsanova LA, Nikolskaya AO, Bubentsova GN, Basok YuB, Sevastianov VI. Functional efficiency of pancreatic cell-engineered construct in an animal experimental model for type I diabetes. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (2): 94–104. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-2-94-104.
26. Пономарева АС, Кирсанова ЛА, Баранова НВ, Сургученко ВА, Бубенцова ГН, Басок ЮБ и др. Децеллюляризация фрагмента донорской поджелудочной железы для получения тканеспецифического матрикса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (1): 123–133. Ponomareva AS, Kirsanova LA, Baranova NV, Surguchenko VA, Bubentsova GN, Basok YuB et al. Decellularization of donor pancreatic fragment to obtain a tissue-specific matrix scaffold. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (1): 123–133. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2020-1-123-133.
27. Sevastianov VI, Basok YB. Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023; 339.
28. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Kirsanova LA, Basok YuB, Nemets EA et al. Decellularization of Human Pancreatic Fragments with Pronounced Signs of Structural Changes. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 21; 24 (1): 119. doi: 10.3390/ijms24010119.
29. Sevastianov VI, Ponomareva AS, Baranova NV, Belova AD, Kirsanova LA, Nikolskaya AO et al. A Tissue-Engineered Construct Based on a Decellularized Scaffold and the Islets of Langerhans: A Streptozotocin-Induced Diabetic Model. *Life (Basel)*. 2024 Nov 19; 14 (11): 1505. doi: 10.3390/life14111505.
30. Sanchez A, Lawzewitsch J. Histological study of endocrine pancreas: cell differentiation process in Langerhans islets of bovine fetus and adult bovines. *Commun Biol*. 1985; 5 (3): 345–365.
31. Riadinskaia NI, Siraziev RZ. [Histological and histochemical characteristics of pancreas of deer at the Altay]. *Tsitologiya*. 2008; 50 (8): 719–724. [In Russ]. PMID: 18822792.
32. Kirsanova LA, Blumkin VN. [Some characteristics of the histological structure of the fetal bovine pancreas]. *Biull Eksp Biol Med*. 1990 Sep; 110 (9): 330–332. [In Russ]. PMID: 2268733.
33. Скалецкая ГН, Скалецкий НН, Кирсанова ЛА, Бубенцова ГН, Волкова ЕА, Севастьянов ВИ. Экспериментальная имплантация тканеинженерной конструкции поджелудочной железы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (2): 104–111. Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Kirsanova LA, Bubentsova GN, Volkova EA, Sevastyanov VI. Experimental implantation of tissue-engineering pancreatic construct. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (2): 104–111. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-2-104-111.

Статья поступила в редакцию 14.03.2025 г.
The article was submitted to the journal on 14.03.2025

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-148-162

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

А.С. Умников, И.И. Глазко, Е.И. Балакин, А.С. Самойлов, В.И. Пустовойт

ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Несмотря на достижения современной медицины в области реконструктивной хирургии, профилактика образования грубой рубцовой ткани, ограничивающей функцию конечности или приводящей к косметическому дефекту, остается актуальной проблемой. Не менее важной составляющей в достижении функционального и косметического результата является адекватная коррекция сформировавшихся рубцов. Грубая функциональная недостаточность в области верхних конечностей может приводить к инвалидизации больного. Сочетание хирургических и нехирургических методов лечения должно улучшить функциональность при одновременном снижении риска рецидива. Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы, применение стволовых клеток, пересадка жировой ткани и комбинация терапии ран отрицательным давлением (NPWT) с традиционной реконструкцией лоскутом и другими видами трансплантации становятся все более популярными. Метод лечения ран отрицательным давлением позволяет подготовить раневую поверхность к последующим реконструкциям покровных тканей и является альтернативой традиционным методам перевязки. Созданный над раневой поверхностью после ее закрытия кожным аутоотрансплантатом вакуум обеспечивает профилактику воспалительных явлений в основании трансплантата, препятствует формированию избыточной грануляционной ткани и грубых рубцов в долгосрочной перспективе. Механизм формирования гипертрофических и келоидных рубцов до сих пор неясен, установлено, что выделенные клетки костного мозга, такие как фиброциты и кератиноцитоподобные клетки, могут быть членами воспалительного клеточного инфильтрата во время заживления ран, а также могут способствовать развитию кожного фиброза при нарушенном заживлении. Установлен ряд патофизиологических и биохимических процессов, происходящих в тканях при заживлении обширных и глубоких раневых поверхностей. Определена роль кератиноцитов, содержащихся в луковицах волосяных фолликулов, обеспечивающих эпителизацию послеожоговых раневых поверхностей при сохраненных после ожогов дериватах кожи. В отдельных исследованиях доказана положительная роль стромально-васкулярной фракции жировой ткани, активно применяемой в разных фазах раневого процесса, в том числе на стадии формирования келоидных и гипертрофических рубцов. Выделенные из жировой ткани стволовые клетки возможно использовать в сочетании с гидрогелем. Гидрогелевая основа повязок создает влажную среду как в ожоговых ранах, так и на раневых поверхностях после тангенциального или радикального иссечения ожогового струпа, способствует более быстрому заживлению раневых поверхностей, снижая риски рубцовой гиперплазии, а также создает условия для пролонгации медикаментозного эффекта препарата, помещенного на гидрогелевую основу. Своевременное принятие решения о хирургическом лечении глубоких ожогов, сроки выполнения хирургического вмешательства, а также применение современных методов лечения в раннем послеоперационном периоде позволяют снизить риски формирования гипертрофических и келоидных рубцов.

Ключевые слова: ожоги, рубцы, клеточные технологии, биомедицинский клеточный продукт.

Для корреспонденции: Балакин Евгений Игоревич. Адрес: 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8. Тел. (499) 190-96-77. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

Corresponding author: Evgenii Balakin. Address: 46/8, Zhivopisnaya str., 123098, Moscow, Russian Federation. Phone: (499) 190-96-77. E-mail: evgbalakin@yandex.ru

MODERN STRATEGIES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF POST-BURN SCARS (A SYSTEMATIC REVIEW)

A.S. Umnikov, I.I. Glazko, E.I. Balakin, A.S. Samoilov, V.I. Pustovoi

Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Despite advancements in modern reconstructive surgery, preventing the formation of thick scar tissue that impairs limb function or causes cosmetic defects remains a critical challenge. Equally important is the effective correction of existing scars to optimize both functional and aesthetic outcomes. Severe functional impairment of the upper limbs can result in disability. A combination of surgical and nonsurgical interventions is essential to enhance functionality while minimizing the risk of scar recurrence. Platelet-rich plasma injections, stem cell therapy, adipose tissue transplantation, and a combination of negative pressure wound therapy (NPWT) with traditional flap reconstruction and other transplantation methods are gaining popularity in modern reconstructive surgery. NPWT plays a crucial role in preparing the wound bed for subsequent tissue reconstruction and serves as an effective alternative to traditional dressings. The vacuum created over the wound after closure with a skin autograft helps prevent inflammation at the graft base, reduces excessive granulation tissue formation, and minimizes the risk of rough scar development in the long term. The mechanisms of formation of hypertrophic scar and keloids have not yet been completely understood. However, research indicates that bone marrow-derived cells, including fibrocytes and keratinocyte-like cells, contribute to the inflammatory cell infiltrate during wound healing, and can play a role in cutaneous fibrosis, especially in cases of impaired healing. Several pathophysiological and biochemical processes involved in the repair of extensive and deep wounds have been established. Additionally, the role of keratinocytes within hair follicle bulbs in promoting epithelialization of post-burn wound surfaces, particularly in areas with preserved skin appendages, has been recognized. Studies indicate that stromal-vascular fraction of adipose tissue plays a positive role in various stages of wound healing, including keloid and hypertrophic scar formation. Adipose-derived stem cells can be used in combination with hydrogel. The hydrogel base of dressings maintains a moist environment in both burn wounds and wound surfaces following tangential or radical excision of burn scab. This promotes faster wound healing, reduces the risk of scar hyperplasia, and enhances the sustained release and effectiveness of medications applied to the hydrogel base. Prompt surgical intervention, including early excision and grafting, along with modern treatment methods in the early postoperative period for deep burns, can significantly reduce the risk of hypertrophic and keloid scar formation.

Keywords: burns, scars, cell technologies, biomedical cell products.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря современным достижениям хирургии, реанимации, совершенствованию методов лечения глубоких ожогов возросла выживаемость пострадавших с острыми термическими поражениями. Однако следует подчеркнуть, что продолжаются исследования по достижению функциональных результатов в долгосрочной перспективе.

Пациенты, страдающие от тяжелых ожоговых последствий в виде рубцов, особенно когда рубцы расположены на верхних конечностях, могут столкнуться с существенным снижением функциональных возможностей [1].

Вероятность возникновения контрактуры часто связана с выбранным типом хирургического вмешательства. В этой связи предпочтение, отдаваемое реконструктивной хирургии, должно способствовать повышению функциональных возможностей конечностей и одновременно минимизировать вероятность повторного возникновения контрактур [2]. Современные исследования направлены на улучшение долгосрочных результатов хирургического лечения и на

интеграцию новейших технологических достижений с проверенными временем методами. В этом контексте активно применяются альтернативы дермальной ткани и плазма, насыщенная тромбоцитами, что открывает новые перспективы для эффективного восстановления.

Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия), стволовых клеток, аутотрансплантации жировой ткани, терапии ран отрицательным давлением (NPWT), традиционной реконструкции с использованием лоскутов и других методов трансплантации становится все более распространенным. Дермальные каркасы (DS) и кожные трансплантаты разной толщины (split-thickness skin grafts – STSG) – это варианты, которые повышают качество и гибкость кожи. Применение NPWT способствует фиксации трансплантата, предотвращая его сдвиг и развитие осложнений. Кроме того, NPWT стимулирует формирование грануляционной ткани, ускоряет реваскуляризацию и способствует приживлению трансплантата к ране. NPWT также эффективно способствует ускоренному приживлению как разделенных по толщине, так и полнослойных

кожных трансплантатов (Full-thickness skin grafts – FTSgs) [3–7]. Этот метод обеспечивает почти идеальный буфер между трансплантатом и раневым ложем реципиента [8, 9], предотвращая образование сером, гематом и инфекций в основании трансплантата, которые являются наиболее распространенными причинами его гибели в раннем послеоперационном периоде [10].

ADM (ацеллюлярный дермальный матрикс) – это однослойный дермальный компонент, содержащий бычий коллаген и гидролизированный эластин. Этот материал трансформируется в интенсивную, функционально и морфологически живую неодерму, которая облегчает адгезию между эпидермисом кожи и подлежащей костной тканью [11]. Описана одноэтапная процедура пересадки ADM в сочетании с наложением кожных трансплантатов разной толщины (STSG). Через несколько недель после операции ADM «встраивается» в структуру собственной ткани человека, прорастает сосудами и нервами и функционирует как собственная ткань. В этом заключается особая уникальность данного материала, способствующая полной ассимиляции трансплантата. Минимально инвазивная процедура дала результаты, близкие к отличным или сопоставимые с результатами сложных кожных или кожно-фасциальных лоскутов, без болезненности донорского участка [1, 11].

PRP (Platelet-Rich Plasma, обогащенная тромбоцитами плазма) – это продукт, полученный из аутологичной крови, богатый тромбоцитами, факторами роста и хемо/цитокинами в концентрированном объеме плазмы. PRP используется для восстановления тканей с 1970-х годов [12]. Инъекции PRP, инъекции стволовых клеток и NPWT способствуют регенерации тканей и интеграции в области реципиентного участка кожи.

По мнению P. Karakol и M. Bozkurt [1], комплексное применение оперативных методик вместе с новейшими подходами, включая использование ацеллюлярного дермального матрикса, терапию обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) и отрицательное давление для ведения ран, оказалось эффективным для достижения как функциональных, так и эстетических целей при лечении пациентов, страдающих от тяжелых ожоговых контрактур.

В каждом из упомянутых подходов к терапии и предотвращению заболеваний активно применяются биотехнологии, центральной идеей которых является стимуляция естественных процессов восстановления организма. Описанные выше методы исследования ауто- и ксенобиоматериалов могут быть использованы при создании и внедрении биомедицинских клеточных продуктов для предотвращения образования послеожоговых рубцов. Данное направление

представляется многообещающим и обладает научным обоснованием и потенциалом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование литературных источников осуществлялось через специализированные научные базы данных, включая MEDLINE, Google Scholar, EMBASE и PubMed. Эффективность в отборе актуальных научных работ увеличивалась за счет использования определенных ключевых слов и фраз в поисковых запросах, таких как «ожоги», «рубцы», «послеожоговые рубцы», а также «технологии профилактики послеожоговых рубцов». Критерии для включения публикаций в обзор предусматривали предварительный анализ заголовков и аннотаций, чтобы определить соответствие статьи заданной тематике. Кроме того, реализовывался метод дополнительного поиска в списке литературы анализируемых статей, что позволяло выявить и дополнительные значимые источники. Завершающий этап включал тщательный полнотекстовый анализ и системную оценку отобранных работ, что обеспечивало извлечение ключевой информации для дальнейшего использования в подготовке данной научной статьи.

Информационный поиск по заданной стратегии выявил набор данных, содержащий 2335 научных статей. В ходе первоначального отбора, при котором были отсеяны несоответствующие тематике материалы, количество статей сократилось до 238. Далее, после детализированного анализа полных текстов, было выявлено 152 научные работы, не удовлетворяющие установленным критериям. В результате итоговый пул составили 86 статей, полностью отвечающих параметрам поиска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Факторы, вызывающие развитие гипертрофических и келоидных рубцов

Биологические процессы, лежащие в основе формирования гипертрофических и келоидных рубцов, остаются малоизученными. Однако, согласно исследованиям T. Cattan и A. Ghahary, была выявлена связь между замедленной процедурой реэпителизации и усиленным производством экстрацеллюлярного матрикса. Последние научные открытия указывают на то, что клетки, происходящие из костного мозга, в частности фиброциты и кератиноцитоподобные клетки (KLC), могут играть роль в воспалительном инфильтрате, формирующемся в ходе заживления ран [13, 14]. Эти находки подчеркивают потенциальное влияние данных клеток на процесс реэпителизации и ключевую роль в стимуляции развития фиброза кожи при нарушениях в процессе заживления [14, 15].

Фиброциты и кератиноцитоподобные клетки являются продуктами трансдифференцировки из CD14⁺-адгезивных моноцитов, определенной группы моноклеарных стволовых клеток в периферической крови [15, 16]. Это процесс, в ходе которого CD14⁺-моноциты могут преобразовываться не только в миофибробласты [17], но и в остеобласты, скелетные миобласты, хондроциты, адипоциты [18] и кардиомиоциты [19] в зависимости от условий окружающей среды. Это открытие подчеркивает высокую пластичность и потенциал моноцитов периферической крови для участия в регенеративных процессах и репарации тканей. Фиброциты были впервые описаны в 1994 году Ричардом Букала и др. [16]. Группа исследователей наблюдала наличие большого количества адгезивных, похожих на фибробласты веретенообразных клеток, которые проникали в раневые полости вскоре после имплантации, что является моделью репаративных реакций тканей *in vivo*. Эти клетки, проявляющие адгезивные свойства и способность к миграции в места повреждения тканей, обладают уникальными характеристиками, включая экспрессию коллагенов I и III, виментина и CD34, что указывает на их мультипотентный стволовой потенциал и способность к дифференцировке в разнообразные мезенхимальные клеточные типы в зависимости от локальных условий [16]. Со временем, по мере созревания фиброцитов, наблюдается утрата экспрессии CD34, что может служить маркером их дифференцировки в зрелые клеточные формы в процессе репарации и восстановления тканей [20].

Превращение CD14⁺-моноцитов в фиброциты *in vitro* может быть вызвано их выращиванием в специальной среде для фибробластов [13, 21].

In vivo фиброциты можно обнаружить в участках поврежденной ткани к четвертому дню после травмы, где они появляются одновременно с поступлением воспалительных клеток. Предполагается, что миграция фиброцитов вызвана активацией на их поверхности хемокиновых рецепторов CCR7, что обеспечивает их способность взаимодействовать с хемокинами, находящимися в лимфоидной ткани. Накопление фиброцитов в области раны продолжается до девятого и десятого дней после получения травмы [22, 23].

При воздействии на моноциты CD14⁺ специальной культуральной средой, обогащенной кератиноцитами, или под влиянием костного морфогенного белка-4 можно инициировать их трансдифференциацию в кератиноцитоподобные клетки (KLC) через 7 дней выращивания [14, 24]. Эти KLC морфологически напоминают кератиноциты, отличаясь увеличенными эллиптическими ядрами, и демонстрируют маркеры, типичные для кератиноцитов, включая стратифин, кератин-5 и белок 14-3-3σ [14, 15]. Несмотря на то

что исследовательские группы Т. Curran и А. Ghahary назвали их KLC, другие лаборатории определяют их как производные от костного мозга предшественники кератиноцитов, применяя разнообразные методы для индукции трансдифференциации различных подгрупп стволовых клеток. В дополнение к моноцитам CD14⁺ Т. Curran и А. Ghahary демонстрируют возможность получения KLC напрямую из CD34⁺-клеток костного мозга без необходимости использования клеток CD14⁺ [17, 24, 25]. Присутствие кератин-лимфоцитного хемотаксического фактора можно определить по двум ключевым показателям: наличию экспрессии кератина-14 и отсутствию маркерной CD45, который является специфическим маркером для клеток гемопоэтического происхождения. Механизм привлечения моноклеарных клеток из периферической крови, включая моноциты с маркерной CD14⁺, к зоне повреждения ткани возлагается на производство хемокинов и цитокинов, например, CXCL5 и бета-фактора роста фибробластов, что обеспечивается фибробластами, находящимися в области раны [26]. Активный участник в этом процессе – резидентные кератиноциты, которые могут усиливать миграцию за счет выделения вторичного лимфоидного хемокина (CCL21), взаимодействующего с рецептором CCR7 на мезенхимальных стволовых клетках [24].

Фиброциты, представляющие собой лишь 0,5% от всех лейкоцитов в крови, при этом составляют до 10% клеточного состава в подкожных имплантационных камерах у мышей. Эти данные подчеркивают критическую роль фиброцитов в процессах заживления и регенерации [16]. Фиброциты могут функционировать как антигенпрезентирующие клетки за счет экспрессии молекул МГС II класса, костимуляторных молекул CD80, CD86 и молекул адгезии, таких как CD11a, CD54 и CD58 [27]. Их способность к антигенпрезентации контрастирует с той факторной стимуляцией интерфероном γ, которая необходима зрелым фибробластам для экспрессии значительного количества антигена. Процесс трансдифференциации моноцитов CD14⁺ в фиброциты DR [28], кажется, зависит от наличия CD14-клеток. Интересно, что трансдифференциацию также можно вызывать благодаря действию кондиционированной среды без CD14, тогда как антитела против трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) блокируют этот эффект, подчеркивая важную роль этого цитокина в стимулировании процесса [29]. Высокое содержание TGF-β1 в сыворотке крови у пациентов с ожогами коррелирует с увеличенным количеством фиброцитов в их культурах периферических моноклеарных клеток крови (PBMC) по сравнению с контрольной группой [29]. Пластичность фиброцитов подтверждается их способностью изменять фиб-

розную фиксацию. Фиброциты активно участвуют в получении и трансляции генетической информации, производя значительные объемы мРНК, необходимые для синтеза фиброгенных факторов роста, в частности, тромбоцитарного фактора роста А и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Эти клетки также задействованы в процессах кроветворения и иммунного ответа, вырабатывая мРНК для колониестимулирующих факторов макрофагов и молекул, способствующих воспалению, включая хемокины макрофагального воспалительного белка 1 α (MIP-1 α) и MIP [22]. Также могут быть обнаружены низкие уровни провоспалительных цитокинов интерлейкина (IL) 1 α и фактора некроза опухоли α . Фиброциты, полученные из PBMC, могут способствовать переключению фибропролиферативной активности рекрутированных клеток посредством модуляции матриксной металлопротеиназы 1, лишенной TGF- β [14, 15, 27]. Это указывает на то, что фиброциты могут не участвовать в формировании рубцовой ткани. Полученные данные усиливают предположение, что в условиях специфической активации в зоне поражения фиброциты способны к трансформации, содействуя в комплексе с другими клеточными элементами выполнению разнообразных биологических задач.

Чтобы подтвердить эту гипотезу, А. Медина и А. Гахари [13] вводили стволовые клетки, полученные из костного мозга, и клетки-предшественники в фасциально-жировые лоскуты паховой области крыс, некоторые из которых были обработаны антителом, нейтрализующим рецептор TGF- β II типа, чтобы вызвать невосприимчивость к клеткам костного мозга. Лоскуты, содержащие имитационные клетки и клетки из костного мозга, были замечены за их увеличенной плотностью и весом, а также за повышенной приверженностью фиброзных структур к соседним тканям в сравнении с лоскутами из группы, которая получала антагонист TGF- β [13]. В результате гистологического анализа выявлено, что в лоскутах, полученных от крыс, обработанных с использованием синтетических и костномозговых клеток, коллагена откладывалось заметно больше, чем в группе, леченной анти-TGF- β . Таким образом, в группе с воздействием TGF- β структуры коллагена оказались похожи на естественные фасциально-жировые ткани, взятые из противоположного бедра крысы.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что перенаселение раневого ложа фиброцитами может привести к чрезмерному заживлению или фиброзным состояниям, включая гипертрофические рубцы и образование келоидов [13, 16, 30].

Фиброциты, перемещаясь к зоне повреждения в сопровождении воспалительных клеток, подвергаются влиянию воспалительного процесса, который модулирует их функциональную активность. В исследованиях, проведенных с культурами клеток *in vitro*, было выявлено, что интерлейкин 1 бета (IL-1 β), который играет важную роль в процессе регенерации тканей, подавляет синтез коллагена типа I [31]. В то же время IL-1 β активизирует производство различных цитокинов, включая макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP-1 α), MIP-1 β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста, связанный с онкогеном- α , интерлейкин-6 (IL-6), колониестимулирующие факторы макрофагов, трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- $\beta 1$) и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α). Эти вещества способствуют привлечению и активации дополнительных иммунных клеток к месту воспаления. У пациентов с обширными ожогами наблюдается усиленная дифференциация фиброцитов по сравнению с нестрадавшими, что способствует длительному пребыванию этих клеток в области повреждения, поддерживая воспалительный процесс [32]. Продолжительное воспаление, характерное для пациентов с обширными ожогами, усиливает дифференциацию фиброцитов по сравнению с контрольной группой, причем эти клетки остаются в зоне поражения дольше. У пациентов с ожогами процент фиброцитов, продуцирующих коллаген в культурах PBMC, выше, чем в контрольной выборке [29]. Воспалительная среда также может приводить к изменению морфологии фиброцитов и их генного экспрессионного профиля [16, 22]. Лейкоцитарный специфический белок 1, достаточно экспрессируемый в фиброцитах и ассоциируемый с проколлагеном типа I, служит биомаркером для идентификации фиброцитов [33]. Предполагается, что повышенная экспрессия этого белка указывает на адгезивный фенотип фиброцитов, отличая их от окружающих лейкоцитов в воспаленной ткани. Продолжительное воспаление в ране способствует развитию фиброза, при этом фиброциты присутствуют в значительном количестве в образцах тканей послеожоговой гипертрофической рубцовой ткани по сравнению с негипертрофической рубцовой тканью (рис. 1) [33].

Таким образом, неограниченное увеличение популяции фиброцитов оказывает значимое влияние на образование и поддержку гипертрофических рубцов через их превращение в фибробласты, вырабатывающие коллаген, и стимуляцию производства коллагена уже имеющимися фибробластами [19, 33].

PBMC (CD34⁺-клетки) перемещаются к поврежденной области и подвергаются стимуляции к пере-

ходу в KLC через взаимодействие с хемокиновым лигандом CCL27, который притягивает Т-клетки кожи и активация которого происходит в ткани, пораженной раной, а также через связывание с рецептором CCR10 [25].

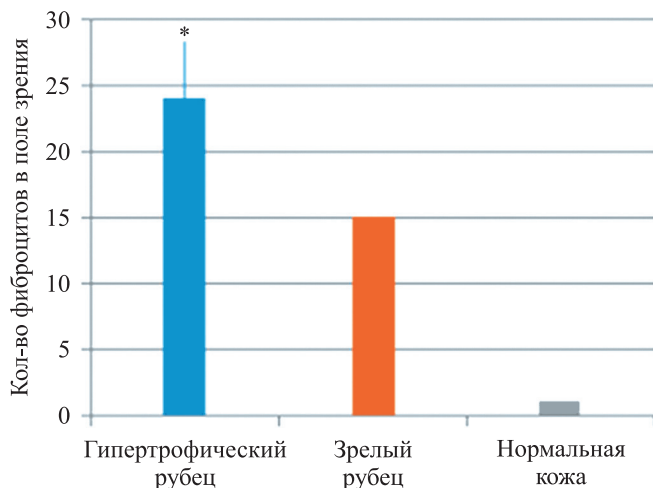


Рис. 1. Количество фиброцитов (иммунофлуоресцентное окрашивание) в криосекциях гипертрофического рубца, зрелого рубца и нормальной кожи, собранных у 10 пациентов с ожогами. Количество фиброцитов с двойной меткой на поле зрения при максимальной мощности увеличения (HPF) в дерме сравнивали с использованием одностороннего дисперсионного анализа (* – $p < 0,5$)

Fig. 1. Fibrocyte count (immunofluorescence staining) in cryosections of a hypertrophic scar, mature scar, and normal skin collected from 10 burn patients. The number of double-labeled fibrocytes per high-power field (HPF) in the dermis was compared using one-way analysis of variance (* – $p < 0.5$)

Одним из процессов, посредством которого кератиноциты из костного мозга (CD34-клетки) перемещаются к участку травмы, служит их взаимодействие с хемокином CCL21, присущим вторичным лимфоидным тканям [24, 25]. Исследования показывают, что CD14⁺-моноциты также способны трансдифференцироваться в клетки, подобные кератиноцитам, при нахождении в специализированной среде, обогащенной факторами, специфическими для кератиноцитов [23, 24]. Клеточная среда, обусловленная деятельностью этих клеток, оказывает воздействие на производство матричных белков в дермальных фибробластах за счет высвобождения экзосом, вызывая усиленный синтез матричной металлопротеиназы-1 по сравнению с эффектами, получаемыми от фибробластов, выращенных на кератиноцит-кондиционированной среде (рис. 2) [15]. Обнаружено, что убывание уровня белков 14-3-3 в этих условиях приводит к уменьшению описываемого влияния, что указывает на критическую роль этих белков в модуляции антифибротического ответа при взаимодействии с дермальными фибробластами [15]. В дополнение было выявлено, что кератиноциты, расположенные в волосяных фолликулах, способны мигрировать в область ранения, активно участвуя в процессе реэпителизации, особенно в период со 2-го по 4-й дни после получения травмы [11]. Эти данные подкрепляются наблюдениями, согласно которым раны, где волосяные фолликулы были уничтожены, заживают значительно медленнее, что подтверждает важную роль кератиноцитов, находящихся в фолликулах, в процессе заживления [34].

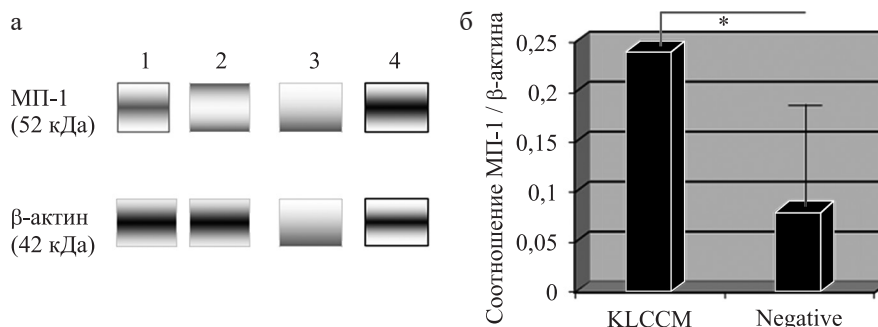


Рис. 2. Экспрессия матричной металлопротеиназы-1 (МП-1) в дермальных фибробластах, обработанных кератиноцитоподобными клетками (KLC): а – экспрессия МП-1 в дермальных фибробластах после 24 часов в каждом случае (1 – кондиционированная среда KLC с 28-го дня трансдифференцировки клеток, 2 – модифицированная среда Eagle от Dulbecco + 2% фетальной бычьей сыворотки (FBS), отрицательный контроль, 3 – пустая, 4 – дермальные фибробласты, обработанные рекомбинантным стратифином, положительный контроль); б – денситометрический анализ МП-1 / соотношение β-актина ($n = 4$)

Fig. 2. Matrix metalloproteinase-1 (MP-1) expression in dermal fibroblasts treated with keratinocyte-like cell (KLC): a – showed MP-1 expression in dermal fibroblasts after 24 hours in each case (1 – KLC-conditioned medium from day 28 of cell transdifferentiation, 2 – Dulbecco's modified Eagle medium + 2% fetal bovine serum (FBS), negative control, 3 – blank, 4 – dermal fibroblasts treated with recombinant stratifin, positive control); б – densitometric analysis of MP-1 / β -actin ratio ($n = 4$)

В последнее время для локального лечения и ускорения процесса заживления кожных ран, а также для преобразования хронических ран в острые все чаще применяются костный мозг, периферическая кровь и пуповинная кровь [35–37]. Эти материалы могут стимулировать реакцию заживления путем модуляции клеточной активности, включая действие фиброцитов и клеток-предшественников липидных комплексов (KLC), которые являются специализированными подгруппами стволовых клеток, найденных в этих источниках. Стимуляция приводит к хемотаксису мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) к области повреждения, где хемокины в раневом ложе активируют процесс трансдифференцировки CD14⁺-мононуклеарных клеток в фиброциты или KLC. Судьба трансдифференцировки этих клеток сильно зависит от местной среды, которая может колебаться, особенно в условиях ожоговых ран, различающихся по глубине и площади поражения. Несмотря на то что механизмы этого процесса еще не изучены до конца, известно, что эти клеточные субпопуляции преобладают в гипертрофических (в отличие от нормотрофических) рубцах и могут влиять на уровень фиброза в пораженной ткани. Требуется дополнительные исследования для определения роли этих клеток в процессе заживления ран.

Применение стромально-васкулярной фракции жировой ткани

Одним из актуальных направлений в лечении ожогов, постожоговых рубцов, а также других сложных ран является применение жировой ткани.

Глобально трансплантация жировой ткани проводится с использованием потенциала адипозно-производных стволовых клеток (ADSC), извлеченных из жировой ткани для целей регенерации. Эти клетки способны трансформироваться в различные типы тканей, включая жировую, костную, хрящевую и мышечную, а также потенциально и в другие виды тканей. Они обладают широким спектром регенеративных и метаболических функций, а также секретируют различные факторы роста, такие как эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , фактор роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов. Жировая ткань, извлеченная методом липосакции, может подвергаться отделению и/или обработке посредством физических и химических методов, как на операционном столе, так и в лабораторных условиях [38–44].

В процессе терапии ожоговых повреждений широко применяется техника, разработанная Коулманом, которая включает циклическое введение инъекций с периодичностью от двух до четырех недель до полного заживления раны или пока не будет про-

ведена конкретная медицинская манипуляция, такая как закрытие раневой поверхности, трансплантация кожи, использование кожных лоскутов и др. Последующий уход за областью рубцевания предполагает введение инъекций под рубец каждые три месяца, согласно методике Коулмана [45–48].

Применение жировой трансплантации в качестве вспомогательного средства при острых и подострых ожоговых ранах, а также при хронических сосудистых ранах (венозная недостаточность или диабетические заболевания артерий) использует преимущества жира: разнообразные метаболические и регенеративные свойства, повышающие васкуляризацию и ускоряющие процесс регенерации тканей. Когда эти раны обрабатываются повторной жировой трансплантацией (с интервалом в 15–21 день), заживление является запланированным результатом [48–50].

В процессе терапии ожоговых рубцов основными задачами являются снижение уровня гипертрофии тканей, что в медицине называется фиброзом, уменьшение толщины рубцовых образований и повышение их эластичности. Применение определенных методик направлено не только на улучшение внешнего состояния пораженной зоны, но и устранение функциональных нарушений, вызванных излишней фиброзной активностью. Эти же техники находят широкое применение в лечении фиброза, появившегося в области суставов после травм или хирургических вмешательств, и играют значительную роль в предотвращении образования спаек, которые могут возникнуть после операций на сухожилиях [51–54].

При открытых ранах инъекции выполняются под общей анестезией с интервалом от 15 до 21 дня. Пациентам с гипертрофическими рубцами после заживления ожога или келоидами любого происхождения повторные инъекции (всего до четырех инъекций) выполняют с интервалом от 8 до 12 недель.

Жир чаще всего получают из области живота, бедер или боковых поверхностей верхней части ягодиц. При необходимости бритье лобковой области или проксимального отдела бедра проводят в операционной непосредственно перед процедурой. Пункционные разрезы для введения канюли для липосакции делают по средней линии, в надлобковой складке, медиальнее пульсации бедренной артерии, в паховой складке, или по средней подмышечной линии, продолженной проекционно до верхней границы подвздошной кости. Фактический объем собранного липоаспирата должен быть как минимум в два раза больше предполагаемого объема, который планируется ввести, и как минимум в четыре раза больше этого объема, если планируется также нанесение жира на рану.

Ранее жировая ткань воспринималась как пассивный элемент, обеспечивающий теплоизоляцию и запасание энергии. Однако современная наука признает ее значимым эндокринным органом, играющим роль в регулировании множества процессов и обладающим широким спектром клеточных компонентов, что открывает новые перспективы в области регенеративной медицины. В жировой ткани только одну треть объема занимают адипоциты, тогда как остальное пространство заполнено разнообразной массой клеток, включая преадипоциты, фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки и другие иммунные клетки, формирующие комплексную стромально-сосудистую структуру [47]. Ферментативное расщепление жировой ткани приводит к образованию гетерогенной популяции клеток-предшественников внутри клеточного осадка, который называется стромально-васкулярной фракцией (SVF). Компоненты SVF были количественно определены Международной федерацией жировой терапии и науки (IFATS) и Международным обществом клеточной терапии (ISCT), которые определили клеточный состав жировой ткани в следующих пропорциях: 15–30% стромальных клеток, 10–20% эндотелиальных клеток, 10–15% лимфоцитов, 10–15% гранулоцитов, 5–15% моноцитов, 3–5% перитцитов и <0,1% стволовых клеток и клеток-предшественников [55]. Эта разнообразная популяция клеток SVF, полученных из жировой ткани, была исследована на предмет ее потенциального терапевтического применения в регенеративной медицине. Более конкретно МСК, присутствующие в SVF и называемые стволовыми клетками, полученными из жировой ткани (ASC), были исследованы в качестве ключевого типа клеток, ответственных за благотворное воздействие SVF. Было показано, что ASC *in vitro* способствуют пролиферации и миграции фибробластов кожи человека и выработке коллагена как путем прямого межклеточного контакта, так и путем паракринной активации [56]. Еще предстоит выяснить, можно ли использовать эти наблюдаемые положительные эффекты в подходящих вариантах терапии хронических и незаживающих ран.

Депо жировой ткани классически подразделяются на два различных типа: белая жировая ткань (WAT) и бурая жировая ткань (BAT) [57]. Белые адипоциты преимущественно функционируют, накапливая энергию в виде триглицеридов и обеспечивая тепловую изоляцию и физическую амортизацию тела, в то время как коричневые многоклеточные адипоциты активны в рассеивании энергии за счет выработки тепла [58].

WAT является преобладающей формой жировой ткани в организме человека, в то время как BAT встречается гораздо реже и может быть обнаружена

в надключичной, периадренальной и паравертебральной областях тела [47].

Фибробласты, локализованные на границе дермы и гиподермы, оказывают важное влияние на процесс заживления за счет их специфических характеристик, которые различаются как у адипогенных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, так и у фибробластов, принадлежащих к папиллярной и ретикулярной дерме. Эти клетки по-своему влияют на восстановление ткани при ранениях. В то время как жировая ткань в принципе способствует регенерации, известно, что ожирение негативно влияет на естественные процессы заживления, что связано с изменениями в метаболизме жировой ткани, а именно с гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, делающими их менее функциональными [58]. Эти изменения приводят к нарушениям в ангиогенезе, из-за чего скорость формирования новых сосудов не соответствует потребностям разрастающихся адипоцитов, вызывая гипоксию и замедляя процесс заживления [59]. Кроме того, ожирение ведет к уменьшению уровня адипонектина, цитокина, вырабатываемого жировыми клетками, что также может осложнять регенерацию тканей [42].

Адипонектин, являясь важным медиатором, играет ключевую роль в процессах восстановления кожных повреждений, способствуя стимуляции роста и перемещения кератиноцитов в культуре клеток мышей в зависимости от концентрации. Данное действие осуществляется через активацию пути внеклеточных сигнальных регулируемых киназ (ERK), что подтверждено исследованиями [60]. С учетом этих данных важность осознания роли адипонектина в механизмах восстановления кожи очевидна для разработки более эффективных методов лечения, направленных на минимизацию риска побочных эффектов и осложнений.

В таблице приведены паракринные агенты, производимые стволовыми клетками адипозной ткани, которые стимулируют функциональные активности дермальных фибробластов.

Исследовательские проекты, направленные на оценку восстановительных возможностей адипозных стволовых клеток, пока находятся в их зарождающейся фазе. Тем не менее инициаторы методики аутологичного переноса жировой ткани уже представили результаты, свидетельствующие о значительном лечебном потенциале этого подхода. Трансплантация адипозной ткани показала положительное влияние на восстановление функций и внешний вид рубцов на участках с аномальным заживлением и рубцеванием. В то же время лабораторные исследования на культурах *in vitro* демонстрируют, что адипозные стволовые клетки, полученные из человеческой жировой

ткани, могут играть ключевую роль в наблюдаемом терапевтическом эффекте.

Применение гидрогелевых повязок в лечении ожоговых ран и рубцов

В лечении ожогов применяют стволовые клетки, извлеченные из жировой ткани, в комбинации с гидрогелями, содержащими гиалуроновую кислоту, экстракт алоэ вера и прочие компоненты.

Восстановление кожи происходит адекватно, если интенсивность повреждающего фактора находится в пределах восстановительных способностей эпидермальных клеток. В ходе заживления можно выделить три основные взаимосвязанные фазы: воспалительная стадия, этап клеточной пролиферации и финальный этап реконструкции внеклеточного матрикса [66]. Однако при превышении порога восстановительных способностей кожи процесс регенерации нарушается и становится более сложным. Особое значение при этом имеет последняя стадия, характеризующаяся переходом и умножением фибробластов, созданием и последующим отложением коллагена, а также стимуляцией новообразования сосудов. Критическое повреждение активизирует высвобождение цитокинов макрофагами, таких как фибробластный фактор роста 2 (FGF-2), трансформирующий фактор роста (TGF- β) и инсулиноподобный фактор роста, что запускает миграцию и умножение фибробластов и стимулирует их к интенсивной выработке коллагена. Сформированный коллаген подлежит дальнейшей реконструкции, процесс может длиться до двух лет. Кроме того, в процессе регенерации проявляются сложные взаимосвязи между разнообразными компонентами, включая клеточные элементы, факторы роста, цитокины и внеклеточный матрикс. Нарушение сбалансированности этого процесса может

привести к неконтролируемому восстановлению и образованию гипертрофических рубцов.

В сравнении со здоровой кожей гипертрофические рубцы, возникающие из-за усиленного размножения фибробластов и избыточного накопления коллагена, отличаются визуально выраженным утолщением, потерей эластичности, уплотнением при пальпации, изменением цвета до аномального фиолетово-красного, а также интенсивной болезненностью и зудом на ранних этапах развития (4–8 недель) [67]. Эти изменения приводят к постепенному созреванию и трансформации в атрофические рубцы в течение периода от нескольких недель до двух лет, значительно сказываясь на физическом и психологическом благополучии пациентов. В промышленно развитых странах количество людей, страдающих от образования гипертрофических рубцов, достигает 4 миллионов ежегодно, тогда как в развивающихся странах цифра еще выше – до 5 миллионов, что делает актуальным применение в практике наиболее действенных методик лечения. Современные подходы к терапии гипертрофических рубцов включают оперативное вмешательство, лазерную коррекцию и медикаментозное лечение. Однако при больших рубцах возникают сложности с полным заживлением раны после оперативного лечения и с закрытием возникшего дефекта кожи после иссечения рубца, ограничивая возможности простого ушивания краев раны [68].

Во многих центрах лечения ожогов наряду с ведущими методиками борьбы с гипертрофическими рубцами активно применяется лазерная терапия на основе углекислого лазера. Этот метод позволяет провоцировать апоптоз фибробластов и устранять избыток коллагена, обеспечивая тем самым высокоэффективное и целенаправленное лечение. В дополнение к этому для достижения наилучших ре-

Таблица

Регулирование активности дермальных фибробластов адипоцитарным стволовым клеточным секретом: значение для эффективного заживления ран

Regulation of dermal fibroblast activity by adipocyte stem cell secretion: significance for effective wound healing

Стимулирующее действие секрета ASC на функцию дермальных фибробластов	Паракринные факторы, выделяемые ASC	Ссылки на источники
Усиление пролиферации	Фактор роста фибробластов (FGF-2)	[37, 59, 60]
	Фактор роста гепатоцитов (HGF)	[61]
	Экзосомы	[62, 63]
	Микровезикулы	[64]
Увеличение миграции	FGF-2	[4, 37]
	Экзосомы	[4, 62, 63]
	Микровезикулы	[64]
Ремоделирование матрикса (повышенная выработка коллагена I и III, TGF- β , FGF-2 и MMP-1)	Адипонектин	[65]
	Экзосомы	[62, 63]

зультатов в процессе терапии активно применяют кортикостероиды [69, 70].

Помимо прямого использования медикаментов в области поражения излечение рубцов возможно с помощью препаратов, включенных в состав гидрогелей. Гидрогели представляют собой инновационный вид повязки для лечения ран, который получил широкое распространение в медицинской практике благодаря уникальной способности абсорбировать влагу и транспортировать фармакологические агенты. Н. Хиваташи и коллеги разработали коллаген-желатиновые матрицы, насыщенные базовым фактором роста фибробластов, демонстрирующие способность снижать накопление плотного коллагена и оказывающие положительное лечебное действие на рубцы голосовых связок [71]. Ле Ванг и его команда создали скелет из PCL/желатина методом электровращения, насыщенный TGF- β 1 – ингибитором малой молекулы, который ингибирует рост фибробластов – основных клеток, способствующих формированию рубцов, – и эффективно предупреждает появление гипертрофических рубцов при заживлении ран [70]. Y. Bu et al. успешно разработали нанолипосомный гель с 5-аминолевулиновой кислотой, применяемый методом фотодинамической доставки, который изменяет структуру коллагеновых волокон и ускоряет апоптоз фибробластов в рубцовой ткани [71]. Внедрение кожных трансплантатов и их заменителей оказало обнадеживающий эффект на процесс заживления, но также сопряжено с потенциальными трудностями в области реставрации дермы, например, увеличение размера трансплантата коррелирует с длительностью процесса реэпителизации, что может способствовать формированию рубцов [72]. Это наводит на мысль о необходимости разработки новых стратегий профилактики гипертрофических рубцов, характеризующихся минимальными побочными воздействиями.

Папаин – это цистеиновая протеаза, выделенная из незрелого молока папайи (*Caricacarpa*) с высокой ферментативной активностью, хорошей термостойкостью, безопасностью, которая широко используется в медицине [73]. Протеолитический фермент предотвращает образование ГР во время заживления ран, воздействуя на многие типы клеток, которые участвуют в регенерации тканей, реализуя противовоспалительную, антибактериальную, антиоксидантную функции [73, 74] и разрушая белок и коллаген [75].

К примеру, ангиогенный эффект, обусловленный действием клеток эндотелия пупочной вены человека (HUEVCs), которые активированы васкулярным эндотелиальным фактором роста (VEGF), подвергается сильному торможению под воздействием папаина за счет блокады фосфорилирования ALA, MEK1/2 и SAPK/JNK. В дополнение папаин способен разру-

шать белки, отвечающие за плотные контакты (ZO-1, клаудин-4, окклюдин) в кератиноцитах [76]. Отмечается также, что папаин эффективно подавляет активацию моноцитов, вызванную образованием МРАs, путем блокирования MAPKs и PI3K/Akt сигнальных путей [77]. Даже Т-лимфоцитная активация, вызванная островковыми аллотрансплантатами, может быть угнетена за счет предварительной обработки папаином в концентрации 10 мг/мл [78].

Папаин активно подавляет экспрессию белка TGF- β 1 и процесс фосфорилирования Smad-3, ключевых компонентов в сигнальной системе, активированной цитокинами из суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Это подавление позволяет эффективно управлять пролиферацией клеток, взаимодействием клеток и экстрацеллюлярного матрикса путем модуляции сигнального каскада TGF- β /Smad. Также способствует уменьшению объема коллагеновой и кератиновой структур в дермальном слое [79]. В сравнении со здоровой кожей повышенное присутствие белка NF- κ B p65 в рубцовой ткани вызывает необычно активное разделение фибробластов, избыточное производство коллагена и аномальное скопление экстрацеллюлярного матрикса. Папаин также значительно снижает уровни NF- κ B p65, тем самым способствуя заживлению гиперпластических рубцов через регуляцию пути NF- κ B. Однако при локальном применении *in vivo* зафиксировать раствор папаина непосредственно на ранах бывает сложно, что ограничивает его терапевтический потенциал.

Альтернативным способом доставки фармацевтических препаратов служит их введение посредством гидрогелей, что позволяет точно контролировать высвобождение активных веществ. Хитозан, являющийся естественным биополимером, получаемым в результате деацетилирования хитина, выступает в этой роли за счет своих качеств биосовместимости, нетоксичности и способности к биodeградации. Этот полисахарид благодаря его повышенной биологической активности и способности поддерживать стабильность в естественных условиях наряду с доступной стоимостью и происхождением из обновляемых природных источников находит обширное применение и в медицинской сфере, в частности создание гидрогелей для различных терапевтических целей в композициях с другими естественными или синтетическими полимерами [80]. Гидрогель, содержащий поли- γ -глутаминовую кислоту и хитоолигосахарид, обогащенный ферментом папаин (G/C/P гидрогель), демонстрирует потенциал в регулировании процесса восстановления кожи и предотвращении формирования гипертрофических рубцов.

Гидрогели на современном этапе используются в качестве систем для местной и чрескожной доставки

биологически активных молекул и выступают в роли средств для перевязки благодаря своей оптимальной микросреде, способствующей росту и дифференциации клеток [80]. В частности, хитозан в гидрогелях активизирует макрофаги и постепенно разлагается, освобождая N-ацетил- β -D-глюкозамин, что, в свою очередь, стимулирует пролиферацию фибробластов, ангиогенез, а также нормализацию отложения коллагена и увеличение синтеза естественной гиалуроновой кислоты на месте ранения. Это способствует более быстрому заживлению ран и минимизации образования рубцов [81, 82].

Гидрогелевые основы широко используются для увеличения длительности терапевтического действия введенных в них лекарственных средств. Применение такого подхода особенно ценно, например, в антибактериальных повязках на гидрогелевой основе, предназначенных для лечения ожогов, где они обеспечивают постепенное и устойчивое высвобождение антибактериальных агентов в область раны [83].

Инновационный многозадачный противомикробный макропористый гидрогель, насыщенный пептидами и стволовыми клетками, был создан с целью борьбы с бактериальными заражениями и управления процессом восстановления кожи, что позволяет временно модифицировать выработку цитокинов собственными стволовыми клетками организма. Для изготовления макропористой структуры применяется технология криогенного формирования геля на основе гиалуроновой кислоты, известного как криогель. Впоследствии через процесс окислительной полимеризации дофамина антимикробный пептид DP7 фиксируется на поверхности криогеля, получая форму DA7CG. Далее мезенхимальные стволовые клетки из плаценты внедряются в данный криогель (DA7CG@C). Согласно данным лабораторных и клинических испытаний, в фазе воспаления DP7 эффективно подавляет инфекцию и модулирует воспалительный процесс; на этапе роста и размножения тканей DA7CG@C активизирует восстановление кожи, кровеносных сосудов и волосяных фолликулов за счет действия стволовых клеток; на этапе перестройки тканей DA7CG@C благоприятствует перестроению внеклеточного матрикса благодаря способности DP7 поддерживать паракринную секрецию мезенхимальных стволовых клеток плаценты, обеспечивая этим комплексное, не оставляющее рубцов заживление. Этот гидрогель имеет большой потенциал в качестве замены традиционным перевязочным материалам в лечении ожогов [84].

Применение гидрогелевых повязок обеспечивает оптимальное увлажнение как ожоговых ран, так и ран после удаления ожогового некротического тканевого слоя с помощью тангенциального или полного иссечения, что способствует ускорению процесса

эпителизации и снижает вероятность развития гипертрофических рубцов [84].

Хотя гидрогелевые повязки демонстрируют высокую эффективность в лечении различных ран, их использование может быть нецелесообразным на некоторых этапах заживления. В частности, на этапе обильного выделения экссудата, когда требуется высокая абсорбционная способность, гидрогелевые повязки могут оказаться неэффективны из-за низкой сорбционной активности. Также при использовании этих повязок сталкиваются с проблемой контролируемого высвобождения лекарств, поскольку большая их часть выделяется в первые часы после нанесения, повышая риск развития токсических реакций. В то же время гидрогели и ксерогели с наноконпонентами обладают улучшенными свойствами заживления благодаря мезопористой структуре и способности к большему контролю высвобождения биоактивных веществ, что делает их потенциально более предпочтительными в определенных клинических ситуациях [8].

В современной медицине для заживления ран применяются два главных типа гидрогелевых перевязочных материалов. Первый тип характеризуется устойчивой трехмерной макроструктурой, созданной путем сшивания молекул, и предстает в виде эластичной, прозрачной пластины, толщина которой может варьироваться. Такие повязки сохраняют свою форму в ходе абсорбции экссудата из раны, несмотря на то что они могут увеличиваться в размерах вследствие набухания. Этот процесс продолжается до того момента, пока гель не достигнет точки насыщения, что показывает равновесие с окружающей рану средой. Второй тип гидрогелей состоит из аморфных материалов, меняющих свою структуру при контакте с влагой, тем самым заполняя все углубления раны и принимая ее форму. С увеличением объема поглощенной влаги вязкость аморфного геля снижается, и он становится раствором, полностью интегрирующимся в раневую процесс. Самыми передовыми в этой области являются перевязочные материалы третьего поколения, которые обеспечивают создание оптимальной влажности для заживления, активно абсорбируют влагу и препятствуют скоплению жидкости на ране благодаря своим испарительным свойствам. Кроме того, эти повязки способствуют формированию на поверхности раны защитного слоя из протеинов, вырабатываемых самим организмом пациента, включая ростовые факторы, что является ключевым моментом для ускорения процесса регенерации тканей [47, 85].

Использование препаратов на силиконовой основе, в качестве которой выступает полимер силоксан (молекулярная структура включает цепочки атомов кремния и кислорода), рекомендуется как первосте-

пенная мера для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Такие средства относят к ведущим нехирургическим методам профилактики и лечения, подтвержденным обширной научной базой [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс образования гипертрофических и келоидных рубцов в результате глубоких ожогов и травм кожи остается до конца не изученным. Однако результаты исследований дают основания считать, что клетки, выделяемые из костного мозга, включая фиброциты и клетки, похожие на кератиноциты, могут играть активную роль в процессе регенерации кожи, возможно, способствуя развитию фиброза кожи при нестандартном заживлении ран. Были выявлены конкретные патофизиологические и биохимические механизмы, действующие в тканях во время заживления обширных и глубоких ран, и определена значимость кератиноцитов волосяных фолликулов, которые способствуют эпителизации поверхностей ран после ожогов.

Использование терапии отрицательным давлением в начальной стадии после получения травмы значительно уменьшает риск развития инфекций в ране, активизирует формирование грануляций и ускоряет процесс подготовки поврежденного участка к восстановлению через реконструкцию с использованием аутологичной кожи или трансплантацию композитных тканевых блоков.

Применение фармацевтических препаратов в составе гидрогелевых перевязочных изделий на определенном этапе заживления раны способствует созданию условий, благоприятствующих стимуляции регенерации тканей, как в открытой ране, так и под «живым защитным слоем» перемещенного кожного лоскута.

Применение жировой ткани становится передовым методом в терапии ожогов, лечении постожоговых рубцов и заживлении сложных ранений. Эффективность стромально-васкулярной фракции жировой ткани подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями на животных и успешно применяется в клинической практике.

Клетки, извлеченные из стромально-васкулярной фракции жировой ткани, используются в области регенеративной медицины благодаря их потенциалу дифференцироваться в различные тканевые структуры, такие как жир, кость, хрящ и мышечная ткань, а также их важной роли в восстановлении и метаболизме, потенцируемой наличием факторов роста. Считаясь одним из наиболее значимых эндокринных органов, жировая ткань представляет собой источник клеток с широким спектром возможностей для регенеративной медицины и эстетической косме-

тологии. В отличие от мезенхимальных стволовых клеток стромально-васкулярная фракция адипозной ткани одобрена для клинического применения ввиду наличия законодательной базы, простых и доступных методов извлечения и обработки. В Федеральном медико-биофизическом центре имени А.И. Бурназяна ФМБА России разрабатываются инновационные методы целенаправленной доставки данных клеток в области повреждения, включая внутрисуставное введение, и длительного сохранения их функциональности с использованием гидрогелей и других основ с повышенным индексом вязкости, а также улучшенными адгезивными свойствами. Такое сочетание методик в дальнейшем может проложить путь для создания новых биомедицинских клеточных продуктов, целенаправленно предназначенных для лечения ожогов.

Накопленные медицинские знания и наработки позволяют осуществлять интегрированное лечение пациентов, страдающих от ожогов и ран, включая устранение дефектов кожного покрова. Оптимизация процесса заживления и качества формирования рубцовой ткани, предотвращение образования рубцовых контрактур в областях, прилегающих к суставам, в свою очередь, в долгосрочной перспективе способствует повышению качества жизни пострадавших.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Karakol P, Bozkurt M. Recent strategic approach in post-burn extremity scars and contractures. *J Plast Surg Hand Surg*. 2021 Jun; 55 (3): 153–161.
2. Askari M, Cohen MJ, Grossman PH, Kulber DA. The use of acellular dermal matrix in release of burn contracture scars in the hand. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Apr; 127 (4): 1593–1599.
3. Blackburn JH 2nd, Boemi L, Hall WW, Jeffords K, Hauck RM, Banducci DR, Graham WP 3rd. Negative-pressure dressings as a bolster for skin grafts. *Ann Plast Surg*. 1998 May; 40 (5): 453–457.
4. Hanasono MM, Skoracki RJ. Securing skin grafts to microvascular free flaps using the vacuum-assisted closure (VAC) device. *Ann Plast Surg*. 2007 May; 58 (5): 573–576.
5. Scherer LA, Shiver S, Chang M, Meredith JW, Owings JT. The vacuum assisted closure device: a method of securing skin grafts and improving graft survival. *Arch Surg*. 2002 Aug; 137 (8): 930–933; discussion 933–934.
6. Stone PA, Hass SM, Flaherty SK, DeLuca JA, Lucente FC, Kusminsky RE. Vacuum-assisted fascial closure for patients with abdominal trauma. *J Trauma*. 2004 Nov; 57 (5): 1082–1086.

7. Tang AT, Okri SK, Haw MP. Vacuum-assisted closure to treat deep sternal wound infection following cardiac surgery. *J Wound Care*. 2000 May; 9 (5): 229–230.
8. Nakayama Y, Iino T, Soeda S. A new method for the dressing of free skin grafts. *Plast Reconstr Surg*. 1990 Dec; 86 (6): 1216–1219.
9. Stokes TH, Follmar KE, Silverstein AD, Weizer AZ, Donatucci CF, Anderson EE, Erdmann D. Use of negative-pressure dressings and split-thickness skin grafts following penile shaft reduction and reduction scrotoplasty in the management of penoscrotal elephantiasis. *Ann Plast Surg*. 2006 Jun; 56 (6): 649–653.
10. Landau AG, Hudson DA, Adams K, Geldenhuys S, Pienaar C. Full-thickness skin grafts: maximizing graft take using negative pressure dressings to prepare the graft bed. *Ann Plast Surg*. 2008 Jun; 60 (6): 661–666.
11. Gáspár K, Erdei I, Péter Z, Dezső B, Hunyadi J, Juhász I. Role of acellular dermal matrix allograft in minimal invasive coverage of deep burn wound with bone exposed – case report and histological evaluation. *Int Wound J*. 2006 Mar; 3 (1): 51–58.
12. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burn Heal*. 2018 Nov 18; 4: 2059513118808773.
13. Medina A, Ghahary A. Fibrocytes can be reprogrammed to promote tissue remodeling capacity of dermal fibroblasts. *Mol Cell Biochem*. 2010 Nov; 344 (1–2): 11–21.
14. Medina A, Brown E, Carr N, Ghahary A. Circulating monocytes have the capacity to be transdifferentiated into keratinocyte-like cells. *Wound Repair Regen*. 2009 Mar-Apr; 17 (2): 268–277.
15. Medina A, Ghahary A. Transdifferentiated circulating monocytes release exosomes containing 14-3-3 proteins with matrix metalloproteinase-1 stimulating effect for dermal fibroblasts. *Wound Repair Regen*. 2010 Mar-Apr; 18 (2): 245–253.
16. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*. 1994 Nov; 1 (1): 71–81.
17. Jabs A, Moncada GA, Nichols CE, Waller EK, Wilcox JN. Peripheral blood mononuclear cells acquire myofibroblast characteristics in granulation tissue. *J Vasc Res*. 2005 Mar-Apr; 42 (2): 174–180.
18. Kuwana M, Okazaki Y, Kodama H, Izumi K, Yasuoka H, Ogawa Y et al. Human circulating CD14⁺ monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation. *J Leukoc Biol*. 2003 Nov; 74 (5): 833–845.
19. Kodama H, Inoue T, Watanabe R, Yasuoka H, Kawakami Y, Ogawa S et al. Cardiomyogenic potential of mesenchymal progenitors derived from human circulating CD14⁺ monocytes. *Stem Cells Dev*. 2005 Dec; 14 (6): 676–686.
20. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Lab Invest*. 2007 Sep; 87 (9): 858–870.
21. Quan TE, Cowper S, Wu SP, Bockenstedt LK, Bucala R. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Apr; 36 (4): 598–606.
22. Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol*. 2001 Jun 15; 166 (12): 7556–7562.
23. Kao HK, Chen B, Murphy GF, Li Q, Orgill DP, Guo L. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis. *Ann Surg*. 2011 Dec; 254 (6): 1066–1074.
24. Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008 Feb 15; 180 (4): 2581–2587.
25. Inokuma D, Abe R, Fujita Y, Sasaki M, Shibaki A, Nakamura H et al. CTACK/CCL27 accelerates skin regeneration via accumulation of bone marrow-derived keratinocytes. *Stem Cells*. 2006 Dec; 24 (12): 2810–2816.
26. Nedeau AE, Bauer RJ, Gallagher K, Chen H, Liu ZJ, Velazquez OC. A CXCL5- and bFGF-dependent effect of PDGF-B-activated fibroblasts in promoting trafficking and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res*. 2008 Jul 1; 314 (11–12): 2176–2186.
27. Chesney J, Bacher M, Bender A, Bucala R. The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells *in situ*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997 Jun 10; 94 (12): 6307–6312.
28. Geppert TD, Lipsky PE. Antigen presentation by interferon-gamma-treated endothelial cells and fibroblasts: differential ability to function as antigen-presenting cells despite comparable Ia expression. *J Immunol*. 1985 Dec; 135 (6): 3750–3762.
29. Yang L, Scott PG, Giuffre J, Shankowsky HA, Ghahary A, Tredget EE. Peripheral blood fibrocytes from burn patients: identification and quantification of fibrocytes in adherent cells cultured from peripheral blood mononuclear cells. *Lab Invest*. 2002 Sep; 82 (9): 1183–1192.
30. Chesney J, Bucala R. Peripheral blood fibrocytes: mesenchymal precursor cells and the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Dec; 2 (6): 501–505.
31. Yang L, Scott PG, Dodd C, Medina A, Jiao H, Shankowsky HA et al. Identification of fibrocytes in postburn hypertrophic scar. *Wound Repair Regen*. 2005 Jul-Aug; 13 (4): 398–404.
32. Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, Bacher M, Bucala R. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes. *J Immunol*. 1998 Jan 1; 160 (1): 419–425.
33. Langton AK, Herrick SE, Headon DJ. An extended epidermal response heals cutaneous wounds in the absence of a hair follicle stem cell contribution. *J Invest Dermatol*. 2008 May; 128 (5): 1311–1318. doi: 10.1038/sj.jid.5701178.

34. Fathke C, Wilson L, Hutter J, Kapoor V, Smith A, Hocking A, Isik F. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. *Stem Cells*. 2004; 22 (5): 812–822.
35. Han SK, Yoon TH, Lee DG, Lee MA, Kim WK. Potential of human bone marrow stromal cells to accelerate wound healing *in vitro*. *Ann Plast Surg*. 2005 Oct; 55 (4): 414–419.
36. Burd A, Ahmed K, Lam S, Ayyappan T, Huang L. Stem cell strategies in burns care. *Burns*. 2007 May; 33 (3): 282–291.
37. Park SR, Kim JW, Jun HS, Roh JY, Lee HY, Hong IS. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing. *Mol Ther*. 2018 Feb 7; 26 (2): 606–617.
38. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001 Apr; 7 (2): 211–228.
39. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JJ, Mizuno H et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002 Dec; 13 (12): 4279–4295.
40. Fujimura J, Ogawa R, Mizuno H, Fukunaga Y, Suzuki H. Neural differentiation of adipose-derived stem cells isolated from GFP transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 22; 333 (1): 116–121.
41. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8 (4): 315–317.
42. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007 May 11; 100 (9): 1249–1260.
43. Akita S, Akino K, Hirano A, Ohtsuru A, Yamashita S. Noncultured autologous adipose-derived stem cells therapy for chronic radiation injury. *Stem Cells Int*. 2010 Dec 1; 2010: 532704.
44. Brown SA, Levi B, Lequex C, Wong VW, Mojallal A, Longaker MT. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec; 126 (6): 1936–1946.
45. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg*. 1995 Sep-Oct; 19 (5): 421–425.
46. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg*. 2001 Jan; 28 (1): 111–119.
47. Kim WS, Park BS, Sung JH, Yang JM, Park SB, Kwak SJ, Park JS. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2007 Oct; 48 (1): 15–24.
48. Lolli P, Malleo G, Rigotti G. Treatment of chronic anal fissures and associated stenosis by autologous adipose tissue transplant: a pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2010 Apr; 53 (4): 460–466.
49. Bene MD, Pozzi MR, Rovati L, Mazzola I, Erba G, Bonomi S. Autologous fat grafting for scleroderma-induced digital ulcers. An effective technique in patients with systemic sclerosis. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2014 Aug; 46 (4): 242–247.
50. Viard R, Bouguila J, Voulliaume D, Comparin JP, Dionysopoulos A, Foyatier JL. [Fat grafting in facial burns sequelae]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012 Jun; 57 (3): 217–229.
51. Sultan SM, Barr JS, Butala P, Davidson EH, Weinstein AL, Nobel D et al. Fat grafting accelerates revascularisation and decreases fibrosis following thermal injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Feb; 65 (2): 219–227.
52. Carpaneda CA, Ribeiro MT. Study of the histologic alterations and viability of the adipose graft in humans. *Aesthetic Plast Surg*. 1993 Winter; 17 (1): 43–47.
53. Sarantopoulos CN, Banyard DA, Ziegler ME, Sun B, Shaterian A, Widgerow AD. Elucidating the Preadipocyte and Its Role in Adipocyte Formation: a Comprehensive Review. *Stem Cell Rev Rep*. 2018 Feb; 14 (1): 27–42.
54. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013 Jun; 15 (6): 641–648.
55. Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar; 1842 (3): 358–369.
56. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012; 58 (1): 15–23.
57. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, Johnson EL, Wright TG, Robson MC, Payne WG. Obesity and surgical wound healing: a current review. *ISRN Obes*. 2014 Feb 20; 2014: 638936.
58. Shibata S, Tada Y, Asano Y, Hau CS, Kato T, Saeki H et al. Adiponectin regulates cutaneous wound healing by promoting keratinocyte proliferation and migration via the ERK signaling pathway. *J Immunol*. 2012 Sep 15; 189 (6): 3231–3241.
59. Hu L, Wang J, Zhou X, Xiong Z, Zhao J, Yu R et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep*. 2016 Sep 12; 6: 32993.
60. Makino T, Jinnin M, Muchemwa FC, Fukushima S, Kogushi-Nishi H, Moriya C et al. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *Br J Dermatol*. 2010 Apr; 162 (4): 717–723.
61. Zhang W, Bai X, Zhao B, Li Y, Zhang Y, Li Z et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2018 Sep 15; 370 (2): 333–342.
62. Ren S, Chen J, Duscher D, Liu Y, Guo G, Kang Y et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT

- and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jan 31; 10 (1): 47. doi: 10.1186/s13287-019-1152-x.
63. Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. *Biofactors.* 2007; 31 (3–4): 229–236.
 64. Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. Nutrition in wound healing: investigation of the molecular mechanisms, a narrative review. *J Wound Care.* 2019 Oct 2; 28 (10): 683–693.
 65. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jan; 66 (1): 1–10; quiz 11–12.
 66. Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Feb; 125 (2): 557–568.
 67. Amini Nik S, Ebrahim RP, Van Dam K, Cassiman JJ, Tejpar S. TGF-beta modulates beta-Catenin stability and signaling in mesenchymal proliferations. *Exp Cell Res.* 2007 Aug 1; 313 (13): 2887–2895.
 68. Widelitz RB. Wnt signaling in skin organogenesis. *Organogenesis.* 2008 Apr; 4 (2): 123–133.
 69. Hiwatashi N, Hirano S, Mizuta M, Kobayashi T, Kawai Y, Kanemaru SI et al. The efficacy of a novel collagen-gelatin scaffold with basic fibroblast growth factor for the treatment of vocal fold scar. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017 May; 11 (5): 1598–1609.
 70. Wang L, Yang J, Ran B, Yang X, Zheng W, Long Y, Jiang X. Small Molecular TGF- β 1-Inhibitor-Loaded Electrospun Fibrous Scaffolds for Preventing Hypertrophic Scars. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017 Sep 27; 9 (38): 32545–32553.
 71. Bu Y, Zhang L, Sun G, Sun F, Liu J, Yang F et al. Tetra-PEG Based Hydrogel Sealants for *In Vivo* Visceral Hemostasis. *Adv Mater.* 2019 Jul; 31 (28): e1901580.
 72. Shahrokhi S, Arno A, Jeschke MG. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair Regen.* 2014 Jan-Feb; 22 (1): 14–22.
 73. Atacan K, Özacar M, Özacar M. Investigation of antibacterial properties of novel papain immobilized on tannic acid modified Ag/CuFe₂O₄ magnetic nanoparticles. *Int J Biol Macromol.* 2018 Apr 1; 109: 720–731.
 74. Lawrence JW, Mason ST, Schomer K, Klein MB. Epidemiology and impact of scarring after burn injury: a systematic review of the literature. *J Burn Care Res.* 2012 Jan-Feb; 33 (1): 136–146.
 75. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res.* 2006 Apr; 297 (10): 433–438. doi: 10.1007/s00403-006-0651-7.
 76. Fei X, Yuan W, Zhao Y, Wang H, Bai S, Huang Q. Papain Ameliorates the MPAs Formation-Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 16; 2018: 3632084. doi: 10.1155/2018/3632084.
 77. Stremnitzer C, Manzano-Szalai K, Willensdorfer A, Starkl P, Pieper M, König P et al. Papain Degrades Tight Junction Proteins of Human Keratinocytes *In Vitro* and Sensitizes C57BL/6 Mice via the Skin Independent of its Enzymatic Activity or TLR4 Activation. *J Invest Dermatol.* 2015 Jul; 135 (7): 1790–1800.
 78. Kumano K, Nishinakamura H, Mera T, Itoh T, Takahashi H, Fujiwara T, Kodama S. Pretreatment of donor islets with papain improves allograft survival without systemic immunosuppression in mice. *Islets.* 2016 Sep 2; 8 (5): 145–155.
 79. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004 May; 18 (7): 816–827.
 80. Yang K, Han Q, Chen B, Zheng Y, Zhang K, Li Q, Wang J. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *Int J Nanomedicine.* 2018 Apr 12; 13: 2217–2263.
 81. Yuan N, Shao K, Huang S, Chen C. Chitosan, alginate, hyaluronic acid and other novel multifunctional hydrogel dressings for wound healing: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023 Jun 15; 240: 124321.
 82. Hudek M, Kubiak-Ossowska K, Johnston K, Ferro VA, Mulheran PA. Chitin and Chitosan Binding to the α -Chitin Crystal: A Molecular Dynamics Study. *ACS Omega.* 2023 Jan 10; 8 (3): 3470–3477.
 83. Zaitsev SY, Savina AA, Zaitsev IS. Biochemical aspects of lipase immobilization at polysaccharides for biotechnology. *Adv Colloid Interface Sci.* 2019 Oct; 272: 102016.
 84. Shang NS, Cui BH, Wang C, Gao H, Xu B, Zhao R, Huo R. A prospective randomized controlled study of the application effect of hydrogel dressings on deep partial-thickness burn wounds after dermabrasion and tangential excision. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021 Nov 20; 37 (11): 1085–1089.
 85. Wang S, Wu S, Yang Y, Zhang J, Wang Y, Zhang R, Yang L. Versatile Hydrogel Dressings That Dynamically Regulate the Healing of Infected Deep Burn Wounds. *Adv Healthc Mater.* 2023 Dec; 12 (30): e2301224.
 86. Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthetic Plast Surg.* 2008 Jan; 32 (1): 82–92.

Статья поступила в редакцию 25.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 25.09.2024

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-163-170

ЛИМФОЦИТАРНАЯ РНК СТИМУЛИРУЕТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Н.В. Тишевская, Е.С. Головнева, Р.В. Тахавиев

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Цель: определить характер регуляторного воздействия лимфоцитарной экзогенной РНК на регенерацию щитовидной железы. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы Wistar массой тела 310–350 г (3 группы по 6 крыс в каждой группе). Группа 1 – интактные крысы; группа 2 – контрольные (6 недель физической нагрузки), группа 3 – подопытные (6 недель физической нагрузки + инъекции РНК). Суммарную РНК, выделенную из селезенки 30-дневной свиньи, вводили 4 раза по 30 мкг/100 г веса, 1 раз в неделю. Фолликулярный эпителий и сосуды оценивали с помощью морфометрии, содержание VEGF определяли иммуногистохимически с использованием специфических антител, функциональное состояние микроциркуляторного русла в щитовидной железе оценивали методом лазерной флоуметрии. **Результаты.** После введения РНК на 16% увеличилась относительная масса щитовидной железы, в 1,5 раза увеличилась площадь фолликулярного эпителия, в 2 раза – площадь сосудистого русла, содержание VEGF увеличилось в 2,5 раза по сравнению с интактными крысами, интенсивность микроциркуляции увеличилась на 64%, коэффициент сопротивления току крови снизился на 21%. **Заключение.** Введение морфогенетически активной суммарной РНК в условиях повышенного кислородного запроса способствует развитию регенерационной гипертрофии железистого эпителия и усиливает микроциркуляцию в щитовидной железе.

Ключевые слова: РНК, регенерация, микроциркуляция, щитовидная железа.

LYMPHOCYTIC RNA STIMULATES PHYSIOLOGICAL REGENERATION AND ENHANCES MICROCIRCULATION IN THE THYROID GLAND

N.V. Tishevskaya, E.S. Golovneva, R.V. Takhaviev

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Objective: to investigate the regulatory effects of exogenous lymphocyte RNA on thyroid gland regeneration. **Materials and methods.** The study was conducted on 18 male Wistar rats (310–350 g), divided into three groups (n = 6 per group). Group 1 – intact rats; group 2 – control rats (subjected to 6 weeks of physical activity), group 3 – experimental rats (subjected to 6 weeks of physical activity + RNA injection). Total RNA, isolated from the spleen of a 30-day-old pig, was administered four times at a dose of 30 µg/100 g body weight, once per week. Follicular epithelium and vascular structures were analyzed using morphometry, VEGF content was quantified via immunohistochemistry with specific antibodies, and thyroid microvascular function was assessed using laser flowmetry. **Results.** Following RNA administration, the relative thyroid gland mass increased by 16%, the follicular epithelium area expanded 1.5-fold, and the vasculature area doubled. Additionally, VEGF content increased 2.5-fold compared to intact rats, while microcirculation intensity rose by 64%, and vascular resistance decreased by 21%. **Conclusion.** Administration of morphogenetically active total RNA under conditions of increased oxygen demand promotes regenerative hypertrophy of the glandular epithelium and enhances microcirculation in the thyroid gland.

Keywords: RNA, regeneration, microcirculation, thyroid gland.

Для корреспонденции: Тишевская Наталья Викторовна. Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64. Тел. (351) 232-74-67. E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Corresponding author: Natalya Tishevskaya. Address: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation. Phone: (351) 232-74-67. E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Регенеративная тиреодология базируется на знаниях о ходе физиологического обновления ткани щитовидной железы, ее восстановления после резекции и сведениях о возможности индукции пролиферации и дифференцировки тироцитов *in vitro*, однако сам механизм регенерации до сих пор является мало изученным. В щитовидной железе мышей было обнаружено скопление клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор NKX2-1, играющий ключевую роль в росте, развитии и поддержании функций органа [1]. Предполагают, что именно эти NKX2-1-позитивные клетки являются клетками-предшественницами, которые, дифференцируясь и созревая, формируют фолликулярный аппарат щитовидной железы [2]. Ткань железы в течение всей жизни сохраняет потенциальную способность к гипертрофической и гиперпластической регенерации, которая реализуется при повышении секреции тиреотропного гормона аденогипофиза в условиях стресса или физической нагрузки [3, 4]. При физической активности в организме формируется особый гормональный статус, когда в щитовидной железе происходит постоянная усиленная секреция и выделение тироксина и трийодтиронина в кровяное русло, за счет чего в тиреоидных фолликулах снижается количество коллоидного содержимого. Показано, что после однократной интенсивной физической нагрузки размер фолликулов быстро уменьшается, а при ежедневных физических тренировках (в течение 35 дней) происходит перезапуск адаптационно-компенсаторных реакций со стороны структур щитовидной железы, что сопровождается увеличением пролиферативной активности тиреоидного эпителия [5].

В организме млекопитающих рост и развитие тканей контролируется тканеспецифическими клонами Т-лимфоцитов. Достаточно давно в лимфатических узлах крыс линии Wistar были обнаружены Т-клетки, которые начинали усиленно пролиферировать именно при контакте с тироцитами или при добавлении в культуру крысиного тиреоглобулина [6]. При клонировании этих тиреод-специфических Т-лимфоцитов было установлено, что все клоны имели фенотип $CD4^+CD8^-$, при этом 7 из 23 клонов Т-клеток пролиферировали в присутствии только клеток щитовидной железы, остальные – при обязательном добавлении и тироцитов, и клеток тимуса [7]. Однако среди Т-лимфоцитов, выделенных из самой щитовидной железы, были обнаружены как Т-хелперы $CD4^+$, так и цитотоксические лимфоциты $CD8^+$, и все они имели $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор [8], причем, как выяснилось позже, Т-хелперы локализуются в центре лимфатических фолликулов щитовидной железы, а Т-клетки $CD8^+$ – по периферии [9]. В норме

и Т-клетки $CD4^+$, и цитотоксические Т-лимфоциты индуцируют гиперплазию и пролиферацию тироцитов за счет продукции фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), а у мышей, лишенных Т-хелперов, под влиянием цитотоксических лимфоцитов в щитовидной железе развивались признаки фиброза [10].

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что не только сами лимфоидные клетки, но и выделенная из них суммарная РНК стимулирует регенерацию и активирует клеточные взаимодействия в быстро обновляющихся тканях. В частности, эритроидные клетки и макрофаги костного мозга усиленно формируют новые эритробластические островки не только под влиянием эритропоэтина и макрофагального колоние-стимулирующего фактора [11], но и при введении в организм экспериментальных животных экзогенной лимфоцитарной РНК [12]. Целью настоящей работы явилось определение характера регуляторного воздействия морфогенетически активной экзогенной РНК на процессы, происходящие в ткани медленно обновляющегося секреторного органа – щитовидной железы в условиях интенсификации тканевого дыхания на фоне регулярных физических нагрузок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 18 крысах-самцах породы Wistar массой тела 310–350 г. Эксперимент проводился с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, соответствовал приказу Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в стандартных клетках ($n = 6$) в условиях свободного доступа к воде и пище, при температуре воздуха в виварии $+24 \pm 2^\circ\text{C}$ в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218. Ежедневный рацион состоял из специализированного гранулированного корма, соответствующего по содержанию питательных веществ, витаминов и минералов международным стандартам и ГОСТ Р 50258-92 (Комбикорма полнорационные для лабораторных животных). Все болезненные манипуляции проводили под общей анестезией, эвтаназия осуществлялась в отдельном от вивария помещении под эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков.

Подопытные животные были разделены на 3 группы по 6 особей в каждой группе. Группа 1 – интактные крысы; группа 2 – контрольные крысы, в течение 6 недель участвующие в тренировочном процессе; группа 3 – крысы, в течение 6 недель участвующие в тренировочном процессе и получавшие инъекции суммарной РНК. Тренировочный процесс представлял собой плавательную нагрузку в резервуаре ем-

костью 200 л, толщина слоя воды составляла 0,5 м, температура воды – +22–23 °С. Крысы помещались в указанный резервуар 3 раза в неделю, длительность нагрузки увеличивали каждую неделю на 5 минут (с 30 до 55 минут). Лимфоциты-источники морфогенетически активной РНК были выделены из селезенки свиньи (30-дневный поросенок) путем суспендирования ткани в стеклянном гомогенизаторе с последующей фильтрацией взвеси через капроновый фильтр и 3-кратным центрифугированием клеток в стерильном 0,9% растворе NaCl. Суммарную РНК выделяли методом гуанидин тиоцианат–фенол–хлороформной экстракции. Концентрация выделенной РНК определялась спектрофотометрическим методом по оптической плотности препарата при длине волны 260 нм. Полученную РНК лиофилизировали и хранили в стерильных флаконах при температуре +5 °С, количество РНК в пробах после лиофилизации не изменялось. Перед инъекцией лиофилизированную РНК растворяли в стерильном 0,9% растворе NaCl и вводили крысам внутривентрально, используя метод стерилизующей фильтрации (стерильные шприцевые насадки с диаметром пор 0,22 мкм). Всего каждой крысе из группы 3 было произведено по 4 инъекции с частотой 1 раз в неделю, доза РНК при каждом введении составляла 30 мкг/100 г веса, объем вводимого раствора – 0,5 мл.

Через 6 недель после начала эксперимента у всех животных оценивали состояние микроциркуляторного русла в щитовидной железе методом лазерной флоуметрии на анализаторе «ЛАКК-ОП» (НПО «ЛАЗМА», Россия). Для этого под общей анестезией (золетил в дозе 10 мг/кг массы внутримышечно, «VIRBAC», Франция) рассекали кожные покровы и прилегающие ткани, устанавливали датчик прибора на ткань щитовидной железы и фиксировали его к коже латеральнее раны полосками липкой ленты. Результаты доплерфлоуметрии анализировались с использованием программного обеспечения НПО «ЛАЗМА» по следующим параметрам: показатель микроциркуляции – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемое в перфузионных единицах (пф. ед.); коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле рассчитывался по формуле: $KШ = A_n/A_m$, где A_n – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне (пф. ед.), A_m – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии миогенного диапазона (пф. ед.); коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла рассчитывался по формуле: $R_c = (ANF + ACF)/\sigma$ где ANF – амплитуда быстрых (дыхательных) волн флуксуций (пф. ед.), ACF – амплитуда пульсовых (сердечных) волн флуксуций (пф. ед.), σ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока

от среднего арифметического значения показателя микроциркуляции. Амплитудно-частотные спектры осцилляций перфузии изучались в соответствующих диапазонах: эндотелиальные колебания – $A(\mathcal{E})$ в диапазоне 0,007–0,017 Гц, нейрогенные колебания – $A(H)$ 0,023–0,046 Гц, миогенные колебания – $A(M)$ 0,06–0,15 Гц, дыхательный ритм – $A(D)$ 0,21–0,6 Гц, сердечный ритм – $A(C)$ 0,7–1,6 Гц, а затем рассчитывались амплитуды, нормированные на параметры σ и M , позволяющие оценить функциональный вклад каждого звена регуляции в модуляцию микрокровотока: эндотелиальное – $\mathcal{E} = A(\mathcal{E})/3\sigma$, нейрогенное – $H = A(H)/3\sigma$, миогенное – $M = A(M)/3\sigma$, дыхательный ритм – $D = A(D)/3\sigma$, сердечный ритм – $C = A(C)/3\sigma$. Данные нормированные параметры рассчитывались в автоматическом режиме после определения значения A_{max} в соответствующем частотном диапазоне [13].

После измерения параметров микроциркуляции животных выводили из эксперимента. Кусочки железы фиксировали 10% нейтральным формалином. После стандартной гистологической проводки, приготовления парафиновых блоков и нарезки препараты окрашивались гематоксилином-эозином. Гистологические препараты изучали на микроскопе LEICA DMRXA (Германия) с помощью цифровой видеокамеры LEICA DFC 290 (Германия), сопряженной с персональным компьютером, получая изображения микропрепаратов в формате графических файлов *TIFF в цветовом пространстве RGB. Для определения площади цельных фолликулов, площади просвета фолликулов и сосудов, площади ядер тироцитов, высоты эпителия и толщины сосудистых стенок использовали лицензионную версию программы анализа изображений ImageScore-M (Россия). Относительную площадь сосудистого русла вычисляли как отношение площади сосудов к площади всего среза, выраженное в процентах. Содержание фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) определялось иммуногистохимически с использованием специфических антител к фактору роста сосудистого эндотелия (Biorbyt, США) и системы мечения на основе биотин-стрептавидин-пероксидазного метода (DakoCytomation, Дания). Интегральный показатель содержания VEGF рассчитывался как произведение относительной площади окрашенных структур и интенсивности окраски в баллах, результат выражался в условных единицах.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета прикладных программ: Excel 2020 и PAST версии 4.03. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический метод Манна–Уитни. Набор групп сравнения морфометрических данных производился с помощью последовательного критерия от-

ношения правдоподобия Вальда [14]. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В гистологических препаратах ткани щитовидной железы у крыс в группе 2 (рис. 2) по сравнению с интактными животными (рис. 1) отмечалось уменьшение размеров фолликулов, уменьшение количества коллоида в них, а также изменение формы фолликулярного эпителия – он приобретал кубическую фор-

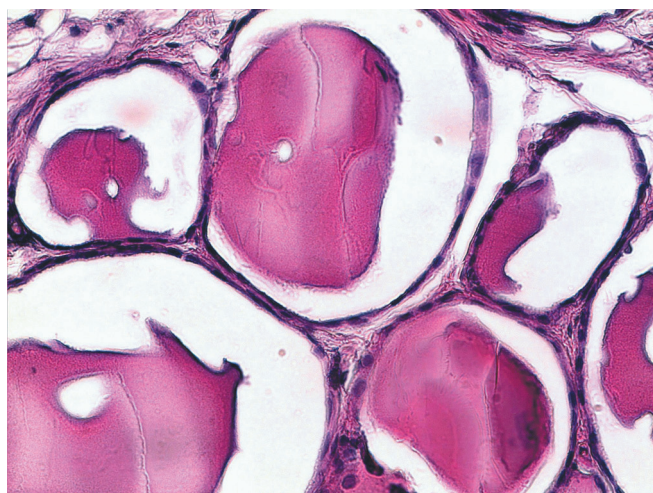


Рис. 1. Фолликулярный аппарат щитовидной железы. Группа 1 (интактные крысы). Окраска: гематоксилин-эозин; $\times 400$; масляная иммерсия

Fig. 1. Follicular apparatus of the thyroid gland. Group 1 (intact rats). H&E stain; $400\times$; oil immersion

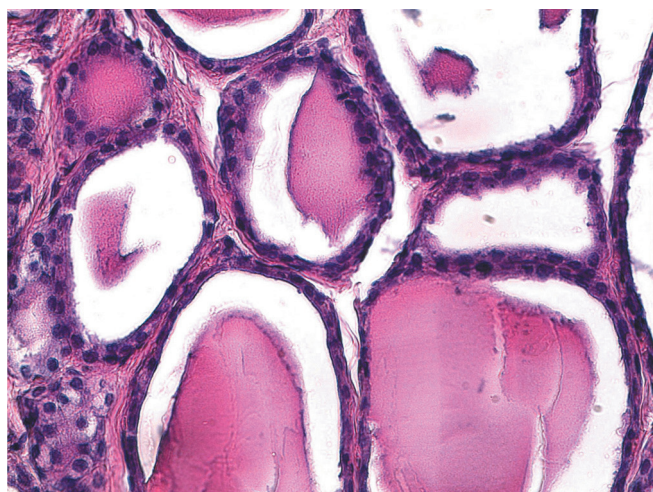


Рис. 2. Фолликулярный аппарат щитовидной железы. Группа 2 (физическая нагрузка). Окраска: гематоксилин-эозин; $\times 400$; масляная иммерсия

Fig. 2. Follicular apparatus of the thyroid gland. Group 2 (physical activity). H&E stain; $400\times$; oil immersion

му. У животных, также подвергавшихся физической нагрузке, но получивших при этом суммарную РНК (рис. 3), наряду с таким же уменьшением размеров фолликулов и снижением количества их содержимого эпителиальные клетки стали высокопризматическими с выраженной сосочковой пролиферацией. Известно, что такая гистологическая картина фолликулярного аппарата щитовидной железы является признаком усиления гормонпродуцирующей функции органа [15], т. е. введение РНК способствовало повышению продуктивности железистого эпителия, необходимой для адекватного обеспечения организма тиреоидными гормонами в условиях регулярных физических нагрузок.

При изучении морфометрических показателей было установлено, что у крыс контрольной группы после многодневной физической нагрузки масса щитовидной железы достоверно не отличалась от показателей интактных животных (табл. 1). У крыс с таким же уровнем физической активности, но получавших при этом инъекции лимфоцитарной РНК, по сравнению с интактными животными масса железы увеличилась как в абсолютных, так и в относительных значениях. При этом относительная масса железы у животных группы 3 на 16,7% превысила показатель группы 1 и на 15% – показатель группы 2. Площадь, занимаемая клетками фолликулярного эпителия, в щитовидной железе крыс группы 3 увеличилась заметно и статистически значимо – в 1,5 раза по сравнению с интактными крысами и в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой. Визуально отмеченное изменение структуры фолликулов у подопытных животных группы 3 подтвердилось

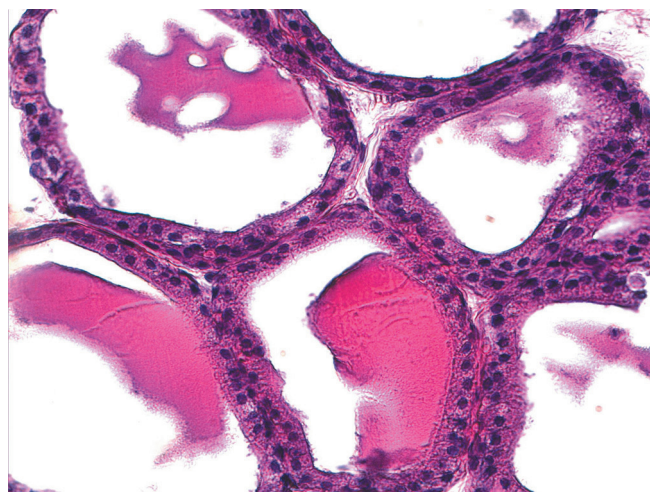


Рис. 3. Фолликулярный аппарат щитовидной железы. Группа 3 (физическая нагрузка + РНК). Окраска: гематоксилин-эозин; $\times 400$; масляная иммерсия

Fig. 3. Follicular apparatus of the thyroid gland. Group 3 (physical activity + RNA). H&E stain; $400\times$; oil immersion

и при морфометрии: высота эпителиальных клеток в фолликулах животных этой группы оказалась на 33% больше, а площадь полости фолликулов на 39% меньше, чем у интактных крыс.

Результаты морфометрии артериол и венул в ткани щитовидной железы свидетельствовали о явной перестройке микроциркуляторного русла, происходящей под влиянием экзогенной РНК. У животных группы 3 по сравнению с интактными крысами и крысами контрольной группы достоверно увеличилась толщина стенок артериол и венул, а также в 2 раза возросла относительная площадь сосудистого русла. Очевидно, что площадь микроциркуляторного русла увеличилась за счет формирования новых капилляров, поскольку площадь просвета артериол и венул в ткани щитовидной железы у подопытных животных не изменялась. На активацию ангиогенеза указывает и значительное увеличение содержания фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в щитовидной железе животных, подвергшихся длительным физическим нагрузкам. У крыс группы 2 количество VEGF возросло в 1,9 раза по сравнению с интактными животными, но особенно заметно содержание этого фактора роста повысилось у крыс, получивших в условиях интенсивной физической активности экзогенную РНК (в группе 3 количество VEGF возросло в 2,5 раза по сравнению с интактными животными).

Другими исследователями показано, что ангиопротекторные эффекты лимфоидных клеток могут быть связаны с усилением ими экспрессии HIF-1 α (индуцируемого гипоксией фактора), который, в свою очередь, стимулирует выработку VEGF [16].

Сочетанный Т-лимфоцитарный контроль ангиогенеза и пролиферации клеток ранее был обнаружен в почечной ткани [17]. Так, было установлено, что пришедшие в зону повреждения Т-лимфоциты в случае развития репаративной регенерации обладали выраженным проангиогенным и прорегенеративным действием, а в случае развития фиброза – провоспалительным эффектом. При этом авторы исследования отмечали, что пластичность морфогенетической функции Т-клеток, проявляющаяся при регенерации тканей, явно недооценена и малоизучена.

Методом лазерной доплерофлюометрии с использованием спектрального амплитудно-частотного вейвлет-анализа показателей колебаний кровотока в микрососудах нам удалось оценить позитивный характер функциональных изменений, происходящих в микроциркуляторном русле щитовидной железы под влиянием морфогенетически активной экзогенной РНК (табл. 2). Регулярные физические нагрузки у крыс группы 2 увеличили показатель микроциркуляции в органе на 38% по сравнению с интактными животными. Экзогенная РНК, введенная животным при таких же нагрузках (группа 3), способствовала увеличению данного показателя на 64%. При этом коэффициент шунтирования сосудов в микроциркуляторном русле оставался неизменным. Коэффициент сопротивления току крови под влиянием РНК снизился на 21%, что свидетельствует о высокой степени эластичности сосудистой стенки, и следовательно, о максимально адекватном кровоснабжении фолликулярного аппарата щитовидной железы у животных, получивших суммарную РНК.

Таблица 1

Морфометрия щитовидной железы Thyroid morphometry

Показатели	Интактные крысы (группа 1), n = 6	Физическая нагрузка (плавание)	
		Контроль (группа 2), n = 6	Введение РНК (группа 3), n = 6
Абсолютная масса щитовидной железы (г)	0,245 $\pm$ 0,009	0,255 $\pm$ 0,009	0,286 $\pm$ 0,012*
Относительная масса щитовидной железы (мкг/г)	0,74 $\pm$ 0,03	0,75 $\pm$ 0,05	0,86 $\pm$ 0,04* [▲]
Площадь фолликулярного эпителия (мкм ²)	1242,1 $\pm$ 56,6	1358,4 $\pm$ 44,3	1871,7 $\pm$ 40,5* [▲]
Высота фолликулярного эпителия (мкм)	7,6 $\pm$ 0,4	8,9 $\pm$ 0,6	10,1 $\pm$ 0,3* [▲]
Площадь полости фолликула (мкм ²)	3645,5 $\pm$ 99,8	3162,2 $\pm$ 31,4*	2236 $\pm$ 22,2* [▲]
Площадь ядер тироцитов (мкм ²)	13,2 $\pm$ 0,7	13,1 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 0,7
Толщина стенки артериол (мкм)	7,6 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 0,3	8,7 $\pm$ 0,3* [▲]
Площадь просвета артериол (мкм ²)	121,3 $\pm$ 18,8	123,3 $\pm$ 14,6	127,8 $\pm$ 16,2
Толщина стенки венул (мкм)	4,2 $\pm$ 0,1	4,4 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,2*
Площадь просвета венул (мкм ²)	218,2 $\pm$ 16,5	193,2 $\pm$ 13,7	191,9 $\pm$ 11,9
Относительная площадь сосудистого русла (%)	4,2 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,3	8,4 $\pm$ 0,2* [▲]
Фактор роста сосудистого эндотелия (усл. ед.)	4,7 $\pm$ 0,2	8,9 $\pm$ 0,2*	11,9 $\pm$ 0,5* [▲]

Примечание. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); [▲] – различия между группой 2 и группой 3 ($p < 0,05$).

Note: * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); [▲] – differences between group 2 and group 3 ($p < 0.05$).

Изменения нормированных показателей амплитудно-спектрального анализа (рис. 4) продемонстрировали также большую приверженность местным и системным регуляторным механизмам у микрососу-

дистого русла щитовидной железы крыс, получавших экзогенную РНК. Известно, что ритмическая изменчивость кровотока в микроциркуляторном русле любого органа обусловлена разными актив-

Таблица 2

Амплитудно-спектральный анализ состояния микроциркуляторного русла щитовидной железы (стандартные показатели)

Amplitude-spectral analysis of the thyroid microvasculature (standard indicators)

Показатели	Интактные крысы (группа 1), n = 6	Физическая нагрузка (плавание)	
		Контроль (группа 2), n = 6	Введение РНК (группа 3), n = 6
Показатель микроциркуляции (пф. ед.)	14,3 ± 0,9	19,8 ± 0,7*	23,5 ± 0,3*▲
Коэффициент шунтирования в микроциркуляторном русле (усл. ед.)	0,87 ± 0,04	1,0 ± 0,04	1,05 ± 0,12
Коэффициент сопротивления микроциркуляторного русла (усл. ед.)	0,88 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,69 ± 0,02*▲

Примечание. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); ▲ – различия между группой 2 и группой 3 ($p < 0,05$).

Note: * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); ▲ – differences between group 2 and group 3 ($p < 0.05$).

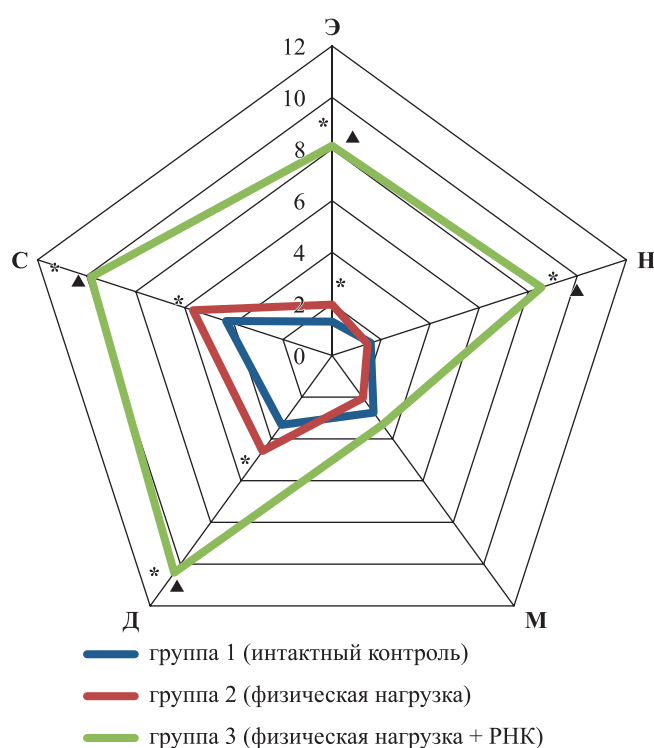


Рис. 4. Амплитудно-спектральный анализ состояния микроциркуляторного русла щитовидной железы (нормированные показатели): Э – эндотелиальный компонент, Н – нейрогенный компонент, М – миогенный компонент, Д – дыхательный компонент, С – сердечный компонент. * – отличия групп 2, 3 от группы 1 ($p < 0,05$); ▲ – различия между группой 2 и группой 3 ($p < 0,05$)

Fig. 4. Amplitude-spectral analysis of the thyroid microvasculature (normalized indicators): Э – endothelial component, Н – neurogenic component, М – myogenic component, Д – respiratory component, С – cardiac component. * – differences between groups 2, 3 and group 1 ($p < 0.05$); ▲ – differences between group 2 and group 3 ($p < 0.05$)

ными влияниями – миогенными (М), нейрогенными (Н), эндотелиальными (Э), – а также пассивными изменениями, происходящими вслед за изменением сердечного (С) и дыхательного (Д) ритмов. Спектральные характеристики колебательных процессов позволили нам не только оценить вклад каждого из регуляторных механизмов, но и выявить особенности адаптивных реакций микрососудистого русла щитовидной железы. Так, в ходе физических тренировок миогенный компонент достоверно не изменялся, что свидетельствовало о стабильном мышечном тоне прекапилляров щитовидной железы, регулирующих приток крови в нутритивное русло. В то же время на фоне длительной физической нагрузки в микроциркуляторном русле щитовидной железы достоверно увеличивались эндотелиальный компонент, характеризующий вклад вазодилатирующих веществ (оксид азота, АДФ, фактор роста сосудистого эндотелия), и пассивные влияния на кровоток дыхательных и пульсовых волн. У животных, подвергнутых физической нагрузке и получавших инъекции морфогенетически активной РНК (группа 3), эндотелиальный компонент превысил значение, зарегистрированное у крыс контрольной группы, в 4 раза, сердечный компонент – в 2 раза, дыхательный компонент – в 3 раза.

Как известно, состояние устойчивой адаптации, поддержание стабильной структуры и гемодинамических свойств микрососудистых сетей на новом функциональном уровне достигается совместным сбалансированным участием всех регуляторных механизмов с гармоничным ростом амплитудных характеристик, но при этом без выраженного доминирования осцилляций в каком-либо из частотных

диапазонов [18,19]. Такой тип реализации регуляторных процессов называют многоканальным или мультистабильным. В данном исследовании нами получены данные о том, что введение животным экзогенной РНК на фоне физических нагрузок привело к формированию отчетливого мультистабильного варианта регуляции кровотока в микрососудистых сетях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение морфогенетически активной суммарной РНК в условиях повышенного кислородного запроса способствует развитию регенерационной гипертрофии железистого эпителия и усиливает микроциркуляцию в щитовидной железе, достоверно увеличивая абсолютную и относительную массу органа, размеры тироцитов, количество капилляров и интенсивность кровотока в микроциркуляторном русле. Под влиянием экзогенной РНК регуляторные параметры тканевого кровотока в интенсивно работающем органе заметно изменялись и сопровождалась уменьшением жесткости сосудистой стенки и высокой адаптивной способностью микроциркуляторного русла в щитовидной железе у крыс группы 3.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kusakabe T, Kawaguchi A, Hoshi N, Kawaguchi R, Hoshi S, Kimura S. Thyroid-specific enhancer-binding protein/NKX2.1 is required for the maintenance of ordered architecture and function of the differentiated thyroid. *Mol Endocrinol*. 2006 Aug; 20 (8): 1796–1809. doi: 10.1210/me.2005-0327.
2. Iwadata M, Takizawa Y, Shirai YT, Kimura S. An *in vivo* model for thyroid regeneration and folliculogenesis. *Lab Invest*. 2018 Sep; 98 (9): 1126–1132. doi: 10.1038/s41374-018-0068-x.
3. Ozaki T, Matsubara T, Seo D, Okamoto M, Nagashima K, Sasaki Y et al. Thyroid regeneration: characterization of clear cells after partial thyroidectomy. *Endocrinology*. 2012 May; 153 (5): 2514–2525. doi: 10.1210/en.2011-1365.
4. Dumont J, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and others. *Physiol Rev*. 1992 Jul; 72 (3): 667–697. doi: 10.1152/physrev.1992.72.3.667.
5. Криштон ВВ, Румянцева ТА, Никонорова ВГ. Особенности морфологии щитовидной железы при церебральной гипоперфузии в комплексе с кратковременной физической нагрузкой у крыс с различными результатами в лабиринте Морриса. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021; 78 (2): 103–107. Krishtop VV, Rumyantseva TA, Nikonorova VG. Peculiarities of thyroid morphology in cerebral hypoperfusion in the complex with short-term exercise in rats with different results in the Morris labyrinth. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021; 78 (2): 103–107. doi: 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-103-107.
6. Kimura H, Davies TF. Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat. I. Characterization of lymph node T cell reactivity to syngeneic thyroid cells and thyroglobulin. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991 Feb; 58 (2): 181–194. doi: 10.1016/0090-1229(91)90135-w.
7. Kimura H, Davies TF. Thyroid-specific T cells in the normal Wistar rat. II. T cell clones interact with cloned Wistar rat thyroid cells and provide direct evidence for autoantigen presentation by thyroid epithelial cells. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991 Feb; 58 (2): 195–206. doi: 10.1016/0090-1229(91)90136-x.
8. Sugihara S, Fujiwara H, Shearer GM. Autoimmune thyroiditis induced in mice depleted of particular T cell subsets. Characterization of thyroiditis-inducing T cell lines and clones derived from thyroid lesions. *J Immunol*. 1993 Jan 15; 150 (2): 683–694.
9. Zha B, Huang X, Lin J, Liu J, Hou Y, Wu G. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*. 2014 May; 28 (3): 249–254. doi: 10.1002/jcla.21674.
10. Yu S, Fang Y, Sharav T, Sharp GC, Braley-Mullen H. CD8+ T cells induce thyroid epithelial cell hyperplasia and fibrosis. *J Immunol*. 2011 Feb 15; 186 (4): 2655–2662. doi: 10.4049/jimmunol.1002884.
11. Тишевская НВ, Шевяков СА, Захаров ЮМ. Влияние эритропоэтина и макрофагального колониестимулирующего фактора на пролиферативную активность эритроидных клеток в культурах эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2003; 3 (3): 67–72. Tishevskaya NV, Shevyakov SA, Zakharov YuM. Vliyaniye eritropoetina i makrofagal'nogo koloniestimuliruyushchego faktora na proliferativnyuyu aktivnost' eritroidnykh kletok v kul'turakh eritroblasticheskikh ostrovkov. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*. 2003; 3 (3): 67–72. [In Russ.].
12. Gevorkyan NM, Tishevskaya NV, Bolotov AA. Effect of preliminary administration of total RNA of bone marrow cells on the dynamics of erythropoiesis recovery in rats after acute gamma irradiation. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Sep; 161 (5): 670–673. [In Russ., English abstract]. doi: 10.1007/s10517-016-3494-z.
13. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: URSS, 2016; 496. Krupatkin AI, Sidorov VV. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrocirkulyatorno-tkanevykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineynost'. *Rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: URSS, 2016; 496. [In Russ.].
14. Тишевская НВ, Болотов АА, Захаров ЮМ. Математическое моделирование межклеточных взаимодействий в культуре эритробластических островков. *Медицинский академический журнал*. 2005; 5 (4): 50–59.

- Tishevskaya NV, Bolotov AA, Zakharov YuM. Matematicheskoye modelirovaniye mezhkлетochnykh vzaimodeystviy v kul'ture eritroblasticheskikh ostrovkov. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2005; 5 (4): 50–59. [In Russ.].*
15. Кириллов ЮБ, Чумаченко АП, Аристархов ВГ, Потанов АА, Пантелеев ИВ. Ускоренный морфометрический метод определения функциональной активности щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии. 1994; 40 (4): 19–21. Kirillov YuB, Chumachenko AP, Aristarkhov VG, Potapov AA, Panteleyev IV. Rapid morphometric method for assessment of thyroid functional activity. Problems of Endocrinology. 1994; 40 (4): 19–21. [In Russ.] doi: 10.14341/probl12135.*
16. Lin Y, Tang Y, Wang F. The Protective effect of HIF-1 α in T lymphocytes on cardiac damage in diabetic mice. *Ann Clin Lab Sci. 2016 Winter; 46 (1): 32–43.*
17. Do Valle Duraes F, Lafont A, Beibel M, Martin K, Darribat K, Cuttat R et al. Immune cell landscaping reveals a protective role for regulatory T cells during kidney injury and fibrosis. *JCI Insight. 2020 Feb 13; 5 (3): e130651. doi: 10.1172/jci.insight.130651.*
18. Hu HF, Hsiu H, Sung CJ, Lee CH. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects. *Lasers Med Sci. 2017 Feb; 32 (2): 327. doi: 10.1007/s10103-016-2117-2.*
19. Sun PC, Kuo CD, Wei SH, Lin HD. Microvascular reactivity using laser Doppler measurement in type 2 diabetes with subclinical atherosclerosis. *Lasers Med Sci. 2023 Feb 28; 38 (1): 80. doi: 10.1007/s10103-023-03737-x.*
- Статья поступила в редакцию 11.10.2024 г.
The article was submitted to the journal on 11.10.2024*

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания нашего издания в каталоге почты России – **ПН380**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																								
	на 2025 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																								
	на 2025 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА: ВЕКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Д.А. Великий¹, С.О. Шарапченко¹, А.О. Шевченко¹⁻³, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Современные достижения в области молекулярных методов диагностики открывают возможность интегрировать генетические и эпигенетические биомаркеры в клиническую практику. Последние годы получили развитие такие направления исследований, как анализ профиля экспрессии генов, определение внеклеточной ДНК и оценка экспрессии микроРНК. Показан диагностический потенциал молекулярно-генетических биомаркеров при различных патологических состояниях. Появляются первые данные клинических исследований об использовании молекулярных методов диагностики для выявления посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов. У реципиентов сердца оценка молекулярно-генетических, эпигенетических и клинических показателей необходима для персонифицированного подбора иммуносупрессивной терапии и предотвращения развития дисфункции и васкулопатии трансплантата. В настоящем обзоре суммированы современные представления о молекулярной диагностике отторжения трансплантата у реципиентов сердца и перспективах ее клинического применения.

Ключевые слова: трансплантация сердца, профиль экспрессии генов, внеклеточные ДНК, микроРНК, отторжение трансплантата, персонификация.

MOLECULAR DIAGNOSTICS OF CARDIAC ALLOGRAFT REJECTION: DEVELOPMENT PATHWAYS AND FUTURE CLINICAL PROSPECTS

D.A. Velikiy¹, S.O. Sharapchenko¹, A.O. Shevchenko¹⁻³, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Recent advances in molecular diagnostics have opened new avenues for integrating genetic and epigenetic biomarkers into clinical practice. Areas such as gene expression profiling, extracellular DNA quantification, and microRNA expression analysis have seen significant development in recent years. The diagnostic value of molecular genetic biomarkers has been demonstrated across a range of pathological conditions. Emerging clinical data now support the use of molecular diagnostics to detect post-transplant complications in recipients of solid organ transplants. In heart transplant recipients, a comprehensive assessment that includes molecular genetics, epigenetic, and clinical parameters is essential for personalized selection of immunosuppressive therapy and for prevention of graft dysfunction and vasculopathy. This review highlights the current state of molecular diagnostics in cardiac allograft rejection and explores its potential for clinical application.

Keywords: heart transplantation, gene expression profiling, extracellular DNA, miRNA, graft rejection, personalization.

Для корреспонденции: Великий Дмитрий Алексеевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 193-87-62. E-mail: dim_vel@mail.ru

Corresponding author: Dmitriy Velikiy. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 193-87-62. E-mail: dim_vel@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца является единственным радикальным методом лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии. В 2023 году в Российской Федерации было выполнено 388 трансплантаций сердца [1]. Совершенствование хирургических методик, послеоперационного ведения пациентов и схем иммуносупрессивной терапии значительно улучшило результаты трансплантаций. Несмотря на это, показатель пятилетней выживаемости после трансплантации сердца составляет около 72%, а средний срок жизни реципиентов, переживших первый год после трансплантации, – 13 лет [2]. Одним из основных факторов, ограничивающих выживаемость реципиентов сердца, является острое отторжение трансплантата. Перенесенные кризы как острого клеточного, так и гуморального отторжения напрямую связаны с повышенным риском развития дисфункции и васкулопатии трансплантата [3]. Всем реципиентам трансплантированных органов для предупреждения реакции отторжения на чужеродные антигены показан пожизненный прием иммуносупрессивных препаратов, назначение которых проводится в соответствии со стандартными протоколами лечения. Несоответствие стандартно назначаемых дозировок препаратов индивидуально необходимым значениям повышает риск развития осложнений: отторжения трансплантата при недостаточности дозировки, инфекционных осложнений и токсичности – при ее превышении. Использование методов неинвазивной молекулярной диагностики у реципиентов сердца потенциально может позволить подобрать персонализированный режим иммуносупрессивной терапии, основанный на индивидуальных особенностях пациента для снижения риска развития посттрансплантационных осложнений и пролонгации функции трансплантата.

Посттрансплантационные биомаркеры, среди которых тропонины Т и I, мозговые натрийуретические пептиды BNP и NT-proBNP, показали свою диагностическую значимость при развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тропонины сердца являются высокочувствительными и специфичными маркерами повреждения миокарда. Однако исследования не выявили их диагностической эффективности в отношении острого отторжения трансплантата у реципиентов сердца [4]. Схожие данные получены и относительно натрийуретических пептидов – ни BNP, ни NT-proBNP не обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности для диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца [5].

В последние годы среди молекулярно-генетических методов исследования стали выделять ряд

направлений, которые имеют перспективу использования для диагностики различных патологических состояний, среди них анализ профиля экспрессии генов, определение внеклеточной ДНК и оценка экспрессии микроРНК. Анализ профиля экспрессии генов позволяет идентифицировать гены, экспрессия которых нарушается при тех или иных патологических процессах. В ряде исследований были определены специфические наборы генов, связанные с развитием онкологических и иммунных заболеваний [6, 7]. Внеклеточные ДНК образуются в результате повреждения тканей и распада клеток и могут определяться во внеклеточных жидкостях организма – плазме, сыворотке, моче, спинномозговой жидкости и слюне. Было показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, отмечается повышение в крови уровня внеклеточных ДНК [8]. Среди широкого спектра циркулирующих малых некодирующих молекул РНК (микроРНК) был выделен ряд молекул, изменение профиля экспрессии которых связано с развитием различных патологических процессов. Установлено, что уровень определенных микроРНК в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом выше, чем у здоровых лиц [9].

Целью настоящего обзора является анализ последних данных об эффективности методов молекулярной диагностики острого отторжения трансплантата у реципиентов сердца и перспективах их клинического применения.

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Профиль экспрессии генов (GEP, gene expression profiling) представляет собой результат одномоментного измерения активности большого количества генов в образцах крови, тканей или клеточных культур [10]. GEP лейкоцитов периферической крови может использоваться в качестве инструмента неинвазивной диагностики отторжения у реципиентов сердца через несколько месяцев после трансплантации [11].

В работе P.A. Horwitz et al. впервые было описано, что метод GEP позволяет диагностировать отторжение трансплантата у реципиентов сердца и его результаты коррелируют с данными миокардиальной биопсии [12]. В дальнейшем был предложен комплексный тест, включающий исследование 20 генов, на основании экспрессии которых определялся риск развития острого клеточного отторжения по шкале от 0 до 40 баллов. Величина рассчитанного порогового значения, связанного с низким риском развития отторжения, составила 34 балла [13, 14]. Данный метод имеет высокую отрицательную предсказательную значимость (более 90%) и был рекомендован в ка-

честве неинвазивного способа исключения острого клеточного отторжения у реципиентов сердца. К недостаткам теста относится низкая положительная предсказательная значимость (около 10%) и неспособность выявить острое гуморальное отторжение трансплантата сердца [15].

В исследовании C.P. Shannon et al. с помощью метода высокопроизводительного транскриптомного анализа была сформирована панель из девяти транскриптов мРНК для диагностики острого клеточного отторжения у реципиентов сердца. Особенностью теста является высокая чувствительность уже на ранних сроках (до 55 дней) после трансплантации [16].

Анализ GEP моноклеарных клеток крови и образцов эндомикардиальной биопсии позволил идентифицировать ряд генов, активность которых связана с развитием антитело-опосредованного отторжения у реципиентов сердца. Было охарактеризовано четыре набора генов, участвующих в регуляции активации эндотелия, макрофагов, НК-клеток и интерферона- γ , имеющих диагностическую значимость для определения гуморального отторжения трансплантата сердца [17, 18].

Отдельным направлением является изучение экспрессии митохондриальных генов при отторжении у реципиентов солидных органов. В работе E. Tarazon et al. было проведено секвенирование 112 генов, связанных с работой митохондрий, у 40 реципиентов сердца. В результате были идентифицированы несколько генов, экспрессия которых независимо повышалась при развитии острого клеточного отторжения [19]. Ранее было показано, что повышение экспрессии митохондриальных генов отмечается при развитии иммунных реакций [20], что позволяет предположить их роль не только в качестве индикаторов, но и потенциальных медиаторов отторжения [21].

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК

Внеклеточная ДНК (cfDNA, cell-free DNA) высвобождается в кровотоки при апоптозе и некрозе клеток и служит биомаркером повреждения органов [22]. При трансплантации солидных органов повреждение трансплантата, являющееся следствием как острого клеточного, так и гуморального отторжения, приводит к появлению в крови реципиента донорских внеклеточных ДНК (dd-cfDNA, donor-derived cell-free DNA) [23].

Первоначально методики обнаружения dd-cfDNA были основаны на генетических различиях донора и реципиента, среди которых несоответствие пола, молекул HLA (human leukocyte antigen) и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphisms) [24, 25]. В дальнейшем для более точного количественного определения dd-cfDNA стали применяться методы цифровой капельной полиме-

разной цепной реакции (ПЦР) [26] и полногеномного секвенирования [27].

В работе I. De Vlaminck et al. было показано значительное увеличение уровня dd-cfDNA в крови реципиентов сердца во время острого отторжения и его снижение после лечения. Кроме того, показатель dd-cfDNA повышался еще до появления характерных морфологических изменений в эндомикардиальных биоптатах, что может дать возможность проводить раннюю диагностику острого отторжения для своевременной коррекции иммуносупрессивной терапии [28].

В проспективном мультицентровом исследовании авторы рассчитали пороговое значение соотношения dd-cfDNA к cfDNA реципиента (0,2%). Использование данного порогового значения позволяло дифференцировать реципиентов сердца с острым отторжением от пациентов без признаков отторжения со специфичностью теста 80%, чувствительностью – 44% и негативной предсказательной значимостью – 97,1% [23].

В исследовании S. Agbor-Enoh et al. было установлено, что увеличение уровня dd-cfDNA у реципиентов сердца коррелировало со степенью тяжести острого клеточного и гуморального отторжения, а также выраженностью изменений при эхокардиографическом исследовании. Авторы высказали предположение, что процент циркулирующих dd-cfDNA выше у реципиентов с острым гуморальным отторжением по сравнению с пациентами, у которых диагностировано острое клеточное отторжение трансплантата сердца [27].

Кроме того, в недавнем исследовании было отмечено увеличение dd-cfDNA у реципиентов сердца без признаков острого отторжения с верифицированной васкулопатией трансплантата [29].

Помимо роли в диагностике острого и хронического отторжения была обнаружена связь повышения dd-cfDNA с образованием донор-специфических антител (DSA, donor specific antibodies), что позволяет предположить, что субклиническое повреждение трансплантата может predisполагать к образованию DSA, выявляя потенциальный уникальный фактор риска сенсibilизации [30].

МИКРОРНК

МикроРНК (miR, micro ribonucleic acid) представляют собой небольшие (19–25 нуклеотидов) одноцепочечные некодирующие молекулы РНК. Геном человека кодирует около 2200 miR. MiR способны оказывать блокирующее действие на трансляцию матричной РНК в белки либо индуцировать деградацию транскрипта матричной РНК. При этом микроРНК обычно регулируют экспрессию нескольких генов и формируют таким образом «сети miR» для регуляции различных биологических путей и

клеточной активности. MiR специфичны для органов и тканей, а их циркулирующие уровни стабильны, что позволяет рассматривать микроРНК как потенциальный неинвазивный биомаркер для мониторинга посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов [31].

В исследовании Т. Nováková et al. был проведен анализ экспрессии одиннадцати микроРНК в образцах эндомикардиальной биопсии реципиентов сердца. Показано, что уровень экспрессии miR-144, miR-589 и miR-182 у реципиентов с верифицированным острым клеточным отторжением достоверно отличался от такового у пациентов без признаков отторжения [32].

В наших предыдущих работах была проведена оценка диагностической значимости определения концентрации нескольких микроРНК (miR-101, miR-142, miR-27, miR-339 и miR-424) в плазме венозной крови реципиентов сердца в отношении острого отторжения и фиброза миокарда трансплантата. Было установлено, что относительный риск выявления острого отторжения трансплантированного сердца при показателях экспрессии miR-101 ниже рассчитанного порогового уровня составил $1,77 \pm 0,159$ [95% ДИ 1,296–2,422], ($p = 0,0003$); для miR-27 риск развития того же осложнения при уровне экспрессии ниже порогового значения составил $1,59 \pm 0,181$ [95% ДИ 1,112–2,262], ($p = 0,011$) [33]. Кроме того, была обнаружена связь уровня экспрессии микроРНК с наличием фибротических изменений в миокарде трансплантированного сердца. Относительный риск выявления фиброза миокарда трансплантата при показателях экспрессии miR-27 выше рассчитанного порогового уровня составил $1,5 \pm 0,157$ [95% ДИ 1,104–2,039], ($p = 0,009$); для miR-339 риск развития того же осложнения при уровне экспрессии выше порогового значения составил $1,31 \pm 0,130$ [95% ДИ 1,018–1,692], ($p = 0,036$) [34]. При этом совместное определение уровня экспрессии микроРНК в плазме крови реципиентов сердца и концентрации протеомных биомаркеров, таких как ST2 и галектин-3, значительно улучшало диагностические характеристики тестов [35].

При анализе уровня экспрессии двадцати шести микроРНК в сыворотке крови реципиентов сердца было установлено, что изменение концентрации miR-144 коррелировало с развитием кризов острого клеточного отторжения трансплантата. Интересно, что данная микроРНК обладала диагностической значимостью даже при легкой степени острого клеточного отторжения (1R по классификации ISHLT, 2004) [36]. Кроме того, совместное определение miR-144 и miR-652 значительно повышало диагностическую эффективность выявления острого клеточного отторжения у реципиентов сердца по сравнению с использованием данных микроРНК отдельно [37].

В последние годы получены данные о направленном ингибировании отдельных микроРНК, что позволяет предположить возможность использования этих молекул в качестве терапевтической мишени для замедления и предотвращения развития патологии трансплантата у реципиентов солидных органов.

В исследовании R. Hinkel et al. на модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда свиней проводилась оценка влияния внутрикоронарного введения комплементарного олигонуклеотида, специфически ингибирующего miR-21 (antimiR-21), на развитие дисфункции миокарда. Было установлено, что в группе животных с терапией antimiR-21 наблюдалось улучшение сердечной функции, снижение фиброза и гипертрофии миокарда. При РНК-секвенировании и гистологическом исследовании миокарда получены данные о снижении экспрессии miR-21, числа макрофагов и фибробластов в зоне повреждения [38].

В работе J. Lu et al. был применен метод инактивации miR-146a посредством использования антимикроРНК к соответствующий микроРНК на модели трансплантации сердца у мышей. Выключение miR-146a способствовало увеличению аутофагии Т-регуляторных клеток, что в свою очередь усиливало их ингибирующее действие на CD4+ Т-клетки и дендритные клетки. В совокупности данные эффекты значительно снижали выраженность острого отторжения у экспериментальных животных [39].

ДРУГИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Антитела к HLA (анти-HLA)

Молекулы главного комплекса гистосовместимости – HLA класса I (A, B и C) присутствуют на поверхности всех ядросодержащих клеток, а HLA класса II (DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRA и DRB1) – на поверхности антиген-презентирующих клеток, В-клеток и эндотелиальных клеток. HLA-A, HLA-B и HLA-DR являются наиболее важными типами HLA для соответствия донора и реципиента при трансплантации. Переливание крови, предыдущие трансплантации органов или имплантация устройств вспомогательного кровообращения, а также беременность являются причинами появления антител к HLA. Уровни антител к HLA у кандидатов на трансплантацию могут быть измерены с помощью панели тестирования реактивных антител (PRA, panel of reactive antibody); при этом повышенные уровни предтрансплантационного PRA служат индикатором значительного риска развития неблагоприятного исхода трансплантации [40].

В исследовании С. Sciacaluga et al. оценивалось прогностическое значение выявления анти-HLA антител в отношении развития острого отторжения и васкулопатии трансплантата у реципиентов сердца.

Было установлено, что наличие циркулирующих антител к HLA коррелирует с легкой степенью дисфункции трансплантата еще до верифицированных признаков гуморального отторжения и/или васкулопатии трансплантата [41].

Донор-специфические антитела

Донор-специфические антитела (DSA, donor specific antibodies) – это антитела, образуемые в организме реципиента, которые могут связываться с донорскими антигенами, вызывая активацию реакции системы комплемента и как следствие повреждение аллотрансплантата. Образование *de novo* донор-специфических антител после трансплантации сердца является критическим фактором риска развития гуморального отторжения и неблагоприятного исхода у реципиентов. Циркулирующие донор-специфические антитела определяются у реципиентов сердца с гуморальным отторжением трансплантата, и, как было показано, более высокая концентрация антител связана с более тяжелой степенью отторжения [42].

В работе J.D. Moreno et al. было показано повышение титра антител к рецептору ангиотензина II типа 1 (AT1R-Ab) у реципиентов сердца с дисфункцией трансплантата. Авторы исследования высказывают предположение, что иммуносупрессивная терапия гуморального отторжения в сочетании с применением блокаторов рецептора ангиотензина может улучшить результаты лечения реципиентов сердца [43].

В раннем посттрансплантационном периоде выявление антител к эндотелиальным клеткам (AECAs, anti-endothelial cell antibodies) связано с риском острого отторжения аллотрансплантата у реципиентов сердца. Кроме того, обнаружена корреляция между присутствием в крови реципиентов антител к белкам цитоскелета эндотелиальных клеток, таким как виментин, актин, тубулин, и повышенным риском развития эпизодов отторжения. Так, у реципиентов сердца с диагностированными признаками васкулопатии трансплантата в течение первых пяти лет после трансплантации был значительно повышен титр антител к виментину [44].

Внеклеточные везикулы

Внеклеточные везикулы (EV, Extracellular Vesicles) представляют собой небольшие (до 1000 нм) сферические мембраны, которые высвобождаются во внеклеточное пространство и служат для передачи информации между клетками, в том числе при различных патологических состояниях, таких как усиленный иммунный ответ и воспаление. Внеклеточные везикулы представляют значительный интерес как неинвазивный диагностический инструмент, поскольку они легко обнаруживаются в биологических жидкостях и содержат определенный набор нуклеи-

новых кислот, белков и липидов, отражающий патофизиологические процессы в клетках и тканях [45].

В исследовании C. Castellani et al. было показано значительное увеличение концентрации внеклеточных везикул и уменьшение их диаметра у реципиентов сердца с острым клеточным и гуморальным отторжением по сравнению с пациентами без отторжения. Авторам удалось также идентифицировать специфические поверхностные маркеры внеклеточных везикул, характерные для острого клеточного (CD3, CD2, ROR1, SSEA-4, HLA-I, CD41b) и гуморального (HLA-II, CD326, CD19, CD25, CD20, ROR1, SSEA-4, HLA-I, CD41b) отторжения [46].

В работе R.W. Hu et al. с помощью антител к HLA-I донора были выделены внеклеточные везикулы донора в крови реципиентов сердца. Установлено, что при остром гуморальном отторжении у реципиентов сердца во внеклеточных везикулах донора определяется экспрессия белка комплемента C4d, которая прекращается после лечения криза отторжения [47].

В другом исследовании был проведен анализ концентрации внеклеточных везикул, позитивных по тетраспаниновым, тромбоцитарным и эндотелиальным маркерам, в плазме крови реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации (более трех лет). Было установлено, что уровень микровезикул CD90+ достоверно выше в группе реципиентов без признаков острого отторжения по сравнению с пациентами, у которых по данным эндомиокардиальной биопсии были верифицированы признаки отторжения трансплантата [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы во многих исследованиях была доказана эффективность ряда новых подходов в области молекулярной диагностики для верификации и прогнозирования развития кризов отторжения у реципиентов сердца. Данные подходы включают определение геномных, транскриптомных и протеомных биомаркеров. Внедрение методов молекулярной диагностики может позволить улучшить отдаленные результаты трансплантации сердца за счет ранней диагностики посттрансплантационных осложнений [49].

Несмотря на большое количество работ в области неинвазивной диагностики отторжения трансплантата сердца, лишь немногие молекулярные тесты вошли в клиническую практику. Главным образом это связано с отсутствием единых подходов и протоколов проведения исследований, а также методологическими ограничениями, включая небольшие размеры выборки пациентов. Для стандартизации, оценки воспроизводимости и возможности клинического применения новых диагностических подходов необходимо проведение рандомизированных

мультицентровых исследований с участием больших групп пациентов [50].

Исследование методов молекулярной диагностики отторжения трансплантата сердца позволит не только повысить точность определения и снизить необходимость в инвазивных вмешательствах, но и даст дополнительное представление о регуляторных механизмах, лежащих в основе острого клеточного и гуморального отторжения, открывая тем самым возможности для новых терапевтических стратегий [51].

На основании полученных данных представляется перспективной разработка мультимодальных панелей, которые смогли бы объединить несколько неинвазивных методов диагностики посттрансплантационных осложнений у реципиентов сердца, среди которых измерение профиля экспрессии генов, внеклеточных ДНК донора и микроРНК [52]. Персонализированный подбор оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии с учетом молекулярно-генетических, эпигенетических и клинических показателей пациента может существенно повысить продолжительность и качество жизни реципиентов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Трансплантология: итоги и перспективы. Том XV. 2023 год. М.–Тверь: Триада, 2024; 320. *Gautier SV. Transplantologiya: itogi i perspektivy. Tom XV. 2023 god. M.–Tver': Triada, 2024; 320.*
2. Singh TP, Cherikh WS, Hsich E, Lewis A, Perch M, Kian S et al. Graft survival in primary thoracic organ transplant recipients: A special report from the International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Oct; 42 (10): 1321–1333. doi: 10.1016/j.healun.2023.07.017.
3. Wu MY, Ali Khawaja RD, Vargas D. Heart Transplantation: Indications, Surgical Techniques, and Complications. *Radiol Clin North Am.* 2023 Sep; 61 (5): 847–859. doi: 10.1016/j.rcl.2023.04.011.
4. Fitzsimons SJ, Evans JDW, Rassl DM, Lee KK, Strachan FE, Parameshwar J et al. High-sensitivity Cardiac Troponin Is Not Associated With Acute Cellular Rejection After Heart Transplantation. *Transplantation.* 2022 May 1; 106 (5): 1024–1030. doi: 10.1097/TP.0000000000003876.
5. Zhu V, Perry LA, Plummer M, Segal R, Smith J, Liu Z. Diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide and N-terminal-pro brain natriuretic peptide to detect complications of cardiac transplantation in adults: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando).* 2023 Jul; 37 (3): 100774. doi: 10.1016/j.trre.2023.100774.
6. Суспицын ЕН, Раупов РК, Кучинская ЕМ, Костик ММ. Анализ профиля экспрессии интерферона- γ и других цитокинов для дифференциальной диагностики заболеваний иммунной системы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021; 66 (5): 279–284. *Suspitsin EN, Raupov RK, Kuchinskaya EM, Kostik MM. Analysis of interferon type I signature for differential diagnosis of diseases of the immune system (review of literature). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics).* 2021; 66 (5): 279–284. (in Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-279-284>.
7. Михайлов АМ, Каравай МФ, Сивцов ВА, Курникова МА. Машинное обучение для диагностики заболеваний по полному профилю экспрессии генов. *Автоматика и телемеханика.* 2023; (7): 83–92. *Mihajlov AM, Karavaj MF, Sivcov VA, Kurnikova MA. Mashinnoe obuchenie dlya diagnostiki zabolevanij po polnomu profilyu ekspressii genov. Avtomatika i telemekhanika.* 2023; (7): 83–92.
8. Алиева АМ, Теплова НВ, Кисляков ВА, Валиев РК, Рахаев АМ, Сарыев МН и др. Внеклеточная ДНК и сердечно-сосудистые заболевания. *РМЖ.* 2022; 5: 26–29. *Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, Valiev RK, Rahaev AM, Saryev MN et al. Vnekletochnaya DNK i serdechno-sosudistye zabolevaniya. RMZh.* 2022; 5: 26–29.
9. Стоногина ДА, Желанкин АВ, Васильев СВ, Генерозов ЭВ, Аксельрод АС. Диагностические возможности профилей циркулирующих микроРНК у пациентов с острым коронарным синдромом и стабильной ИБС. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024; 17 (2): 125–132. *Stonogina DA, Zhelankin AV, Vasiliev SV, Generozov EV, Akselrod AS. Diagnostic capabilities of circulating microRNA profiles in patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2024; 17 (2): 125–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202417021125>.
10. Villaseñor-Altamirano AB, Balderas-Martínez YI, Medina-Rivera A. Chapter 8 – Review of gene expression using microarray and RNA-seq. *Rigor and Reproducibility in Genetics and Genomics: Peer-reviewed, Published, Cited (Translational and Applied Genomics).* Eds: D.F. Dluzen, M.H.M. Schmidt. Academic Press, 2024: 159–187. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817218-6.00008-5>.
11. Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, Kittleson M, Chang D, Czer L et al. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail.* 2015 May; 8 (3): 557–564. <https://doi.org/10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.114.001658>.
12. Horwitz PA, Tsai EJ, Putt ME, Gilmore JM, Lepore JJ, Parmacek MS et al. Detection of cardiac allograft rejection and response to immunosuppressive therapy with peripheral blood gene expression. *Circulation.* 2004 Dec 21; 110 (25): 3815–3821.
13. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene ex-

- pression profiling. *Am J Transplant.* 2006 Jan; 6 (1): 150–160.
14. Fang KC. Clinical utilities of peripheral blood gene expression profiling in the management of cardiac transplant patients. *J Immunotoxicol.* 2007 Jul; 4 (3): 209–217.
 15. Deng MC. The AlloMap™ genomic biomarker story: 10 years after. *Clin Transplant.* 2017 Mar; 31 (3): e12900. <https://doi.org/10.1111/ctr.12900>.
 16. Shannon CP, Hollander Z, Dai DLY, Chen V, Assadian S, Lam KK et al. HEARTBiT: A transcriptomic signature for excluding acute cellular rejection in adult heart allograft patients. *Can J Cardiol.* 2020 Aug; 36 (8): 1217–1227.
 17. Loupy A, van Huyen JPD, Hidalgo L, Reeve J, Racapé M, Aubert O et al. Gene expression profiling for the identification and classification of antibody-mediated heart rejection. *Circulation.* 2017 Mar 7; 135 (10): 917–935. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022907>.
 18. Afzali B, Chapman E, Racapé M, Adam B, Bruneval P, Gil F et al. Molecular assessment of microcirculation injury in formalin-fixed human cardiac allograft biopsies with antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2017 Feb; 17 (2): 496–505. <https://doi.org/10.1111/ajt.13956>.
 19. Tarazon E, Perez-Carrillo L, Garcia-Bolufer P, Triviño JC, Feijóo-Bandín S, Lago F et al. Circulating mitochondrial genes detect acute cardiac allograft rejection: role of the mitochondrial calcium uniporter complex. *Am J Transplant.* 2021 Jun; 21 (6): 2056–2066.
 20. Deuse T, Hu X, Agbor-Enoh S, Koch M, Spitzer MH, Gravina A et al. De novo mutations in mitochondrial DNA of iPSCs produce immunogenic neoepitopes in mice and humans. *Nat Biotechnol.* 2019 Oct; 37 (10): 1137–1144.
 21. Shah P, Valantine HA, Agbor-Enoh S. Transcriptomics in transplantation: more than just biomarkers of allograft rejection. *Am J Transplant.* 2021 Jun; 21 (6): 2000–2001.
 22. Lo YMD, Han DSC, Jiang P, Chiu RWK. Epigenetics, fragmentomics, and topology of cell-free DNA in liquid biopsies. *Science.* 2021 Apr 9; 372 (6538): eaaw3616. doi: 10.1126/science.aaw3616.
 23. Khush KK, Patel J, Pinney S, Kao A, Alharethi R, DePasquale E et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: A prospective multicenter study. *Am J Transplant.* 2019 Oct; 19 (10): 2889–2899. doi: 10.1111/ajt.15339.
 24. Snyder TM, Khush KK, Valantine HA, Quake SR. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Apr 12; 108 (15): 6229–6234. doi: 10.1073/pnas.1013924108.
 25. Sorbini M, Togliatto GM, Simonato E, Boffini M, Cappuccio M, Gambella A et al. HLA-DRB1 mismatch-based identification of donor-derived cell free DNA (dd-cfDNA) as a marker of rejection in heart transplant recipients: A single-institution pilot study. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Aug; 40 (8): 794–804. doi: 10.1016/j.healun.2021.05.001.
 26. Knüttgen F, Beck J, Dittrich M, Oellerich M, Zittermann A, Schulz U et al. Graft-derived Cell-free DNA as a Noninvasive Biomarker of Cardiac Allograft Rejection: A Cohort Study on Clinical Validity and Confounding Factors. *Transplantation.* 2022 Mar 1; 106 (3): 615–622. doi: 10.1097/TP.0000000000003725.
 27. Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, Hsu S, Russell S, Feller E et al. Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection. *Circulation.* 2021 Mar 23; 143 (12): 1184–1197. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049098.
 28. De Vlaminck I, Valantine HA, Snyder TM, Strehl C, Cohen G, Luikart H et al. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med.* 2014 Jun 18; 6 (241): 241ra77. doi: 10.1126/scitranslmed.3007803.
 29. Holzhauser L, Clerkin KJ, Fujino T, Alenghat FJ, Raikhelkar J, Kim G et al. Donor-derived cell-free DNA is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Clin Transplant.* 2021 Mar; 35 (3): e14206. doi: 10.1111/ctr.14206.
 30. DePasquale EC, Kobashigawa J, Hall S, Wolf-Doty T, Teuteberg J, Khush KK. Donor derived cell free DNA as a risk factor for initiating de-novo donor specific antibodies in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021 Apr; 40 (4): S217–S218.
 31. Shah P, Bristow MR, Port JD. MicroRNAs in Heart Failure, Cardiac Transplantation, and Myocardial Recovery: Biomarkers with Therapeutic Potential. *Curr Heart Fail Rep.* 2017 Dec; 14 (6): 454–464. doi: 10.1007/s11897-017-0362-8.
 32. Nováková T, Macháček T, Novák J, Hude P, Godava J, Žampachová V et al. Identification of a Diagnostic Set of Endomyocardial Biopsy microRNAs for Acute Cellular Rejection Diagnostics in Patients after Heart Transplantation Using Next-Generation Sequencing. *Cells.* 2019 Nov 6; 8 (11): 1400. doi: 10.3390/cells8111400.
 33. Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шарапченко СО, Можейко НП, Курабекова РМ, Шевченко ОП. Диагностическое значение микроРНК-101 и микроРНК-27 при остром отторжении трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (4): 20–26. Velikiy DA, Gichkun OE, Sharapchenko SO, Mozheiko NP, Kurabekova RM, Shevchenko OP. Diagnostic value of miRNA-101 and miRNA-27 in acute heart transplant rejection. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (4): 20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-20-26>.
 34. Шевченко ОП, Великий ДА, Шарапченко СО, Гичкун ОЕ, Марченко АВ, Улыбышева АА и др. МикроРНК-27 и -339 при фиброзе миокарда трансплантированного сердца: анализ диагностической значимости. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (3): 73–81. Shevchenko OP, Velikiy DA, Sharapchenko SO, Gichkun OE, Marchenko AV, Ulybysheva AA et al. Diagnostic value of microRNA-27 and -339 in heart transplant recipients with myocardial fibrosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 73–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-73-81>.
 35. Shevchenko O, Sharapchenko S, Gichkun O, Velikiy D, Mozheiko N, Makarova L et al. Diagnostic value of microRNA-27, microRNA-101 and ST2 for heart trans-

- plant acute rejection. *Clinica Chimica Acta*. 2022; 530: S452.
36. Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC, Feijóo-Bandín S, Lago F, González-Juanatey JR et al. Diagnostic value of serum miR-144-3p for the detection of acute cellular rejection in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2022 Feb; 41 (2): 137–147. doi: 10.1016/j.healun.2021.10.004.
 37. Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC, Feijóo-Bandín S, Lago F, González-Juanatey JR et al. Combining Serum miR-144-3p and miR-652-3p as Potential Biomarkers for the Early Diagnosis and Stratification of Acute Cellular Rejection in Heart Transplantation Patients. *Transplantation*. 2023 Sep 1; 107 (9): 2064–2072. doi: 10.1097/TP.0000000000004622.
 38. Hinkel R, Ramanujam D, Kaczmarek V, Howe A, Klett K, Beck C et al. AntimiR-21 Prevents Myocardial Dysfunction in a Pig Model of Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 21; 75 (15): 1788–1800. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.041.
 39. Lu J, Liu Y, Wang W, Li P, Qi F. Knockdown of miR-146a in regulatory T cells suppresses heart transplantation rejection in mice by increasing autophagy. *Transpl Immunol*. 2021 Apr; 65: 101372. doi: 10.1016/j.trim.2021.101372.
 40. Gavroy B, Timmermans T, Van Caenegem O, Mastrobuoni S, Jacquet L, Latinne D, Poncelet AJ. Significance of HLA-matching and anti-HLA antibodies in heart transplant patients receiving induction therapy? *Transpl Immunol*. 2022 Dec; 75: 101706. doi: 10.1016/j.trim.2022.101706.
 41. Sciacaluga C, Natali BM, Righini FM, Sorini Dini C, Landra F, Mandoli GE et al. Heart transplantation and anti-HLA antibody: myocardial dysfunction and prognosis – HeartLAY study. *ESC Heart Fail*. 2023 Oct; 10 (5): 2853–2864. doi: 10.1002/ehf2.14442.
 42. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May; 37 (5): 537–547. doi: 10.1016/j.healun.2018.01.1291.
 43. Moreno JD, Verma AK, Kopecky BJ, Dehner C, Kostelecky N, Vader JM et al. Angiotensin II Type 1 Receptor Antibody-mediated Rejection Following Orthotopic Heart Transplant: A Single-center Experience. *Transplantation*. 2022 Feb 1; 106 (2): 373–380. doi: 10.1097/TP.0000000000003712.
 44. Nair N. Vascular rejection in cardiac allograft vasculopathy: Impact on graft survival. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Aug 4; 9: 919036. doi: 10.3389/fcvm.2022.919036.
 45. Giarraputo A, Barison I, Fedrigo M, Burrello J, Castellani C, Tona F et al. A Changing Paradigm in Heart Transplantation: An Integrative Approach for Invasive and Non-Invasive Allograft Rejection Monitoring. *Biomolecules*. 2021 Feb 1; 11 (2): 201. doi: 10.3390/biom11020201.
 46. Castellani C, Burrello J, Fedrigo M, Burrello A, Bolis S, Di Silvestre D et al. Circulating extracellular vesicles as non-invasive biomarker of rejection in heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Oct; 39 (10): 1136–1148. doi: 10.1016/j.healun.2020.06.011.
 47. Hu RW, Korutla L, Reddy S, Harmon J, Zielinski PD, Bueker A et al. Circulating Donor Heart Exosome Profiling Enables Noninvasive Detection of Antibody-mediated Rejection. *Transplant Direct*. 2020 Oct 19; 6 (11): e615. doi: 10.1097/TXD.0000000000001057.
 48. Корнева ЛО, Осипова МА, Борцова МА, Мусаева ББ, Симоненко МА, Акино АД и др. Уровень некоторых микровезикул у пациентов с отторжением сердечного трансплантата. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (S8): 307. Korneva LO, Osipova MA, Borcova MA, Musaeva BB, Simonenko MA, Akino AD et al. Uroven' nekotoryh mikrovezikul u pacientov s ottorzheniem serdechnogo transplantata. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2024; 29 (S8): 307.
 49. Qian X, Shah P, Agbor-Enoh S. Noninvasive biomarkers in heart transplant: 2020–2021 year in review. *Curr Opin Organ Transplant*. 2022 Feb 1; 27 (1): 7–14. doi: 10.1097/MOT.0000000000000945.
 50. Khachatoorian Y, Khachadourian V, Chang E, Sernas ER, Reed EF, Deng M et al. Noninvasive biomarkers for prediction and diagnosis of heart transplantation rejection. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Jan; 35 (1): 100590. doi: 10.1016/j.trre.2020.100590.
 51. Benck L, Sato T, Kobashigawa J. Molecular Diagnosis of Rejection in Heart Transplantation. *Circ J*. 2022 Jun 24; 86 (7): 1061–1067. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0591.
 52. Holzhauser L, DeFilippis EM, Nikolova A, Byku M, Contreras JP, De Marco T et al. The End of Endomyocardial Biopsy?: A Practical Guide for Noninvasive Heart Transplant Rejection Surveillance. *JACC Heart Fail*. 2023 Mar; 11 (3): 263–276. doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.002.

Статья поступила в редакцию 12.03.2025 г.
The article was submitted to the journal on 12.03.2025

АНАЛИЗ СВЯЗИ УРОВНЯ TGF- β 1 В КРОВИ С НОСИТЕЛЬСТВОМ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ И ГАПЛОТИПОВ RS1800469 И RS1800470 ГЕНА *TGFB1* У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Р.М. Курабекова¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, О.Е. Гичкун^{1, 2}, И.Е. Пашкова¹,
О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель: определить связь уровня TGF- β 1 в плазме крови детей – реципиентов печени до и после трансплантации с полиморфными аллелями и гаплотипами rs1800469 и rs1800470 гена *TGFB1*. **Материалы и методы.** В исследование включено 135 детей – реципиентов печени в возрасте от 3 до 98,4 мес. (8,2 года), медиана составила 8 месяцев. Группа сравнения состояла из 77 здоровых лиц в возрасте $30,3 \pm 5,2$ года. TGF- β 1 измеряли в плазме крови с помощью ИФА. Полиморфные локусы rs1800469 и rs1800470 гена *TGFB1* определяли в геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью зондов TaqMan. **Результаты.** Содержание TGF- β 1 в крови у детей – реципиентов печени до трансплантации составило 4,6 (1,1–9,5) нг/мл. Через месяц и год после трансплантации уровень цитокина вырос до 6,3 (1,7–15,0), $p = 0,008$ и 7,0 (1,9–13,5) нг/мл, $p = 0,0001$ соответственно. У здоровых взрослых уровень TGF- β 1 был достоверно выше, чем у детей – 11,7 (6,4–16,9) нг/мл, $p = 0,0000$. Частоты распределения каждого из полиморфных аллелей rs1800469 и rs1800470 у детей – реципиентов печени не отличались от таковых у здоровых лиц, тогда как встречаемость редких гаплотипов Т-Т и С-С была достоверно выше у детей-реципиентов. Уровни TGF- β 1 у детей-реципиентов до и через месяц после трансплантации печени не зависели от носительства исследованных аллелей и их гаплотипов. Через год после трансплантации печени более высокий уровень TGF- β 1 у реципиентов был связан с основными аллелями – С (С/С + С/Т) rs1800469 и Т/Т rs1800470, а также с гаплотипом Т-Т. У здоровых лиц содержание TGF- β 1 не зависело от аллелей rs1800469 и rs1800470 по отдельности, высокий уровень цитокина был связан с гаплотипом С-С. **Заключение.** У детей – реципиентов печени высокое содержание TGF- β 1 через год после трансплантации печени связано с носительством основных аллелей – С rs1800469 и Т rs1800470, а также с гаплотипом Т-Т гена *TGFB1*, что позволяет предполагать влияние данных полиморфных локусов на развитие посттрансплантационных осложнений и возможность их использования в качестве маркеров для прогнозирования клинических исходов трансплантации.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, профиброгенный цитокин, врожденные болезни печени, атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

Corresponding author: Rivada Kurabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 190-53-41. E-mail: kourabr@yandex.ru

ASSOCIATION OF PLASMA TGF- β 1 LEVELS WITH POLYMORPHIC LOCI AND *TGFB1* HAPLOTYPES RS1800469 AND RS1800470 IN PEDIATRIC LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

R.M. Kurabekova¹, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, O.E. Gichkun^{1, 2}, I.E. Pashkova¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to investigate the association between plasma TGF- β 1 levels in pediatric liver transplant (LT) recipients, both pre- and post-transplantation, and the polymorphic alleles and haplotypes at rs1800469 and rs1800470 loci of the *TGFB1* gene. **Materials and methods.** The study cohort comprised 135 pediatric LT recipients, aged 3 to 98.4 months (mean age 8.2 years, median 8 months). The control group consisted of 77 healthy individuals, aged 30.3 $\pm$ 5.2 years. Plasma TGF- β 1 levels were quantified using ELISA. Genomic DNA from participants was analyzed for the polymorphic loci rs1800469 and rs1800470 of the *TGFB1* gene using real-time polymerase chain reaction PCR with TaqMan probes. **Results.** Blood TGF- β 1 level in pediatric LT recipients pre-transplant was 4.6 (1.1–9.5) ng/mL. One month post-transplant, cytokine level increased to 6.3 (1.7–15.0) ng/mL ($p = 0.008$), and after one year, it rose further to 7.0 (1.9–13.5) ng/mL ($p = 0.0001$). Healthy adults had significantly higher TGF- β 1 levels, with a median of 11.7 (6.4–16.9) ng/mL ($p = 0.0000$), compared to pediatric recipients. The distribution frequencies of the rs1800469 and rs1800470 polymorphic alleles in pediatric LT recipients did not significantly differ from those in healthy individuals. However, the occurrence of rare haplotypes (T-T and C-C) was significantly higher in pediatric recipients. Before transplantation and 1 month after the procedure, TGF- β 1 levels in pediatric recipients were not associated with the carriage of the studied alleles or haplotypes. However, at 1-year post-transplant, higher TGF- β 1 levels in pediatric recipients were significantly associated with the major alleles (C/C + C/T) of rs1800469 and the rs1800470 T/T genotype, as well as with the T-T haplotype. In healthy individuals, TGF- β 1 levels were not influenced by the rs1800469 and rs1800470 alleles individually, but high cytokine levels were associated with the C-C haplotype. **Conclusion.** In pediatric LT recipients, elevated TGF- β 1 levels at 1-year post-transplant are associated with the presence of the major alleles C (rs1800469) and T (rs1800470), as well as the T-T haplotype of the *TGFB1* gene. This suggests that these polymorphic loci may influence the development of post-transplant complications and could potentially serve as biomarkers for predicting clinical outcomes in LT.

Keywords: single nucleotide polymorphism, profibrogenic cytokine, congenital liver diseases, biliary atresia and hypoplasia/

ВВЕДЕНИЕ

Единственным эффективным методом лечения детей раннего возраста с терминальной стадией печеночной недостаточности, вызванной врожденными и приобретенными заболеваниями печени, является трансплантация печени. В настоящее время 5-летняя выживаемость после этой операции превышает 85% [1, 2]. Для дальнейшего повышения эффективности лечения важно улучшить прогнозирование и диагностику посттрансплантационных осложнений, что может быть достигнуто с помощью малоинвазивных молекулярно-генетических маркеров.

Уровень трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) – многофункционального цитокина с иммуносупрессивной и профиброгенной активностью – ассоциирован с развитием дисфункции трансплантата, инфекционными осложнениями и режимом иммуносупрессии у детей – реципиентов печени. Это делает TGF- β 1 потенциальным биомаркером,

отражающим клинические характеристики реципиента [3–5].

Синтез TGF- β 1 происходит практически во всех тканях, а его эффекты зависят от концентрации и типа клеток. Считается, что низкий уровень TGF- β 1 способствует воспалению, тогда как высокий уровень может приводить к фиброзу тканей [6, 7]. Регуляция уровня этого цитокина зависит от множества факторов и взаимодействий, включая клеточный путь TGF- β , который состоит из семейства лигандов и их трансмембранных рецепторов, взаимодействующих с другими клеточными сигнальными путями, такими как SMAD и Notch [8, 9]. Секреция TGF- β 1 также может зависеть от полиморфизма гена *TGFB1*. В настоящее время описано восемь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые могут влиять на продукцию TGF- β 1 и быть связаны с различными заболеваниями, включая болезни печени [10, 11].

Анализ публикаций показывает, что при заболеваниях печени наибольшее значение могут иметь два полиморфных локуса – rs1800469 и rs1800470 [12–16]. Полиморфизм rs1800469 представляет собой замену цитозина на тимин (–509C>T) в промоторной области гена *TGFBI*, тогда как вариант rs1800470 – это замена тимина на цитозин (+869T>C), которая приводит к замене лейцина на пролин в молекуле белка [17, 18].

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о влиянии этих локусов на продукцию TGF-β1. Предполагается, что –509C>T может либо повышать, либо не оказывать влияния на уровень TGF-β1, в то время как +869T>C, как считается, увеличивает его секрецию [19, 20]. В экспериментах *in vitro* на культуре клеток HeLa, инфицированных различными векторами, была показана повышенная продукция TGF-β1 при инфицировании конструкцией с минорным вариантом C rs1800470 [20]. Однако известно, что регуляция секреции TGF-β1 в раковых клетках значительно отличается от нормальной [6–9]. Исследования связи генетического полиморфизма *TGFBI* с уровнем TGF-β1 в крови у пациентов с заболеваниями печени проводились преимущественно на взрослых с циррозом, вызванным хроническими инфекциями, гепатитом В или С и стеатозом печени [21–24].

Установлено, что уровень TGF-β1 в плазме крови пациентов с заболеваниями печени выше, чем у здоровых людей, однако данные о связи уровней TGF-β1 с различными полиморфными аллелями остаются противоречивыми. Например, в исследованиях Mohy et al. [22], de Brito et al. [23], а также Felicidade et al. [24] высокое содержание TGF-β1 ассоциировалось с минорным гомозиготным генотипом TT rs1800469, тогда как в работе Wang et al. [21] высокий уровень TGF-β1 был связан с основными аллелями C rs1800469 и T rs1800470.

У детей раннего возраста с терминальной стадией печеночной недостаточности, вызванной врожденными и приобретенными заболеваниями печени, уровень TGF-β1 отличается от такового у здоровых детей и может коррелировать со степенью тяжести фиброза печени [3–5, 25]. Однако до сих пор отсутствуют данные о том, насколько содержание цитокина в крови связано с полиморфизмом гена *TGFBI*. В наших предыдущих исследованиях показано, что распределение полиморфных аллелей rs1800469, rs1800470 и rs1800471 гена *TGFBI* у детей раннего возраста с заболеваниями печени не отличалось от такового у здоровых лиц, тогда как частота распределения редких гаплотипов данных локусов была значительно выше в группе детей – потенциальных реципиентов печени [26].

Цель настоящей работы: определить связь уровня TGF-β1 в плазме крови детей-реципиентов

до и после трансплантации печени с носительством полиморфных аллелей и гаплотипов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFBI*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 135 детей, которым выполнили трансплантацию печени (59 мальчиков и 76 девочек) в возрасте от 3 до 98,4 мес. (в среднем 8,2 года), с медианой 8 месяцев.

Для оценки характера связи между уровнем TGF-β1 в крови и его генетическим полиморфизмом у здоровых людей использовали группу сравнения, в которую вошли 77 здоровых человек (35 мужчин и 42 женщины) в возрасте $30,3 \pm 5,2$ года. Считается, что уровень цитокина не зависит от возраста, однако исследований, посвященных данному вопросу, мало, и их результаты неоднозначны [3–5].

Показанием для трансплантации печени у детей служила терминальная стадия заболеваний печени, в исходе следующих заболеваний: атрезия и гипоплазия желчевыводящих путей ($n = 74$ и $n = 10$ соответственно), синдром Алажилля ($n = 9$), болезнь Кароли ($n = 10$), болезнь Байлера ($n = 6$) и другие редкие заболевания печени ($n = 26$), включая синдром Криглера–Найяра, синдром Гирке, дефицит альфа-1 антитрипсина, тирозинемия, фульминантный и аутоиммунный гепатит, криптогенный цирроз и др.

После трансплантации реципиентам назначалась иммуносупрессивная терапия, состоящая из двух или трех компонентов: такролимуса, микофенолата мофетила и кортикостероидов. Обследование и лечение проводились в соответствии с клиническими рекомендациями Российского трансплантологического общества и протоколами НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова.

Концентрацию TGF-β1 в плазме крови измеряли методом количественного иммуноферментного анализа, набор реагентов («Bender MedSystems», Австрия) в соответствии с инструкцией производителя. Оптическую плотность в лунках микропланшета определяли на спектрофотометре Zenyth 340r (Biochrom Anthos, Великобритания) при длине волны 450 нм. Уровень цитокина оценивался до трансплантации, через месяц и год после операции.

Полиморфные локусы rs1800469 и rs1800470 гена *TGFBI* определяли в геномной ДНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием зондов TaqMan (Applied Biosystems, США) на амплификаторе CFX96™ (Bio-Rad, США) согласно инструкциям производителя. Для анализа использовались зонды TaqMan: C_8708473_10 для rs1800469 и C_22272997_10 для rs1800470. Геномную ДНК получали из венозной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) и автоматического анализа-

тора QIAcube™ (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколами производителей.

Сбор и анализ данных проводился с использованием программы Microsoft Excel. Статистические расчеты выполнялись в программе STATISTICA (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены как среднее и стандартное отклонение для параметрических величин или как медиана и значения 2–3 квартилей (с диапазоном без выбросов на диаграммах) для непараметрических переменных. Для сравнения двух зависимых переменных использовался критерий Вилкоксона, для двух независимых выборок – U-критерий Манна–Уитни, а для сравнения нескольких независимых переменных – критерий Крускала–Уоллиса. Анализ частот распределения генотипов и гаплотипов проводился с использованием точного критерия Фишера (p) в программе SNPstats. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Информированное согласие участников исследования или их опекунов хранится в истории болезни пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана уровней TGF-β1 в плазме крови детей – реципиентов печени до трансплантации печени составила 4,6 (1,1–9,5) нг/мл. Через месяц после трансплантации уровень цитокина вырос до 6,3 (1,7–15,0) нг/мл, $p = 0,008$. Через год после трансплантации концентрация TGF-β1 в плазме крови также была достоверно выше, чем до трансплантации – 7,0 (1,9–13,5) нг/мл, $p = 0,0001$ (рис. 1).

Результаты генотипирования ДНК детей – реципиентов печени на наличие полиморфных аллелей rs1800469 и rs1800470 гена *TGFBI* представлены на рис. 2 в виде частот встречаемости различных генотипов.

Встречаемость аллелей исследованных ОНП у детей – реципиентов печени не отличалась от таковой у здоровых индивидов. Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена *TGFBI* у здоровых взрослых составили: для rs1800469 – 40% C/C, 44% C/T и 16% T/T; rs1800470 – 43% T/T, 40% T/C и 17% C/C. У здоровых взрослых уровень белка составлял 11,7 (6,4–16,9) нг/мл и был достоверно выше, чем у детей – реципиентов печени до или после трансплантации, $p = 0,0000$.

Сравнительный анализ содержания TGF-β1 в крови детей – реципиентов печени и здоровых лиц с различными генотипами полиморфных аллелей rs1800469 гена *TGFBI* был проведен в соответствии с основными моделями взаимодействия аллельных генов: кодоминантной, доминантной, рецессивной и

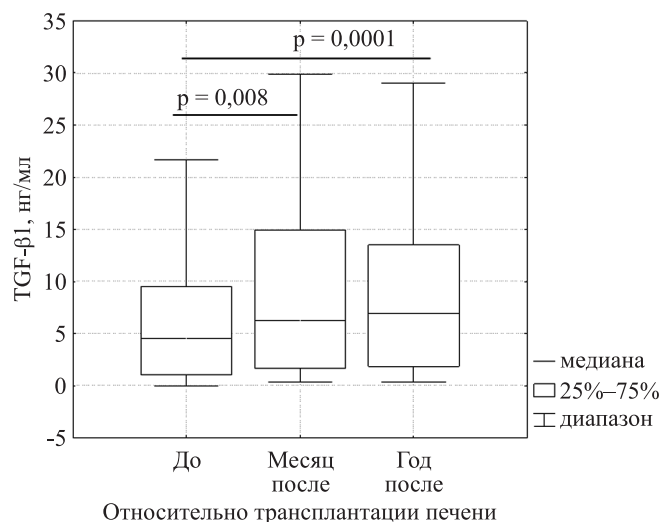


Рис. 1. Уровни TGF-β1 у детей – реципиентов печени до трансплантации, через месяц и год после нее

Fig. 1. Plasma TGF-β1 levels in pediatric liver transplant recipients measured before transplantation, one month after, and one year after transplantation

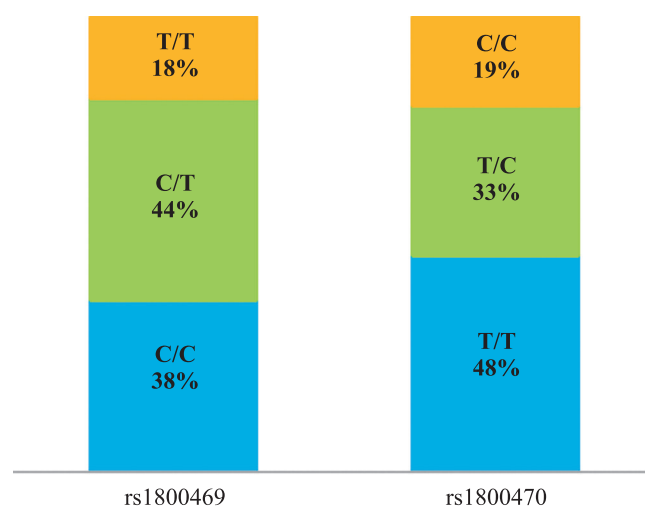


Рис. 2. Частота встречаемости полиморфных вариантов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFBI* у детей – реципиентов печени

Fig. 2. Frequencies of polymorphic variants rs1800469 and rs1800470 of the *TGFBI* gene in pediatric liver recipients

сверхдоминантной. У детей-реципиентов содержание TGF-β1 было проанализировано до трансплантации печени, через месяц и через год после нее. Результаты представлены на рис. 3 в виде боксов, отражающих значение медианы, 2–3 квартилей и диапазона без выпадающих значений.

Полученный результат показал, что уровни TGF-β1 в крови детей – реципиентов печени с различными генотипами полиморфных аллелей rs1800469 гена *TGFBI* не различались до или через месяц после трансплантации печени. Но через год

после трансплантации в рецессивной модели взаимодействия аллельных генов уровень цитокина у носителей гомозиготного минорного аллеля – Т/Т был достоверно ниже, чем у носителей С/Т и С/С ($p = 0,045$). У здоровых людей уровни TGF- β 1 не зависели от генотипа полиморфного локуса rs1800469 ($p > 0,05$ во всех случаях).

Содержание TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени с различными генотипами полиморфных аллелей другого ОНП гена *TGFB1* – rs1800470 также было проанализировано в соответствии с моделями взаимодействия аллельных генов (рис. 4).

Уровни TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени с различными генотипами полиморфных аллелей rs1800470 до или через месяц после трансплантации печени не различались, как и в случае с rs1800469. Однако через год после трансплантации в доминантной модели у носителей гомозиготного основного

аллеля – Т/Т уровень TGF- β 1 был достоверно выше, чем у носителей Т/С и С/С ($p = 0,039$). У здоровых людей содержание TGF- β 1 в крови не зависело от типа носительства полиморфного локуса rs1800470 ($p > 0,05$ во всех случаях).

На рис. 5 представлены частоты встречаемости гаплотипов полиморфных вариантов rs1800469 и rs1800470 у детей – реципиентов печени и здоровых взрослых.

У детей-реципиентов и здоровых взрослых встречались 4 варианта гаплотипов, наиболее частым из них был С-Т, состоящий из основных аллелей двух полиморфных локусов. Второй по встречаемости гаплотип у здоровых лиц – Т-С содержал 2 минорных аллеля. Частоты наиболее распространенных гаплотипов у реципиентов и здоровых людей достоверно не различались, тогда как встречаемость гаплотипов Т-Т и С-С была достоверно выше у детей – реципи-

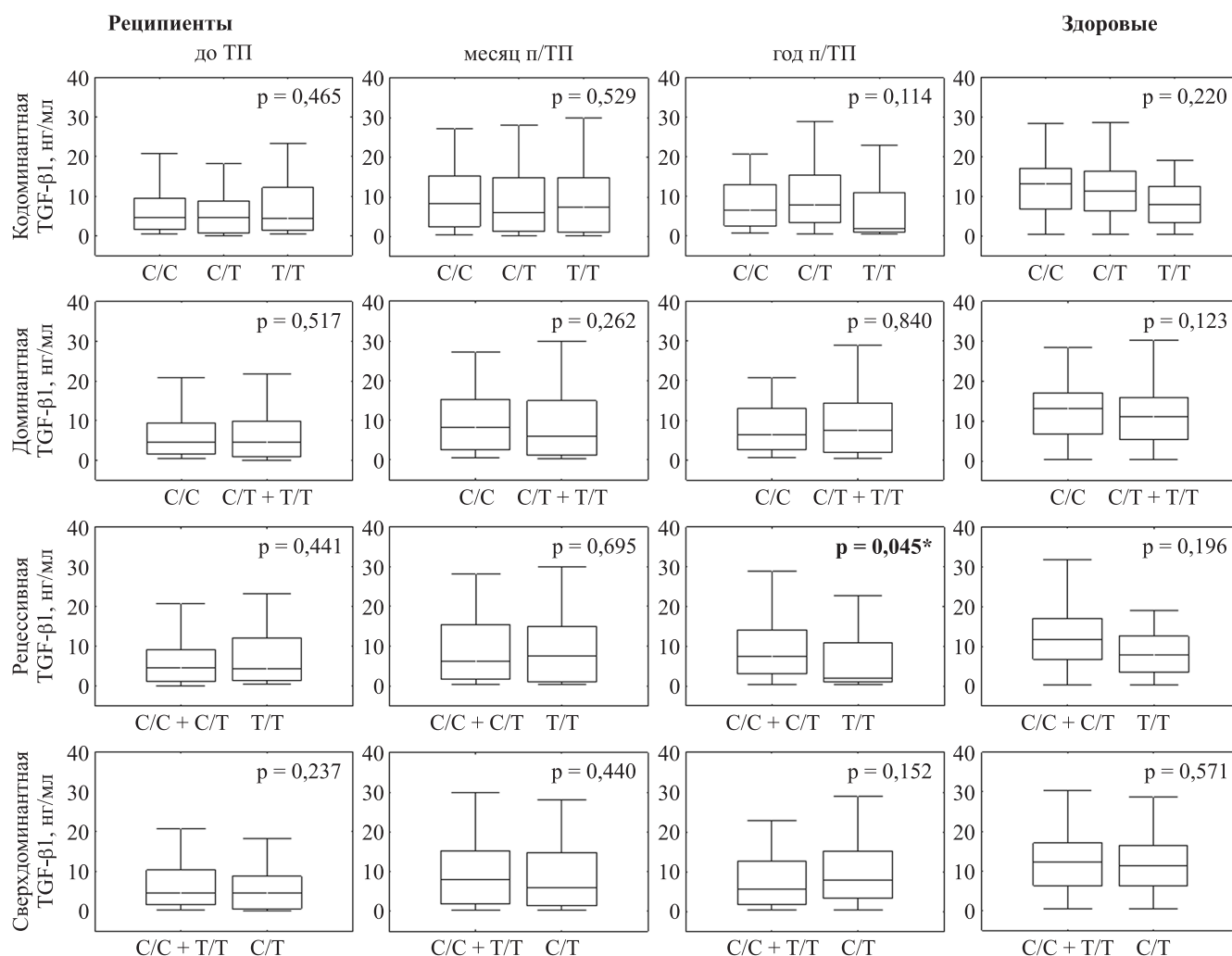


Рис. 3. Сравнение уровней TGF- β 1 у детей – реципиентов печени до, через месяц и год после трансплантации печени (п/ТП) и здоровых взрослых с различными генотипами полиморфных аллелей rs1800469 гена *TGFB1* в моделях взаимодействия аллельных генов, * – $p < 0,05$

Fig. 3. Comparison of plasma TGF- β 1 levels in pediatric liver transplant recipients measured before transplantation, one month after, and one year after transplantation, and in healthy adults, stratified by genotypes of the rs1800469 polymorphic allele of the *TGFB1* gene, analyzed using allelic interaction models, * – $p < 0.05$

ентов печени, чем у здоровых взрослых ($p = 0,007$ и $p = 0,021$ соответственно).

Результаты сравнения уровней TGF- β 1 в зависимости от носительства различных гаплотипов полиморфных аллелей rs1800469 и rs1800470 у детей-реципиентов и здоровых взрослых представлены на рис. 6.

Полученный результат показал, что уровни TGF- β 1 в крови детей-реципиентов с носительством различных гаплотипов достоверно не различались между собой до трансплантации или через месяц после нее. Через год же после трансплантации у детей – реципиентов печени с носительством гаплотипа из 2 минорных аллелей – T-C был наиболее низкий уровень цитокина, который достоверно отличался от наиболее высокого – у реципиентов с носительством гаплотипа из минорного и основного аллелей – T-T ($p = 0,019$).

У здоровых лиц, напротив, наиболее низкое содержание TGF- β 1 было ассоциировано с гаплотипом T-T, а наиболее высокое – с гаплотипом C-C ($p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей – реципиентов печени уровень TGF- β 1 может сильно варьировать в зависимости от этиологии заболевания, степени фиброза печени, различных посттрансплантационных осложнений, режима иммуносупрессивной терапии и других факторов [3–5]. Однако нет полного понимания причинно-следственных связей, лежащих в основе такой вариативности. Настоящее исследование позволило оценить, насколько содержание цитокина может быть связано с носительством полиморфных локусов и гаплотипов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFB1* у детей – реципиентов печени.

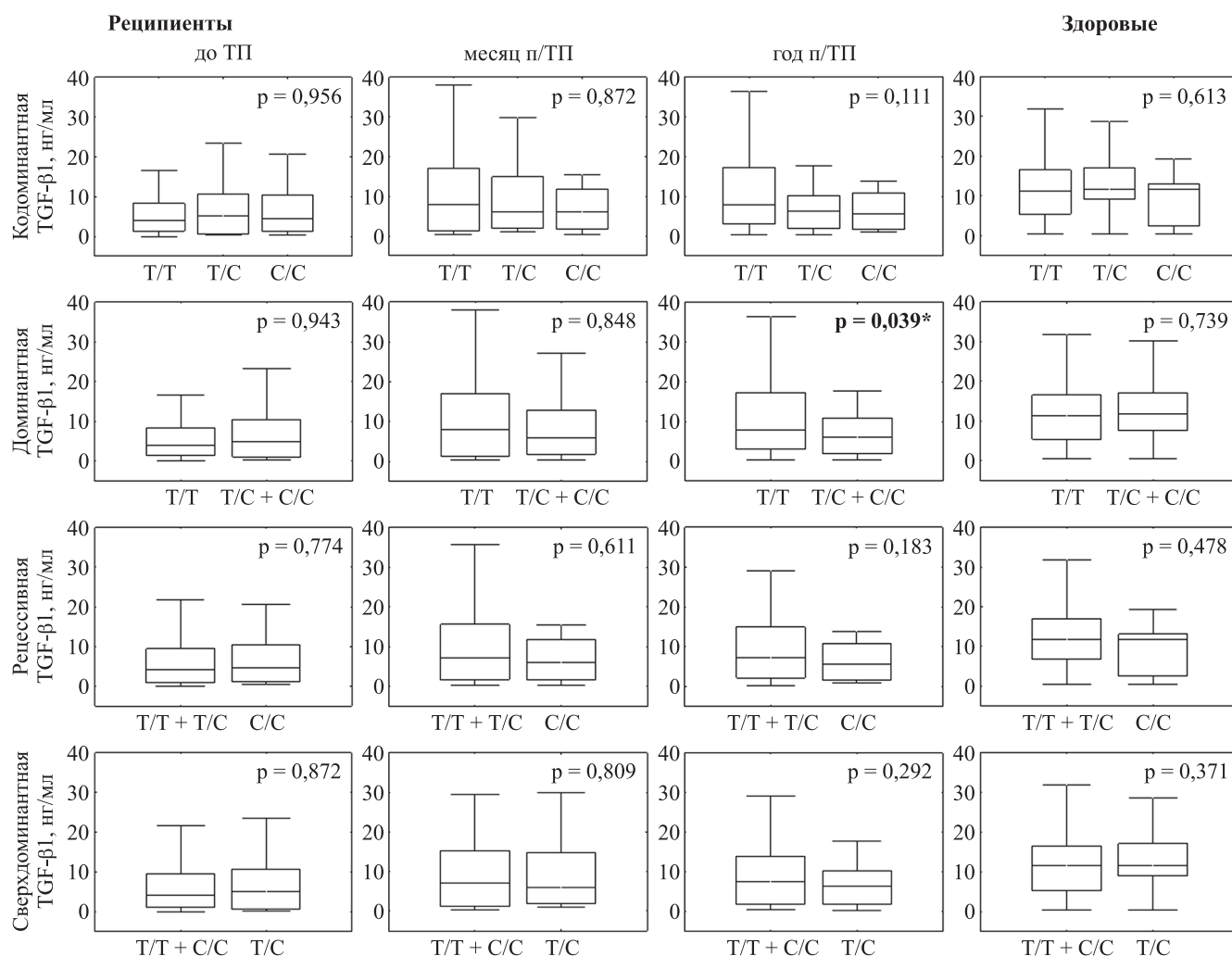


Рис. 4. Сравнение уровней TGF- β 1 у детей-реципиентов до, через месяц и год после трансплантации печени (п/ТП) и здоровых взрослых с различными генотипами полиморфных аллелей rs1800470 гена *TGFB1* в моделях взаимодействия аллельных генов, * – $p < 0,05$

Fig. 4. Comparison of plasma TGF- β 1 levels in pediatric liver transplant (LT) recipients measured before transplantation, one month after, and one year after transplantation, and in healthy adults, stratified by genotypes of the rs1800470 polymorphic allele of the *TGFB1* gene, analyzed using allelic interaction models, * – $p < 0.05$

Трансплантация печени сопровождается значительным увеличением содержания TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени, однако его уровень не достигает такового у здоровых взрослых и, как было показано ранее, уровня здоровых детей того же возраста [5]. Частота встречаемости полиморфных локусов rs1800469 и rs1800470 и их наиболее распространенных гаплотипов C-T и T-C значимо

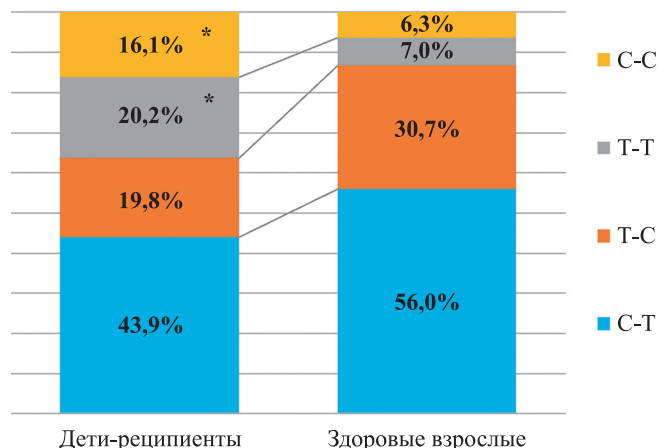


Рис. 5. Частота встречаемости гаплотипов полиморфных вариантов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFBI* у детей – реципиентов печени и здоровых взрослых, * – $p < 0,05$

Fig. 5. Haplotype frequencies of the rs1800469 and rs1800470 polymorphic variants of the *TGFBI* gene in pediatric liver transplant recipients and healthy adults, * – $p < 0.05$

не различалась у детей – реципиентов печени и здоровых лиц. Тогда как редкие гаплотипы T-T и C-C встречались достоверно чаще у детей – реципиентов печени, чем у здоровых лиц, что подтверждает результаты, полученные нами ранее [26], и позволяет предполагать возможную связь редких гаплотипов с заболеванием детей – реципиентов печени.

Сравнение уровней TGF- β 1 в крови у детей-реципиентов, носителей различных генотипов исследуемых полиморфных локусов и их гаплотипов, не выявило различий до и через месяц после трансплантации печени. Тогда как через год после трансплантации печени наблюдались достоверные различия: для rs1800469 носительство основного аллеля (C/C + C/T) было ассоциировано с высоким, а носительство гомозиготного минорного генотипа (T/T) – с низким уровнем TGF- β 1 в крови; для rs1800470 гомозигота по основному аллелю (T/T) также была связана с высоким, а минорный аллель (T/C + C/C) – с низким уровнем TGF- β 1. У детей-реципиентов, носителей гаплотипа T-T (минорный и основной аллели), наблюдался высокий, а носителей гаплотипа T-C (оба минорных аллеля) – низкий уровень TGF- β 1 в крови.

У здоровых лиц уровень TGF- β 1 не различался в группах с носительством отдельных локусов rs1800469 и rs1800470, но при сравнении гаплотипов наблюдались различия между редкими гаплотипами: C-C (основной rs1800469 и минорный rs1800470 аллели) ассоциирован с высоким, а T-T (минорный rs1800469 и основной rs1800470 аллели), в проти-

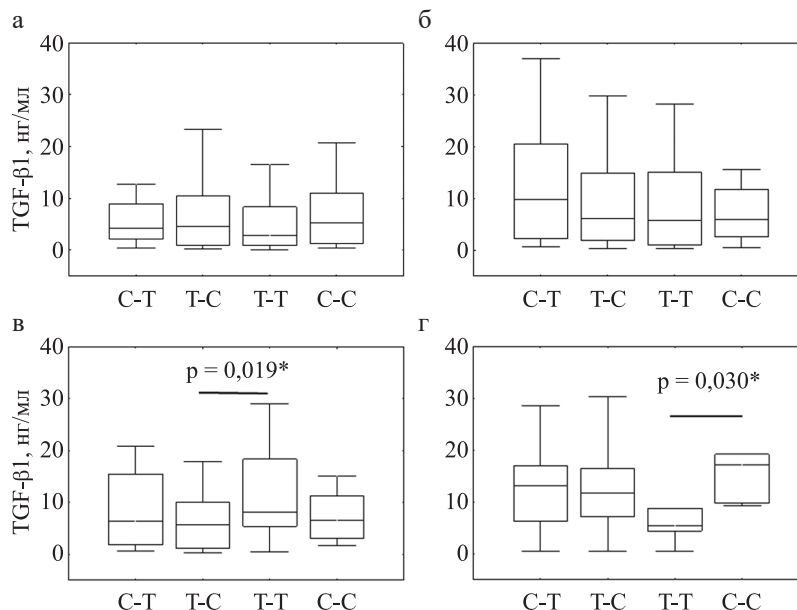


Рис. 6. Уровни TGF- β 1 у детей – реципиентов печени до трансплантации печени (а), через месяц (б), год (в) после трансплантации и здоровых взрослых (г) с носительством различных гаплотипов полиморфных аллелей rs1800469–rs1800470 гена *TGFBI*, * – $p < 0,05$

Fig. 6. TGF- β 1 levels in pediatric liver recipients measured before (a), one month (б), and one year (в) after liver transplantation, as well as in healthy adults (г), stratified by haplotypes of the rs1800469–rs1800470 polymorphic variants of the *TGFBI* gene, * – $p < 0.05$

воположность детям-реципиентам, – с низким содержанием TGF- β 1 в крови. Эти данные позволяют предполагать, что Т-аллель rs1800469 снижает, а С-аллель rs1800470 повышает продукцию TGF- β 1. Разнонаправленное действие данных полиморфизмов может также объяснять более частую встречаемость у здоровых лиц гаплотипа Т-С (оба минорных аллеля), при носительстве которого уровень цитокина компенсирован действием двух изменений и равен нормальному, как при носительстве основных аллелей.

Отсутствие различий в уровне TGF- β 1 у реципиентов до или через месяц после операции можно объяснить нарушением нормальной регуляции многих процессов в эти периоды под действием сопутствующих заболеванию осложнений или лекарственной терапии. Можно также предполагать, что через год после операции состояние пациентов является более стабильным и может приводить к нормализации (до определенной степени, с учетом иммуносупрессивной терапии) регуляции продукции TGF- β 1 в организме. У здоровых взрослых регуляция продукции цитокина может значительно отличаться от таковой у детей-реципиентов, т. к. известно, что в норме TGF- β 1 продуцируется, например, в звездчатых клетках печени на базальном уровне и увеличивается под действием различных активирующих факторов [28].

Таким образом, полученные в нашей работе результаты позволяют предполагать, что уровень TGF- β 1 в крови детей-реципиентов может быть связан с носительством определенных локусов и гаплотипов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFB1*.

Как отмечалось во введении, других исследований связи уровня TGF- β 1 и генетического полиморфизма *TGFB1* у детей – реципиентов печени не опубликовано. При сравнении с данными, полученными у взрослых лиц с заболеваниями печени, наши выводы совпадают с таковыми в работе китайских исследователей [21], но отличаются от полученных в бразильской и египетской популяции [22–24]. Есть также работы, в которых не удалось выявить связь уровня цитокина с полиморфизмом его гена [12].

Интересно отметить, что результаты исследований связи уровня TGF- β 1 с генетическим полиморфизмом *TGFB1* при других заболеваниях также неоднозначны и разделились на 2 группы: более высокий уровень цитокина ассоциирован либо с основными аллелями – С rs1800469 или Т rs1800470 (пациенты с вирусом папилломы человека [31], системной красной волчанкой [32], аденокарциномой желудка [33], ревматоидным артритом [34]), либо с минорными аллелями – Т rs1800469 и С rs1800470 (пациенты с раком груди [20, 29] и эктазией коронарных артерий [30]).

Противоречивость приведенных работ можно объяснить плеiotропным характером цитокина TGF- β 1, сложной регуляцией его секреции, различиями в дизайне экспериментов или этнической принадлежности выборок. С другой стороны, учитывая наличие связи уровня белка с полиморфизмом его гена в значительном числе работ, а также разделение выводов независимо от этиологии заболевания на 2 противоположных варианта (высокий уровень TGF- β 1 ассоциирован либо с основными, либо с минорными аллелями), можно предполагать, что такая связь есть, но в силу определенных причин или обстоятельств она может быть как прямой, так и обратной.

Одним из таких обстоятельств может быть стадия развития болезни, когда проводится измерение уровня TGF- β 1: например, уровень цитокина может значительно меняться в зависимости от степени тяжести фиброза печени [5, 23]. То есть исходно низкий или, наоборот, высокий уровень продукции цитокина, участвуя в патогенезе болезни, может значительно увеличиться или снизиться, что будет следствием, а не причиной патологии. Таким образом, приведенные выше исследования показывают наличие ассоциации, но не позволяют ответить на вопрос о причинно-следственной связи уровня TGF- β 1 с его генетическим полиморфизмом.

Определенным ограничением для полученных выводов может являться ретроспективный характер исследования, его дизайн, основанный на методе «случай–контроль», а также генетическая неоднородность выборки. Большая часть фенотипических признаков находится под контролем значительного числа генетических локусов, в связи с чем оценить вклад отдельного локуса сложно. Следует также отметить, что использованный в работе анализ встречаемости гаплотипов является приблизительным, точное определение гаплотипа для гетерозиготных вариантов возможно только с помощью секвенирования. Для подтверждения полученных в работе выводов необходимы дальнейшие исследования.

Несмотря на оговоренные ограничения, полученные в настоящей работе данные о возможной связи уровня TGF- β 1 в крови с носительством полиморфных локусов и гаплотипов rs1800469 и rs1800470 гена *TGFB1*, критически важного регулятора фиброза и иммунного ответа, раскрывают новые аспекты регуляции белка у детей – реципиентов печени и позволяют рассматривать исследованные варианты как потенциальные прогностические маркеры осложнений у детей – реципиентов печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень TGF- β 1 в крови детей – реципиентов печени через год после трансплантации печени связан с носительством основных аллелей –

C rs1800469 и T rs1800470, а также с гаплотипом Т-Т гена *TGFB1*. Этот факт позволяет предполагать влияние данных полиморфных локусов на развитие посттрансплантационных осложнений и возможность их использования для прогнозирования результатов трансплантации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Цирульников ОМ, Мойсюк ЯГ, Ахаладзе ДГ, Цирульникова ИЕ, Силина ОВ и др. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 54–62. Gautier SV, Tsirolnikova OM, Moysyuk YG, Akhaladze DG, Tsirolnikova IE, Silina OV et al. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-3-54-62>.
2. Baumann U, Karam V, Adam R, Fondevila C, Dhanwan A, Sokal E et al. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. *Pediatrics*. 2022 Oct 1; 150 (4): e2022057424. doi: 10.1542/peds.2022-057424.
3. Hussein MH, Hashimoto T, Abdel-Hamid Daoud G, Kato T, Hibi M, Tomishige H et al. Pediatric patients receiving ABO-incompatible living related liver transplantation exhibit higher serum transforming growth factor-beta1, interferon-gamma and interleukin-2 levels. *Pediatr Surg Int*. 2011 Mar; 27 (3): 263–268. doi: 10.1007/s00383-010-2784-1.
4. Briem-Richter A, Leuschner A, Krieger T, Grabhorn E, Fischer L, Nashan B et al. Peripheral blood biomarkers for the characterization of alloimmune reactivity after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2013 Dec; 17 (8): 757–764. doi: 10.1111/petr.12161.
5. Kurabekova R, Tsirolnikova O, Pashkova I, Gichkun O, Mozheyko N, Gautier S, Shevchenko O. Transforming growth factor beta 1 levels in the blood of pediatric liver recipients: Clinical and biochemical correlations. *Pediatr Transplant*. 2020 May; 24 (3): e13693. doi: 10.1111/petr.13693.
6. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004 May; 18 (7): 816–827. doi: 10.1096/fj.03-1273rev.
7. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013; 64 (5): 384–396. doi: 10.5603/EP.2013.0022.
8. Brackowski MJ, Kufel KM, Kulińska J, Czyż D, Dittmann A, Wiertelak M et al. Pleiotropic Action of TGF-Beta in Physiological and Pathological Liver Conditions. *Biomedicines*. 2024 Apr 22; 12 (4): 925. doi: 10.3390/biomedicines12040925.
9. Bakalenko N, Kuznetsova E, Malashicheva A. The Complex Interplay of TGF- β and Notch Signaling in the Pathogenesis of Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 8; 25 (19): 10803. doi: 10.3390/ijms251910803.
10. Martellosi Cebinelli GC, Paiva Trugilo K, Badaró Garcia S, Braço de Oliveira K. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016 Nov 1; 27 (4): 81–89. doi: 10.1684/ecn.2016.0382.
11. Fang J, Liu ZW, Han QY. [Polymorphism of codon25 in signal peptide region of transforming growth factor beta 1 and its association with chronic hepatitis C virus infection]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2008 Aug; 16 (8): 586–589.
12. Punia V, Agrawal N, Bharti A, Mittal S, Chaudhary D, Mathur A et al. Association of TGF- β 1 Polymorphism and TGF- β 1 Levels With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 29; 15 (6): e41157. doi: 10.7759/cureus.41157. eCollection. 2023 Jun.
13. Liu K, Liu X, Gu S, Sun Q, Wang Y, Meng J, Xu Z. Association between *TGFB1* genetic polymorphisms and chronic allograft dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 24; 8 (37): 62463–62469. doi: 10.18632/oncotarget.19516.
14. Ge YZ, Wu R, Lu TZ, Jia RP, Li MH, Gao XF et al. Combined effects of *TGFB1* +869 T/C and +915 G/C polymorphisms on acute rejection risk in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 4; 9 (4): e93938. doi: 10.1371/journal.pone.0093938.
15. Guo P, Liu S, Sun X, Xu L. Association of TGF- β 1 polymorphisms and chronic hepatitis C infection: a Meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 30; 19 (1): 758. doi: 10.1186/s12879-019-4390-8.
16. Wu XD, Zeng K, Gong CS, Chen J, Chen YQ. Transforming growth factor- β genetic polymorphisms on development of liver cirrhosis in a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013 Jan; 40 (1): 535–543. doi: 10.1007/s11033-012-2090-1.
17. *Ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. The National Center for Biotechnology Information. Bethesda: National Library of Medicine; [cited. 2024 June 17]. Available from: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=TGFB1>].
18. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. Allelic diversity in the *TGFB1* regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms. *Hum Genet*. 2006 Mar; 119 (1–2): 61–74. doi: 10.1007/s00439-005-0112-y.
19. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum Mol Genet*. 1999 Jan; 8 (1): 93–97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93.
20. Dunning AM, Ellis PD, McBride S, Kirschenlohr HL, Healey CS, Kemp PR et al. A transforming growth factor-beta1 signal peptide variant increases secretion *in vitro* and is associated with increased incidence of invasive breast cancer. *Cancer Res*. 2003 May 15; 63 (10): 2610–2615.
21. Wang H, Mengsteab S, Tag CG, Gao CF, Hellerbrand C, Lammert F et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with progression of liver

- fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 7; 11 (13): 1929–1936. doi: 10.3748/wjg.v11.i13.1929.
22. Mohy A, Fouad A. Role of transforming growth factor- β 1 in serum and –509C>T promoter gene polymorphism in development of liver cirrhosis in Egyptian patients. *Meta Gene*. 2014 Sep 9; 2: 631–637. doi: 10.1016/j.mgene.2014.08.002.
23. De Brito WB, Queiroz MAF, da Silva Graça Amoras E, Lima SS, da Silva Conde SRS, Dos Santos EJM et al. The TGFB1 –509C/T polymorphism and elevated TGF- β 1 levels are associated with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Immunobiology*. 2020 Sep; 225 (5): 152002. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152002.
24. Felicidade I, Bocchi M, Ramos MRZ, Carlos LO, Wagner NRF, Campos ACL et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) plasmatic levels and haplotype structures in obesity: a role for TGF β 1 in steatosis development. *Mol Biol Rep*. 2021 Sep; 48 (9): 6401–6411. doi: 10.1007/s11033-021-06640-2.
25. Rosensweig JN, Omori M, Page K, Potter CJ, Perlman EJ, Thorgeirsson SS, Schwarz KB. Transforming growth factor-beta1 in plasma and liver of children with liver disease. *Pediatr Res*. 1998 Sep; 44 (3): 402–409. doi: 10.1203/00006450-199809000-00023.
26. Kurabekova RM, Gichkun OE, Tsurulnikova OM, Pashkova IE, Fomina VA, Shevchenko OP, Gautier SV. Analysis of the Association between the Tgfb1 Gene Haplotype and Liver Diseases in Children. *Acta Naturae*. 2023 Jul-Sep; 15 (3): 75–81. doi: 10.32607/actanaturae.19425.
27. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPS-tats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006 Aug 1; 22 (15): 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
28. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 May 2; 8 (5): a021873. doi: 10.1101/cshperspect.a021873.
29. Vitiello GAF, Guembarovski RL, Hirata BKB, Amarante MK, de Oliveira CEC, de Oliveira KB et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF β 1) polymorphisms and haplotype structures have dual roles in breast cancer pathogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Apr; 144 (4): 645–655. doi: 10.1007/s00432-018-2585-9.
30. Ser ÖS, Çetinkal G, Kiliçarslan O, Dalgıç Y, Batit S, Keskin K et al. The comparison of serum TGF-beta levels and associated polymorphisms in patients with coronary artery ectasia and normal coronary artery. *Egypt Heart J*. 2021 Mar 31; 73 (1): 32. doi: 10.1186/s43044-021-00153-w.
31. Trugilo KP, Cebinelli GCM, Pereira É R, Okuyama NCM, Cezar-Dos-Santos F, Castilha EP et al. Haplotype Structures and Protein Levels of TGFB1 in HPV Infection and Cervical Lesion: A Case-Control Study. *Cells*. 2022 Dec 25; 12 (1): 84. doi: 10.3390/cells12010084.
32. Stadllober NP, Flauzino T, Santos L, Iriyoda TMV, Costa NT, Lozovoy MAB et al. TGFB1 +869T>C (rs1800470) variant is independently associated with susceptibility, laboratory activity, and TGF- β 1 in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2021 Dec; 54 (8): 569–575. doi: 10.1080/08916934.2021.1975680.
33. Juarez I, Gutierrez A, Vaquero-Yuste C, Molanes-López EM, López A, Lasa I et al. TGFB1 polymorphisms and TGF- β 1 plasma levels identify gastric adenocarcinoma patients with lower survival rate and disseminated disease. *J Cell Mol Med*. 2021 Jan; 25 (2): 774–783. doi: 10.1111/jcmm.16131.
34. Iriyoda TMV, Flauzino T, Costa NT, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC. TGFB1 (rs1800470 and rs1800469) variants are independently associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med*. 2022 Feb; 22 (1): 37–45. doi: 10.1007/s10238-021-00725-9.

Статья поступила в редакцию 17.03.2025 г.
The article was submitted to the journal on 17.03.2025

КОМБИНИРОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ EX VIVO ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

М.А. Болдырев¹, Н.В. Грудинин¹, В.К. Богданов¹, А.Р. Монахов^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Несмотря на значительные изменения, произошедшие в области трансплантации печени (ТП) за последние 30 лет, «золотым стандартом» консервации аллографтов все это время оставалась статическая фармако-холодовая консервация. Интенсивно растущее несоответствие между потребностью в ТП и количеством органов вкпе со смертностью в листах ожидания вплоть до 20% вынуждает трансплантационное сообщество в значительной степени расширять критерии пригодности для доноров печени, что неминуемо сказывается на непосредственных и отдаленных результатах ТП. Динамическая консервация аллографтов печени уверенно демонстрирует положительные результаты в когорте доноров с расширенными критериями, в особенности в группе «высокого риска». За последнее десятилетие разрабатывались и активно изучались ряд методик, основанных на проведении перфузии в разных температурных режимах. Одним из важных направлений развития перфузионных технологий является комбинированная последовательная *ex vivo* перфузия, совмещающая несколько подходов. В данной работе описан современный опыт выполнения комбинированной последовательной машинной перфузии трансплантатов печени *ex vivo* с кратким освещением каждого из этапов, входящих в данный протокол.

Ключевые слова: *ex vivo* перфузия, перфузия печени, трансплантация печени.

COMBINED SEQUENTIAL EX VIVO PERFUSION OF LIVER GRAFTS FROM EXPANDED CRITERIA DONORS: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE

М.А. Boldyrev¹, N.V. Grudinin¹, V.K. Bogdanov¹, A.R. Monakhov^{1, 2}, C.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Despite significant advancements in the field of liver transplantation (LT) over the last 30 years, the gold standard for allograft preservation – static cold storage with pharmacological agents – has remained largely unchanged. The growing disparity between demand for liver transplants and shortage of donor livers, along with a high waiting list mortality rate (potentially up to 20%), has forced transplant teams to broaden donor eligibility criteria. This expansion, however, has inevitably impacted both the immediate and long-term LT outcomes. Dynamic preservation of liver allografts has shown consistently positive outcomes, particularly among expanded criteria donors, including those classified as high-risk donors. Over the past decade, several perfusion techniques, integrating various temperature conditions, have been developed and are under active investigation. A significant

Для корреспонденции: Болдырев Михаил Александрович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

Corresponding author: Mikhail Boldyrev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (961) 974-59-55. E-mail address: comex.ksb@gmail.com

advancement in this area is the emergence of combined sequential *ex vivo* machine perfusion, which integrates multiple perfusion strategies. This approach leverages the strengths of each method while mitigating their individual limitations. This paper reviews current experience with combined sequential *ex vivo* perfusion of liver grafts, providing a concise overview of the key stages encompassed within this protocol.

Keywords: *ex vivo perfusion, liver perfusion, liver transplantation.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) как радикальный метод лечения различных ее терминальных и очаговых заболеваний претерпела значительные изменения от момента первого применения в клинической практике до рутинной модальности в арсенале многих центров. Расширение показаний к ТП, позволяющее спасти большее количество пациентов, ведет к ежегодному пополнению пула потенциальных реципиентов в листе ожидания [1, 2]. В то же время относительно статичный донорский пул лимитирует использование ТП, вынуждая мировое трансплантационное сообщество расширять критерии пригодности аллографтов печени, невзирая на потенциальные риски такого шага [3–5].

Машинная перфузия прочно заняла лидирующие позиции в направлении улучшения исходов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями. Помимо кондиционирования и непосредственного «восстановления-реабилитации» органа, в частности митохондрий, после периода холодовой ишемии на этапе гипотермической оксигенированной перфузии (НОРЕ) она позволяет также существенно увеличить количество используемых органов благодаря применению *ex vivo* тестирования жизнеспособности как гепатоцеллюлярного, так и холангиоцеллюлярного звена трансплантата на этапе нормотермической перфузии (NMP), хотя ее потенциал в отношении протекции аллографта от ишемически-реперфузионно-консервационного повреждения (ИРКП) невелик по сравнению с НОРЕ [6–8]. Использование управляемого кислородного согревания (COR) минимизирует так называемое тепловое повреждение («rewarming injury») [9] при изменении режима перфузии трансплантата от гипотермического к физиологическому. Сочетание всех трех подходов машинной перфузии позволяет максимизировать протективный и предиктивный потенциал машинной перфузии. Так, комбинированные протоколы перфузии позволяют достичь отличных результатов при использовании органов от доноров с расширенными критериями (ДПК), в особенности от доноров с необратимой остановкой кровообращения (DCD) – группой наиболее высокого риска, исторически характеризующейся менее удовлетворительными результатами по сравнению с донорами со смертью мозга из-за наличия периода первичной тепловой ишемии.

СТАТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОХОЛОДОВАЯ КОНСЕРВАЦИЯ

Статическая фармакохолодовая консервация (СФХК), будучи простым и доступным методом, является «золотым стандартом» сохранения донорских органов на протяжении десятков лет [10–12]. Тем не менее использование изолированной СФХК у ДПК приводит к сильному ИРКП различных компонентов аллографта печени [13, 14]. Повреждение гепатоцеллюлярного звена трансплантата проявляется его дисфункцией либо первичным нефункционированием из-за массивной дисфункции и некроза гепатоцитов [15, 16]. Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) может возникать у многих реципиентов (до 53,6%) и существенно влиять на исход ТП: так, по результатам анализа 1950 трансплантаций печени, 1-летняя и 5-летняя выживаемость трансплантата (84,1% vs 92,7% и 73,4% vs 83,9%) и реципиента (86,8% vs 95,2% и 67,9% vs 79,6%) у пациентов с РДТП и без нее имела статистически значимое различие ($p < 0,01$) [17, 18]. Наиболее значимым следствием ИРКП билиарной системы является ее диффузное фиброзирование и формирование ишемических неанастомотических стриктур – состояние, известное как ишемическая неанастомотическая холангиопатия (ИНХ), существенно влияющее на выживаемость трансплантата, качество жизни реципиента и затраты на последующее лечение, в том числе на ретрансплантацию [19, 20]. При анализе группой Висконсинского университета 29-летнего опыта использования асистолических доноров авторы сообщают об увеличенной частоте билиарных осложнений (51% по сравнению с 33,4% в группе доноров после смерти мозга (DBD), $p < 0,01$) и повышенном риске ретрансплантации по поводу развития ишемической холангиопатии (13,9 и 0,2% в группе DBD, $p < 0,01$). После анализа затрат на лечение пациентов с ИНХ Jay et al. сообщают о повышении расходов на 53% за 1 год ($p < 0,01$) и на 107% ($p < 0,001$), если из-за прогрессирования осложнений потребовалось выполнить ретрансплантацию [21]. В целом реципиенты аллографтов от асистолических доноров чаще страдают от развития ИНХ (44% vs 1,6% DBD, $p < 0,001$).

Вышеуказанные осложнения достигают своего максимума при использовании аллографтов от доноров с циркуляторной смертью (DCD) из-за наличия периода первичной тепловой ишемии и существ-

венно ограничивают использование маргинальных аллографтов без дополнительных методик их протекции.

Машинная перфузия, будучи давно известным методом консервации органов, уверенно продемонстрировала отличные результаты при использовании аллографтов высокого риска, сопоставимые с трансплантацией органов от оптимальных доноров [22, 23].

ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (англ. hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE) позволяет за счет восстановления тока электронов по цепи передачи электронов (ЦПЭ) на внутренней мембране митохондрий восполнить запасы АТФ на фоне пониженного его потребления в условиях гипотермии, активно утилизировать продукты ишемии (сукцинат и NAD⁺), предотвращая формирование губительных активных форм кислорода на этапе тепловой реперфузии и разрушение ряда ключевых компонентов (в частности I комплекса) ЦПЭ [24–26]. Так, за счет «репрограммирования» митохондрий – ключевого энергетического хаба клетки – HOPE позволяет сохранить энергетический статус клеток в условиях сниженного в 10–15 раз метаболизма по сравнению с анаэробным метаболизмом, протекающим в клетках во время СФХК.

HOPE выгодно отличается относительной простотой выполнения: для достижения должного уровня протекции требуется краткосрочный сеанс (1–2 часа) в конце периода статической фармакохолодовой консервации (так называемый end-ischemic, или back-to-base-подход) [24]. В качестве перфузата, как правило, используется стандартный (используемый рутинно для СФХК) либо модифицированный (раствор UW-Belzer для машинной перфузии – Belzer Machine perfusion solution (MPS) и т. п.) перфузионный раствор, активно оксигенируемый до достижения уровня pO₂ 400–600 мм рт. ст. в условиях гипотермии (8–12 °C) [25]. Стандартный режим проведения HOPE указан в табл. 3. Методика не требует дополнения перфузата переносчиками кислорода, а гипотермический режим перфузии позволяет избежать повторного ретермического повреждения в случае возникновения неисправностей.

Возможно начало перфузии и в условиях донорской базы (upfront-подход), что, тем не менее, лимитируется необходимостью применения специальных заводских перфузионных устройств, а отсутствия активной оксигенации перфузата недостаточно для должной оксигенации аллографта [25]. Guarrega et al. при использовании гипотермической оксигенированной перфузии (hypothermic machine perfu-

sion, HMP – вариант гипотермической перфузии с предоксигенацией раствора, но без постоянной активной оксигенации перфузата) отмечают статистически значимое снижение билиарных осложнений (4 vs 13, p = 0,016) и длительности госпитализации (3,64 ± 10,9 vs 20,14 ± 11,12, p = 0,001) в группе перфузии [27, 28]. Результаты исследования PILOT говорят о статистически значимом снижении риска необратимой дисфункции трансплантата (IQR 3,4% (2,4–6,5) vs 4,5% (2,9–9,4), p = 0,024), однако различия между группами перфузии и СФХК по частоте первичного нефункционирования (0% vs 2,2%, p = 0,10) и билиарных осложнений (6,3% vs 16,4%, p = 0,18) не достигли статистической значимости [29].

Использование HOPE позволяет значительно улучшить результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями (табл. 1), в том числе при использовании аллографтов не только от оптимальных, но и от маргинальных, в особенности асистолических, доноров. Результаты одного из наиболее крупных рандомизированных исследований, представленные авторами группы Groningen, подтверждают высокий протективный потенциал короткого end-ischemic-сеанса D-HOPE: ИНХ возникла у 6% в группе HOPE по сравнению с 18% в группе контроля (ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,94, p = 0,03); ранняя дисфункция трансплантата печени развилась у 26% в группе D-HOPE и 40% в контрольной группе (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,96) [30]. Непосредственный положительный протективный эффект D-HOPE по сравнению со стандартной HOPE на этапе гипотермической перфузии на данный момент остается вопросом для исследований [31, 32]. Koch et al. при анализе 183 ТП, где в качестве перфузионной консервации проводилась моно-HOPE (n = 90) или dual-HOPE (n = 93), сообщают о схожей частоте ИНХ (10,96 и 8,22%, p = 0,574). Выживаемость трансплантатов также сопоставима в двух группах (91,2 и 93,3%, p = 0,893) [31].

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ

Нормотермическая машинная перфузия (normothermic machine perfusion, NMP) – более сложный и комплексный вариант проведения перфузионной консервации печеночного аллографта. За счет нормотермического режима перфузии (36–37 °C) орган находится в своем обычном метаболическом статусе, что требует тщательного и непрерывного мониторинга перфузии, а в случае технических неисправностей возможно повреждение органа и повторная СФХК [33, 34]. Стандартный режим проведения NMP указан в табл. 3. Для проведения процедуры требуется перфузат, содержащий переносчик кислорода, например, гемоглобин; так, чаще всего для

NMP используется эритроцитарная масса. В связи с ограниченным ресурсом, а также невозможностью использования эритроцитарной массы при гипотермическом режиме перфузии ввиду повышения хрупкости мембран эритроцитов и их холодовой агглютинации рядом исследователей предпринимаются попытки использования переносчиков кислорода на основе гемоглобина (hemoglobin-based oxygen carriers, HBOC). Van Leeuwen et al. сообщают о сопоставимых результатах при использовании двух типов перфузата (табл. 1), однако положительной стороной HBOC является возможность применения непрерывной комбинированной перфузии без необходимости смены перфузата: HBOC может использоваться как на этапе NOPE, так и на этапах COR и NMP [35].

Проведение сеанса NMP в режиме как upfront, так и end-ischemic ведет к возникновению ИРКП, пусть и меньшей выраженности, чем в организме реципиента, за счет отсутствия эффекторного реципиентского иммунного компонента повреждения [36–38]. Так, в исследовании VITAL Mergental et al. сообщают о 18,2% случаев ИНХ (сопоставимо с группой контроля, $p = 0,063$) и 31,8% случаев возникновения РДТП (чаще, чем в группе контроля, $n = 4$, $p = 0,034$) [33]. Nasralla et al. при анализе 220 ТП сообщают об отсутствии статистически значимых различий между группами NMP и СФХК в развитии билиарных осложнений, в особенности ИНХ, несмотря на снижение частоты РДТП в группе NMP на 74% ($p < 0,001$) [39]. Авторы поддерживают тезис о невыраженном протективном потенциале NMP в отношении ИРКП. Тем не менее в изолированном варианте NMP является эффективным методом машинной презервации трансплантатов печени от ДРК по сравнению с СФХК, что подтверждается рядом исследований (табл. 1), но в целом менее эффективным, чем NOPE [6]. Неоценимым преимуществом NMP помимо рекондиционирования органа является возможность оценки жизнеспособности трансплантата печени до момента его имплантации реципиенту. Это позволяет на дооперационном этапе отказаться от органов, при использовании которых у пациента неминуемо разовьется ишемическая холангиопатия, ранняя дисфункция трансплантата печени либо первичное нефункционирование [40]. С другой стороны, учитывая в основном субъективный характер макроскопической оценки органа хирургами-трансплантологами, использование изначально отвергнутых, но достигших критериев жизнеспособности органов позволяет значительно расширить донорский пул. В свете этого следует отметить тенденцию, согласно которой к 2030 году будет использовано лишь 44% аллогraftов печени (по сравнению с 78% в 2010 году), что соответствует уменьшению количества ТП на 2230 операций в год [41]. Оценка жизнеспособности

трансплантата представляется эффективным способом увеличения донорского пула. Важно отметить, что большинство исследователей включали в работы органы, от использования которых отказались все трансплантационные центры, им удалось успешно трансплантировать до 30–91% аллогraftов [33, 40] и увеличить использование аллогraftов на 20% и более.

УПРАВЛЯЕМОЕ КИСЛОРОДНОЕ СОГРЕВАНИЕ

Одним из критических моментов статической фармакохолодовой консервации аллогraftа помимо аккумуляции продуктов анаэробного обмена и последующего оксидативного повреждения на фазе тепловой реперфузии является так называемое тепловое повреждение (rewarming injury), связанное с резким повышением температуры трансплантата до физиологических значений (36–37 °C) [9, 42–44]. Патофизиологической основой этого события служит прогрессирующая во время холодовой ишемии потеря трансмембранного потенциала митохондрий, которая в дальнейшем, во время тепловой реперфузии у реципиента (либо на этапе NMP), реализуется в тяжелую митохондриальную дисфункцию из-за массового открытия митохондриальных пор и утечки ионов кальция, апоптоза, формирования свободных радикалов и разобщения дыхательной цепи митохондрий. Все эти процессы считаются важным компонентом ишемически-реперфузионно-консервационного повреждения. Интересно, что тепловое повреждение не наблюдается в культуре изолированных гепатоцитов при температуре консервации выше 16 °C [9, 43].

Решение данной проблемы было предложено группой авторов из университетской больницы Эссен. Так, для минимизации теплового повреждения ими предлагается короткий сеанс высокооксигенированной машинной перфузии с постепенным повышением температуры до 20 градусов в формате end-ischemic (стандартный режим проведения COR указан в табл. 3). Nouyer et al. в ходе первой клинической апробации метода на 6 реципиентах печени сообщают о статистически значимом снижении пикового уровня трансаминаз до 50% (суррогатный маркер ИРКП) в группе COR (AST 563,5 и 1204 ед/л, $p = 0,023$) по сравнению с группой СФХК ($n = 106$). Отмечалось улучшение показателей коагулограммы (МНО) как суррогат синтетической функции печени в послеоперационном периоде (1,48 vs 1,86, $p = 0,07$). Кроме того, частота РДТП и ПНФТ была ниже в группе COR (0% vs 35,9%, $n = 0,07$ и 0% vs 2,8%, $p = 0,68$). Выживаемость трансплантатов составила 100% в группе COR и 80,9% в группе СФХК ($p = 0,24$) [9, 43]. Следует отметить, что статистически значимая разница не была достигнута во всех результатах. Дальнейшее рандомизированное контро-

лируемое исследование 40 реципиентов аллогraftа печени, получавших либо COR ($n = 20$), либо СФХК ($n = 20$) в качестве метода консервации аллогraftа, продемонстрировало положительные результаты применения COR: отмечено улучшение функции трансплантата, измеряемое повышением клиренса ^{13}C -метацетина (LiMAx-тест, нг/кг/ч , 294 ± 106 и 187 ± 121 , $p = 0,006$) и повышением синтеза фактора коагуляции V на 1-е послеоперационные сутки (103 ± 34 и 66 ± 26 , $p = 0,001$) [45]. Тем не менее первичная конечная точка не была достигнута (пиковый уровень АСТ, 767 ± 1157 в группе COR и 1371 ± 2871 в группе СФХК, $p = 0,273$) в ходе исследования. Таким образом, использование COR представляется полезной опцией машинной перфузии трансплантатов печени, однако его клиническую эффективность необходимо изучить в более крупных исследованиях и сравнить с альтернативными методами консервации (например, НОРЕ).

Несмотря на отсутствие практики оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе COR ввиду end-ischemic-характера методики (в конце периода СФХК), Noyer et al. отметили высокую корреляцию уровня АСТ во время перфузии (на 120-й минуте COR-перфузии при температуре 20°C) с пиковым уровнем АСТ в послеоперационном периоде (коэффициент детерминации $R^2 0,9$, $p < 0,001$). Корреляция аналогичных параметров в ходе НОРЕ отмечается меньшей предиктивностью (коэффициент детерминации $R^2 0,73$) [46].

КОМБИНИРОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ

С развитием и внедрением НОРЕ и NMP в рутинную клиническую практику рядом исследователей предпринимались попытки сопоставления двух методик [6]. Результаты метаанализа 7 рандомизированных исследований и включенных в них 1017 пациентов демонстрируют статистически значимое снижение частоты ранней дисфункции трансплантата печени при применении как НОРЕ, так и NMP (NMP vs СФХК: ОР 0,50, 95% ДИ 0,30–0,86, $p = 0,01$, $I^2 = 39\%$; НОРЕ vs СФХК: ОР 0,48, 95% ДИ 0,35–0,65, $p < 0,00001$, $I^2 = 5\%$). В то же время отмечается более мощный протективный потенциал НОРЕ, заключающийся в снижении числа серьезных осложнений (Clavien–Dindo $> \text{IIIb}$, НОРЕ vs СФХК: ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93, $p = 0,006$, $I^2 = 0\%$), частоты ретрансплантации (НОРЕ vs СФХК: ОР 0,21, 95% ДИ 0,04–0,96, $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$) и потери трансплантата (НОРЕ vs СФХК: ОР 0,40, 95% ДИ 0,17–0,95, $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$). Оба метода также положительно влияют на частоту билиарных осложнений и неанастомотических стриктур. Со временем взгляд на использование машинной перфузии изменился в

сторону применения комбинированных протоколов, включающих в себя последовательную НОРЕ и NMP [35, 47]. На этапе D-НОРЕ проводится ранее описанное рекондиционирование митохондрий аллогraftа печени, что позволяет подойти к периоду тепловой реперфузии в оптимальном энергетическом и метаболическом состоянии. Так, в экспериментальной работе Boteon et al. сообщают об увеличении уровня АТФ в 1,8 раза во время НОРЕ и снижении экспрессии маркеров окислительного стресса и воспаления ($p = 0,008$ и $p = 0,02$) на этапе NMP в группе комбинированной перфузии по сравнению с изолированной NMP, при этом 100% органов достигли критериев жизнеспособности в группе комбинированной перфузии по сравнению с 40% в группе изолированной перфузии [48].

В более поздних работах в протокол комбинированной перфузии стал включаться этап COR как связующее звено между гипотермическим и нормотермическим режимом перфузии. Так, резкий переход от гипотермического режима перфузии к нормотермическому нивелируется COR благодаря постепенному поэтапному согреванию органа в условиях высокой оксигенации. К сожалению, на данный момент отсутствуют исследования, свидетельствующие об однозначной пользе включения этого метода в существующие протоколы. Тем не менее, принимая во внимание патофизиологическую обоснованность и наличие положительного эффекта от изолированного применения, ряд авторов включают COR в протокол комбинированной перфузии [35, 49]. После окончания COR D-НОРЕ сменяется NMP, в условиях которой возможно не только продолжить рекондиционирование органа за счет восстановления и поддержания запасов АТФ во время консервации органа, но и провести оценку жизнеспособности аллогraftа в околофизиологических условиях. При достижении органом ряда критериев жизнеспособности последний признается пригодным к трансплантации и успешно имплантируется реципиенту [49–51]. Критерии жизнеспособности в протоколе комбинированной перфузии идентичны таковым при изолированной NMP. Следует повторно остановиться на выборе перфузата для проведения комбинированного протокола перфузии. Использование перфузата без переносчика кислорода на этапе нормотермической перфузии недостаточно ввиду низкой кислородной емкости перфузата и высокой потребности в кислороде аллогraftа. В то же время использование наиболее популярного в NMP перфузата на основе эритроцитарной массы недопустимо в гипотермических условиях из-за повышенной «ломкости» мембран эритроцитов и риска гемолиза, а также холодной агглютинации эритроцитов. Согласно работе

группы Groningen (van Leeuwen et al. [35]), существует два подхода к решению этой проблемы. Смена перфузионного раствора после этапа HOPE на эритроцитарную массу и начало перфузии со стартовой температуры 20 °C позволяет избежать повреждения эритроцитов и проводить перфузию на этапе COR и NMP соответствующим по кислородной емкости перфузатом. Общее время, затрачиваемое на смену перфузата, не превышает, как правило, 20–30 минут и не оказывает существенного влияния на результаты перфузии. Альтернативным вариантом может служить использование переносчиков кислорода на основе гемоглобина (hemoglobin-based oxygen carriers, HBOC) на всех этапах комбинированного протокола. Данный подход продемонстрировал свою безопасность и эффективность при сравнении с традиционно используемым перфузатом на основе эритроцитарной массы и классическим UW-MPS на этапе HOPE [35, 49, 50]. Использование HBOC ограничено экспериментальными исследованиями ввиду отсут-

ствия соответствующих лицензирующих документов для использования в перфузионной консервации в США и странах Евросоюза. Тем не менее, учитывая ограниченный ресурс донорской эритроцитарной массы, использование HBOC является перспективным направлением исследований.

Основные результаты применения комбинированного протокола машинной перфузии представлены в табл. 1. Следует отметить сравнительно небольшое количество работ с малыми выборками пациентов и практически полное отсутствие исследований, сравнивающих комбинированный и изолированный протоколы, из-за чего на данный момент затруднительно говорить об однозначной пользе комбинированного протокола перфузии. Ряд проводимых клинических исследований, в особенности исследование DHOPE-COR-NMP группы Groningen, позволит более подробно осветить положительные стороны комбинирования нескольких перфузионных методик [52].

Таблица 1

Результаты применения гипотермической оксигенированной и нормотермической машинной перфузии ([8, 66] с дополнениями)

Outcomes of hypothermic oxygenated perfusion and normothermic machine perfusion in liver transplantation ([8, 66] with additions)

Исследование	Группы сравнения	Вид донорства	Дизайн	Количество пациентов	Длительность машинной перфузии	Аппарат для перфузии и перфузионный раствор	Обнаруженные эффекты
1	2	3	4	5	6	7	8
Гипотермическая (hypothermic machine perfusion, HMP) и гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE), в том числе двойная (Dual-HOPE, D-HOPE)							
Guarrera et al. [27] 2010	HMP и СФХК	Доноры со смертью головного мозга	Проспективное когортное исследование, case-matched 1 : 1	20 и 20	4,3 ± 0,9 часа	Модифицированная Medtronic PBS, Вазосол (Vasosol)	1) Нет статистически значимой разницы: ПНФТ, РДТП, выживаемость 2) В группе HMP: значительное сокращение времени госпитализации, снижение пикового уровня АСТ, АЛТ, общего билирубина, улучшение функции почек (значительно ниже уровень креатинина сыворотки)
Henry et al. [67] 2012	HMP и СФХК	Не указано	Проспективное когортное исследование, case-matched 1 : 1	18 и 15	4,2 ± 0,9 часа	Модифицированная Medtronic PBS, Вазосол (Vasosol)	В группе HMP: снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, активации молекул адгезии, снижение ультраструктурного повреждения аллогraftа
Guarrera et al. [68] 2015	HMP и СФХК	Доноры со смертью головного мозга	Проспективное нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 1	31 и 30	3,8 ± 0,9 часа	Модифицированная Medtronic PBS, Вазосол (Vasosol)	1) Одинаковое количество РДТП, 1-летней выживаемости реципиентов 2) В группе HMP: ниже частота развития билиарных осложнений в течение первого года 3) Значительное сокращение срока госпитализации

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Dutkowsky et al. [69] 2015	НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Мультицентровое исследование, case-matched анализ 1 : 1	25 и 50	2,2 часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (KPS-1)	В группе НОРЕ: значительное снижение пикового уровня АЛТ, частоты холангиопатий и билиарных осложнений, увеличение 1-летней выживаемости трансплантата
Van Rijn et al. [70] 2017	D-НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	10 и 20	2,1 (2,1–2,3) часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS) и Глутатион 3 ммоль/л	В группе D-НОРЕ: 1) Снижение пикового уровня АЛТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина на 30-е сутки, выше уровень АТФ в 11 раз 2) АЛТ и билирубин на 1-й неделе после трансплантации в два раза ниже
Patrono et al. [71] 2019	D-НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	25 и 50	3,1 ± 0,8 часа	Liver Assist device, раствор UW-MP (Belzer MPS)	Острое почечное повреждение 2–3-й стадии и тяжелый постреперфузионный синдром значительно ниже в группе D-НОРЕ
Schlegel et al. [72] 2019	НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное исследование, case-matched 1 : 1 : 1 (НОРЕ-асистолический донор и СФХК-асистолический донор и СФХК-донор со смертью ГМ)	50 и 50	2 (1,6–2,4) часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS)	Значительное увеличение выживаемости трансплантата в группе «НОРЕ-асистолический донор» по сравнению с группой «асистолический донор-СФХК»
Ravaioli et al. [73] 2020	НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 3	10 и 30	2,2 (1–3,5) часа	Разработанный в центре перфузионный аппарат, раствор UW-MP (Belzer MPS)	Среднее значение АСТ на 7-е послеоперационные сутки значительно ниже в группе НОРЕ
Rayar et al. [74]	НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 3	25 и 69	2 (1,3–4,2) часа	Liver Assist device, раствор UW-MP (Belzer MPS)	Среднее время госпитализации и время в ОРИТ значительно ниже в группе НОРЕ
Van Rijn et al. [30] 2021	D-НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры	Мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование	78 и 78	2,2 (2–2,5) часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS) и глутатион 3 ммоль/л	В группе НОРЕ: значительное снижение симптоматических НС, РДТП, частоты развития постреперфузионного синдрома
Czigany et al. [75] 2021	НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Проспективное рандомизированное контролируемое исследование	23 и 23	—	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS)	В группе НОРЕ: снижение пикового уровня АЛТ, сокращение длительности пребывания в ОРИТ и времени госпитализации
Нормотермическая машинная перфузия (Normothermic machine perfusion, NMP)							
Ravikumar et al. [76] 2016	NMP и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	20 и 40	9,3 (3,5–18,5) часа	OrganOx metra, коллоидный раствор (Гелофузин)	1) Одинаковая 30-дневная выживаемость пациентов и трансплантатов 2) Значительное снижение пикового уровня АСТ в течение первых 7 дней в группе NMP

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Selzner et al. [77] 2016	NMP и СФХК	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Пилотное исследование, case-matched 1 : 3	10 и 30	8 (5,7–9,7) часа	OrganOx metra, перфузат на основе декстрана, эритроцитарная масса, альбумин	1) Одинаковая 30-дневная выживаемость реципиентов и трансплантатов 2) Ни одного случая потери трансплантата 3) Схожие показатели функции трансплантатов в послеоперационном периоде, времени госпитализации и времени в ОРИТ
Bral et al. [78]	NMP и СФХК	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	9 и 27 (intention-to-treat 10 и 30)	11,5 (3,3–22,5) часа	OrganOx metra, перфузат на основе эритроцитарной массы и коллоидного раствора	1) Одинаковая 30-дневная и 6-месячная выживаемость трансплантатов и пациентов 2) Срок госпитализации и время пребывания в ОРИТ значительно длиннее в группе NMP 3) Одинаковая функция трансплантатов в послеоперационном периоде
Nasralla et al. [39] 2018	NMP и СФХК	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, case-matched 1 : 2	120 и 101	9,1 (6,2–11,8) часа	OrganOx metra, коллоидный раствор (Гелофузин), эритроцитарная масса	1) В группе NMP: ниже частота РДТП, меньше повреждения органа (на 50%, на основании пикового уровня трансаминаз), постреперфузионного синдрома 2) Увеличение количества трансплантационных аллографтов 3) Одинаковая 1-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов
Ghinolfi et al. [28] 2019	NMP и СФХК	Доноры со смертью ГМ старше 70 лет	Одноцентровое РКИ	121 и 101	4,2 (3,3–4,7) часа	Liver Assist, коллоидный раствор (Гелофузин), альбумин, эритроцитарная масса	Одинаковая 6-месячная выживаемость пациентов и трансплантатов Схожая частота осложнений и длительность госпитализации в обеих группах Меньшее повреждение трансплантата в группе NMP по данным гистологического исследования
Mergental et al. [33,79] 2020, 2024 – исследование VIT-TAL	NMP	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Одноцентровое нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	31	587 (450–705) минут	OrganOx metra, коллоидный раствор (Гелофузин), эритроцитарная масса	1) 71% органов (n = 22) достигли критериев жизнеспособности и были успешно трансплантированы 2) 90-дневная выживаемость трансплантатов – 100% 3) Развитие ишемических стриктур, потребовавших ретрансплантации, у 18% (n = 4) пациентов (средний срок наблюдения 542 дня) – сопоставимо с 2,3% (n = 1) в группе контроля (p = 0,063) 4) Ни одного случая ПНФТ 5) РДТП в 31,8% случаев (n = 7), чаще чем в группе контроля, (n = 4, p = 0,034) 6) 1-летняя выживаемость трансплантатов и реципиентов – 86,4 и 100% (сопоставима с группой контроля: 86,4 и 95,5%) 7) 5-летняя выживаемость трансплантатов и реципиентов: 72 и 82% 8) Все умершие реципиенты имели функционирующий трансплантат

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Liu et al. [80] 2020	NMP и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 4	21 и 84	$5 \pm 1,1$ часа	Аппарат для перфузии собственного производства, раствор на основе свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, альбумина	Частота РДТП, пикового уровня АЛТ и АСТ значительно ниже в группе NMP
Quintini et al. [81] 2022	NMP с аллографтами, отклоненными для трансплантации другими центрами	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное клиническое исследование	21	3,49–10,29 часа	Аппарат для перфузии собственного производства	Возможность реабилитировать и успешно трансплантировать 15 из 21 органов, изначально признанных непригодными
Markmann et al. [82] 2022	NMP и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное рандомизированное исследование	153 и 147	2,0–5,5 часа	Transmedics Organ Care Systems, перфузат на основе альбумина (раствор Steen), эритроцитарная масса	1) В группе NMP: снижение частоты РДТП, ишемических билиарных осложнений 2) Снижение интенсивности ИРКП (по данным гистологического исследования) 3) Увеличение количества использованных органов от асистолических доноров в группе, где применялась NMP
<i>Ex vivo</i> комбинированные протоколы машинной перфузии							
Boteon et al. [48] 2018	NMP и HOPE-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное когортное исследование, case-matched 1 : 1 (экспериментальное исследование)	5 и 5	6 часов NMP (группа NMP), 2 часа HOPE и 4 часа NMP (группа HOPE-NMP)	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС), альбумин (для NMP), раствор UW-MP (Belzer MPS) (для HOPE)	Для оценки жизнеспособности аллографта на этапе NMP использовались критерии Birmingham (Mergental, 2016) (см. табл. 2) 1) 60% (n = 3) в группе NMP и 100% (n = 6) в группе HOPE-NMP достигли критериев жизнеспособности и были трансплантированы реципиентам 2) В группе комбинированной перфузии: статистически снижение экспрессии маркеров окислительного стресса (4-гидроксиноненаль, CD14), маркеров воспаления (CD11b, VCAM)
de Vries et al. [49] 2019	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры	Проспективное одноцентровое исследование	7	283–517 минут	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС) и альбумина для всех этапов	Для оценки жизнеспособности аллографта на этапе NMP использовались критерии Groningen (van Leeuwen, 2019) (см. табл. 2) 1) Использовано 5 из 7 трансплантатов печени 2) Ни одного случая РДТП 3) Ни одного случая ПНФТ 4) 100% 3-месячная выживаемость трансплантатов и реципиентов

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
van Leeuwen et al. [58] 2019	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры	Проспективное (1-й этап), ретроспективное когортное исследование (2-й этап)	16	Не указано общее время перфузии. Стандартный протокол: 1 час D-HOPE, 1 час COR, 150 минут NMP, в случае положительного решения – продление перфузии до готовности к имплантации. Общее время консервации: 868 (IQR 805–924) минут	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС) и альбумина для всех этапов	<i>Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии Groningen (van Leeuwen, 2019) (см. табл. 2)</i> 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 69% органов (n = 11) 2) 3-, 6- и 12-месячная выживаемость реципиентов и трансплантатов – 100% 3) 1 случай (9%) ишемической холангиопатии (4 месяца после ТП) 4) Ни одного случая ПНФТ 6) Увеличение количества ТП за счет применения протокола на 20%
van Leeuwen et al. [35] 2022	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ (2%, n = 1)	Проспективное наблюдательное когортное исследование	54	Не указано общее время перфузии. Не указано общее время перфузии. Стандартный протокол: 1 час D-HOPE, 1 час COR, 150 минут NMP, в случае положительного решения – продление перфузии до готовности к имплантации	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС) и альбумина (n = 12) для всех этапов либо UW-MPS и эритроцитарной массы с альбумином для HOPE и COR-NMP соответственно (n = 22)	<i>Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии «светофора», разработанные группой Groningen (табл. 4)</i> 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 63% органов (n = 34) 2) 1-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов – 100 и 94% 3) Развитие неанастомотической холангиопатии у 3% (n = 1) пациентов 4) Сопоставимые результаты при использовании НВОС и эритроцитарной массы как компонента перфузата 5) Ни одного случая ПНФТ 6) Две ретрансплантации по причинам, не связанным с проведением перфузии (обструкция венозного оттока и хроническое отторжение)
Liu et al. [82] 2023	HOPE-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное наблюдательное одноцентровое исследование	17	1–2 часа на этапе HOPE и 4–9 часов на этапе NMP	Разработанный в центре аппарат для проведения перфузии UW-MPS (этап HOPE) и перфузат на основе эритроцитарной массы (этап NMP)	<i>Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии Quintini et al., 2022 (см. табл. 2)</i> 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 76,5% органов (n = 13) 2) 100% выживаемость трансплантатов и реципиентов (период наблюдения 6–13 мес.) 3) РДТП у 5 пациентов (35%) 4) Неанастомотическая ишемическая холангиопатия у 2 пациентов (15%) 5) Отсутствие статистически значимых различий в посттрансплантационных результатах при сравнении с ретроспективной группой NMP без HOPE

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Thorne et al. [83] 2023	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры	Проспективное наблюдательное одноцентровое исследование	55	Не указано общее время перфузии. Стандартный протокол: 1 час D-HOPE, 1 час COR, 150 минут NMP, в случае положительного решения – продление перфузии до готовности к имплантации	Liver Assist device, перфузат на основе эритроцитарной массы и альбумина (для NMP и COR), раствор UW-MP (Belzer MPS) (для D-HOPE)	Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии «светофора», разработанные группой Groningen (табл. 4) 1) 35 аллогraftов (70%) были признаны жизнеспособными и трансплантированы 2) Выживаемость реципиентов и трансплантатов (death-censored) 97 и 94% соответственно 3) 2 ретрансплантации (хроническое отторжение и тромбоз печеночной артерии) 4) 1 летальный исход (интерстициальная болезнь легких) 5) 1 случай ишемической холангиопатии
Magis-tri et al. [84] 2025	D-HOPE-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование	33	90 минут D-HOPE. Время NMP: 427 (260–559) в группе пригодных к трансплантации аллогraftов и 240 (120–375) в группе нежизнеспособных аллогraftов	Liver Assist device, PerLife (Aferetica). Перфузат на основе эритроцитарной массы (этап NMP)	Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались модифицированные (за счет исключения оценки жизнеспособности билиарного древа из-за логистических и лабораторных трудностей) в центре критерии «светофора», разработанные группой Groningen (табл. 4) 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 48,5% органов (n = 16) 2) Один случай РДТП (жив через 30 месяцев) и один случай ПНФТ (смерть на 46-е сутки после операции)

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ

Оценка жизнеспособности аллогraftа печени является одним из ключевых моментов машинной перфузии: отказ от использования нежизнеспособных аллогraftов на этапе их консервации позволит избежать большинства осложнений, связанных с трансплантацией нежизнеспособного органа. Основные используемые методы оценки жизнеспособности указаны в табл. 2.

Возможности оценки жизнеспособности на этапе гипотермической перфузии существенно ограничены ввиду значительно сниженного метаболизма аллогraftа. Несмотря на наличие ряда работ, описывающих корреляцию различных параметров перфузата (глюкоза, лактат, АСТ, АЛТ и т. д.) в ходе HOPE с посттрансплантационными показателями реципиента [53], единственным валидированным параметром оценки жизнеспособности аллогraftа печени является определение флавин-моноклеотида (ФМН, компонент комплекса I ЦПЭ) перфузата на 30-й минуте перфузии [31, 72]. Так, анализ 473 образцов перфузата HOPE/D-HOPE в ходе мультицентрового

межнационального исследования подтвердил, что ФМН обладает мощной предиктивной способностью в отношении потери трансплантата (из-за ИНХ либо ПНФТ, ROC 0,7733–0,8418 (в зависимости от метода определения), $p < 0,0001$), ИНХ (ROC 0,7456–0,7686, $p < 0,0001$) и риска острого почечного повреждения (ROC 0,7616–0,7144, $p < 0,0001$ и $p < 0,0014$) [54]. Тем не менее определение уровня ФМН возможно лишь методом масс-спектрометрии либо флуорометрии, что требует специального оборудования и ограничивает повсеместное применение методики. Роль определения ФМН в комбинированных протоколах также не определена. Интересен комбинированный протокол перфузии Университетской клиники Цюриха, который предусматривает отказ от дальнейшей NMP сильно поврежденного аллогraftа при высоких уровнях ФМН перфузата, и напротив, проведение NMP в случае оптимального органа, но с высоким значением ФМН [55].

Полноценная и развернутая оценка жизнеспособности органа доступна на этапе нормотермической перфузии.

Таблица 2

Оценка жизнеспособности трансплантатов печени во время гипотермической оксигенированной и нормотермической машинной перфузии: используемые в практике текущие критерии и результаты (адаптировано из P.C. Groen et al. [56] и Jeddou et al. [40] с дополнениями).

Курсивом в разделе NMP отмечены критерии жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена

Assessment of liver graft viability during hypothermic oxygenated perfusion and normothermic machine perfusion (NMP): current criteria and practical outcomes (adapted from Groen et al. [56] and Jeddou et al. [40], with additions). Criteria related to cholangiocellular viability are italicized in the NMP section

Исследование	Количество органов, процент «спасения» (использования изначально отвергнутых органов)	Асистолические доноры / доноры со смертью мозга	Критерии жизнеспособности	Аппарат для проведения перфузии	Основа перфузата	Результаты
1	2	3	4	5	6	7
Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (HOPE, D-HOPE)						
Eden et al. [85] (2023)	Перфузировано: не указано Трансплантировано: 158	Не указано	ФМН на 30-й минуте HOPE (<6000 A.U.) NADH на 30-й минуте HOPE (<8000 A.U.)	ECOPS, Liver Assist, VitaSmart	UW-MPS (Belzer MPS)	89% 1-летняя выживаемость трансплантатов 7 случаев ПНФТ 11 случаев ишемической холангиопатии (ИХ) 53 случая анастомотических стриктур (АС) 9 случаев желчных затеков (ЖЗ)
Patrono et al. [53] (2020)	Перфузировано: 50 Трансплантировано: 50 Использовано 100% органов	0/50	Перфузат во время HOPE: лактат, АСТ, АЛТ, ЛДГ, глюкоза, pH	Liver Assist device	UW-MPS (Belzer MPS)	1 потеря трансплантата 13 случаев РДТП
Schlegel et al. [26] (2020)	Перфузировано: 50 Трансплантировано: 50 Использовано 100% органов	32/18	Перфузат, паренхима и митохондрии во время HOPE: ФМН на 30-й минуте (<8000 A.U.) NADH (<10000 A.U.)	Liver Assist device	UW-MPS (Belzer MPS)	7 случаев потери трансплантата (неуточненная причина)
Muller et al. [86] (2019)	Перфузировано: 54 Трансплантировано: 54 Использовано 100% органов	35/19	FMN на 30-й минуте HOPE	Liver Assist device	UW-MPS (Belzer MPS)	7 случаев потери трансплантата 4 случая ПНФТ 1 случай ИХ
Нормотермическая машинная перфузия (NMP)						
Olumba et al. [87] (2023)	Перфузировано: 22 Трансплантировано: 16 Использовано 72,7% органов	10/12	В течение 2 часов NMP: – Лактат перфузата менее 2,2 ммоль/л – Поток перфузии по ПА более 100 мл/мин, по ВВ – более 500 мл/мин И не менее 2 из следующих критериев: – Метаболизм глюкозы – pH перфузата >7,25, потребность в гидрокарбонате натрия менее 70 мл – Продукция желчи – АСТ перфузата менее 10 000 ед/л, АЛТ – менее 7000 ед/л – Равномерная перфузия, мягкая консистенция аллогraftа	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	Ни одного случая ПНФТ Ни одной смерти, связанной с трансплантатом Ни одного случая НС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
van Leeuwen et al. [35] (2022)	Перфузировано: 54 Трансплантировано: 34 Использовано 63% органов	53/1	После 2,5 часа NMP: – Лактат <1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл, из которых более 4 за последний час – pH желчи >7,45 – Δ pH между желчью и перфузатом >0,10 – Δ бикарбонат-анионов между желчью и перфузатом >5,0 – Δ глюкозы между желчью и перфузатом <–5,0	Liver assist device	1–8-й случаи: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС), 19–54-й случаи: эритроцитарная масса	94% 1-летняя выживаемость трансплантатов 1 случай неанастомотической стриктуры (НС) 12 случаев анастомотических стриктур 4 желчных затека
Seidita et al. [88] (2022)	Перфузировано: 19 Трансплантировано: 17	3/16	– Нормализация клиренса лактата или снижение лактата вдвое на момент окончания перфузии – pH перфузата >7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи – Потоки по печеночной артерии и воротной вене (ПА и ВВ)	Не указано	Эритроцитарная масса, свежемороженая плазма	94% 1-летняя выживаемость трансплантата 1 случай РДТП
Quintini et al. [80] – Cleveland-критерии (2022)	Перфузировано: 21 Трансплантировано: 15 Использовано органов: 71%	13/8	В течение 6 часов NMP достижение 2 или более критериев из следующих: – Лактат перфузата <4,5 ммоль/л или снижение на 60% от максимального уровня в первые 4 часа – Продукция желчи более 2 мл/ч – Стабильные потоки перфузии по ПА и ВВ (>0,05 мл/мин/гр и >0,4 мл/мин/гр) – Гомогенная перфузия и мягкая консистенция	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	7 случаев РДТП 1 ишемическая стриктура (постановка билиарного стента) Ни одного случая ПНФТ
Zhang et al. [89] (2020)	Перфузировано: 4 Трансплантировано: 4 (ретроспективный характер) Использовано органов: 100%	3/1	В течение 4 часов NMP: – Лактат перфузата <2,5 ммоль/л – Продукция желчи – Стабильные потоки перфузии по ПА и ВВ (>150 мл/мин и >500 мл/мин) – pH перфузата >7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия	Liver Assist device	Эритроцитарная масса лейкоредуцированная, отмывые эритроциты	100% 6-месячная выживаемость трансплантата 1 случай РДТП 1 АС Ни одного случая ПНФТ либо НС
Reiling et al. [90] (2020)	Перфузировано: 10 Трансплантировано: 10 Использовано органов: 100%	5/5	После 4 часов NMP: – Лактат перфузата <2 ммоль/л в течение 2 часов – Метаболизм глюкозы, заключающийся в тенденции к снижению в течение 4 часов – Физиологическое pH без необходимости постоянной инфузии гидрокарбоната натрия – Стабильные потоки по ПА и ВВ – Гомогенная перфузия, мягкая консистенция – Продукция желчи	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	100% 6-месячная выживаемость трансплантата 5 случаев РДТП 1 случай АС 1 желчный затек из области билиарного анастомоза Ни одного случая ПНФТ либо НС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Mergental et al. [33,78] – т. н. модифицированные Birmingham-критерии (2020–2024)	Перфузировано: 31 Трансплантировано: 22 Использовано органов: 71%	14/17	В течение 4 часов NMP (в последующем – 6 часов): – Лактат перфузата $\leq 2,5$ ммоль/л И 2 и более из следующих критериев: – Продукция желчи – pH перфузата $\geq 7,3$ без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Метаболизм глюкозы – Стабильные потоки в ВВ и ПА (≥ 150 мл/мин и ≥ 500 мл/мин соответственно) – Гомогенная перфузия, мягкая консистенция	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	86,4% 1-летняя выживаемость трансплантата 7 случаев РДТП 4 случая НС (потребовавшие ретрансплантации) 2 случая АС Ни одного случая ПНФТ
Cardini et al. [91] (2020)	Перфузировано: 34 Трансплантировано: 25 Использовано органов: 73%	4/30	После 2 часов NMP – Быстрое снижение и поддержание низкого уровня лактата в течение первых 2 часов перфузии – Секреция желчи, pH желчи – Поддержание физиологического pH без необходимости постоянной инфузии гидрокарбоната натрия – «Сигналы опасности»: исключительно высокий и резко выраженный рост АСТ, АЛТ, ЛДГ	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	88% выживаемость трансплантатов на 20-й месяц 7 АС 3 желчных затека Ни одного случая ПНФТ либо НС
van Leeuwen et al. [58] – Groningen-критерии (2019)	Перфузировано: 16 Трансплантировано: 11 Использовано органов: 69%	16/0	После 2,5 часа NMP: – Клиренс лактата с достижением значения менее 1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл, при этом 4 мл и более за последний час – pH желчи более 7,45	Liver Assist Device	Переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС)	Ни одного ПНФТ Один случай НС
Bral et al. [92] (2019)	Перфузировано: 46 Трансплантировано: 43 Использовано органов: 93%	10/33	– Уровень лактата на момент начала перфузии – Клиренс лактата – Необходимость коррекции pH раствором гидрокарбоната натрия – Ежечасная продукция желчи	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	100% 3-месячная выживаемость трансплантата 11 РДТП 2 НС 6 АС
Matton et al. [59] – модифицированные Groningen-критерии (2019)	Предклиническое исследование: 23 Клиническое исследование: 4/6 Использовано органов: 66%	6/0	После 2,5 часа NMP: – Клиренс лактата до значений менее 1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл – pH желчи более 7,48	Liver assist device	Переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС)	Ни одного случая ПНФТ либо НС
Ceresa et al. [93] (2019)	Перфузировано: 34 Трансплантировано: 31 Использовано органов: 91%	8/23	В течение 4 часов NMP: – Клиренс лактата – Метаболизм глюкозы – Поддержание pH без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи – Уровень трансаминаз перфузата – Потоки перфузии по ПА и ВВ	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	Ни одного случая ПНФТ либо НС

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
De Vries et al. [49] – Groningen-критерии (2019)	Перфузировано: 7 Трансплантировано: 5 Использовано органов: 71%	7/0	После 2,5 часа NMP: – Клиренс лактата с достижением значения менее 1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл – pH желчи более 7,45	Liver Assist Device	Переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС)	Ни одного ПНФТ Один случай НС
Watson et al. [94] – Cambridge-критерии (2018)	Перфузировано: 47 Трансплантировано: 22 Использовано органов: 47%	35/12	В течение 2 часов перфузии: – Максимальное снижение уровня лактата $\geq 4,4$ ммоль/л/кг/ч – АЛТ <600 ЕД/л на 2-м часу – pH перфузата >7,2, при этом инфузия гидрокарбонатов ≤ 30 ммоль/л – Максимальный pH желчи более 7,5 – Концентрация глюкозы в желчи ≤ 3 ммоль/л или меньше, чем в перфузате, на 10 и более ммоль/л – Снижение уровня глюкозы после 2 часов перфузии или глюкоза перфузата менее 10 ммоль/л с последующим снижением во время введения 2,5 г глюкозы – АЛТ перфузата <6000 ЕД/л	OrganOx Metra device	Эритроцитарная масса лейкоредуцированная с отмытыми эритроцитами	1 случай ПНФТ 4 случая НС 1 случай РДТП 4 случая ИС
Watson et al. [84] (2017)	Перфузировано: 12 Трансплантировано: 12 Использовано органов: 100%	9/3	– Клиренс лактата – Уровень глюкозы перфузата – Поддержание pH без необходимости инфузии гидрокарбоната натрия – Уровень трансаминаз перфузата	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	1 случай ПНФТ 3 случая НС
Mergental et al. [95] – Birmingham-критерии (2016)	Перфузировано: 6 Трансплантировано: 5 Использовано органов: 83%	4/1	В течение 3 часов NMP: Клиренс лактата менее 2,5 ммоль/л ИЛИ продукция желчи в сочетании с двумя и более из следующих критериев: – pH перфузата более 7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Поток перфузии по ПА и ВВ более 150 мл/мин и 500 мл/мин соответственно – Гомогенная перфузия, мягкая консистенция паренхимы	1–5 аллографты: Liver assist device 6 аллографт: OrganOx Metra device	Эритроцитарная масса	Ни одного случая ПНФТ либо НС Отсутствие осложнений, связанных с трансплантатом

Как ранее упоминалось, за счет воссоздания околофизиологических условий в ходе нормотермического режима перфузии появляется возможность оценить основные метаболические показатели и сделать заключение об их нарушении, что будет говорить о повреждении органа и его дальнейшей нежизнеспособности либо дисфункции. Различные группы исследователей по всему миру на протяжении длительного времени использовали разнообразные комбинации основных параметров, говорящих о жизнеспособности гепатоцеллюлярного и холангио-

целлюлярного звеньев аллографта [40, 56]. Основные критерии жизнеспособности, используемые разными группами исследователей на данный момент времени, представлены в табл. 2.

Универсальный маркер жизнеспособности гепатоцеллюлярного звена – определение уровня лактата перфузата либо его динамики относительно времени перфузии. Следует отметить тенденцию интерпретации данного критерия жизнеспособности в сторону оценки динамики снижения в сравнении с оценкой конкретных значений через различные промежу-

ки времени. Последний подход может привести к отказу от использования потенциально жизнеспособных аллографтов: так, в своей работе Ranconesi et al. продемонстрировали, что при использовании критерия оценки лактата на 6-м часе NMP из 213 аллографтов лишь 13 (6,1%) были признаны нежизнеспособными. При анализе той же выборки, руководствуясь критериями других центров, авторы продемонстрировали, что при использовании критериев Groningen нежизнеспособными оказались бы 14,6% аллографтов, а при использовании критериев Brisbane – 11,2% аллографтов. Авторы подчеркивают сопоставимые результаты использования так называемых lactate-high аллографтов [57]. Интересное наблюдение было отмечено Mergental et al.: уровень лактата 3 аллографтов, несмотря на достижение требуемой отметки менее 2,5 ммоль/л, начал расти после 2-го часа перфузии. Два органа были признаны нежизнеспособными по критерию высокого уровня лактата, а третий был трансплантирован реципиенту в связи с выполненной гепатэктомией. Реципиент на момент написания статьи жив, несмотря на развившуюся раннюю дисфункцию (АЛТ 2074 ед/л и АСТ 3031 ед/л) [33]. Так, несмотря на то что уровень лактата является одним из основных маркеров жизнеспособности, подход к интерпретации его результатов еще необходимо определить.

Оценка параметров желчи позволяет оценить жизнеспособность билиарного древа. Важно отметить, что продукция желчи как таковая – показатель функции гепатоцитов, в то время как ее состав – результат функционирования билиарного эпителия. В норме холангиоциты реабсорбируют глюкозу из желчи и секретируют в просвет протоков гидрокарбонат-анионы, создавая защитный слой (bicarbonate umbrella) вдоль поверхности желчных протоков [49]. Повышение уровня глюкозы и лактата и снижение уровня pH и гидрокарбонат-анионов говорит о поврежденном билиарном эпителии и высоком риске развития последующих ишемических осложнений. По аналогии с определением уровня лактата следует использовать не абсолютные значения параметров как критерии жизнеспособности, а показатели взаимоотношения их с аналогичными параметрами перфузата. Так, в работе van Leeuwen et al. у одного пациента сформировалась ИНХ спустя 4 месяца после ТП [58]. Примечательно, что данный пациент достиг критерия жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена аллографта печени (уровень pH желчи 7,45). При ретроспективном анализе авторы отметили, что pH перфузата составлял 7,46. В дальнейшем авторы модифицировали свои критерии за счет необходимости расчета разницы pH между желчью и перфузатом (табл. 4). В ряде критериев оценка состава желчи не использовалась, что, например в ис-

Таблица 3

Рекомендованные режимы перфузии при гипотермической оксигенированной, нормотермической машинной перфузии и управляемом кислородном согревании

Recommended perfusion protocols for hypothermic oxygenated perfusion, normothermic machine perfusion, and controlled oxygenated rewarming

Параметр	Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия [20, 63, 40]	Нормотермическая машинная перфузия [23, 28, 40]	Управляемое кислородное согревание [9, 42, 46]
Температура перфузата (°C)	8–10	36–38	8–10 °C изначально 12 °C через 30 минут перфузии 16 °C через 45 минут перфузии 20 °C через 60 минут перфузии Перфузия с температурой перфузата 20 °C до 90-й минуты, далее перфузия 1 литром консервирующего раствора для снижения температура до 14–16 °C перед имплантацией
Уровень оксигенации (pO ₂ , мм рт. ст.)	400–600	90–200	500
Поток, печеночная артерия (мл/мин)	40–70	>150–300	Не указано
Поток, воротная вена (мл/мин)	300–400 (до 500)	>500	Не указано
Давление, печеночная артерия (мм рт. ст.)	20–25	60–70	25
Давление, воротная вена (мм рт. ст.)	3–5	10–13	4

Таблица 4

Критерии жизнеспособности трансплантата печени группы Groningen [35] по типу «светофора». «Желтая» зона обозначает пределы пограничных значений показателей, при которых возможно использование органа, если остальные показатели находятся в «зеленой» зоне. «Красная» зона показателей соответствует недостижимым критериям жизнеспособности

The Groningen group liver transplant viability criteria [35], based on the «traffic light» system.

The criteria are divided into green, yellow, and red zones. In the yellow zone, the liver is borderline viable, meaning the organ might still be used depending on other indicators. In the green zone, the liver is considered optimal for transplantation with high viability, and the organ is ready for use. The red zone signifies that the liver does not meet essential viability criteria and is considered unsuitable for transplantation

	Параметр	«Зеленая» зона	«Желтая» зона	«Красная» зона
Гепатоцеллюлярное звено	Продукция желчи (мл)	≥10 (при этом более 4 за последний час)	5–10	<5
	Уровень лактата перфузата (ммоль/л)	<1,7	1,7–4	>4
	Уровень pH перфузата	7,35–7,45	7,25–7,35	<7,25
Холангиоцеллюлярное звено	Уровень pH желчи	>7,45	7,40–7,45	<7,40
	ΔpH	>0,10	0,05–0,10	<0,05
	ΔHCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	>5,0	3,0–5,0	<3,0
	ΔГлюкозы (ммоль/л)	<–5,0	–3,0 до –5,0	>–3,0

следовании VITTAL, привело к развитию холангиопатии и ретрансплантации у 4 реципиентов [33, 59]. Ретроспективно было показано, что в трех случаях неанастомотические стриктуры развились у реципиентов асистолических доноров, при этом желчь характеризовалась низким pH (менее 7,65) и низким уровнем гидрокарбонатов (менее 25 ммоль/л) [33]. В своей работе Mateon et al. подчеркивают важность анализа желчи для профилактики билиарных осложнений. Так, по результатам анализа перфузии 23 аллогraftов и последующей гистологической оценке желчных протоков, авторы утверждают, что уровень гидрокарбонатов желчи более 18 ммоль/л ($p = 0,002$), pH желчи более 7,48 ($p = 0,019$), глюкозы желчи менее 16 ммоль/л ($p = 0,013$) и отношение глюкозы желчи к перфузату менее 0,67 ($p = 0,013$) сопряжены с низким повреждением желчных протоков и их использование в качестве критериев жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена позволит избежать развития ИНХ [60].

БЕЗЫШЕМИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ

Критическим моментом нормотермических способов консервации считалась необходимость повторной консервации органа методом СФХК после окончания процедуры NMP. Это ведет к повторному ИРКП, что теоретически может усилить повреждение органа. Существуют различные варианты решения этой проблемы, заключающиеся в избегании повторного охлаждения органа («non-recooling») за счет имплантации аллогraftа во время продолжающейся NMP [61, 62]. Скучные данные об эффективности этого метода (малый объем выборки – $n = 1$ и

$n = 7$, статистически не значимые различия между группами стандартной имплантации и non-recooling, $p = 0,462$) не позволяют однозначно рекомендовать какой-либо вариант как альтернативу стандартной имплантации, что может также говорить о незначительном вкладе повторного охлаждения в общее консервационное повреждение аллогraftа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на относительно недавнее внедрение в рутинную клиническую практику, машинная перфузия трансплантатов печени постепенно становится опцией выбора при консервации аллогraftов от доноров с расширенными критериями. Так, по данным UNOS в период с 2016-го по 2023 год, из 52 626 посмертных доноров печени только у 1799 (3,5%) применялась машинная перфузия. Наблюдается увеличение проводимых МП с 0,3% в 2016 году до 15,5% в 2023 году [63]. Имеющиеся на данный момент результаты применения перфузионной консервации трансплантатов печени высокого риска, сопоставимые с использованием органов стандартного риска, позволяют существенно расширить пул потенциальных доноров без характерного для данной тенденции увеличения количества осложнений и снижения выживаемости трансплантатов и реципиентов. Так, в США в 2023 году половина аллогraftов от асистолических доноров прошла кондиционирование с применением МП, при этом достигнуто улучшение показателей выживаемости трансплантата (HR 0,50, 95% ДИ 0,35–0,70, $p < 0,001$) [63,64]. Тем не менее большинство современных исследований в области машинной перфузии трансплантатов печени имеют

относительно невысокий уровень доказательности и ограниченные выборки реципиентов. Дальнейшее направление научных исследований направлено в сторону многоцентровых рандомизированных исследований, что позволит сделать перфузионную консервацию новым «золотым стандартом» для маргинальных аллографтов.

Актуальным вопросом остается селекция оптимального метода перфузии для каждого конкретно взятого аллографта. Выбор большинства центров ограничен одним видом перфузии, вследствие чего вид МП чаще всего сравнивают с СФХК, при этом существует крайне малое количество исследований, сравнивающих две перфузионные методики. Концепция *upfront* (начало перфузии аллографта в стационаре), по-видимому, не оказывает ожидаемого положительного влияния при ожидаемых стандартных сроках холодовой ишемии, однако является комплексным процессом, требующим инициации перфузии в условиях донорской базы и последующей транспортировки. NOPE и D-NOPE, будучи простым в применении и безопасным методом МП, показали отличные результаты по данным множества исследований, в том числе рандомизированных. Проблема оценки жизнеспособности на данный момент решена благодаря внедрению определения концентрации ФМН в перфузате, тем не менее роль данного метода в комплексной картине перфузионной консервации еще предстоит определить. NMP в изолированном варианте в должной мере не защищает аллографт от ИРКП, но позволяет в то же время детально оценить жизнеспособность органа. Применение NMP в режиме *upfront* не показало значимых различий с подходом *end-ischemic* [65]. Управляемое оксигенированное согревание (COR) – относительно непопулярная в изолированном варианте, но патофизиологически обоснованная опция машинной перфузии. Применение COR в режиме *end-ischemic* улучшает результаты ТП, тем не менее доказательная база ограничена малыми выборками и моноцентровым характером исследований.

Оценка жизнеспособности на этапе NMP – отдельная тема многих исследований в области МП. Становится понятно, что путь к «идеальным» критериям лежит не через конкретные значения различных показателей, а через динамику их изменения и отношения друг с другом (например, отношения pH и глюкозы желчи к аналогичным значениям перфузата). Оценка жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена должна обязательно включаться в критерии оценки жизнеспособности для избежания увеличения количества билиарных осложнений. Очевидной является необходимость разработки универсальных критериев жизнеспособности, которая возможна только на базе многоцентровых исследований.

Отличные результаты, достигнутые при применении комбинированного протокола DHOPE-COR-NMP, открывают перспективные возможности для последующих исследований в области использования маргинальных аллографтов. Внедрение последовательной МП в концепцию длительной (более 24 часов) перфузии с целью реабилитации органов позволит расширить горизонты донорства с расширенными критериями и трансплантировать органы, сильно поврежденные изначально, но продемонстрировавшие свою жизнеспособность спустя несколько суток [55]. Повсеместное внедрение новых методик и отдаленные результаты комбинированной перфузии ожидаются всем трансплантационным сообществом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Schnellinger EM, Gauntt K et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2024 Feb; 24 (2S1): S176–S265. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.014. PMID: 38431359.
2. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul; 21 (8): 2150–2166. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.005. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37084928.
3. Moein M, Bahreini A, Razavi A, Badie S, Coyle S, Abedini M et al. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States. *J Surg Res*. 2025 Feb; 306: 561–569. doi: 10.1016/j.jss.2024.12.055. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39892300.
4. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020 Oct; 82S: 30–35. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.024. Epub 2020 May 15. PMID: 32422385.
5. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation*. 2002 Aug 27; 74 (4): 522–526. doi: 10.1097/00007890-200208270-00015. PMID: 12352912.
6. Parente A, Tirota F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM et al. Machine perfusion techniques for liver transplantation – A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J Hepatol*. 2023 Nov; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37302578.
7. Mugaanyi J, Dai L, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. A Meta-Analysis and Systematic Review of Normothermic and Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2022 Dec 28; 12 (1): 235. doi:

- 10.3390/jcm12010235. PMID: 36615037; PMCID: PMC9820958.
8. Banker A, Bhatt N, Rao PS, Agrawal P, Shah M, Nayak M, Mohanka R. A Review of Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 Mar-Apr; 13 (2): 335–349. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.001. Epub 2022 Aug 10. PMID: 36950485; PMCID: PMC10025749.
 9. Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rauert U et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation*. 2016 Jan; 100 (1): 147–152. doi: 10.1097/TP.0000000000000915. PMID: 26479280.
 10. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*. 1992 May; 53 (5): 957–978. doi: 10.1097/00007890-199205000-00001. PMID: 1585489.
 11. Feng S. Donor intervention and organ preservation: where is the science and what are the obstacles? *Am J Transplant*. 2010 May; 10 (5): 1155–1162. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03100.x. PMID: 20420628.
 12. Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. 2007 May 27; 83 (10): 1289–1298. doi: 10.1097/01.tp.0000265586.66475.cc. PMID: 17519776.
 13. Ito T, Naini BV, Markovic D, Aziz A, Younan S, Lu M et al. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant*. 2021 Feb; 21 (2): 614–625. doi: 10.1111/ajt.16219. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32713098.
 14. Ghinolfi D, Melandro F, Torri F, Martinelli C, Cappello V, Babboni S et al. Extended criteria grafts and emerging therapeutics strategy in liver transplantation. The unstable balance between damage and repair. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Dec; 35 (4): 100639. doi: 10.1016/j.tre.2021.100639. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34303259.
 15. Hartog H, Hann A, Perera MTPR. Primary Nonfunction of the Liver Allograft. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): 117–128. doi: 10.1097/TP.0000000000003682. PMID: 33982912.
 16. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Durrongittigule W, Xia V, Kaldas FM et al. Evaluation of Early Allograft Function Using the Liver Graft Assessment Following Transplantation Risk Score Model. *JAMA Surg*. 2018 May 1; 153 (5): 436–444. doi: 10.1001/jamasurg.2017.5040. Erratum in: *JAMA Surg*. 2018 May 1; 153 (5): 498. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1209. PMID: 29261831; PMCID: PMC6584313.
 17. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, Musto KR, Sharma M, Keaveny AP, Taner CB. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol*. 2016 Jan-Feb; 15 (1): 53–60. doi: 10.5604/16652681.1184212. PMID: 26626641.
 18. Wiemann BA, Beetz O, Weigle CA, Tessmer P, Störzer S, Kleine-Döpke D et al. Early Allograft Dysfunction after liver transplantation-definition, incidence and relevance in a single-centre analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2025 Feb 19; 410 (1): 76. doi: 10.1007/s00423-025-03633-8. PMID: 39969574; PMCID: PMC11839853.
 19. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20 (20): 6159–6169. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6159. PMID: 24876737; PMCID: PMC4033454.
 20. Fasullo M, Ghazaleh S, Sayeh W, Vachhani R, Chkhikvadze T, Gonda T et al. Prognostic Factors for Non-anastomotic Biliary Strictures Following Adult Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023 Jun; 68 (6): 2683–2694. doi: 10.1007/s10620-023-07861-0. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757492.
 21. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Cacedo JC, Holl JL et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 Feb; 253 (2): 259–264. doi: 10.1097/SLA.0b013e318204e658. PMID: 21245668.
 22. Viana P, Castillo-Flores S, Mora MMR, Cabral TDD, Martins PN, Kueht M 2nd, Faria I. Normothermic Machine Perfusion vs. Static Cold Storage in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Artif Organs*. 2025 Jan 30. doi: 10.1111/aor.14960. Online ahead of print. PMID: 39887468.
 23. Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Mahendran B, Pandanaboyana S, Wilson C. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Sep 12; 9 (9): CD014685. doi: 10.1002/14651858.CD014685.pub2. PMID: 37698189; PMCID: PMC10496129.
 24. Grąt M, Morawski M, Zhyloko A, Rykowski P, Krasno-dębski M, Wyporski A et al. Routine End-ischemic Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion in Liver Transplantation From Donors After Brain Death: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2023 Nov 1; 278 (5): 662–668. doi: 10.1097/SLA.0000000000006055. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37497636.
 25. Schlegel A, Kron P, Dutkowski P. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion: Basic Mechanisms and Clinical Application. *Curr Transplant Rep*. 2015; 2 (1): 52–62. doi: 10.1007/s40472-014-0046-1. PMID: 26097802; PMCID: PMC4469295.
 26. Schlegel A, Muller X, Mueller M, Stepanova A, Kron P, de Rougemont O et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation. *EBioMedicine*. 2020 Oct; 60: 103014. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979838; PMCID: PMC7519249.
 27. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010 Feb; 10 (2): 372–381. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x. Epub 2009 Dec 2. PMID: 19958323.
 28. Ghinolfi D, Rreka E, De Tata V, Franzini M, Pezzati D, Fierabracci V et al. Pilot, Open, Randomized, Prospec-

- tive Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transpl.* 2019 Mar; 25 (3): 436–449. doi: 10.1002/lt.25362. PMID: 30362649.
29. Panayotova GG, Lunsford KE, Quillin RC 3rd, Rana A, Agopian VG, Lee-Riddle GS et al. Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: A randomized, open-label, clinical trial. *Hepatology.* 2024 May 1; 79 (5): 1033–1047. doi: 10.1097/HEP.0000000000000715. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38090880; PMCID: PMC11019979.
 30. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation – A Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15; 384 (15): 1391–1401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626248.
 31. Koch DT, Tamai M, Schirren M, Drefs M, Jacobi S, Lange CM et al. Mono-HOPE Versus Dual-HOPE in Liver Transplantation: A Propensity Score-Matched Evaluation of Early Graft Outcome. *Transpl Int.* 2025 Feb 5; 38: 13891. doi: 10.3389/ti.2025.13891. PMID: 39974599; PMCID: PMC11835512.
 32. De Vries Y, Brüggewirth IMA, Karangwa SA, von Meijenfeldt FA, van Leeuwen OB, Burlage LC et al. Dual Versus Single Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Porcine Livers: Impact on Hepatobiliary and Endothelial Cell Injury. *Transplant Direct.* 2021 Aug 5; 7 (9): e741. doi: 10.1097/TXD.0000000000001184. PMID: 34386578; PMCID: PMC8354629.
 33. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera MTPR, Boteon YL, Attard J et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 2020 Jun 16; 11 (1): 2939. doi: 10.1038/s41467-020-16251-3. PMID: 32546694; PMCID: PMC7298000.
 34. Chapman WC, Barbas AS, D'Alessandro AM, Viana R, Kubal CA, Abt P et al. Normothermic Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation in the United States: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2023 Nov 1; 278 (5): e912–e921. doi: 10.1097/SLA.0000000000005934. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37389552.
 35. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggewirth IMA et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 2022 Jun; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35286759; PMCID: PMC9325426.
 36. Patrono D, De Carlis R, Gambella A, Farnesi F, Podestà A, Lauterio A et al. Viability assessment and transplantation of fatty liver grafts using end-ischemic normothermic machine perfusion. *Liver Transpl.* 2023 May 1; 29 (5): 508–520. doi: 10.1002/lt.26574. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36117430; PMCID: PMC10106107.
 37. Caballero-Marcos A, Rodríguez-Bachiller L, Baroja-Mazo A, Morales Á, Fernández-Cáceres P, Fernández-Martínez M et al. Dynamics of Ischemia/Reperfusion Injury Markers During Normothermic Liver Machine Perfusion. *Transplant Direct.* 2024 Nov 14; 10 (12): e1728. doi: 10.1097/TXD.0000000000001728. PMID: 39553741; PMCID: PMC11567704.
 38. Ceresa CDL, Nasralla D, Pollok JM, Friend PJ. Machine perfusion of the liver: applications in transplantation and beyond. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar; 19 (3): 199–209. doi: 10.1038/s41575-021-00557-8. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34997204.
 39. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018 May; 557 (7703): 50–56. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29670285.
 40. Jeddou H, Tzedakis S, Chaouch MA, Sulpice L, Samson M, Boudjema K. Viability Assessment During Normothermic Machine Liver Perfusion: A Literature Review. *Liver Int.* 2025 Feb; 45 (2): e16244. doi: 10.1111/liv.16244. PMID: 39821671; PMCID: PMC11740183.
 41. Orman ES, Mayorga ME, Wheeler SB, Townsley RM, Toro-Diaz HH, Hayashi PH, Barritt AS 4th. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. *Liver Transpl.* 2015 Aug; 21 (8): 1040–1050. doi: 10.1002/lt.24160. PMID: 25939487; PMCID: PMC4566853.
 42. Hoyer DP, Paul A, Luer S, Reis H, Efferz P, Minor T. End-ischemic reconditioning of liver allografts: Controlling the rewarming. *Liver Transpl.* 2016 Sep; 22 (9): 1223–1230. doi: 10.1002/lt.24515. PMID: 27398813.
 43. von Horn C, Baba HA, Hannaert P, Hauet T, Leuvenink H, Paul A et al. Controlled oxygenated rewarming up to normothermia for pretransplant reconditioning of liver grafts. *Clin Transplant.* 2017 Nov; 31 (11). doi: 10.1111/ctr.13101. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28871615.
 44. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Luer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant.* 2013 Jun; 13 (6): 1450–1460. doi: 10.1111/ajt.12235. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23617781.
 45. Minor T, von Horn C, Zlatev H, Saner F, Grawe M, Luer B et al. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2022 Dec; 15 (12): 2918–2927. doi: 10.1111/cts.13409. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251938; PMCID: PMC9747115.
 46. Hoyer DP, Paul A, Minor T. Prediction of Hepatocellular Preservation Injury Immediately Before Human Liver Transplantation by Controlled Oxygenated Rewarming. *Transplant Direct.* 2016 Dec 12; 3 (1): e122. doi: 10.1097/TXD.0000000000000636. PMID: 28349122; PMCID: PMC5361565.
 47. Jeddou H, Tzedakis S, Boudjema K. Biliary tract viability assessment and sequential hypothermic-normothermic perfusion in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024 Jun 1; 13 (3): 505–508. doi: 10.21037/hbsn-24-144. Epub 2024 May 23. PMID: 38911200; PMCID: PMC11190507.

48. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl.* 2018 Dec; 24 (12): 1699–1715. doi: 10.1002/lt.25315. PMID: 30058119; PMCID: PMC6588092.
49. De Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019 Apr; 19 (4): 1202–1211. doi: 10.1111/ajt.15228. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30588774; PMCID: PMC6590255.
50. Goumard C, Savier E, Danion J, Pelissie J, Legallais C, Scatton O. Cold-to-warm machine perfusion of the liver: a novel circuit for an uninterrupted combined perfusion protocol. *HPB (Oxford).* 2020 Jun; 22 (6): 927–933. doi: 10.1016/j.hpb.2020.04.001. Epub 2020 May 12. PMID: 32409166.
51. Patrono D, De Stefano N, Rigo F, Cussa D, Romagnoli R. Some like it hot. Utility and mechanisms of ex-situ normothermic machine perfusion of the liver. *EJT.* 2023; 1: 92–112. <https://doi.org/10.57603/EJT-012>.
52. De Vries Y, Berendsen TA, Fujiyoshi M, van den Berg AP, Blokzijl H, de Boer MT et al. Transplantation of high-risk donor livers after resuscitation and viability assessment using a combined protocol of oxygenated hypothermic, rewarming and normothermic machine perfusion: study protocol for a prospective, single-arm study (DHOPE-COR-NMP trial). *BMJ Open.* 2019 Aug 15; 9 (8): e028596. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028596. PMID: 31420387; PMCID: PMC6701560.
53. Patrono D, Catalano G, Rizza G, Lavorato N, Berchialla P, Gambella A et al. Perfusate Analysis During Dual Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts: Correlations With Donor Factors and Early Outcomes. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (9): 1929–1942. doi: 10.1097/TP.0000000000003398. PMID: 32769628.
54. Eden J, Thorne AM, Bodewes SB, Patrono D, Roggio D, Breuer E et al. Assessment of liver graft quality during hypothermic oxygenated perfusion: The first international validation study. *J Hepatol.* 2025 Mar; 82 (3): 523–534. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.030. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39251091; PMCID: PMC11830552.
55. Sousa Da Silva RX, Weber A, Dutkowski P, Clavien PA. Machine perfusion in liver transplantation. *Hepatology.* 2022 Nov; 76 (5): 1531–1549. doi: 10.1002/hep.32546. Epub 2022 May 17. PMID: 35488496.
56. Groen PC, van Leeuwen OB, de Jonge J, Porte RJ. Viability assessment of the liver during ex-situ machine perfusion prior to transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024 Aug 1; 29 (4): 239–247. doi: 10.1097/MOT.0000000000001152. Epub 2024 May 17. PMID: 38764406; PMCID: PMC11224566.
57. Panconesi R, Shanmugarajah K, Satish S, Zhang M, Wehrle C, Jiao C et al. Rethinking Lactate's Role as a Post-Transplant Outcome Predictor During Normothermic Machine Perfusion: Science or Speculation? *Am J Transplant.* 2025 Jan; 25 (1 Suppl 1): S126.
58. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After *Ex Situ* Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg.* 2019 Nov; 270 (5): 906–914. doi: 10.1097/SLA.0000000000003540. PMID: 31633615.
59. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During *Ex Situ* Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation.* 2019 Jul; 103 (7): 1405–1413. doi: 10.1097/TP.0000000000002500. PMID: 30395120; PMCID: PMC6613725.
60. Chen Z, Hong X, Huang S, Wang T, Ma Y, Guo Y et al. Continuous Normothermic Machine Perfusion for Renovation of Extended Criteria Donor Livers Without Recooling in Liver Transplantation: A Pilot Experience. *Front Surg.* 2021 May 24; 8: 638090. doi: 10.3389/fsurg.2021.638090. PMID: 34109206; PMCID: PMC8180843.
61. Chen Z, Wang T, Chen C, Zhao Q, Ma Y, Guo Y et al. Transplantation of Extended Criteria Donor Livers Following Continuous Normothermic Machine Perfusion Without Recooling. *Transplantation.* 2022 Jun 1; 106 (6): 1193–1200. doi: 10.1097/TP.0000000000003945. Epub 2022 Sep 7. PMID: 34495016; PMCID: PMC9128617.
62. Ju W, Chen Z, Zhao Q, Zhang Y, Huang C, Wang L et al. Non-re-cooling implantation of marginal liver graft after machine perfusion: report of a case. *Ann Transl Med.* 2020 Nov; 8 (21): 1465. doi: 10.21037/atm-20-2774. PMID: 33313210; PMCID: PMC7723619.
63. Zhou AL, Akbar AF, Ruck JM, Weeks SR, Wesson R, Ottmann SE et al. Use of *Ex Situ* Machine Perfusion for Liver Transplantation: The National Experience. *Transplantation.* 2024 Dec 26. doi: 10.1097/TP.0000000000005290. Epub ahead of print. PMID: 39724135.
64. Dutkowski P, Guarrera JV, de Jonge J, Martins PN, Porte RJ, Clavien PA. Evolving Trends in Machine Perfusion for Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2019 May; 156 (6): 1542–1547. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.037. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660724.
65. Jakubauskas M, Jakubauskiene L, Leber B, Strupas K, Stiegler P, Schemmer P. Machine Perfusion in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Visc Med.* 2022 Aug; 38 (4): 243–254. doi: 10.1159/000519788. Epub 2021 Nov 8. PMID: 36160822; PMCID: PMC9421699.
66. Henry SD, Nachber E, Tulipan J, Stone J, Bae C, Reznik L et al. Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Sep; 12 (9): 2477–2486. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04086.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22594953.
67. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of «orphan» extended

- criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015 Jan; 15 (1): 161–169. doi: 10.1111/ajt.12958. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25521639.
68. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg*. 2015 Nov; 262 (5): 764–770; discussion 770–771. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473. PMID: 26583664.
 69. Van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg*. 2017 Jun; 104 (7): 907–917. doi: 10.1002/bjs.10515. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394402; PMCID: PMC5484999.
 70. Patrono D, Surra A, Catalano G, Rizza G, Berchialla P, Martini S et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Sci Rep*. 2019 Jun 27; 9 (1): 9337. doi: 10.1038/s41598-019-45843-3. PMID: 31249370; PMCID: PMC6597580.
 71. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol*. 2019 Jan; 70 (1): 50–57. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.005. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30342115.
 72. Ravaioli M, De Pace V, Angeletti A, Comai G, Vasuri F, Baldassarre M et al. Hypothermic Oxygenated New Machine Perfusion System in Liver and Kidney Transplantation of Extended Criteria Donors: First Italian Clinical Trial. *Sci Rep*. 2020 Apr 8; 10 (1): 6063. doi: 10.1038/s41598-020-62979-9. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Sep 1; 10 (1): 14658. doi: 10.1038/s41598-020-70620-y. PMID: 32269237; PMCID: PMC7142134.
 73. Rayar M, Beaurepaire JM, Bajoux E, Hamonic S, Renard T, Locher C et al. Hypothermic Oxygenated Perfusion Improves Extended Criteria Donor Liver Graft Function and Reduces Duration of Hospitalization Without Extra Cost: The PERPHO Study. *Liver Transpl*. 2021 Feb; 27 (3): 349–362. doi: 10.1002/lt.25955. PMID: 33237618.
 74. Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg*. 2021 Nov 1; 274 (5): 705–712. doi: 10.1097/SLA.0000000000005110. PMID: 34334635
 75. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2016 Jun; 16 (6): 1779–1787. doi: 10.1111/ajt.13708. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26752191.
 76. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl*. 2016 Nov; 22 (11): 1501–1508. doi: 10.1002/lt.24499. PMID: 27339754.
 77. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S et al. Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2017 Apr; 17 (4): 1071–1080. doi: 10.1111/ajt.14049. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27639262.
 78. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boateon YL, Barton D et al. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes. *Liver Transpl*. 2024 Jan 1; 30 (1): 30–45. doi: 10.1097/LVT.0000000000000270. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38109282.
 79. Liu Q, Hassan A, Pezzati D, Soliman B, Lomaglio L, Grady P et al. Ex Situ Liver Machine Perfusion: The Impact of Fresh Frozen Plasma. *Liver Transpl*. 2020 Feb; 26 (2): 215–226. doi: 10.1002/lt.25668. PMID: 31642164.
 80. Quintini C, Del Prete L, Simioni A, Del Angel L, Diago Uso T, D'Amico G et al. Transplantation of declined livers after normothermic perfusion. *Surgery*. 2022 Mar; 171 (3): 747–756. doi: 10.1016/j.surg.2021.10.056. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065791.
 81. Markmann JF, Vagefi PA, MacConmara MP. Normothermic Machine Perfusion Increases Donor Liver Use. *JAMA Surg*. 2022 Aug 1; 157 (8): 742–743. doi: 10.1001/jamasurg.2022.1424. PMID: 35507357.
 82. Liu Q, Del Prete L, Ali K, Grady P, Bilancini M, Etterling J et al. Sequential hypothermic and normothermic perfusion preservation and transplantation of expanded criteria donor livers. *Surgery*. 2023 Mar; 173 (3): 846–854. doi: 10.1016/j.surg.2022.07.035. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36302699.
 83. Thorne AM, Wolters JC, Lascaris B, Bodewes SB, Lantinga VA, van Leeuwen OB et al. Bile proteome reveals biliary regeneration during normothermic preservation of human donor livers. *Nat Commun*. 2023 Nov 30; 14 (1): 7880. doi: 10.1038/s41467-023-43368-y. PMID: 38036513; PMCID: PMC10689461.
 84. Magistri P, Zamboni S, Catellani B, Guidetti C, Esposito G, Caracciolo D et al. Sequential Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion of Extended Criteria Donors in Liver Transplantation: A Single-Center Preliminary Experience. *Artif Organs*. 2025 Feb 19. doi: 10.1111/aor.14936. Epub ahead of print. PMID: 39969150.
 85. Eden J, Breuer E, Birrer D, Müller M, Pfister M, Mayr H et al. Screening for mitochondrial function before use-routine liver assessment during hypothermic oxygenated perfusion impacts liver utilization. *EBioMedicine*. 2023 Dec; 98: 104857. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104857. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37918219; PMCID: PMC10641151.

86. Muller X, Schlegel A, Kron P, Eshmuminov D, Würdinger M, Meierhofer D et al. Novel Real-time Prediction of Liver Graft Function During Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Before Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2019 Nov; 270 (5): 783–790. doi: 10.1097/SLA.0000000000003513. PMID: 31592808.
87. Olumba FC, Zhou F, Park Y, Chapman WC; RESTORE Investigators Group. Normothermic Machine Perfusion for Declined Livers: A Strategy to Rescue Marginal Livers for Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2023 Apr 1; 236 (4): 614–625. doi: 10.1097/XCS.0000000000000555. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36728302.
88. Seidita A, Longo R, Di Francesco F, Tropea A, Calamia S, Panarello G et al. The use of normothermic machine perfusion to rescue liver allografts from expanded criteria donors. *Updates Surg.* 2022 Feb; 74 (1): 193–202. doi: 10.1007/s13304-021-01169-2. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34542843.
89. Zhang Z, Ju W, Tang Y, Wang L, Zhu C, Gao N et al. First Preliminary Experience with Preservation of Liver Grafts from Extended-Criteria Donors by Normothermic Machine Perfusion in Asia. *Ann Transplant.* 2020 Apr 21; 25: e921529. doi: 10.12659/AOT.921529. PMID: 32312947; PMCID: PMC7193227.
90. Reiling J, Butler N, Simpson A, Hodgkinson P, Campbell C, Lockwood D et al. Assessment and Transplantation of Orphan Donor Livers: A Back-to-Base Approach to Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl.* 2020 Dec; 26 (12): 1618–1628. doi: 10.1002/lt.25850. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32682340.
91. Cardini B, Oberhuber R, Fodor M, Hautz T, Margreiter C, Resch T et al. Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (9): 1917–1928. doi: 10.1097/TP.0000000000003296. PMID: 32371845.
92. Bral M, Dajani K, Leon Izquierdo D, Bigam D, Kneteman N, Ceresa CDL et al. A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? *Liver Transpl.* 2019 Jun; 25 (6): 848–858. doi: 10.1002/lt.25464. PMID: 30938039.
93. Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE, Butler AJ, Cousios CC, Crick K et al. Transient Cold Storage Prior to Normothermic Liver Perfusion May Facilitate Adoption of a Novel Technology. *Liver Transpl.* 2019 Oct; 25 (10): 1503–1513. doi: 10.1002/lt.25584. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31206217.
94. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant.* 2018 Aug; 18 (8): 2005–2020. doi: 10.1111/ajt.14687. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29419931; PMCID: PMC6099221.
95. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation.* 2017 May; 101 (5): 1084–1098. doi: 10.1097/TP.0000000000001661. PMID: 28437389; PMCID: PMC5642347.

Статья поступила в редакцию 8.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.04.2025



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ ЯНА ГЕННАДЬЕВИЧА МОЙСЮКА

28 марта отметил свой 65-летний юбилей заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Ян Геннадьевич Мойсюк.

Ян Геннадьевич является одним из ведущих в стране специалистов в области трансплантации почки и печени. В 1983 году он окончил с отличием лечебный факультет 1-го Московского медицинского института имени И.М. Сеченова; с 1984 года работал врачом-хирургом, затем младшим научным сотрудником отделения хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

С 1987-го по 2015 год Я.Г. Мойсюк трудился в ФГБУ «ФНЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, где возглавлял отделение трансплантации почки и печени, а с 2008 года – отдел клинической трансплантологии. С 2016 года по настоящее время

работает руководителем хирургического отделения № 3 (трансплантации и хирургии печени) в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В 1987 году Ян Геннадьевич защитил кандидатскую диссертацию, а в 1992 году – докторскую диссертацию на тему «Мультиорганное донорство в клинической трансплантации». Первую самостоятельную операцию по пересадке почки Я.Г. Мойсюк провел в 1984 году. Всего он выполнил более 1500 трансплантаций почки и более 400 трансплантаций печени. Принимал непосредственное участие в организации программ трансплантации почки и печени в регионах РФ, где были осуществлены первые операции и организованы центры трансплантации почки.

Ян Геннадьевич является автором более 500 научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, среди них 20 монографий, книг и руководств, патенты на изобретения, полезные модели и др.; под его руководством защищено более 25 диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. В 2000 году ему присвоено ученое звание «профессор» по специальности «трансплантология и искусственные органы», а также почетные звания «Заслуженный врач Российской Федерации» и «Заслуженный врач Республики Саха (Якутия)». В 1991 году Я.Г. Мойсюку была присуждена Премия ВДНХ СССР (Серебряная медаль), в 2008 году – Премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники за внедрение метода трансплантации печени в клиническую практику. За высокие достижения и весомый вклад в развитие клинической трансплантологии Ян Геннадьевич награжден медалями «Академик В.И. Шумаков», «В.П. Демихов», «В память 850-летия Москвы», «М.Д. Пациора», Института хирургии им. А.В. Вишневского. Является членом Европейского общества трансплантации органов, Всемирного общества трансплантации печени и др. Заслуженные премии и награды свидетельствуют о признании заслуг Яна Геннадьевича в области трансплантологии. Его профессиональная и общественная деятельность – пример истинного служения своему народу и стране.

Редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» и коллектив ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России во главе с главным редактором академиком Сергеем Владимировичем Готье сердечно поздравляют с юбилеем Яна Геннадьевича Мойсюка и желают здоровья, бодрости духа, творческого долголетия и дальнейших успехов в профессиональной деятельности на благо отечественной и мировой науки.

**ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ**

Лицензия на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию.

В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

На базе клинических отделений Центра организовано проведение циклов повышения квалификации продолжительностью 72 и 144 часа по следующим дополнительным профессиональным программам:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

*Гарантийное письмо на обучение специалистов от организаций высылать на электронную почту.
E-mail: voselena35@mail.ru*

Консультации организованы в отделе подготовки научных и медицинских кадров (Щукинская, 1, старый корпус, 3-й этаж, к. ф. н. Мироненко Елена Станиславовна).



ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА НАТАЛЬИ АРКАДЬЕВНЫ ТОМИЛИНОЙ

17 июня 2025 года на 88-м году жизни окончила свой земной путь ведущий нефролог России, заслуженный врач Российской Федерации – профессор Наталья Аркадьевна Томилина.

Наталья Аркадьевна родилась в Серпухове в семье врачей. Окончив в 1961 году с отличием лечебный факультет 2-го Московского медицинского института (РНИМУ им. Н.И. Пирогова), начала трудиться в ГКБ № 52, а с 1969 года, после окончания аспирантуры, продолжила свою профессиональную деятельность в НИИ трансплантологии и искусственных органов. Успешно сочетая клиническую практику с научной работой, в 1969 году Наталья Аркадьевна защитила кандидатскую, а в 1988 году – докторскую диссертацию на тему «Нефропатия отторжения (диагностика, клиника, варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия)». С 1989 года руководила отделением нефрологических проблем трансплантации почки ФГБУ «ФНЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова».

Основным научным направлением деятельности Н.А. Томилиной было изучение проблем отдаленных результатов трансплантации почки и разработка оптимальных режимов поддерживающей иммуносупрессии. С целью повышения результативности трансплантации почки Н.А. Томилина организовала и внедрила в практику специальную систему наблюдения реципиентов трансплантационной почки – сначала в Институте трансплантологии, а затем и в отделениях нефротрансплантологии по всей России.

Занимаясь вопросами острой почечной недостаточности, Наталья Аркадьевна внедрила в практику здравоохранения Москвы методы постоянной низкопоточной заместительной почечной терапии, что существенно повысило эффективность лечения больных с острой почечной недостаточностью и синдромом системного воспалительного ответа.

С 1994 года в течение двух десятилетий Наталья Аркадьевна возглавляла нефрологическую службу Москвы. Уделяя особое внимание вопросам заместительной почечной терапии при хронической почечной недостаточности, инициировала развитие службы гемодиализа и создание в Москве, впервые в России, службы перитонеального диализа, за внедрение которого в 2003 году была удостоена премии Правительства Москвы, а в 2011 году отмечена государственной наградой – почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации».

В 1998 году Наталья Аркадьевна выступила одним из организаторов Российского диализного общества (РДО) и была избрана его председателем. В том же году при ее активном участии был учрежден журнал «Нефрология и диализ». Являясь председателем РДО, она основала Российский регистр больных, получающих заместительную почечную терапию. В 2004 году Наталья Аркадьевна организовала кафедру нефрологии ФПДО МГМСУ, которую возглавляла на протяжении многих лет, передавая свои уникальные знания студентам, ординаторам, аспирантам и молодым специалистам.

Результаты научных исследований Н.А. Томилиной изложены более чем в 300 публикациях, монографиях, Национальном руководстве по нефрологии и интенсивной терапии. Под ее руководством защищено более 20 кандидатских и докторских диссертаций.

Научные труды Натальи Аркадьевны получили широкое признание отечественных и зарубежных коллег. Ее высокий профессионализм, незаурядные организаторские способности и вклад в развитие

отечественной нефрологии заслуженно получили международное признание. В течение многих лет Н.А. Томилина была председателем комитета по России и СНГ комиссии по глобальному развитию нефрологии Международного общества нефрологов, многие годы являлась постоянным экспертом рабочей группы оргкомитетов конгрессов Европейской ассоциации диализа и трансплантации, а в 2012 году была признана одним из пионеров европейской нефрологии.

Сотрудники ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» с главным редактором академиком С.В. Готье разделяют горечь невосполнимой утраты и выражают глубокие соболезнования родным и близким Натальи Аркадьевны.

Светлая память о Наталье Аркадьевне Томилиной навсегда сохранится в сердцах благодарных учеников, коллег и спасенных пациентов.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате Microsoft Word (*.doc, *.docx), шрифт Times New Roman, 12 pt через 1,5 интервала, в электронную редакцию на сайте журнала.

Схема построения статьи

1. Титульная страница

Должна быть представлена на русском и английском языках и соответствовать шаблону:

• Название статьи

Англоязычное название должно быть грамотным с точки зрения английского языка, при этом полностью соответствовать по смыслу русскоязычному названию.

• Авторы статьи

При написании авторов статьи инициалы имени и отчества указываются перед фамилией. Ф. И. О. на английском языке необходимо писать так, как при регистрации для получения ORCID, или Open Researcher and Contributor ID (с англ. – «Открытый идентификатор исследователя и участника») – незапатентованного буквенно-цифрового кода, который однозначно идентифицирует научных авторов, или как в ранее опубликованных статьях в зарубежных журналах.

• Название учреждения

- Полное официальное название учреждения, город, страна. Наиболее полный список названий учреждений на русском и английском языках можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести их названия с Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре после фамилии и перед названием учреждения.

• Для корреспонденции

Полностью указать фамилию, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, адрес (с почтовым индексом), телефон, факс, e-mail.

Пример титульной страницы

Изменения показателей эластичности стенки общей сонной артерии у реципиентов солидных органов

А.О. Шевченко¹⁻³, И.Ю. Тюняева¹, М.М. Лысенко¹, Н.Н. Колоскова¹, Д.А. Сайдулаев¹, С.И. Зубенко¹, Е.А. Вакурова², С.О. Шарапченко¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции:

Шарапченко Софья Олеговна

Адрес:

Телефон:

E-mail:

Changes in common carotid artery elasticity in solid organ recipients

A.O. Shevchenko¹⁻³, I.Yu. Tyunyaeva¹, M.M. Lysenko¹, N.N. Koloskova¹, D.A. Saydulaev¹, S.I. Zubenko¹, E.A. Vakurova², S.O. Sharapchenko¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author:

Sofya Sharapchenko

Address:

Phone:

E-mail:

2. Реферат

К каждой статье должен быть приложен реферат на русском и английском языках. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Реферат должен полностью соответствовать содержанию работы. Англоязычная версия реферата статьи должна по смыслу и структуре соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка. Для перевода реферата не допускается использова-

ние электронных программ-переводчиков (например, Google Переводчик) без последующей редакции.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры без предварительного раскрытия.

Реферат **оригинальной статьи** должен содержать следующие разделы:

Цель (*Objective*),

Материалы и методы (*Materials and methods*),

Результаты (*Results*),

Заключение (*Conclusion*).

В реферате следует представить наиболее существенные результаты проведенных исследований.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p =$, специфичность соответственно ...% и ...%, $p =$ ».

3. Ключевые слова

В конце реферата должны быть приведены ключевые слова (*keywords*) на русском и английском языках. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings – MeSH. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

4. Текст статьи

Оригинальная статья должна включать следующие разделы:

- Введение
- Материалы и методы
- Результаты
- Обсуждение
- Заключение
- Список литературы

Обзорная статья должна содержать анализ литературы с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются порядковым номером в квадратных скобках: [1], [2, 5], [14–18] и **в списке литературы представляются по порядку упоминания в тексте независимо от языка ссылки**.

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены или дублированы в единицах СИ.

5. Список литературы / References

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

ИНФОРМАЦИЯ

Список литературы представляется на отдельной странице. Ссылки на источники располагаются в порядке цитирования и приводятся на языке оригинала.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Если русскоязычный журнал имеет также название на английском языке, оно может быть указано в ссылке после транслитерированного названия. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта) и/или PMID (PubMed), его/их необходимо указать в конце ссылки.

В ссылках на русскоязычные статьи, имеющие также название на английском языке, вначале приводится русское, а затем английское название. Если статья не имеет английского названия, ссылка приводится вначале на русском языке, а затем в транслитерированном виде, начиная на той же строке. Транслитерацию рекомендуется выполнять на сайте <http://www.translit.ru> в формате BGN.

В ссылке на неанглоязычные статьи после выходных данных необходимо указать язык публикации и наличие резюме на английском языке, например: [In Russ, English abstract].

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др.» (et al.).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18 (2): 6–26. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015. 8th report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18 (2): 6–26. [In Russ, English abstract] DOI:10.15825/1995-1191-2016-2-6-26.

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*
Трапезникова МФ, Филиппов ПЯ, Перлин ДВ, Кулачков СМ. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45. Trapeznikova MF, Filiptsev PYa, Perlin DV, Kulachkov SM. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. *Urologiya i nefrologiya*. 1994; 3: 42–45.
3. *Статья из англоязычного журнала*
Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1522–1533.
4. *Англоязычная монография*
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
5. *Русскоязычная монография*
Готье СВ, Константинов БА, Цирульников ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА (2008), 246 с. Gautier SV, Konstantinov BA, Tsi-rulnikova OM. Transplantatsiya pecheni. M.: MIA (2008), 246.
6. *Диссертация (автореферат диссертации)*
Орлова ОВ. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сердечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009, 84 с. Orlova OV. Rol' markerov vospaleniya, tromboza, neoangiogeneza i apoptoza v prognozirovanii vaskulopatii serdechnogo transplantata. [Dissertation]. M., 2009, 84.
7. *Ресурс в сети Internet*
Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Требования к таблицам и иллюстрациям

Таблицы должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Иллюстрации и рисунки должны быть представлены в форматах JPEG или TIFF (*.jpg или *.tiff) с разрешением не менее 300 dpi, в объеме, близком к 1 Мб. Рисунок должен содержать все авторские обозначения – стрелки, цифры, указатели и пр. Подписи

к рисункам должны быть представлены в отдельном файле с расширением *.doc. Сначала дается название, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Названия и текст таблиц, иллюстраций и рисунков, а также объяснения к ним должны быть представлены на русском и английском языках.

Конфликт интересов

Конфликт интересов – это условия, при которых у авторов возникают вступающие в конфликт или конкурирующие интересы, способные повлиять на принятие редакторского решения. Конфликты интересов могут быть потенциальными или осознанными, а также реально существующими. На объективность могут повлиять личные, политические, финансовые, научные или религиозные факторы.

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи.

Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.
2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.
3. Авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Статьи направлять в электронную редакцию через сайт журнала
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
<https://journal.transpl.ru/vtio>
E-mail: vestniktranspl@gmail.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Articles should contain original information that has not been previously published and is not considered for publication in other editions. Fee for publication of manuscripts will not be charged.

The manuscript should be presented in Microsoft Word format A4, 1.5 spacing, and Times New Roman font size 12. Submit your article to the online submission system in accordance with the instructions on the journal's website <https://journal.transpl.ru>.

Structure of the article

The Title page should include:

- Initials (first name and patronymic) of the authors of the article should be specified before their respective last names.
- Author names (list the author's initials before listing his or her last name as when registering for ORCID, or Open Researcher and Contributor ID – a non-proprietary alphanumeric code that uniquely identifies scientific authors).
- Full official name of the institution, city and country.
- If authors from different institutions participated in writing of the manuscript, it is necessary to correlate those with the names of the authors by adding a digital index uppercase after last name, and right before the name of the institution.

Information about the authors

For each author fully specify the last and the first name, patronymic and position in the relevant department/institution.

For correspondence

Fully specify the last and the first name, patronymic of the author, who will be holding correspondence, address (including postal code), telephone, fax number, e-mail.

Abstract

Each article must be accompanied by an abstract. The amount of text for the abstract of the original article should be of no more than 300 words, for a literature review, clinical observation – no more than 200 words. The abstract must fully comply with the content of the work. The abstract should not use abbreviations without prior expansion.

Abstract of *the original article* should contain the following sections: **Objective, Materials and methods, Results, Conclusion**. The abstract should present the most important results of the research.

Do not write: «*A comparative analysis of the sensitivity and specificity was conducted ...*»

Should write: «*The sensitivity was ... % and ...%, $p =$, specificity, respectively ...% and ...%, $p =$* ».

Keywords

At the end of the abstract keywords must be given. To select the keywords a thesaurus of U.S. National Library of Medicine should be used – Medical Subject Headings (MeSH) at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Conflict of interest

The author should inform the editor about the factual or potential conflict of interest have included the information about such conflict into the respective section of an article.

If there is no conflict of interest, the author should say so in the form like the following: «Author declares unawareness of the conflict of interest».

This information is supposed to be placed before the article text.

Text of article

Original article should include the following sections:

- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusion
- References

Review article should include an analysis of the literature with the presentation of modern sources (mainly in the last 5 years).

Clinical observation should be well illustrated (to reflect the essence of the problem) and include discussion with the use of literature data.

References in the text are indicated by number in square brackets: [1], [2, 5], [14–18] and **in the references section are presented in order of their appearance in the text**. All values given in the article should be expressed or duplicated in SI units.

References

The author is solely responsible for the accuracy of the data included in the references section of the article. References to unpublished papers or papers in print works are not allowed.

References are presented on a separate page.

The names of journals can be contracted in accordance with an embodiment of reduction adopted by the specific journal.

If the article quoted has DOI (a digital object identifier) or/and PMID (Pub Med identifier) they must be specified after the description of the article. To compile descriptions in References section NLM bibliographic reference citation standard is used – U.S. National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). If the number of authors does not exceed 6, the bibliographic description includes all the authors. If the number of authors is more, only the first six authors should be indicated and then add et al.

Requirements for tables and figures

Tables should be placed into the text; they should have numbered heading and clearly labeled graphs, con-

venient and simple to read. Table's data must comply with the numbers in the text, but should not duplicate the information therein. Table references in the text are required.

Illustrations and drawings should be submitted in electronic format (JPEG or TIFF format with a resolution of at least 300 dpi and no smaller than 6 × 9 cm), in a volume of close to 1 MB. Drawings must include all copyright symbols – arrows, numbers, signs, etc. Figure captions should be submitted in a separate file with the extension *.doc. First, the name is given, then all arithmetic and alphabetical symbols (lettering) are explained.

**Articles should be addressed
to the Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs website:
<https://journal.transpl.ru/vtio>
E-mail: vestniktranspl@gmail.com**

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 18.06.25.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514,

тел.: +7 (915) 730-10-37, +7 (910) 647-49-85

E-mail: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Заказ 24092