

Способ длительного кондиционирования донорского сердца методом аутоперфузии

© М.О. ЖУЛЬКОВ¹, И.С. ЗЫКОВ¹, Д.А. СИРОТА¹, Х.А. АГАЕВА¹, А.К. САБЕТОВ¹,
О.В. ПОВЕЩЕНКО², С.Ш. БОЗОРОВ¹, А.В. ФОМИЧЕВ¹, А.М. ЧЕРНЯВСКИЙ¹

¹НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Российская Федерация

Цель. Изучить параметры гомеостаза и условия стабильной работы аутоперфузируемого комплекса «сердце-легкие» *ex vivo*.

Материалы и методы. Для создания работающего комплекса «сердце-легкие» и изучения параметров гомеостаза *ex vivo* была проведена серия острых экспериментов (n=3). В качестве экспериментальной модели использовали крупное млекопитающее (mini-pig весом 20-30 кг). Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного артериального давления в корне аорты, легочной артерии, центрального венозного давления, температуры левого желудочка сердца, газового состава артериальной крови (в корне аорты) и венозной крови, оттекающей из коронарного синуса.

Результаты. В ходе проведенной серии экспериментов была доказана принципиальная возможность стабильной работы изолированного комплекса «сердце-легкие» *ex vivo*. На протяжении 4 часов аутоперфузии комплекса «сердце-легкие» параметры гемодинамики, газового и биохимического состава крови оставались в пределах референтных значений.

Заключение. Проведенный анализ литературных данных и результаты экспериментов на лабораторных животных позволяют утверждать, что метод аутоперфузии может успешно применяться как способ безопасного и длительного кондиционирования донорского сердца. Данный метод может быть использован для улучшения результатов трансплантации сердца с длительной ишемией донорского органа. Продление дожития функционирующего донорского сердца *ex vivo* позволит значительно расширить географию донорских баз, сократив ишемический период до минимума.

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

Long-Term Conditioning of a Donor Heart by Autoperfusion

© М.О. ZHULKOV¹, I.S. ZYKOV¹, D.A. SIROTA¹, H.A. AGAEVA¹, A.K. SABETOV¹,
O.V. POVESHENKO², S.SH. BOZOROV¹, A.V. FOMICHEV¹, A.M. CHERNYAVSKY¹

¹NMIC named after ak. E.N. Meshalkin, Novosibirsk, Russian Federation

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

The aim of research was to study parameters of homeostasis and conditions for stable operation of the autoperfused heart-lung complex *ex vivo*.

Materials and methods. A series of acute experiments (n=3) was carried out to create a functioning heart-lung complex and study parameters of homeostasis *ex vivo*. A large mammal (mini-pig weighed 20-30 kg) was used as an experimental model. During the experiment, invasive blood pressure in the aortic root, pulmonary artery, central venous pressure, temperature of the left ventricle of the heart, gas composition of arterial blood (in the aortic root) and venous blood flowing from the coronary sinus was monitored.

Results. The series of experiments evidenced the fundamental possibility of an isolated heart-lung complex *ex vivo* stable functioning. During 4-hours autoperfusion of the "heart-lung" complex, the parameters of hemodynamics, gas and biochemical blood composition remained within the reference values.

Conclusion. The analysis of literature data and the results of experiments on laboratory animals allow us to state that the autoperfusion can be successfully used as an option of safe and long-term conditioning of a donor heart. This technique can be used to improve the results of heart transplantation with prolonged ischemia of the donor organ. Extending the survival of a donor heart *ex vivo* functioning will significantly expand the geography of donor bases, reducing the ischemic period to a minimum.

Key words: chronic heart failure; heart transplantation; heart preservation; autoperfusion; donor organ preservation; *ex vivo* organ perfusion

На протяжении последних 15 лет сердечная недостаточность остается основной причиной смерти во всем мире. Этим заболеванием страдают 1–2% всей популяции, а риск развития у людей старше 55 лет составляет 33 и 28%, соответственно, у мужчин и женщин [1,2]. Дефицит донорских органов значительно ограничивает выполнение трансплантации сердца пациентам с терминальной стадией хронической сер-

дечной недостаточности. Вследствие несоответствия между возможностью и потребностью в листах ожидания донорского сердца ежегодно погибают почти 15% пациентов [3]. Однако, около 60% потенциальных аллотрансплантатов считаются неподходящими для пересадки по разным причинам, в том числе из-за невозможности скорейшей доставки органа реципиенту [4]. В США только 30–35% донорских сердец

используются для трансплантации из-за ограничений по хранению с использованием стандартной фармакоологической защиты. Подобная ситуация наблюдается и на территории Российской Федерации, большие расстояния между донорскими базами и трансплантологическими центрами не позволяют полноценно использовать донорский резерв, в связи с ограничением времени транспортировки. Поэтому, разработка безопасного длительного способа сохранения жизнеспособности донорских органов остается актуальной проблемой современной трансплантологии.

Несмотря на то, что фармакоологическая кардиопротекция является стандартом консервации донорских органов, уже через четыре часа функция трансплантата может быть скомпрометирована длительным ишемическим периодом, особенно у доноров старшей возрастной группы [5]. Этот способ консервации органов является наибольшим фактором риска для первичной дисфункции аллотрансплантата и смерти [6, 7]. Увеличение времени холодовой ишемии с 3 до 6 часов удваивает риск смерти через 1 год после трансплантации по сравнению с 50% снижением прогнозируемой смертности через 1 год, в случае если период ишемии составляет менее 1 часа [8]. Эти данные подтвердили и американские ученые, доказав, что сокращение ишемического времени на 1 час увеличивает выживаемость на 2,2 года [9]. По данным J. Kobashigawa et al., ишемия, превышающая 4 часа, значительно увеличивает риск первичной дисфункции трансплантата, которая связана с 8% смертностью через 30 дней и повышенной смертностью через 5 и 15 лет после трансплантации [10]. Для сокращения бесперфузионной ишемии были разработаны специальные устройства. Одним из них является система TransMedics (Массачусетс) (СТМ), которая стала первым коммерчески доступным устройством для транспортировки донорского сердца в нормотермическом перфузионном состоянии. Однако широкое использование СТМ ограничивается высокой стоимостью этой системы. В Великобритании Национальный институт здравоохранения сообщает, что стоимость одноразового перфузионного комплекта СТМ составляет около £ 30 000 [11]. Следует отметить, что эта смета включает только стоимость одноразового комплекта аппарата и не учитывает стоимости дополнительных расходных средств.

Альтернативным способом сокращения времени ишемии донорского сердца может быть поддержание аутоперфузии в составе легочно-сердечного комплекса. Впервые методика выделения работающего препарата сердце-легкие за счет аутоперфузии для физиологических экспериментов была разработана Эрнестом Генри Старлингом в 1920 году [12]. В.П. Демидов использовал эту технику для трансплантации в 1948 году [13], Фрэнсис Робичек и его сотрудники [14] применили эту модель для исследований по сохранению сердца и легких в 1959 году, доказав возможность автономного дожития подобного комплекса более 24

часов. Однако, к 1976 году исследования в этом направлении были приостановлены, в связи с открытием ряда перспективных кардиоплегических растворов, позволяющих безопасно сохранять органы с приемлемым результатом [15].

Со временем, с увеличением опыта и качества выполняемых процедур увеличивалась и нехватка органов, что требовало как расширения критериев забора сердца, так и географии донорских баз. Поэтому разработка простого, экономически выгодного способа длительного кондиционирования донорского сердца является актуальной проблемой современной трансплантологии.

Цель

Изучить параметры гомеостаза и условия стабильной работы аутоперфузируемого комплекса «сердце-легкие» *ex vivo*.

Материалы и методы

В качестве экспериментальной модели для проведения серии острых экспериментов были использованы свиньи породы mini-pig, самки, весом 25-30 кг в возрасте 3-4 месяца. Уход, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). В день эксперимента животному натошак выполняли премедикацию (золетил-100). Доза подбиралась индивидуально, согласно весоростовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. После этого животное транспортировали на операционный стол и закрепляли в положении «на спине» для последующей катетеризации периферической вены, интубации трахеи, установки центрального артериального и венозного катетеров.

Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлюраном и миорелаксации (пипекурония бромид). Во время эксперимента проводили мониторинг: инвазивного артериального давления (иАД) путем катетеризации бедренной артерии, нарушений ритма сердца (электрокардиография), температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости (АСТ). Анализ крови проводили с помощью автоматического гематологического анализатора ХТ-4000i (Sysmex, Германия), согласно рекомендациям производителя. Постановку артериальных и венозных катетеров для мониторинга и инфузии выполняли согласно общепринятым международным руководствам по работе с лабораторными животными [16]. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с помощью наркозно-дыхательного аппарата FabiusPlus (Draeger, ФРГ) с положительным давлением на вдохе (16–20 см вод. ст.) и на выдохе (3–5 мм. вод. ст.) при дыхательном объеме 240 мл с частотой

12–18 дыханий в минуту. Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора типа IntelliVue MP70 (Philips). Динамику данных фиксировали в наркотозной карте экспериментального животного каждые 10 минут.

После выполнения срединной стернотомии, магистральные артерии выделяли от окружающих тканей и брали на держалки. Выделение начинали с мобилизации верхней полой вены (ВПВ), затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС), левую подключичную артерию (ЛПКА), нижнюю полую вену (НПВ). Трахею осторожно отделяли от пищевода используя электрокоагулятор. После введения гепарина (3 мг/кг массы тела) ЛПКА перевязывали и через устье устанавливали катетер для измерения иАД в корне аорты. Затем выполняли перевязку и катетеризацию БЦС канюлей, которую соединяли с эластичным резервуаром, подвешенным на высоту 30-40 см над уровнем сердца. Отточную магистраль из резервуара соединяли с веноз-

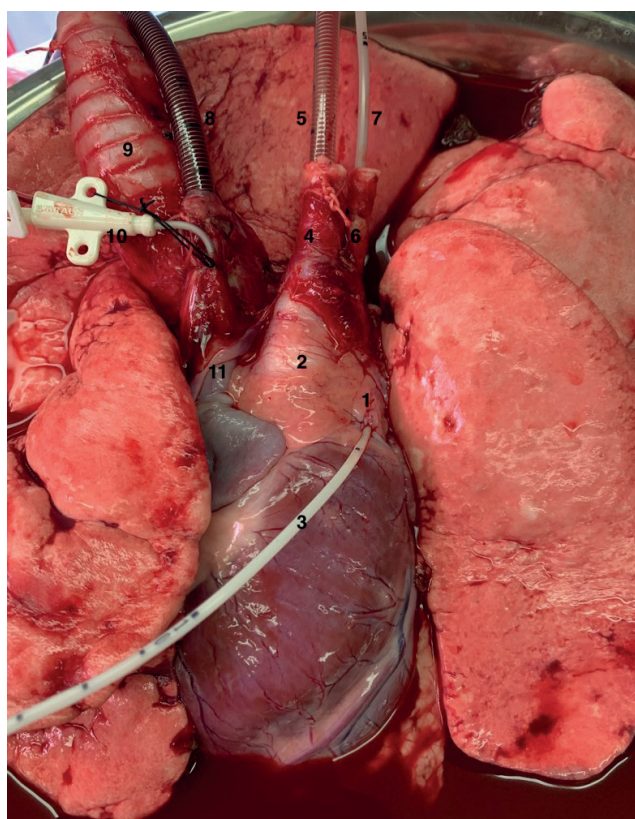


Рис. 1. Общий вид изолированного комплекса «сердце-лёгкие»: 1 - легочная артерия, 2 - корень аорты, 3 - катетер для измерения иАД в легочной артерии, 4 - брахиоцефальный ствол, 5 - канюля для забора крови, 6 - левая подключичная артерия, 7 - катетер для измерения иАД в корне аорты, 8 - канюля для возврата крови из резервуара, 9 - трахея, 10 - катетер для измерения центрального венозного давления, 11 - верхняя полая вена.

Fig. 1. General view of the isolated complex "heart-lungs": 1 - pulmonary artery, 2 - aortic root, 3 - catheter for measuring IAP in the pulmonary artery, 4 - brachiocephalic trunk, 5 - cannula for blood sampling, 6 - left subclavian artery, 7 - catheter for measuring the blood pressure in the aortic root, 8 - cannula for blood return from the reservoir, 9 - trachea, 10 - catheter for measuring central venous pressure, 11 - superior vena cava.

ной канюлей, установленной в ВПВ. Также через ВПВ в полость правого предсердия устанавливали двухходовой венозный катетер для измерения центрального венозного давления (ЦВД) и забора оттекающей из коронарного синуса крови. Пережимали нисходящую грудную аорту и производили эксфузию крови животного в резервуар; после снижения давления в корне аорты до 70-80 мм.рт.ст. НПВ перевязывали и пересекали. Трахею также пересекали и интубировали трубкой с манжетой. Комплекс окончательно отделяли от окружающих тканей и переносили в контейнер с теплым физиологическим раствором (38°C). Сразу после размещения комплекса добивались стабилизации работы сердца изменяя уровень волемической нагрузки эксфузатом. На протяжении всего периода наблюдения проводили непрерывный мониторинг иАД в корне аорты, иАД в легочном стволе, ЦВД, частоту сердечных сокращений, активированное время свертываемости (АСТ), газовый состав артериальной и венозной крови.

Результаты

В серии острых экспериментов были использованы животные весом 25, 26 и 30 кг, при этом время работы комплекса «сердце-легкие» *ex vivo* составило 3, 3.5 и 4 часа. Во всех случаях сердечно-легочные комплексы были успешно изолированы и достигнуты стабильные параметры гемодинамики, сердце продолжало самостоятельно и эффективно работать в течении 3-4 часов (рис. 1). Показатель уровня углекислоты на выдохе ($et\ CO_2$) на протяжении периода наблюдения оставался на уровне 6-8 мм.рт.ст.

Уровень систолического артериального давления в корне аорты поддерживался от 70 до 130 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений составляла 76-104 в минуту и постепенно снижалась к концу третьего часа до 60-70 в минуту по мере снижения объема эксфузата и возможности корректировать уровень волеми (Таб. 1). Ни в одном эксперименте не потребовалась внешняя электрокардиостимуляция для поддержания частоты сердечных сокращений.

По достижении критического значения гематокрита (<20%) наблюдение за комплексами прекращали и выполняли калиевую остановку сердца. При вскрытии камер сердца, просвета коронарных артерий и сосудов малого круга кровообращения не было зафиксировано ни одного случая тромбоза. Работа сердца оставалась стабильной даже во время травматичного этапа эксплантации и размещения *ex vivo*. Изолированные описанным выше методом сердечно-легочные комплексы обладали высокой адаптационной пластичностью и не требовали фармакологической помощи.

Обсуждение

Важным этапом трансплантологического пособия является этап консервации донорского материала. На протяжении многих десятилетий область транс-

Таблица 1. Параметры гемодинамики и гомеостаза в эксперименте №1

Table 1. Parameters of hemodynamics and homeostasis in experiment №1

Параметры / Parameters	baseline	30 мин / 30 min	60 мин / 60 min	90 мин / 90 min	120 мин / 120 min	150 мин / 150 min	180 мин / 180 min
ЧСС, в мин / Heart rate, per min	97	87	95	104	84	76	79
иАД (корень аорты), мм.рт.ст. / IBP (aortic root), torr	110/80	96/70	130/75	115/67	94/64	82/57	74/46
ДЛА среднее, мм.рт.ст. / Mean pulmonary Pressure, torr	15	14	16	14	12	11	9
ЦВД, мм.рт.ст. / Venous pressure, torr	4	5	4	6	5	4	4
Гематокрит, % / Hematocrit, %	32,0	-	28,2	-	26,5	-	23,2
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	104	-	91	-	86	-	74
pH	7,4	-	7,5	-	7,7	-	7,3
Лактат, ммоль/л / Lactat, mmol/l	0,6	-	0,5	-	1,0	-	0,8
Артериальная кровь pO ₂ , мм.рт.ст. / Arterial blood pO ₂ , torr	115,0		121,0		92,8		98,6
Венозная кровь pO ₂ , мм.рт.ст. / Venous blood pO ₂ , torr	38,8		21,3		39,0		28,6
Артериальная кровь pCO ₂ , мм.рт.ст. / Arterial blood pCO ₂ , torr	17,4		8,7		29,7		21,0
Венозная кровь pCO ₂ , мм.рт.ст. / Venous blood pCO ₂ , torr	25,7		15,0		36,8		30,2

плантологии сосредоточена на разработке оптимального и экономически выгодного способа продления жизнеспособности органов *ex vivo*. Успешное развитие фармакологии, хирургических технологий, а также законодательной базы определяли стратегию выбора как метода кондиционирования донорских органов, так и логистику их распределения и использования. Методы сохранения органов сегодня охватывают множество подходов: перфузию *ex vivo* при различных температурах [17–20], методы «экстремальной» заморозки [21,22], фармакологическую индукцию гипометаболического состояния тканей [23,24] и связанные с этим инновационные методики. Данные методы активно используются в различных комбинациях, что позволяет уменьшить отрицательные моменты каждого отдельного способа [25–28]. Однако, высокий уровень медицинских технологий сегодня не должен приводить к вытеснению из памяти исторически сложившихся методов пролонгирования жизнеспособности органов вне тела.

Проблема нехватки донорских органов – сложный вопрос, требующий анализа ситуации в каждой конкретной стране и территории. Каждый из доноров может теоретически обеспечить восемь жизненно важных органов, но в настоящее время используются два-три из них [29]. В США только 0,3% смертей приводят к донорству органов по причине трудностей логистики доставки в трансплантологические центры

[30–33]. Время ишемии органа – главный лимитирующий фактор, нарушающий баланс соответствия численности доноров и реципиентов [34,35].

В ряде работ приводятся данные о том, что примерно 70% донорских сердец в настоящее время не пересаживаются [36,37] по причине невозможности вовремя доставить орган реципиенту [38,39], при этом успешная пересадка всего 10% органов из их числа способна обеспечить органами всех реципиентов, находящихся в листе ожидания [40]. Кроме того, достижения в области сохранения органов могут уменьшить стоимость как самой трансплантации, так и расходы на разрешение посттрансплантационных осложнений.

Изучение динамики качественных параметров работы изолированного сердечно-легочного комплекса – важный этап в понимании условий стабильной и длительной работы. В ходе проведенного исследования была отработана хирургическая техника эксплантации и определены основные принципы поддержания параметров гемодинамики. В ходе выполнения данной работы были определены некоторые осложнения, способные ограничить время дожития изолированного комплекса *ex-vivo*. Так, несмотря на тщательный гомеостаз, наблюдалось постепенное истечение крови из мест ранения паренхимы легких и других участков (особенно области корней легких, нисходящей грудной аорты и бронхиальных артерий) в контейнер, что требовало парциального восполнения объема циркули-

рующей крови. Резервированный объем крови (~350-400 мл), как правило, расходовался в течении первых 2-2,5 часов, затем кровопотерю корректировали гемодилюцией раствором стерофундина, что сопровождалось снижением гематокрита, доставки кислорода миокарду и брадикардией. Поскольку, даже в случае достижения тщательного хирургического гемостаза наблюдается незначительная кровопотеря (в наших экспериментах 3-4 мл в минуту), требуется пересмотреть конструкцию контейнера и способ поддержания температуры комплекса. Лучшим вариантом может стать двухконтурный резервуар, с подогревающими стенками внешнего кожуха и перфорированным дном внутреннего, с возможностью лейкоцитарной фильтрации и реинфузии истекающей крови. Разработка и внедрение в клиническую практику метода длительного кондиционирования аутоперфузируемых донорских сердец позволит решить проблему «воз-

можностей» трансплантологических центров за счет упрощения логистики доставки донорских органов.

Заключение

В результате проведенного исследования была доказана возможность длительной автономной работы изолированного сердечно-лёгочного комплекса. Дальнейшая разработка протокола аутоперфузии комплекса «сердце-легкие», изучение критериев стабильной работы комплекса *ex vivo*, а также разработка аппаратов для транспортировки может значительно сократить нехватку донорских сердец за счет облегчения логистики и расширения географии донорских баз.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. World Health Organization. 2016. doi: 10.1186/s12960-019-0392-2.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Blumke DA, Butler J, Fonarow GC, Trogon JG. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6: 3: 606-619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
3. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transplant International*. 2015; 28: 6: 634-642. doi: 10.1111/tri.12361.
4. Esmailian F, Kobashigawa JA, Naka Y, Mancini D, Soltesz E, Hsich E, Ardehali A. The PROCEED II international heart transplant trial with the organ care system technology (OCS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32: 4: S95-S96.
5. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Vanhaecke J. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. 2010. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
6. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS, Steering Group of the United Kingdom Cardiothoracic Transplant Audit The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. *Transplantation*. 2008; 86: 4: 542-547. doi: 10.1097/TP.0b013e31818149b9.
7. Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, Kostuk WJ. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 1999; 18: 4: 310-319. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00059-x.
8. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, Naka Y. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2010; 90: 4: 444-450. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb.
9. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, Taylor DO. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 annual reports. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009; 28: 10: 989-992. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.005.
10. Schnitzler MA, Hauptman P, Takemoto SK, Burroughs TE, Salvalaglio P, Lentine K, Zavala E. The impact of cold ischemia time on the life-year benefit of heart transplant. *Transplantation*. 2006; 82: 1: 382.
11. Mehta V, Taylor M, Hasan J, Dimarakis I, Barnard J, Callan P, Venkateswaran RV. Establishing a heart transplant programme using donation after circulatory-determined death donors: a United Kingdom based single-centre experience. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2019; 29: 3: 422-429. doi: 10.1093/icvts/ivz121.
12. Carpenter W. Principles of human physiology. Philadelphia. 1858; 490.
13. Cooper DKC. A simple method of resuscitation and short-term preservation of the canine cadaver heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1975; 70: 5: 896-908.
14. Robicsek F. The autoperfusing pressure-stabilized heart-lung preparation: hemodynamic function after 20h of perfusion. *Transplant Proc*. 1988; 20: 991-993.

References

1. World Health Organization. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. World Health Organization. 2016. doi: 10.1186/s12960-019-0392-2.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Blumke DA, Butler J, Fonarow GC, Trogon JG. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013; 6: 3: 606-619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
3. Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transplant International*. 2015; 28: 6: 634-642. doi: 10.1111/tri.12361.
4. Esmailian F, Kobashigawa JA, Naka Y, Mancini D, Soltesz E, Hsich E, Ardehali A. The PROCEED II international heart transplant trial with the organ care system technology (OCS). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32: 4: S95-S96.
5. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Vanhaecke J. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. 2010. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034.
6. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS, Steering Group of the United Kingdom Cardiothoracic Transplant Audit The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. *Transplantation*. 2008; 86: 4: 542-547. doi: 10.1097/TP.0b013e31818149b9.
7. Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, Novick RJ, McKenzie FN, Boyd WD, Kostuk WJ. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 1999; 18: 4: 310-319. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00059-x.
8. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, Naka Y. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2010; 90: 4: 444-450. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb.
9. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, Taylor DO. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 annual reports. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009; 28: 10: 989-992. doi: 10.1016/j.healun.2009.08.005.
10. Schnitzler MA, Hauptman P, Takemoto SK, Burroughs TE, Salvalaglio P, Lentine K, Zavala E. The impact of cold ischemia time on the life-year benefit of heart transplant. *Transplantation*. 2006; 82: 1: 382.
11. Mehta V, Taylor M, Hasan J, Dimarakis I, Barnard J, Callan P, Venkateswaran RV. Establishing a heart transplant programme using donation after circulatory-determined death donors: a United Kingdom based single-centre experience. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2019; 29: 3: 422-429. doi: 10.1093/icvts/ivz121.
12. Carpenter W. Principles of human physiology. Philadelphia. 1858; 490.
13. Cooper DKC. A simple method of resuscitation and short-term preservation of the canine cadaver heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1975; 70: 5: 896-908.
14. Robicsek F. The autoperfusing pressure-stabilized heart-lung preparation: hemodynamic function after 20h of perfusion. *Transplant Proc*. 1988; 20: 991-993.

15. Morimoto T, Golding LR, Stewart RW, Harasaki H, Matsushita S, Shimomitsu T, Nose Y. A simple method for extended heart-lung preservation by autoperfusion. *Transactions-American Society for Artificial Internal Organs*. 1984; 30: 320-324.
16. Cruz JI. Anesthesia in experimental animals. Basic principles. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. 1996; 43: 3: 99-107.
17. Hovatta O. Cryopreservation of testicular tissue in young cancer patients. *Hum Reprod Update*. 2001; 7: 4: 378-383. doi: 10.1093/humupd/7.4.378.
18. Arav A, Friedman O, Natan Y, Gur E, Shani N. Rat Hindlimb Cryopreservation and Transplantation: A Step Toward "Organ Banking". *Am. J. Transplant. Blackwell Publishing Ltd*. 2017; 17: 11: 2820-2828. doi: 10.1111/ajt.14320. Epub 2017 May 18.
19. Wann Z, He B, Duan Y, Shen Y, Zhu L, Zhu X, Zhu Z. Cryopreservation and replantation of amputated rat hind limbs. *Eur. J. Med. Res. Holzapfel Publishers Munich*. 2014; 19: 1. doi: 10.1186/2047-783X-19-28.
20. Fahy GM, Wowk B, Pagotan R, Chang A, Phan J, Thomson B, Phan L. Physical and biological aspects of renal vitrification. *Organogenesis*. 2009; 5: 3: 167-175. doi: 10.4161/org.5.3.9974.
21. Bruinsma BG, Berendsen TA, Izamis ML, Yeh H, Yarmush ML, Uygun K. Supercooling preservation and transplantation of the rat liver. *Nature Publishing Group*. 2015; 10: 3: 484-494. doi: 10.1038/nprot.2015.011.
22. Berendsen TA, Bruinsma BG, Puts CF, Saeidi N, Usta OB, Uygun BE, Uygun K. Supercooling enables long-term transplantation survival following 4 days of liver preservation. *Nat. Med. Nature Publishing Group*. 2014; 20: 7: 790-793. doi: 10.1038/nm.3588.
23. Menze MA, Chakraborty N, Clavenna M, Banerjee M, Liu XH, Toner M, Hand SC. Metabolic preconditioning of cells with AICAR-riboside: Improved cryopreservation and cell-type specific impacts on energetics and proliferation. *Cryobiology*. 2010; 61: 1: 79-88. doi: 10.1016/j.cryobiol.2010.05.004.
24. Storey KB. Regulation of hypometabolism: Insights into epigenetic controls. *Journal of Experimental Biology. Company of Biologists Ltd*. 2015; 218: 1: 150-159. doi: 10.1242/jeb.106369.
25. Limkemann A, Lindell SL, Reichstetter H, Plant V, Parrish D, Ramos C, Mangino MJ. Donor gluconate rescues livers from uncontrolled donation after cardiac death. *Surg. (United States). Mosby Inc*. 2016; 159: 3: 852-861. doi: 10.1016/j.surg.2015.10.022.
26. Parrish D, Ramos C, Mangino MJ. New low-volume resuscitation solutions containing PEG-20k. *J. Trauma Acute Care Surg. Lippincott Williams and Wilkins*. 2015; 79: 1: 22-29. doi: 10.1097/TA.0000000000000682.
27. Leslie DC, Waterhouse A, Berthet JB, Valentin TM, Watters AL, Jain A, Ingber DE. A bioinspired omniphobic surface coating on medical devices prevents thrombosis and biofouling. *Nat. Biotechnol. Nature Publishing Group*. 2014; 32: 11: 1134-1140. doi: 10.1038/nbt.3020.
28. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, Merion RM, Hemmila MR. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. J Trauma*. 2005; 58: 6: 1095-1102. doi: 10.1097/01.ta.0000169949.82778.df.
29. Israni AK, Zaun D, Bolch C, Rosendale JD, Schaffhausen C, Snyder JJ, Kasiske BL. Deceased Organ Donation. *Am. J. Transplant. Blackwell Publishing Ltd*. 2017; 17: 503-542. doi: 10.1111/ajt.14131.
30. Deaths: preliminary data for 2011 - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984457/> (accessed: 08.03.2021).
31. Fahy GM. Cryopreservation of complex systems: The missing link in the regenerative medicine supply chain. *Rejuvenation Research. Rejuvenation Res*. 2006; 9: 2: 279-291. doi: 10.1089/rej.2006.9.279.
32. Naghavi M. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet. Lancet Publishing Group*. 2015; 385: 9963: 117-171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
33. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. *National Center for Health Statistics*. 2019; 68: 13.
34. Khush KK. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Fail. Circ Heart Fail*. 2013; 6: 2: 300-309. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000165.
35. Reddy MS, Varghese J, Venkataraman J, Rela M. Matching donor to recipient in liver transplantation: Relevance in clinical practice. *World Journal of Hepatology*. 2013; 5: 11: 603-611. doi: 10.4254/wjh.v5.i11.603.
36. Slama A, Schillab L, Barta M, Benedek A, Mitterbauer A, Hoetzenecker K, Aigner C. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: A prospective randomized clinical trial. *J. Hear. Lung Transplant. Elsevier USA*. 2017; 36: 7: 744-753. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.011.
37. Wigfield CH, Cypel M, Yeung J, Waddell T, Alex C, Johnson C, Love R. B. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant*. 2012;12: 10: 2838-2844. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x.
15. Morimoto T, Golding LR, Stewart RW, Harasaki H, Matsushita S, Shimomitsu T, Nose Y. A simple method for extended heart-lung preservation by autoperfusion. *Transactions-American Society for Artificial Internal Organs*. 1984; 30: 320-324.
16. Cruz JI. Anesthesia in experimental animals. Basic principles. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. 1996; 43: 3: 99-107.
17. Hovatta O. Cryopreservation of testicular tissue in young cancer patients. *Hum Reprod Update*. 2001; 7: 4: 378-383. doi: 10.1093/humupd/7.4.378.
18. Arav A, Friedman O, Natan Y, Gur E, Shani N. Rat Hindlimb Cryopreservation and Transplantation: A Step Toward "Organ Banking". *Am. J. Transplant. Blackwell Publishing Ltd*. 2017; 17: 11: 2820-2828. doi: 10.1111/ajt.14320. Epub 2017 May 18.
19. Wann Z, He B, Duan Y, Shen Y, Zhu L, Zhu X, Zhu Z. Cryopreservation and replantation of amputated rat hind limbs. *Eur. J. Med. Res. Holzapfel Publishers Munich*. 2014; 19: 1. doi: 10.1186/2047-783X-19-28.
20. Fahy GM, Wowk B, Pagotan R, Chang A, Phan J, Thomson B, Phan L. Physical and biological aspects of renal vitrification. *Organogenesis*. 2009; 5: 3: 167-175. doi: 10.4161/org.5.3.9974.
21. Bruinsma BG, Berendsen TA, Izamis ML, Yeh H, Yarmush ML, Uygun K. Supercooling preservation and transplantation of the rat liver. *Nature Publishing Group*. 2015; 10: 3: 484-494. doi: 10.1038/nprot.2015.011.
22. Berendsen TA, Bruinsma BG, Puts CF, Saeidi N, Usta OB, Uygun BE, Uygun K. Supercooling enables long-term transplantation survival following 4 days of liver preservation. *Nat. Med. Nature Publishing Group*. 2014; 20: 7: 790-793. doi: 10.1038/nm.3588.
23. Menze MA, Chakraborty N, Clavenna M, Banerjee M, Liu XH, Toner M, Hand SC. Metabolic preconditioning of cells with AICAR-riboside: Improved cryopreservation and cell-type specific impacts on energetics and proliferation. *Cryobiology*. 2010; 61: 1: 79-88. doi: 10.1016/j.cryobiol.2010.05.004.
24. Storey KB. Regulation of hypometabolism: Insights into epigenetic controls. *Journal of Experimental Biology. Company of Biologists Ltd*. 2015; 218: 1: 150-159. doi: 10.1242/jeb.106369.
25. Limkemann A, Lindell SL, Reichstetter H, Plant V, Parrish D, Ramos C, Mangino MJ. Donor gluconate rescues livers from uncontrolled donation after cardiac death. *Surg. (United States). Mosby Inc*. 2016; 159: 3: 852-861. doi: 10.1016/j.surg.2015.10.022.
26. Parrish D, Ramos C, Mangino MJ. New low-volume resuscitation solutions containing PEG-20k. *J. Trauma Acute Care Surg. Lippincott Williams and Wilkins*. 2015; 79: 1: 22-29. doi: 10.1097/TA.0000000000000682.
27. Leslie DC, Waterhouse A, Berthet JB, Valentin TM, Watters AL, Jain A, Ingber DE. A bioinspired omniphobic surface coating on medical devices prevents thrombosis and biofouling. *Nat. Biotechnol. Nature Publishing Group*. 2014; 32: 11: 1134-1140. doi: 10.1038/nbt.3020.
28. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, Merion RM, Hemmila MR. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. J Trauma*. 2005; 58: 6: 1095-1102. doi: 10.1097/01.ta.0000169949.82778.df.
29. Israni AK, Zaun D, Bolch C, Rosendale JD, Schaffhausen C, Snyder JJ, Kasiske BL. Deceased Organ Donation. *Am. J. Transplant. Blackwell Publishing Ltd*. 2017; 17: 503-542. doi: 10.1111/ajt.14131.
30. Deaths: preliminary data for 2011 - PubMed [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24984457/> (accessed: 08.03.2021).
31. Fahy GM. Cryopreservation of complex systems: The missing link in the regenerative medicine supply chain. *Rejuvenation Research. Rejuvenation Res*. 2006; 9: 2: 279-291. doi: 10.1089/rej.2006.9.279.
32. Naghavi M. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet. Lancet Publishing Group*. 2015; 385: 9963: 117-171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
33. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. *National Center for Health Statistics*. 2019; 68: 13.
34. Khush KK. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Fail. Circ Heart Fail*. 2013; 6: 2: 300-309. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000165.
35. Reddy MS, Varghese J, Venkataraman J, Rela M. Matching donor to recipient in liver transplantation: Relevance in clinical practice. *World Journal of Hepatology*. 2013; 5: 11: 603-611. doi: 10.4254/wjh.v5.i11.603.
36. Slama A, Schillab L, Barta M, Benedek A, Mitterbauer A, Hoetzenecker K, Aigner C. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: A prospective randomized clinical trial. *J. Hear. Lung Transplant. Elsevier USA*. 2017; 36: 7: 744-753. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.011.
37. Wigfield CH, Cypel M, Yeung J, Waddell T, Alex C, Johnson C, Love R. B. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant*. 2012;12: 10: 2838-2844. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04175.x.

38. Israni AK. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Deceased organ donation. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1: 167–183. doi: 10.1111/ajt.12585.
39. Shah MR, Starling RC, Schwartz Longacre L, Mehra MR, Working Group Participants. Heart transplantation research in the next decade—a goal to achieving evidence-based outcomes: National heart, lung, and blood institute working group. *Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA.* 2012; 59: 14: 1263–1269. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.050.
40. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Kasisk BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. *Am. J. Transplant. Blackwell Publishing Ltd.* 2015; 15: 1–34. doi: 10.1111/ajt.13195.

Информация об авторах

1. Жульков Максим Олегович - врач сердечно-сосудистый хирург, м.н.с. научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: medicus-maligna@mail.ru
2. Зыков Илья Сергеевич - врач анестезиолог ФГБУ «НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: i_zykof@meshalkin.ru
3. Сирота Дмитрий Андреевич - к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: d_sirota@meshalkin.ru
4. Агаева Хава Абдуллаевна - врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: agaeva_h@meshalkin.ru
5. Сабетов Азат Керимбекович - врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: sabetov_a@meshalkon.ru
6. Повещенко Ольга Владимировна - д.м.н., заведующая лабораторией, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, e-mail: poveshchnko_o@meshalkon.ru
7. Бозоров Самандар Шукруллоевич - врач ординатор, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: bozorov_s@meshalkin.ru
8. Фомичев Алексей Вячеславович - к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: a_fomichev@meshalkin.ru
9. Чернявский Александр Михайлович - д.м.н., профессор, директор НМИЦ им.ак. Е.Н. Мешалкина, e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru

Information about the Authors

1. Maxim Olegovich Zhulkov - cardiovascular surgeon of the Research Department of Surgery of the aorta, Coronary and Peripheral Arteries of the Institute of Pathology of Blood Circulation, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: medicus-maligna@mail.ru
2. Ilya Sergeevich Zykov - anesthesiologist of the Federal State Budgetary Institution "NMIC named after ak. E. N. Meshalkin" of the Ministry of Health of Russia, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: i_zykof@meshalkin.ru
3. Dmitry Andreevich Sirota - Ph.D., cardiovascular surgeon, Head of the Research Department of Surgery of the aorta, coronary and Peripheral Arteries of the Institute of Pathology of Blood Circulation, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: d_sirota@meshalkin.ru
4. Hava Abdullayevna Agaeva - cardiovascular surgeon of the cardiac surgery department of the aorta and coronary arteries, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: agaeva_h@meshalkin.ru
5. Azat Kerimbekovich Sabetov - cardiovascular surgeon of the cardiac surgery department of the aorta and coronary arteries, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: sabetov_a@meshalkon.ru
6. Olga Vladimirovna Poveshchenko - M.D., Head of the Laboratory, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: poveshchnko_o@meshalkon.ru
7. Samandar Shukrulloevich Bozorov - resident physician, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: bozorov_s@meshalkin.ru
8. Alexey Vyacheslavovich Fomichev - Ph.D., doctor of cardiovascular surgery of the cardiac department of the aorta and coronary arteries, NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: a_fomichev@meshalkin.ru
9. Alexander Mikhailovich Chernyavsky - M.D., Professor, Director of the NMIC named after ak. E. N. Meshalkin, e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru

Цитировать:

Жульков М.О., Зыков И.С., Сирота Д.А., Агаева Х.А., Сабетов А.К., Повещенко О.В., Бозоров С.Ш., Фомичев А.В., Чернявский А.М. Способ длительного кондиционирования донорского сердца методом аутоперфузии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2022; 15: 3: 214-220. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-214-220.

To cite this article:

Zhulkov M.O., Zykov I.S., Sirota D.A., Agaeva H.A., Sabetov A.K., Poveshchenko O.V., Bozorov S.Sh., Fomichev A.V., Chernyavsky A.M. Long-Term Conditioning of a Donor Heart by Autoperfusion. *Journal of experimental and clinical surgery* 2022; 15: 3: 214-220. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-214-220.