

Перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца в эксперименте

П.А. Ермолаев^{✉1}, Т.П. Храмых¹, А.А. Кузнецов², И.Р. Бархатов², В.Н. Цеханович¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

² ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения»,
644046, Россия, Омск, пр-т Маркса, д. 35

✉ Автор, ответственный за переписку: Павел Александрович Ермолаев, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии, урологии Омского государственного медицинского университета, yermol@inbox.ru

Аннотация

Введение. Для расширения пула донорских сердец в качестве одного из направлений предлагается экстракорпоральная перфузия трансплантатов. Немаловажным аспектом, требующим изучения в эксперименте, является определение параметров перфузии, таких как ее продолжительность, а также температура и давление перфузата, что приобретает важность при ее пролонгировании.

Цель. Представить результаты разработки перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца.

Материал и методы. Разработан в эксперименте на половозрелых беспородных крысах-самцах перфузионный модуль для экстракорпоральной защиты донорского сердца. После 12-часовой гипотермической перфузии изолированных сердец при +8°C в перфузионном модуле оксигенированным раствором НТК исследовали их функцию.

Результаты. В группе гипотермической перфузии у всех сердец в ходе реперфузии отмечался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 268,5 (256,2;279,0) уд/мин; давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ) составило 65,5 (65,0;70,7) мм рт.ст., к концу 1-го часа реперфузии – 73,0 (70,5;75,0) мм рт.ст., через 90 минут – 82,0 (80,5;83,5) мм рт.ст., к концу 2-го часа реперфузии – 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст., (p<0,001 по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о кардиопротективном потенциале гипотермической перфузии. У сердец контрольной группы отмечалась синусовая брадикардия с ЧСС 113,5 (90,0;124,7) уд/мин. Сердца в контрольной группе демонстрировали развитие постишемической контрактуры со снижением ДРЛЖ до 27,5 (25,5;30,0) мм рт.ст. к окончанию периода 30-минутной стабилизации сердца, к концу 1-го часа реперфузии ДРЛЖ составляло 22,0 (20,5;23,7) мм рт.ст.; к 90-й минуте реперфузии сократительная функция сердец контрольной группы отсутствовала, что свидетельствует о развитии повреждения миокарда.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что перфузионный модуль обеспечивает поддержание жизнеспособности донорского сердца в течение 12 часов путем гипотермической перфузии через аорту оксигенированным раствором НТК при +8°C с объемной скоростью 0,3 мл/мин при давлении 10 см вод.ст. и уровне pO₂ перфузата 600–700 мм рт.ст., что сопровождается восстановлением синусового ритма с ЧСС 325,0 (322,7;333,2) уд/мин и увеличением ДРЛЖ к концу 2-го часа реперфузии до 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст. (p<0,001) в сравнении со статической консервацией.

Ключевые слова: перфузионный модуль, экстракорпоральная перфузия, донорское сердце, гипотермия

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Соответствие

принципам этики

Исследование с участием экспериментальных животных с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, исследование было одобрено Этическим комитетом Омского государственного медицинского университета, протокол № 4 от 24.11.2023 г.

Для цитирования: Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Кузнецов А.А., Бархатов И.Р., Цеханович В.Н. Перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца в эксперименте. *Трансплантология*. 2026;18(1):10–21. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-10-21>

Perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of a donor heart in experiment

P.A. Ermolaev^{✉1}, T.P. Khramykh¹, A.A. Kuznetsov², I.R. Barkhatov², V.N. Tsekhanovich¹

¹ Omsk State Medical University,
12 Lenin St., Omsk 644099 Russia;

² Omsk State Transport University,
35 Marx Av., Omsk 644046 Russia

✉Corresponding author: Pavel A. Ermolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Omsk State Medical University, yermol@inbox.ru

Abstract

Introduction. Extracorporeal perfusion of transplants is proposed as one of the areas to expand the pool of donor hearts. Important aspects are the establishment of optimal perfusion parameters, which is of particular importance in prolonged perfusion.

Objective. To present the results of the development of a perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of donor hearts.

Material and methods. A perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of donor hearts was developed on mature outbred male rats. After 12-hour hypothermic extracorporeal perfusion of the heart in the perfusion module with +8°C oxygenated HTK solution, its function was studied.

Results. In the hypothermic perfusion group on the module, sinus rhythm was observed with a heart rate of 268.5 (256.2;279.0) beats/min; the left ventricle-developed pressure (LVDP) was 65.5 (65.0;70.7) mm Hg, by the end of the 1st hour, the LVDP was 73.0 (70.5;75.0) mm Hg, after 90 minutes the LVDP was 82.0 (80.5;83.5) mm Hg, by the end of the 2nd hour, the LVDP was 82.5 (80.5;84.0) mm Hg, which indicated the cardioprotective potential of hypothermic perfusion. The hearts of the control group had sinus bradycardia with a heart rate of 113.5 (90.0;124.7) beats per minute. The LVDP was 27.5 (25.5;30.0) mm Hg by the end of the 30-minute cardiac stabilization period; by the end of the 1st hour, LVDP was 22.0 (20.5;23.7) mm Hg; by the 90th minute the contractile function of the hearts was absent, which indicated the development of myocardial damage.

Conclusion. Obtained data indicate that the module can maintain the viability of the donor heart for 12 hours by hypothermic perfusion with +8°C oxygenated HTK solution at flow rate of 0.3 ml/min and pressure of 10 cm H₂O and pO₂ 600-700 mm Hg, which is accompanied by heart rate of 325.0 beats/min and LVDP of 82.5 mm Hg, compared to non-perfusion conservation.

Keywords: perfusion module, extracorporeal perfusion, donor heart, hypothermia

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS The study involving experimental animals was conducted in compliance with the humanity principles set out in the Directive of European Community (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee of Omsk State Medical University, (Protocol No. 4 of 07.02.2021)

For citation: Ermolaev PA, Khramykh TP, Kuznetsov AA, Barkhatov IR, Tsekhanovich VN. Perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of a donor heart in experiment. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):10–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-10-21>

ЧСС – частота сердечных сокращений

ДРЛЖ – давление, развиваемое левым желудочком

Введение

В настоящее время трансплантация донорского сердца продолжает оставаться единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности [1]. Статическая холодовая консервация по-прежнему является основным общепринятым в клинике методом сохранения жизнеспособности донорского сердца. Этот метод

консервации органов сочетает в себе кардиopleгическую остановку сердечной деятельности и гипотермическое хранение трансплантатов в консервирующем растворе, что способствует значительному снижению потребности миокарда в метаболитах и энергетических субстратах [2]. Показано, что длительность холодовой ишемии, превышающая 4–6 часов, и последующая тепловая реперфузия в организме реципиента тесно ассоциированы с высоким риском оттор-

жения трансплантата [3]. Постоянная нехватка донорских сердец оптимального качества остается одним из главных лимитирующих факторов клинической трансплантологии.

В качестве перспективной технологии активно рассматривается применение динамической консервации, а именно управляемой аппаратной перфузии трансплантатов как для расширения донорского пула, так и для повышения использования донорских органов. Эффективность и безопасность такого подхода была продемонстрирована при применении машинной холодной оксигенированной перфузии трансплантатов печени, почек и легких от доноров с расширенными критериями как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [4–6]. Теоретически непрерывная аппаратная перфузия может обеспечить метаболические потребности миокарда и тем самым минимизировать необратимое ишемическое повреждение кардиомиоцитов и предотвратить гибель органа. На сегодняшний день существует только одна коммерчески доступная и крайне дорогостоящая система перфузии сердца для клинического использования – Organ Care System (TransMedics, Inc., США), которая, однако, не является универсальной и пока не получила повсеместного распространения [7]. Кроме того, подход к расширению критериев использования трансплантатов заключается в более активном использовании органов, полученных от доноров после необратимой остановки кровообращения (Donors after Circulatory Death, DCD) [8]. Для таких донорских сердец аппаратная перфузия может предоставлять собой технологическую платформу для сохранения их жизнеспособности, а также динамической оценки их морфофункционального состояния и, потенциально, даже для восстановления обратимо нарушенной сердечной функции («ревитализации» сердца) перед запланированной трансплантацией.

Несмотря на имеющиеся обнадеживающие результаты по эффективности аппаратной перфузии для противоишемической защиты донорских сердец, следует констатировать, что данная технология еще не преодолела стадию эксперимента и не внедрена в клиническую практику [9, 10]. Имеются данные о том, длительная аппаратная перфузия донорских органов может приводить к ряду неблагоприятных последствий, таких как гемолиз при использовании компонентов крови в составе перфузионного раствора, накопление конечных продуктов обмена веществ в перфузате, а также к развитию внутрикле-

точного отека кардиомиоцитов, реализующегося в виде значимой дисфункции трансплантата [11]. Немаловажными аспектами, требующими дальнейшего изучения в эксперименте, являются как установление оптимальных параметров самой перфузии (продолжительность, давление и температура консервирующего раствора), так и разработка физиологичного по составу перфузионного раствора, что приобретает особую важность при пролонгированной экстракорпоральной перфузии и автономной транспортировке контейнера с донорским сердцем на большие расстояния.

Цель данной работы – представить результаты разработки и экспериментальной апробации перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца мелких лабораторных животных в качестве методологической основы для доклинических исследований пролонгированного сохранения трансплантатов.

Материал и методы

Разработка перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца мелких лабораторных животных проводилась в рамках инновационного проекта на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ и кафедре «Теоретическая электротехника» ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения» Федерального агентства железнодорожного транспорта. Экспериментальная апробация перфузионного модуля была выполнена в операционной кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Все стадии исследования проводились с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Этическим комитетом университета, протокол № 4 от 24.11.2023 года.

В рамках исследования был разработан перфузионный модуль для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца мелких лабораторных животных по замкнутому контуру, соответствующему по объему емкости сосудистого русла животного. Для решения опытно-конструкторской задачи компоненты экстра-

корпорального контура для обеспечения перфузии донорского сердца подбирались и моделировались в цельную малогабаритную конструкцию с учетом анатомических и физиологических параметров сердца беспородных крыс согласно принципиальной схеме устройства (рис. 1) по полученному нами ранее патенту на изобретение [12].

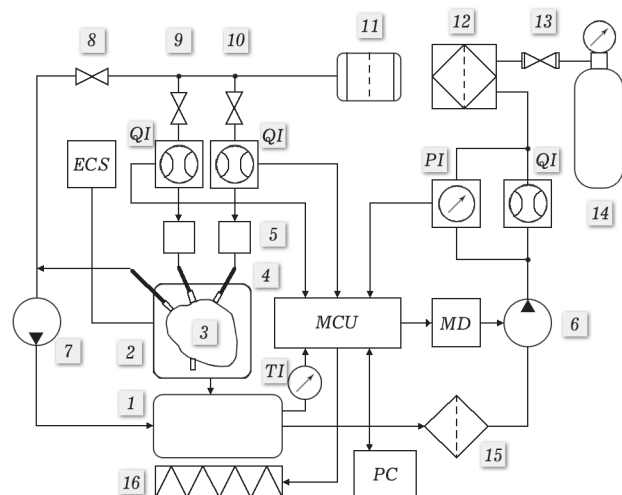


Рис. 1. Функциональная схема перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца, где: 1 – резервуар возврата, 2 – термостатируемая камера, 3 – донорское сердце, 4 – канюля, 5 – перфузионная колонка, 6 и 7 – перистальтические насосы, 8, 9 и 10 – трехходовые краны, 11 – пеноуловитель, 12 – блок газонасыщения, 13 – оксигенатор, 14 – газовый баллон, 15 – фильтр, 16 – индукционный термостат, PI – индикатор измерения давления, TI – индикатор/указатель температуры, QI – датчик потока перфузата, MCU – микроконтроллер

Fig. 1. Schematic representation of perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of the donor heart, where: 1, return reservoir; 2, thermostatic chamber; 3, donor heart; 4, cannula; 5, perfusion column; 6 and 7, peristaltic pumps; 8, 9, and 10, three-way valves; 11, foam trap; 12, gas saturation unit; 13, oxygenator; 14, gas cylinder; 15, filter; 16, induction thermostat; PI, pressure indicator; TI, temperature indicator, QI, quantity indicator, MCU, microcontroller unit

Эксплантированное донорское сердце (3) помещали в стерильную термостатируемую камеру (2), соединяли аорту с перфузионной колонкой (5) с помощью канюли (4). Перфузионную колонку с помощью магистралей последовательно соединяли с перистальтическими насосами (6) и (7), обеспечивающими циркуляцию перфузионного раствора. В контур циркуляции вводили датчики давления (PI), температуры (TI) и расхода (QI) перфузата, сигналы с которых передавались на вход микроконтроллера (MCU). В качестве микроконтроллера использовались лабораторные станции типа NI Elvis II+ (National Instruments,

США) или компактные модули NI mioDAQ USB (National Instruments, США), подключаемые к персональному компьютеру. В качестве управляющего программного обеспечения использовались виртуальные приборы, разработанные в среде LabView (National Instruments, США). В программном режиме осуществлялось управление подающим перистальтическим насосом (6) (драйвер двигателя MD), при помощи которого поддерживалось необходимое давление и расход консервирующего раствора. Далее при помощи отводящего перистальтического насоса (7) экстракорпоральный контур замыкали путем его соединения с резервуаром возврата (1) и термостатируемой камерой (2) с использованием трехходовых кранов (8), (9) и (10). Поддержание температуры изолированного сердца и перфузионного раствора в диапазоне, заданном условиями эксперимента, обеспечивали путем помещения магистралей в термоизоляционной «рубашке» индукционного термостата (16) блока контроля температуры. Перфузионный раствор насыщали карбогеном, для чего соединяли перфузионную колонку с газовым баллоном (14), пеноуловителем (11) и оксигенатором (13) блока газонасыщения (12). Контроль ритмической функции сердца, купирование брадикардии и фибрилляции желудочков проводились электрокардиостимулятором ECS (Boston Scientific, США) с функцией дефибриляции, соединенного с миокардом желудочков с помощью игольчатых электродов.

В конструкции перфузионного модуля (рис. 2, табл. 1) была предусмотрена возможность регулировки основных параметров экстракорпоральной перфузии донорского сердца мелких лабораторных животных в диапазонах, соответствующих физиологическим.



Рис. 2. Внешний вид перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца

Fig. 2. External appearance of the perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of the donor heart

Таблица 1. Основные параметры перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца

Table 1. Main parameters of the perfusion module for extracorporeal anti-ischemic protection of the donor heart

Параметр модуля	Значение
Функционирование	Автономное, до 24 часов
Контур	Замкнутый
Насос	Перистальтический
Давление перфузии	Регулировка в диапазоне от 0 до 80 мм рт.ст.
Объемная скорость перфузии	Регулировка в диапазоне от 0 до 20 мл/мин
Управление параметрами перфузии	Автоматическая регулировка в заданном диапазоне
Емкость резервуара возврата	200 мл
Термостатирование	Циркуляционный термостат, диапазон температуры от +4 до +40°C
Электропитание	Автономное, постоянный ток 12 В
Габариты*	220×250×310 мм
Вес	1,8 кг
Транспортировка	В изолирующем термоконтейнере

* В состав опытного образца перфузионного модуля дополнительно входят газовый баллон 2 л и персональный компьютер, типа ноутбук (в табл. 1 не приведены)

В ходе технических испытаний сконструированного перфузионного модуля его компоненты продемонстрировали стабильное функционирование в течение 12 часов наблюдения при температуре воздуха в операционной от 15 до 25°C, нарушений работы отдельных компонентов модуля и дефектов конструкции в ходе испытаний выявлено не было. Фактические параметры перфузии (давление и объемная скорость перфузии, температура раствора, уровень оксигенации) оставались стабильными, без значимых изменений в заданном диапазоне, за критерий функциональности модуля принимали способность обеспечивать жизнеспособность донорского сердца в ходе динамической консервации.

Протокол эксперимента. Расчет необходимого размера выборки для двусторонней альтернативной гипотезы проводился, исходя из мощности 80%, частоты ошибок I рода 5% и допущения о том, что стандартизованный размер эффекта (d Козна) равен 0,9. Оценка необходимого размера выборки: n=12.

В связи с этим исследование эффективности разработанного перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца проводилось в эксперименте на 24 половозрелых беспородных крысах-самцах

массой 250–300 г. С учетом известной высокой чувствительности миокарда к аноксии и сложности реализации технических решений, связанных с обеспечением непрерывной нормотермической перфузии изолированного сердца, было принято решение провести апробацию работы модуля по методике пролонгированной гипотермической перфузии миокарда.

Животным экспериментальной группы (n=12) под эфирным наркозом на фоне проведения искусственной вентиляции легких и мониторинга гемодинамики моделировали смерть мозга по разработанному нами способу [13]. Через 1 час после констатации смерти мозга проводили билатеральную торакотомию, пересекали магистральные сосуды, эксплантировали донорское сердце и отмывали его в охлажденном до +8°C консервирующем растворе НТК (Custodiol®, Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия) до достижения кардиоплегии.

После канюляции аорты эксплантированные сердца помещали в термостатируемую камеру перфузионного модуля и осуществляли ретроградную перфузию сердец через аорту по Лангендорфу оксигенированным раствором НТК при +8°C в течение 12 часов с объемной скоростью 0,3 мл/мин при давлении 10 см вод. ст. Оксигенация перфузата осуществлялась непрерывно, уровень pO₂ перфузата контролировался ежедневно и поддерживался в целевом диапазоне 600–700 мм рт.ст. По истечении срока гипотермической перфузии изолированные сердца были реперфузированы раствором Кребса–Хензелайта, насыщенным карбогеном в режиме постоянного давления 70 мм рт.ст. при температуре 37°C и pH=7,33–7,36 в течение 2 часов. Состав раствора Кребса–Хензелайта, изготовленного *ex tempore*, был следующим: NaCl – 118 ммоль/л, NaHCO₃ – 25 ммоль/л, KCl – 4,7 ммоль/л, MgSO₄ – 1,2 ммоль/л, KH₂PO₄ – 1,2 ммоль/л, CaCl₂ – 2,5 ммоль/л, глюкоза – 11 ммоль/л.

Контрольную группу (n=12) составили сердца животных, которые были эксплантированы через 1 час после констатации смерти мозга и были подвергнуты статической фармакокоолодовой консервации по стандартной методике в растворе НТК при +4°C в течение 12 часов и последующей нормотермической реперфузии при тех же условиях, что и сердца экспериментальной группы. Для оценки функционального статуса донорского сердца после реперфузии в течение 2 часов определяли частоту сердечных сокраще-

ний (ЧСС) и давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ) сердца.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием программы StatTech v.4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для сравнения двух групп по количественному показателю применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При сравнении трех и более зависимых совокупностей использовали непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Критический уровень значимости при тестировании статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Исходные показатели ЧСС и ДРЛЖ у лабораторных животных обеих групп не отличались и соответствовали данным литературы, ЧСС составила 350 (326;372) уд/мин, ДРЛЖ 90,5 (86,8;92,0) мм рт.ст. [14].

В табл. 2 и на рис. 3 представлены данные анализа динамики ЧСС в ходе 2-часовой реперфузии сердец после гипотермической перфузии с оксигенацией и в контрольной группе. В группе гипотермической перфузии у всех сердец в течение периода 30-минутной стабилизации от начала нормотермической реперфузии визуально отмечалось восстановление равномерного кровенаполнения сердечной мышцы (рис. 4а), а также синусового ритма с ЧСС 268,5 (256,2;279,0) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 1-го часа реперфузии ЧСС составила 321,0 (297,5;330,5) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), через 90 минут от

начала реперфузии – 315,0 (301,2;330,0) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 2-го часа реперфузии – 325,0 (322,7;333,2) уд/мин ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой). Реперфузионных нарушений ритма и проводимости у сердец группы гипотермической перфузии не отмечалось. Полученные данные свидетельствуют о восстановлении ритмической функции, а также об устранении обратимых нарушений функции донорского сердца, обусловленных смертью мозга, процедурой эксплантации и гипотермической перфузией.

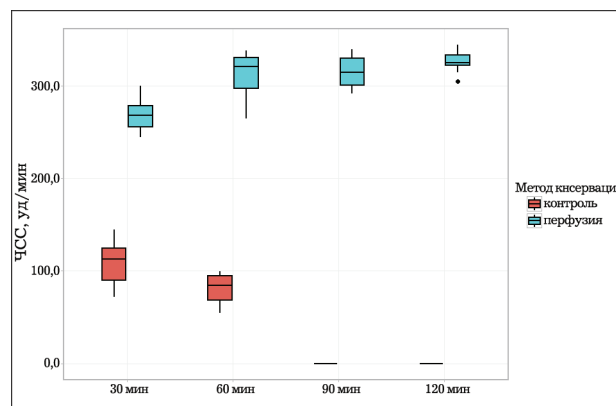


Рис. 3. Анализ динамики частоты сердечных сокращений в зависимости от метода консервации сердца

Fig. 3. Analysis of the heart rate changes over time depending on the method of heart preservation

В контрольной группе (n=12) спустя 30 минут от начала нормотермической реперфузии при визуальной оценке сердца выглядели цианотичными (рис. 4б), а их сокращения – контрактурными.

Таблица 2. Анализ динамики частоты сердечных сокращений в зависимости от метода консервации сердца
Table 2. Table 2. Analysis of the heart rate changes over time depending on the method of heart preservation

Метод консервации	Этапы реперфузии				p
	30 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	60 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	90 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	120 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	
Статическая холододовая консервация, контрольная группа	113,5 (90,0;124,7)	85,0 (69,0;95,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	< 0,001* P _{30 мин–90 мин} = 0,001 P _{30 мин–120 мин} = 0,001 P _{60 мин–90 мин} = 0,023 P _{60 мин–120 мин} = 0,023
Перфузионная гипотермическая консервация, группа гип. перфузии	268,5 (256,2;279,0)	321,0 (297,5;330,5)	315,0 (301,2;330,0)	325,0 (322,7;333,2)	< 0,001* P _{30 мин–60 мин} = 0,016 P _{30 мин–90 мин} = 0,019 P _{30 мин–120 мин} = 0,003
p	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	—

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

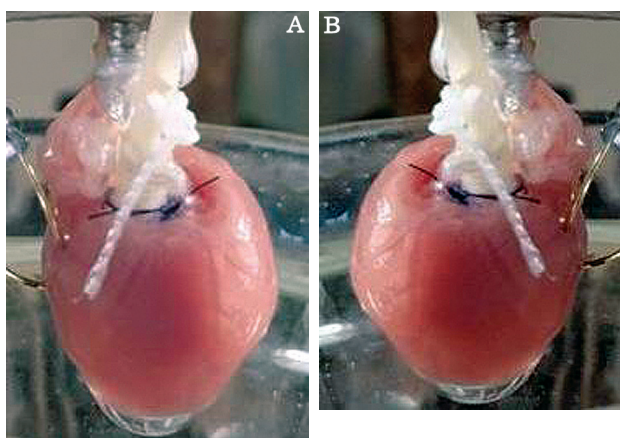


Рис. 4. Внешний вид донорского сердца при реперфузии: А – после гипотермической перфузии; В – в контроле

Fig. 4. External view of the donor heart on reperfusion: A, after hypothermic perfusion; B, control group

В ходе реперфузии у 7 сердец контрольной группы наблюдалась фибрилляция желудочков, из которых у 2 сердец после дефибрилляции был восстановлен синусовый ритм, а у 5 сердец купировать фибрилляцию желудочков не удалось, что свидетельствует о развитии необратимых нарушений функции донорского сердца, обусловленных смертью мозга, процедурой эксплантации и бесперфузионной консервацией сердца. В связи с этим для получения статистически значимых различий было проведено включение в контрольную группу 8 дополнительных животных. В ходе реперфузии у 12 сердец контрольной группы наблюдалась фибрилляция желудочков, из которых у 4 сердец после дефибрилляции был

восстановлен синусовый ритм, а у 8 сердец купировать фибрилляцию желудочков не удалось. В итоге у 12 сердец контрольной группы отмечалась выраженная синусовая брадикардия с ЧСС 113,5 (90,0;124,7) уд/мин.

В табл. 3 и на рис. 5 представлены данные анализа динамики ДРЛЖ в ходе 2-часовой реперфузии сердец после гипотермической перфузии с оксигенацией и в контроле. В группе гипотермической перфузии после 30-минутной стабилизации работы сердца ДРЛЖ составило 65,5 (65,0; 70,7) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 1-го часа реперфузии ДРЛЖ составило 73,0 (70,5;75,0) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), через 90 минут от начала реперфузии ДРЛЖ увеличилось до 82,0 (80,5;83,5) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), к концу 2-го часа реперфузии ДРЛЖ составляло 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст. ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о кардиопротективном потенциале гипотермической перфузии и восстановлении сократительной функции донорского сердца.

При реперфузии сердца контрольной группы демонстрировали развитие постишемической контрактуры со значительным снижением ДРЛЖ до 27,5 (25,5;30,0) мм рт.ст. к окончанию периода 30-минутной стабилизации сердца, к концу 1-го часа реперфузии ДРЛЖ не имело тенденции к восстановлению и составляло 22,0 (20,5;23,7) мм рт.ст., в дальнейшем отмечалось прогрессирующее угнетение, а затем и прекращение сократительной функции сердца и к 90-й минуте реперфузии сократительная функция

Таблица 3. Анализ динамики давления, развиваемого левым желудочком, в зависимости от метода консервации сердца

Table 3. Analysis of the left ventricle-developed pressure dynamics depending on the method of heart preservation

Метод консервации	Этапы реперфузии				p
	30 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	60 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	90 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	120 мин, Me (Q ₁ ;Q ₃)	
Статическая холододовая консервация, контрольная группа	27,5 (25,5;30,0)	22,0 (20,5;23,7)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	< 0,001* p _{30 мин-90 мин} < 0,001 p _{30 мин-120 мин} < 0,001 p _{60 мин-90 мин} = 0,035 p _{60 мин-120 мин} = 0,035
Перфузионная гипотермическая консервация, группа гип. перфузии	65,5 (65,0;70,7)	73,0 (70,5;75,0)	82,0 (80,5;83,5)	82,5 (80,5;84,0)	< 0,001* p _{30 мин-90 мин} = 0,017 p _{30 мин-120 мин} = 0,005 p _{60 мин-90 мин} = 0,036 p _{60 мин-120 мин} = 0,014
p	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	—

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

сердце контрольной группы отсутствовала, что свидетельствует о развитии необратимого повреждения миокарда в ходе статической фармакохолодовой консервации/реперфузии и гибели трансплантата.

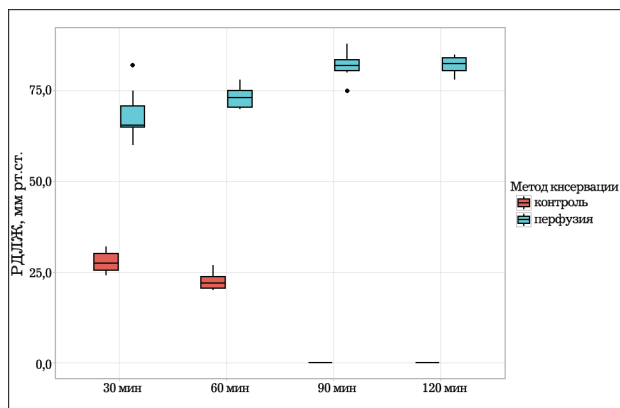


Рис. 5. Динамика давления, развиваемого левым желудочком, в зависимости от метода консервации сердца
Fig. 5. Analysis of the left ventricle-developed pressure dynamics depending on the method of heart preservation

Обсуждение

В настоящее время следует констатировать тот факт, что проблема длительного обеспечения противоишемической защиты донорского сердца далека от окончательного решения. Манифестация ишемического и реперфузионного повреждения сердечного трансплантата, как правило, реализуется путем индукции реперфузионных аритмий, в частности фибрилляции желудочков, развитию микроваскулярной дисфункции и миокардиального стазинга, а самым грозным проявлением такого рода повреждения является первично нефункционирующий трансплантат [15]. Первоначально непродолжительное ишемическое повреждение клеток может быть обратимым, и реоксигенация приводит к восстановлению морфофункционального состояния трансплантата. Однако по мере увеличения сроков ишемии реперфузия уже сопровождается не восстановлением, а дополнительным повреждением клеточных структур трансплантата как за счет феномена no-reflow, так и за счет гиперпродукции свободных радикалов, активации провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и системы комплемента, запуска проапоптотических сигнальных путей [16] и др.

Несмотря на то, что статическая холоддовая консервация при +4°C значительно снижает

метаболические потребности донорского сердца, уже в течение 4 часов гипотермия приводит к распаду до 95% внутриклеточного аденозинтрифосфата, что сопровождается ацидозом, накоплением лактата и последующей активацией внутриклеточных фосфорилаз и протеаз, инициирующих необратимое повреждение клеточных мембран [17].

Гипотермическая оксигенированная перфузия как альтернативный метод сохранения жизнеспособности донорского сердца обеспечивает возобновление аэробного клеточного метаболизма, предотвращает накопление токсичных продуктов метаболизма и способствует очищению микроциркуляторного русла трансплантата от сладжа форменных элементов. Реализация эффекта гипотермической перфузии, как представляется, происходит за счет непрерывной циркуляции в сосудистом русле трансплантата консервирующего раствора с повышенным парциальным давлением кислорода, что, в свою очередь, минимизирует риск развития необратимого ишемического повреждения и гибель органа от реперфузионной травмы [18]. Есть основания полагать, что пульсирующий ток перфузата способен поддерживать баланс эндотелиальных факторов, влияющих на тонус микроциркуляторного русла. Имеются также данные о том, что гипотермическая оксигенированная перфузия эффективно снижает концентрацию провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1b, интерлейкин 2 и TNF-α), а также экспрессию каспазы-3, ингибируя проапоптотические механизмы [19]. Следует отметить, что в настоящее время поиск оптимальных технических и физиологических параметров экстракорпоральной перфузии донорского сердца продолжается, поскольку до конца не определены преимущества и недостатки проведения перфузии сердца при тех или иных условиях.

В проведенном нами исследовании представлены результаты экспериментальной апробации перфузионного модуля для экстракорпоральной противоишемической защиты донорского сердца. В экспериментах, проведенных на 24 донорских сердцах беспородных крыс-самцов, была показана высокая эффективность кондиционирования сердца в сконструированном модуле путем низкотоковой (объемная скорость 0,3 мл/мин) гипотермической оксигенированной перфузии раствором НТК при +8°C в течение 12 часов при давлении 10 см вод.ст. и уровне pO₂ перфузата в диапазоне 600–700 мм рт.ст. в течение 12 часов.

Как было ранее продемонстрировано в отношении донорской печени и почек, именно низкопоточная перфузия в условиях гипотермии оказывает более выраженное защитное действие на сосудистый эндотелий и препятствует развитию клеточного отека [4, 6]. Исследованные после реперфузии параметры функционального состояния донорского сердца, перенесшего гипотермическую перфузию с оксигенацией, находились в пределах физиологических значений. Параметры гипотермической перфузии сердца, такие как температура, давление и объемная скорость перфузии, парциальное давление кислорода в перфузате контролировались и значимых их изменений в ходе эксперимента не наблюдалось.

Имеющиеся в настоящее время данные дают основание полагать, что внедрение в клиническую практику аппаратной перфузии донорских сердец обеспечит увеличение доступности трансплантатов на 15–20% как за счет пролонгирования сроков консервации, так и за счет восстановления жизнеспособности (рекондиционирования) исходно ишемически поврежденных донорских органов, которые ранее считались непригодными к трансплантации [20].

Очевидным является и то, что успехи в разработке перфузионных устройств для динамической консервации органов, в частности сердца, и последующее их внедрение в клиническую практику тесно связаны с организацией консорциума между медицинскими и техническими специалистами с привлечением софинансирования и индустриальных партнеров. Необходимо отметить, что разработки отечественного медицинского оборудования такого рода представляют значительный интерес для клинической трансплантологии с позиций улучшения доступности трансплантологической помощи.

Проведенное нами экспериментальное исследование продемонстрировало техническую возможность и эффективность пролонгированной гипотермической перфузии с оксигенацией донорского сердца в разработанном перфузионном устройстве в ходе эксперимента. В последующем нами будет детально изучено влияние гипотермической перфузии на функционально-метаболические и ультраструктурные изменения донорского сердца. Разработанный перфузионный модуль является многофункциональным устройством, которое может использоваться для доклинической оценки эффективности противоишемической защиты донорского сердца при различных условиях его перфузии. Однако для успешного трансфера технологии аппаратной перфузии донорского сердца необходимо продолжение трансляционных научных исследований.

Вывод

Проведенные технические испытания и полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что предлагаемый перфузионный модуль обеспечивает эффективное поддержание жизнеспособности донорского сердца в течение 12 часов путем гипотермической перфузии через аорту оксигенированным раствором НТК при +8°C с объемной скоростью 0,3 мл/мин при давлении 10 см вод.ст. и уровне pO_2 перфузата 600–700 мм рт.ст., что сопровождается восстановлением синусового ритма с частотой сердечных сокращений 325,0 (322,7;333,2) уд/мин и увеличением давления, развиваемого левым желудочком к концу 2-го часа реперфузии до 82,5 (80,5;84,0) мм рт.ст. ($p < 0,001$) в сравнении со статической фармакохолодовой консервацией.

Список литературы/References

1. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl. 6):S938–S945. PMID: 31183173 <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.59>
2. Kounatidis D, Brozou V, Anagnostopoulos D, Pantos C, Loubopoulos A, Mourouzis I. Donor heart preservation: current knowledge and the new era of machine perfusion. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16693. PMID: 38069017 <https://doi.org/10.3390/ijms242316693>
3. Sicim H, Tam WSV, Tang PC. Primary graft dysfunction in heart transplantation: the challenge to survival. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):313. PMID: 38824545 <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02816-6>
4. Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Аносова Е.Ю., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А., Журавель Н.С. и др. Значение оксигенации при машинной перфузии почки и печени. *Трансплантология.* 2023;15(4):529–540. Novruzbekov MS, Balkarov AG, Anosova EYu, Dmitriev IV, Anisimov YuA, Zhuravel NS, et al. The role of oxygenation in kidney and liver machine perfusion. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023;15(4):529–540. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-529-540>
5. Фабрика А.П., Тычина Е.П., Байрамкулов А.М., Тарабрин Е.А. Роль экстракорпоральной перфузии легких при трансплантации. *Трансплантология.* 2024;16(1):99–115. Fabrika AP, Tychina EP, Bayramkulov AM, Tarabrin EA. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2024;16(1):99–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-99-115>
6. Резник О.Н., Мануковский В.А., Дайнеко В.С. Теоретические основания технологии перфузионного сохранения донорских органов. *Журнал «Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе».* 2022;1(6):60–64. Reznik ON, Manukovskiy VA, Dayneko VS. Theoretical backgrounds of technology of preservation of donor organs. *The Journal of Emergency surgery of I.I. Dzhanelidze.* 2022;1(6):60–64. (In Russ.). https://doi.org/10.54866/27129632_2022_1_60
7. Rojas SV, Avsar M, Ius F, Schibilsky D, Kaufeld T, Benk C, et al. Ex-vivo preservation with the organ care system in high risk heart transplantation. *Life (Basel).* 2022;12:247. PMID: 35207534 <https://doi.org/10.3390/life12020247>
8. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Bryner BS, Casalinova S, Shah A, et al. Transplantation outcomes with donor hearts after circulatory death. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2121–2131. PMID: 37285526 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212438>
9. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, Paskevicius A, Metzsch C, Sjöberg T, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun.* 2020;11(1):2976. PMID: 32532991 <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16782-9>
10. Rojas SV, Ius F, Kaufeld T, Sommer W, Goecke T, Poyanmehr R, et al. Ex vivo heart perfusion for heart transplantation: a single-center update after 5 years. *Thorac Cardiovasc Surgeon.* 2020;68. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705375>
11. Sponga S, Ius F, Ferrara V, Royas S, Guzzi G, Lechiancole A, et al. Normothermic ex-vivo perfusion for donor heart preservation in transplantation of patients bridged with ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(4):S245. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.01.926>
12. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Корпачева О.В. Устройство для перфузионной консервации и рекондиционирования донорского сердца. Патент на изобретение RU 2754592 C1, заявка № 2020130330, 15.09.2020, опубл. 03.09.2021. Бюл. № 25. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/de/ed/f2/5e63aacf7aac41/RU2754592C1.pdf> [Дата обращения 22 декабря 2025 г.]. Ermolaev PA, Khramykh TP, Korpacheva OV. Apparatus for perfusion preservation and reconditioning of a donor heart. RF Patent 2754592 C1, applic. No 2020130330, stated September 15, 2020, published September 3, 2021. Bull. № 25. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/de/ed/f2/5e63aacf7aac41/RU2754592C1.pdf> [Accessed December 22, 2025]. (In Russ.).
13. Ермолаев П.А., Храмых Т.П. Способ моделирования смерти головного мозга в эксперименте. Патент RU 2798902 C1, заявка № 2023106577, 21.03.2023, опубл. 28.06.2023. Бюл. № 19. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4b/79/bd/6610040922b085/RU2798902C1.pdf> [Дата обращения 22 декабря 2025 г.]. Ermolaev PA, Khramykh TP. Method of modeling brain death in an experiment. RF Patent 2798902 C1, applic. No 2023106577, stated March 21, 2023, published June 28, 2023. Bull. № 19. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/4b/79/bd/6610040922b085/RU2798902C1.pdf> [Accessed December 22, 2025]. (In Russ.).
14. Milani-Nejad N, Janssen PM. Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. *Pharmacol Ther.* 2014;141(3):235–249. PMID: 24140081 <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.007>
15. D'Alessandro D, Pretorius VG, Louca JO, Large S, Bowles DE, Silvestry SC, et al. Current approaches to optimize the donor heart for transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2025;44(4):672–680. PMID: 39730081 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.12.001>
16. Ughetto A, Roubille F, Molina A, Battistella P, Gaudard P, Demaria R, et al. Heart graft preservation technics and limits: an update and perspectives. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1248606. PMID: 38028479 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1248606> eCollection 2023.
17. Resch T, Cardini B, Oberhuber R, Weissenbacher A, Dumfarth J, Krapf C, et al. Transplanting marginal organs in the era of modern machine perfusion and advanced organ monitoring. *Front Immunol.* 2020;11:631. PMID: 32477321 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00631> eCollection 2020.
18. Zhang Y, Fu Z, Zhong Z, Wang R, Hu L, Xiong Y, et al. Hypothermic machine perfusion decreases renal cell apoptosis during ischemia/reperfusion injury via the Ezrin/AKT pathway. *Artif Organs.* 2016;40(2):129–135. PMID: 26263023 <https://doi.org/10.1111/aor.12534>
19. Qin G, Jernryd V, Sjöberg T, Steen S, Nilsson J. Machine perfusion for human heart preservation: a systematic review. *Transpl Int.* 2022;35:10258. PMID: 35401041 <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10258> eCollection 2022.
20. Javier MFD, Delmo EMJ, Hetzer R. Evolution of heart transplantation since barnard's first. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):171–182. PMID: 33708490 <https://doi.org/10.21037/cdt-20-289>

Информация об авторах

**Павел Александрович
Ермолаев**

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8733-6102>, yermol@inbox.ru
75% – разработка концепции и дизайна исследования, проведение экспериментов, анализ данных, написание текста статьи

**Татьяна Петровна
Храмых**

доц., д-р мед. наук, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5508-6679>, khramykh@yandex.ru
10% – руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

**Андрей Альбертович
Кузнецов**

проф., д-р техн. наук, заведующий кафедрой “Теоретическая электротехника” ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения», <https://orcid.org/0000-0002-1815-4679>, kuznetsovaa.omgups@gmail.com
5% – руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

**Иван Романович
Бархатов**

аспирант кафедры “Теоретическая электротехника” ФГБОУ ВО «Омский государственный университет путей сообщения», ivan-barhatov@mail.ru
5% – разработка концепции и дизайна исследования, проведение экспериментов, анализ данных, написание текста статьи

**Валерий Николаевич
Цеханович**

проф., д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8300-1348>, cvn50omsk@gmail.com
5% – руководство работой, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи

Information about the authors

Pavel A. Ermolaev	Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Omsk State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-8733-6102 , yermol@inbox.ru 75%, study concept and design, collection and processing of material, data analysis, text writing
Tatyana P. Khramykh	Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Omsk State Medical University, https://orcid.org/0000-0002-5508-6679 , khramykh@yandex.ru 10%, scientific guidance, study concept and design, text editing
Andrey A. Kuznetsov	Dr. Sci. (Tech.), Head of the Theoretical Electrical Engineering Department, Omsk State Transport University, https://orcid.org/0000-0002-1815-4679 , kuznetsovaa.omgups@gmail.com 5%, scientific guidance, study concept and design, text editing
Ivan R. Barkhatov	Post graduate student of the Theoretical Electrical Engineering Department, Omsk State Transport University, ivan-barhatov@mail.ru 5%, study concept and design, collection and processing of material, data analysis, text writing
Valeriy N. Tsekhanovich	Prof., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery, Omsk State Medical University, https://orcid.org/0000-0001-8300-1348 , cvn50omsk@gmail.com 5%, scientific guidance, study concept and design, text editing

*Статья поступила в редакцию 04.07.2025;
одобрена после рецензирования 25.08.2025;
принята к публикации 10.12.2025*

*The article was received on July 4, 2025;
approved after reviewing on August 25, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025*