

Современные способы профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца

М.Ш. Хубутя^{1,2}, Р.Ш. Исламгазин^{✉2}, О.Н. Ржевская^{1,2}, В.М. Магилевец^{2,3}

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

³ ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ,
123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Руслан Шамилович Исламгазин, студент 6-го курса лечебного факультета Российского университета медицины, acrsig@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) является наиболее частым осложнением и причиной смерти пациентов, проживших более года после трансплантации сердца (ТС). Разработка эффективных методов профилактики БКАПС остается одной из актуальных задач трансплантологии. В работе рассмотрены современные и перспективные методы аппаратной перфузии *ex vivo*, которые позволяют проводить профилактику БКАПС и продлевать сроки работы сердечного аллотрансплантата.

Цель. Провести обзор перспективных способов профилактики БКАПС.

Материал и методы. Источники с 2000 по 2024 год, найденные в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU.

Заключение. Профилактика васкулопатии сердечного трансплантата на ранних этапах, а именно во время аппаратной перфузии *ex vivo*, позволяет снизить риск наступления заболевания в послеоперационном периоде. Аппаратная перфузия сердечного трансплантата является не только способом профилактики БКАПС, но, возможно, и ключевым способом продления сроков функционирования трансплантата.

Ключевые слова: болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, аппаратная перфузия, трансплантация сердца, отторжение аллотрансплантата

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Хубутя М.Ш., Исламгазин Р.Ш., Ржевская О.Н., Магилевец В.М. Современные способы профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца. *Трансплантология*. 2026;18(1):135–144. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-135-144>

Current ways to prevent the development of coronary artery disease of the transplanted heart

M.Sh. Khubutiya^{1,2}, R.Sh. Islamgazin^{✉2}, O.N. Rzhetskaya^{1,2}, V.M. Magilevets^{2,3}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia;

³ Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
1 Shchukinskaya St., Moscow 123182 Russia

✉Corresponding author: Ruslan Sh. Islamgazin, 6th year Student of the Faculty of Medicine,
Russian University of Medicine, acrsig@gmail.com

Abstract

Background. Coronary artery disease of the transplanted heart (CADTH) is the most frequent complication and cause of death in patients living more than a year after heart transplantation (HT). The development of effective methods for CADTH prevention remains one of the urgent tasks of transplantology. Up-to-date methods of ex vivo machine perfusion, which allow the CADTH prevention and ensure longer cardiac allograft survival and function.

Objective. To make a review of promising methods for CADTH prevention to prolong the cardiac allograft survival and function.

Material and methods. Sources from 2000 to 2024, retrieved from PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU.

Conclusion. Prevention of cardiac graft vasculopathy at early stages, namely during ex vivo machine perfusion, allows reducing the risk of the disease onset in the postoperative period. Machine perfusion of the cardiac graft is not only a way of CADTH prevention, but possibly the key way of prolongation of the graft functioning.

Keywords: coronary artery disease of the transplanted heart, machine perfusion, heart transplantation, allograft rejection

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Khubutiya MSh, Islamgazin RSh, Rzhetskaya ON, Magilevets VM. Current ways to prevent the development of coronary artery disease of the transplanted heart. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):135–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-135-144>

АНПДК – аппаратная нормотермическая перфузия донорской кровью

БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ГИТ – генно-инженерная терапия

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ЛПН – левая передняя нисходящая

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ТС – трансплантация сердца

ЦМВ – цитомегаловирус

S-NO-HSA – S-Нитрозо-сывороточный альбумин человека (S-nitroso human serum albumin)

Введение

Трансплантация сердца (ТС) является основным способом лечения больных с конечной стадией хронической сердечной недостаточности, с возможностью восстановления трудоспособности и достижения достойных показателей качества жизни. В Российской Федерации на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа ТС. Согласно данным НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, в 2023 году в Российской Федерации выполнено 355 ТС [1]. Наиболее значимым посттрансплантационным фактором, достоверно влияющим на прогноз отдаленной выживаемости реципиента, является болезнь коронарных артерий пересаженного сердца

(БКАПС). Согласно данным С.А. Саховского и соавт. (2019), через 5 лет после ТС БКАПС диагностируется у 30% пациентов, перенесших ТС, через 10 лет – более, чем у 50% пациентов [2].

Разработка эффективных методов лечения и профилактики БКАПС остается одной из актуальных задач трансплантологии [2, 3]. Во-первых, развитие данного заболевания протекает без боли, характерной для ишемического повреждения. БКАПС может проявляться развитием острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью или внезапной смертью. Во-вторых, операция аортокоронарного шунтирования часто неэффективна и связана с высокой степенью риска для жизни пациентов в связи с диффузностью процесса и в большей степени дистальной

локализацией поражения коронарных артерий. В-третьих, профилактика БКАПС позволяет продлевать срок функционирования сердечного трансплантата и сохранять качество жизни пациента.

БКАПС представляет собой патологическое иммуно-опосредованное ремоделирование сосудистой сети, которое ведет к нарушению перфузии миокарда и является основной причиной потери трансплантата в отдаленные сроки [2, 3].

В настоящее время существует несколько направлений профилактики БКАПС – это использование препаратов на этапе аппаратной перфузии [4] с целью раннего начала иммуносупрессивной терапии (применение эверолимуса, сиролимуса, микофенолата мофетила), лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции (применение валганцикловира и иммуноглобулина против цитомегаловируса (ЦМВ) человека), применение блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, ингибиторов рецепторов к ангиотензину (валсартан, лозартан, кандесартан), ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины), антитромботических агентов (плавикс, трапидил), витаминов (А, Е, В₆ и В₁₂), сеансов плазмафереза и фотофереза. Лечение БКАПС комплексное, сложное и дополняется хирургическими методами, такими как перкутанная ангиопластика и стентирование коронарных артерий [2, 3], прямая атеротомия, аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование, трансмиокардиальная реваскуляризация и ретрансплантация сердца [4].

Факторы риска

Факторы риска развития БКАПС делятся на иммунные и неиммунные. К неиммунным факторам риска со стороны донора относят пожилой возраст и заболевание коронарных артерий. Помимо этого, в организме донора развивается системная воспалительная реакция, сопровождающаяся процессами тромбообразования, а также активацией системы комплемента. Комплекс возникающих патологических явлений получил название ишемическо-перфузионное повреждение, которое является основой «окислительного стресса», неизбежно наступающего при взаимодействии продуктов анаэробного метаболизма с насыщенной кислородом кровью реципиента после трансплантации. У реципиента риск развития БКАПС обусловлен артериальной гипертензией, сахарным диабетом и гиперхолестеринемией.

Установлено, что развитие БКАПС находится в прямой зависимости от резистентности к инсулину и имеющегося провоспалительного состояния [5–7]. Многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гиперлипидемия является важной причиной БКАПС и отвечает на терапию статинами [5–7]. Более ранние клинические исследования показали связь между признаками ЦМВ инфекции и развитием БКАПС. Однако в нынешнюю эпоху противовирусной профилактики ЦМВ инфекция оказывает меньшее влияние на БКАПС [5–7]. Принято считать, что БКАПС является в первую очередь иммунологически опосредованным заболеванием. Иммунные факторы, связанные с ответом организма реципиента, имеют наибольшее значение по сравнению с неиммунными факторами риска. Основными иммунными факторами риска, связанными с развитием БКАПС, являются наличие аллоантител и возникновение острого отторжения. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают вывод о том, что предсуществующие или *de novo* синтезированные после трансплантации донор-специфические аллоантитела (особенно те, которые нацелены на антигены HLA класса II) являются важными факторами риска БКАПС. Кроме того, было изучено, что аутоантитела против собственных антигенов, таких как виментин и миозин, являются независимыми факторами риска развития БКАПС, даже несмотря на то, что миозин не экспрессируется в клетках, выстилающих сосудистую стенку. Острое отторжение, возникающее в первые 6–12 месяцев после трансплантации, с повторяющимися эпизодами является независимым фактором риска прогрессирования БКАПС и имеет кумулятивный эффект. Также есть мнения о том, что существует сложное взаимодействие между иммунологическими и неиммунологическими факторами риска, в конечном итоге приводящими к повреждению эндотелия и развитию заболевания [7–9].

Современные методы профилактики Применение ангиопептина

Ангиопептин представляет собой циклический октапептид длительного действия, фармакологическое действие которого напоминает действие соматостатина, но с различным сродством к пяти известным рецепторам соматостатина. Не имеет серьезных побочных эффектов [10]. Ангиопептин является мощным ингибитором миоинтимальной миграции и пролиферации, что было показано в

экспериментах на животных моделях при операциях ангиопластики и трансплантации органов. В эксперименте ангиопептин ингибирует артериосклероз при трансплантации сердечных, почечных и сосудистых аллотрансплантатов. Положительный эффект реализуется путем подавления продукции инсулиноподобного фактора роста (ИФР-I) и других факторов роста, которые возникают в сосудистой стенке после иммунного или механического повреждения. Ангиопептин также восстанавливает эндотелий-зависимый сосудорасширяющий ответ на ацетилхолин. С клинической точки зрения ангиопептин безопасен у пациентов с трансплантацией сердца и демонстрирует перспективность в ингибировании артериосклероза коронарных артерий после трансплантации [5]. Кроме того, в крупных клинических исследованиях ангиопептин (вводимый в виде непрерывной инфузии в течение 5 дней) профилактировал серьезные клинические события, такие как инфаркт миокарда через 6 и 12 месяцев после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [10].

Раствор Celsior®

В исследовании M. Garlicki et al. [9] проводилось сравнение растворов Custodiol® (Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия), Viaspan® (BRISTOL MYERS SQUIBB, США) и Celsior® (IGL GROUP, Франция) в отношении частоты развития БКАПС пересаженного сердца. Сердечные трансплантаты от 48 доноров, получавших менее 10 мкг/кг/день допамина, были пересажены 48 реципиентам (40 мужчин и 8 женщин). Они были распределены на три группы: Custodiol® (n=15), Viaspan® (n=17) и Celsior® (n=16). Характеристики доноров и реципиентов, время холодной ишемии, забор органов, процедура трансплантации и посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия были сопоставимы во всех группах [9]. В группе Celsior® синусовый ритм восстанавливался чаще (12/16 пациентов, p=0,01) и отмечался более высокий сердечный выброс (6,5 л/мин, p=0,03). Не было выявлено существенных различий между группами в отношении инотропной поддержки, сердечного индекса, давления в легочной артерии и биопсии, выполненной во время трансплантации. Через год после трансплантации всем больным было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) левой передней нисходящей (ЛПН) коронарной артерии. В трех группах не было выявлено существенных различий в площади поперечного сечения артерии. В

группе Celsior® был отмечен самый низкий процент гипертрофии интимы ($24,23 \pm 9,83\%$, p=0,001) и реже, чем при использовании иных консервирующих растворов (11/16 пациентов, p=0,001) выявлялось хроническое отторжение (артериальная гипертрофия = 0,5 мм). Эндомиокардиальная биопсия, проведенная одновременно с внутрисосудистым УЗИ, не выявила различий в патологических изменениях, за исключением значительно менее выраженного фиброза в группе Celsior®. В течение 3,4 года наблюдения частота острого отторжения, подтвержденного биопсией (2(0) ISHLT), была значительно ниже в группе Celsior® (p=0,01). В этом исследовании раствор Celsior® способствовал более быстрому восстановлению сердца после трансплантации и снижал частоту БКАПС и хронического отторжения в отдаленном периоде [8, 9].

Перспективные методы профилактики Генная терапия

K. Schmalkuche et al. (2024) продемонстрировали возможность постоянной генно-инженерной терапии (ГИТ) сердца во время перфузии *ex vivo*. Lentивирусные векторы, кодирующие короткие шпильковые РНК, нацеленные на бета2-микроглобулин (shβ2m) и трансактиватор класса II (shCITA), вводились в трансплантат в процессе двухчасовой нормотермической перфузии *ex vivo*. На высокую эффективность ГИТ указывала стабильная экспрессия репортерного гена в эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах. Примечательно, что уровни экспрессии антиген-лейкоцитов человека класса I и класса II в эндотелии сосудов свиней (Swine leukocyte antigen /SLA I и SLA II) были снижены на 66% и 76% соответственно. Оценка уровней лактата, тропонина Т и ЛДГ в перфузате и гистологический анализ не выявили дополнительного повреждения клеток или тканей, вызванного лентивирусными векторами. Кроме того, профили секреции цитокинов сердца, не трансдуцированного (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α) и сердца, трансдуцированного лентивирусным вектором, были сопоставимы. Исследование продемонстрировало возможность создания *ex vivo* генно-инженерных сердец без нарушения целостности тканей [12]. Использование частиц лентивирусного вектора позволяет осуществлять долгосрочную модификацию экспрессии генов. Промежуток времени между эксплантацией органа и его последующей трансплантацией достаточен для проведения органной ГИТ *ex vivo*, тем самым избе-

гая системных побочных эффектов, связанных с ГИТ *in vivo*. В области аллотрансплантации генная инженерия предоставляет уникальную возможность модифицировать гены, связанные с ишемически-реперфузионным повреждением, иммуногенностью трансплантата или регенерацией тканей [13]. В частности, K. Schmalkuche et al. смогли продемонстрировать понижающую регуляцию экспрессии SLA классов I и II в различных типах клеток сердца. Создание «иммунологически невидимых» аллотрансплантатов обеспечивает потенциал для уменьшения клеточного отторжения и опосредованного антителами отторжения, что может способствовать выживанию трансплантата после аллогенной или ксеногенной трансплантации сердца и снизить дозировки иммуносупрессивных препаратов [12].

S-Нитрозо-сывороточный альбумин человека (S-NO-HSA)

A.-K. Schaefer et al. (2022) показали, что предварительное внутривенное введение в организм донора S-NO-HSA в качестве донатора NO перед получением трансплантата значительно уменьшало отдаленное развитие интерстициального фиброза в гетеротопически пересаженных сердечных трансплантатах мыши. Этот эффект сопровождался сохранением экспрессии GATA2 (фактор транскрипции генов) и miR-126-3p (фактор miR-126-5p, способный вызывать пролиферацию клеток эндотелия и ангиогенез в ишемизированных участках миокарда). Низкое содержание miR-126-3p присутствовало во всех трансплантатах, подвергнутых холодовой ишемии, однако этот эффект был значительно ослаблен предварительным введением в организм донора S-NO-HSA [14]. Мыши-доноры C57BL/6 (распространенная инбредная линия лабораторных мышей) получали внутривенно (0,1 мкмоль/кг/ч) S-NO-HSA (n=12) или 0,9% физиологический раствор (контроль, n=11) в течение 20 минут. Донорские сердца хранили в холодном растворе гистидин-триптофан- α -кетоглутарат-N в течение 12 часов и затем трансплантировали в гетеротопическую позицию, за исключением 5 сердец каждой группы, которые были проанализированы сразу после консервации. Фиброз определяли количественно, а экспрессию GATA2 и miR-126-3p оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией через 60 дней или сразу после консервации [14]. По результатам, в группе S-NO-HSA фиброз был значительно снижен по сравнению с контрольной

группой hHTX за 12 часов ($6,47 \pm 1,76\%$ по сравнению с $11,52 \pm 2,16\%$; $p=0,0023$; контрольной-hHTX). Экспрессия miR-126-3p была снижена во всех сердечных трансплантатах после ишемии по сравнению с нативным миокардом, но эффект был значительно ослаблен, когда доноры получали S-NO-HSA, а не контрольным-hHTX за 12 часов ($1 \pm 0,27$ против $0,33 \pm 0,31$; $p=0,0187$) [14]. В настоящем исследовании введение донору S-NO-HSA может увеличить биодоступность NO, поскольку собственная эндотелиальная синтаза оксида азота (Endothelial Nitric Oxide Synthase/eNOS) в период холодовой ишемии и реперфузии подвергается разрушению. Такой подход приводит к снижению выраженности окислительного нитро-оксидативного стресса, вызванного образованием O_2^- и пероксинитрита ($ONOO^-$), и поддержанию эндотелиальной целостности и функционирования клеток в течение периода ишемически-реперфузионного повреждения [14]. На этапе предварительной обработки NO вырабатываемый S-NO-HSA может снижать активность NO синтазы (eNOS) за счет ингибирования обратной связи и, таким образом, сохранять его функцию (предотвращать расщепление eNOS). Таким образом в этих условиях положительный эффект можно объяснить двумя механизмами: с одной стороны, предварительная обработка S-NO-HSA снижает eNOS до ишемии и реперфузии путем добавления NO и, таким образом, сохраняет и стабилизирует его функции в течение длительной ишемической фазы, что приводит к достаточной выработке NO после реперфузии; с другой стороны, улучшенная продукция NO оказывает не прямое положительное инотропное и лузитропное действие (скорость диастолического расслабления миокарда), воздействуя на клетки миокарда и тем самым сохраняя сердечную функцию [14, 15]. Введение S-NO-HSA внутривенно за 20 минут до эксплантации сердца, способно минимизировать разрушение eNOS во время 12-часового хранения в растворе гистидин-триптофан-кетоглутарата с добавлением N-ацетилгистидина (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate/HTK-N) при 4°C. По данным A.-K. Schaefer et al. (2022), такой предварительной обработки достаточно для уменьшения фиброза через 60 дней после трансплантации [14]. Сообщалось также, что NO действует как антифибротический эффектор экспериментального фиброза на лабораторных моделях у животных. S. Semsroth et al. подтверждают, что потеря биодоступности NO у мышей с разрушением eNOS приводила к усилению фиброза [14].

Раствор Custodiol®-N

Custodiol® (раствор гистидина-триптофана-кетоглутарата) является ведущим раствором для консервации органов. На его основе был предложен новый Custodiol®-N [16–18]. Custodiol®-N представляет собой кардиоплегический раствор на основе Custodiol® с низким содержанием хлоридов и гистидина и дополнен цитопротекторными аминокислотами: LK614 и дефероксамином. LK614 – недавно разработанный липофильный, проницаемый для мембран хелатор железа, способный связывать внутриклеточное свободное железо. Дефероксамин – хорошо известный внеклеточный хелатор железа [16–18]. В исследовании L. Saemann et al. (2024) сравнивалось действие Custodiol®-N и обычного Custodiol®. Авторы перфузировали сердца свиней со смертью от остановки кровообращения путем введения Custodiol®-N и обычного Custodiol® в течение 4 часов с последующей эквивалентной трансплантации реперфузией кровью в течение 2 часов. Затем авторы удаляли переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ) левой коронарной артерии и сравнивали эндотелий-зависимую и независимую вазомоторную функцию в обеих группах с использованием брадикинина и нитропруссиды натрия, а также определяли транскриптомы образцов ПМЖВ с помощью микрочипов [16]. По данным, полученным L. Saemann, J. Kahn и G. Veres, раствор Custodiol®-N сохранял эндотелиальную функцию коронарных артерий сердца доноров более эффективно, чем традиционный Custodiol® [16–18].

Аппаратная нормотермическая перфузия донорской кровью

В исследовании P. Zhou et al. (2020) продемонстрировано, что аппаратная нормотермическая перфузия донорской кровью (АНПДК) значительно повышает экспрессию ICAM-1 в коронарной артерии, и значительно уменьшает эндотелиальную дисфункцию коронарной артерии донорских сердец у свиней *ex vivo* эксплантационных после констатации смерти мозга. ICAM-1 или молекула межклеточной адгезии 1-го типа присутствует в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Этот защитный эффект связан с ингибированием апоптоза и нитро-окислительного стресса в коронарной артерии [19]. Авторы установили, что коронарные артерии сердец, перенесших АНПДК, сохраняли механизм эндотелиально-зависимой и эндотелиально-независимой вазоре-

лаксации, поскольку функция эндотелия зависит от доступности NO, который в основном вырабатывается эндотелиальной синтазой (eNOS). В физиологических условиях eNOS может превращать L-аргинин в NO и L-цитруллин с образованием никотинамидадениндинуклеотидфосфата, флавиномононуклеотида, флавинадениндинуклеотида и O₂, а также окислительно-восстановительного кофактора, тетрагидриобиптерина (BH4). В соответствии с этой концепцией исследователи показали, что АНПДК значительно снижает эндотелиальную дисфункцию за счет улучшения продукции NO, вызванного ИПП [19]. АНПДК значительно снижала экспрессию нитротирозина, что указывало на снижение уровня ONOO – и нитро-окислительного стресса, а также увеличивало доступность NO, что происходило параллельно с улучшением функции эндотелия коронарной артерии. В результате двукратных реперфузий донорской кровью по сравнению с реперфузией только Custodiol, перфузия цельной кровью имела некоторые преимущества, включая антиоксидантные свойства, регуляцию сосудистого тонуса и высокоэффективный транспорт кислорода по сравнению с кристаллоидными перфузатами [19]. Тем не менее авторы отметили, что реперфузия кровью сопряжена с некоторыми недостатками, включая повторные реперфузии, которые индуцируют высвобождение активных форм кислорода и воспалительных цитокинов. Более того, донорская кровь, используемая для перфузии, может иметь высокий уровень катехоламинов, лактата, свободных жирных кислот и низкий уровень pH, что может оказывать вредное воздействие на функцию эндотелия коронарной артерии. С точки зрения трансляционной медицины, использование аппаратной нормотермической перфузии сердечного трансплантата донорской кровью может увеличить объемы трансплантации на 15–20% путем использования донорских сердец, полученных как от доноров со смертью мозга, так и доноров после констатации смерти от остановки кровообращения [19].

Заключение

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца представляет собой одно из наиболее распространенных и клинически значимых осложнений, наблюдаемых у реципиентов сердечного трансплантата. Профилактические меры, направленные на предотвращение васкулопатии сердечного трансплантата, реализуемые на этапе

аппаратной перфузии *ex vivo*, способствуют снижению частоты развития данного заболевания в посттрансплантационном периоде. Аппаратная перфузия сердечного трансплантата рассматривается не только как метод профилактики болезни коронарных артерий пересаженного сердца, но и как потенциально ключевой фактор, определяющий долгосрочную функциональность транс-

плантата. Дальнейшее совершенствование существующих и внедрение перспективных методов перфузии позволит не только снизить заболеваемость болезнью коронарных артерий пересаженного сердца, но и уменьшить потребность в повторных хирургических вмешательствах, включая ретрансплантацию сердца, у данной категории пациентов.

Список литературы/References

1. Публичный отчет о результатах деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и о состоянии оказания медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2023 году. URL: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/d88/d88b7f45fafd73db31fb11fd9a062748.pdf> [Дата обращения 18.12.2025]. *Publitschnyy otchet o rezul'tatakh deyatel'nosti FGBU «Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr transplantologii i iskusstvennykh organov im. ak. V.I. Shumakova» Minzdrava Rossii i o sostoyanii okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «transplantatsiya» v 2023 godu*. Available at: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/d88/d88b7f45fafd73db31fb11fd9a062748.pdf> [Accessed December 18, 2025]. (In Russ.).
2. Саховский С.А., Колоскова Н.Н., Изотов Д.А., Спирина Е.А., Гончарова А.Ю., Лучкин В.М. и др. Оценка продолжительности жизни реципиентов сердца с трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(4):14–19. Sakhovsky SA, Koloskova NN, Izotov DA, Spirina EA, Goncharova AYu, Luchkin VM, et al. Life expectancy of heart recipients with donor-transmitted coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(4):14–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-14-19>
3. Pober JS, Chih S, Kobashigawa J, Madsen JC, Tellides G. Cardiac allograft vasculopathy: current review and future research directions. *Cardiovascular Research*. 2021;117(13):2624–2638. PMID: 34343276 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab259>
4. Kounatidis D, Brozou V, Anagnostopoulos D, Pantos C, Lourbopoulos A, Mourouzis I. Donor heart preservation: current knowledge and the new era of machine perfusion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(23):16693. PMID: 38069017 <https://doi.org/10.3390/ijms242316693>
5. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. *Отторжение трансплантированного сердца*. Москва: Реафарм; 2005. Shumakov VI, Khubutiya MSh, Shevchenko OP. *Ottorzhenie transplantirovannogo serdtsa*. Moscow: Reafarm Publ., 2005. (In Russ.).
6. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Хубутия М.Ш., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я. и др. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2006;(11):8–14. Shumakov VI, Shevchenko OP, Khubutiya MSh, Orlova OV, Kazakov EN, Kormer AYu, et al. Vasculopathy of the grafted heart: the synergism of proinflammatory and proatherogenous factors and viral infection. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2006;11:8–14. (In Russ.).
7. Саховский С.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.Л., Фараджов Р.А. и др. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(4):22–29. Sakhovsky SA, Izotov DA, Koloskova NN, Muminov II, Ahmadzaj RL, Faradzov RA, et al. Angiographic assessment of coronary arteries atherosclerosis of the heart transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(4):22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-22-29>
8. Szczurek-Wasilewicz W, Hawranek M, Skrzypek M, Hrapkowicz T, Gąsior M, Warmusz O, et al. Factors associated with cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej = Advances in interventional cardiology*. 2022;18(3):237–245. PMID: 36751283 <https://doi.org/10.5114/aic.2022.120370>
9. Choi HI, Lee SE, Hyun J, Kim D, Choi DJ, Jeon ES, et al. The Korean

- Organ Transplant Registry (KOTRY): third official adult heart transplant report. *Korean Circulation Journal*. 2025;55(2):79–96. PMID: 39434361 <https://doi.org/10.4070/kcj.2024.0176>
10. Kobashigawa J. What is the optimal prophylaxis for treatment of cardiac allograft vasculopathy? *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*. 2000;1(3):166–171. PMID: 11714434 <https://doi.org/10.1186/cvm-1-3-166>
11. Garlicki M. May preservation solution affect the incidence of graft vasculopathy in transplanted heart? *Annals of Transplantation*. 2003;8(1):19–24. PMID: 12848379
12. Schmalkuche K, Rother T, Burgmann JM, Voß H, Höffler K, Dogan G, et al. Heart immunoengineering by lentiviral vector-mediated genetic modification during normothermic ex vivo perfusion. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1404668. PMID: 38903492 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404668> eCollection 2024
13. Mendiola Pla M, Bowles DE. Ex vivo gene therapy in organ transplantation: considerations and clinical translation. *Human Gene Therapy*. 2024;35(7–8):284–297. PMID: 38131288 <https://doi.org/10.1089/hum.2023.193>
14. Schaefer AK, Kiss A, Oszwald A, Nagel F, Acar E, Aliabadi-Zuckermann A, et al. Single donor infusion of S-nitroso-human-serum-albumin attenuates cardiac isograft fibrosis and preserves myocardial micro-RNA-126-3p in a murine heterotopic heart transplant model. *Transplant International*. 2022;35:10057. PMID: 35497886 <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10057> eCollection 2022.
15. Semsroth S, Fellner B, Trescher K, Bernecker OY, Kalinowski L, Gasser H, et al. S-nitroso human serum albumin attenuates ischemia/reperfusion injury after cardioplegic arrest in isolated rabbit hearts. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005;24(12):2226–2234. PMID: 16364875 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.08.004>
16. Saemann L, Wächter K, Gharpure N, Pohl S, Hoorn F, Korkmaz-Icöz S, et al. HTK vs. HTK-N for coronary endothelial protection during hypothermic, oxygenated perfusion of hearts donated after circulatory death. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(4):2262. PMID: 38396938 <https://doi.org/10.3390/ijms25042262>
17. Kahn J, Schemmer P. Comprehensive review on custodiol-N (HTK-N) and its molecular side of action for organ preservation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017;18(15):1237–1248. PMID: 29637857 <https://doi.org/10.2174/1389201019666180409165154>
18. Veres G, Radovits T, Merkely B, Karck M, Szabó G. Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2015;10:27. PMID: 25890005 <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0226-9>
19. Zhou P, Liu X, Xiao Z, Xu R, Lin X, Zhu P, et al. Machine perfusion of donor heart with normothermic blood versus hypothermic HTK in preserving coronary endothelium in a porcine model of DCD. *Annals of Palliative Medicine*. 2020;9(4):476–1487. PMID: 32692200 <https://doi.org/10.21037/apm-20-131>

Информация об авторах

**Могели Шалвович
Хубутия**

акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, khubutiyams@sklif.mos.ru
40% – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта рукописи

**Руслан Шамилович
Исламгазин**

студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9239-0645>, acrsig@gmail.com
20% – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи

**Ольга Николаевна
Ржевская**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6849-1457>, rzhevskayaon@sklif.mos.ru
20% – сбор материала

**Вячеслав Михайлович
Магилевец**

д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» МЗ РФ, <https://orcid.org/0009-0005-3366-537X>
20% – написание выводов, редакция текста статьи

Information about the authors**Mogeli Sh. Khubutiya**

Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>, khubutyams@sklif.mos.ru
40%, study concept and design, approval of the final draft of the manuscript

Ruslan Sh. Islamgazin

6th year Student of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-9239-0645>, acrsig@gmail.com
20%, study concept and design, writing and editing of the manuscript

Olga N. Rzhetskaya

Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6849-1457>, rzhevskayaon@sklif.mos.ru
20%, data collection

Vyacheslav M. Magilevets

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute "N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine; Leading Researcher, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Academician V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, <https://orcid.org/0009-0005-3366-537X>
20%, writing conclusions, editing the text of the article

Статья поступила в редакцию 01.07.2025;
одобрена после рецензирования 24.07.2025;
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 1, 2025;
approved after reviewing on July 24, 2025;
accepted for publication on December 10, 2025