

Терапевтические средства при аппаратной перфузии донорских органов

О.Н. Ржевская^{1,2,3}, В.М. Магилевец², Р.Ш. Исламгазин², Б.И. Яремин^{1,3},
Е.Ю. Аносова^{✉1,3}, А.Г. Балкаров^{1,3,4}, М.С. Новрузбеков^{1,2,3}

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

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов
Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины
им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ,
127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов
ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»,
115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

✉ Автор, ответственный за переписку: Екатерина Юрьевна Аносова, врач-клинический ординатор отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, anosova.kate@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Неудовлетворенная потребность в трансплантологической помощи диктует необходимость использования органов от субоптимальных доноров. Аппаратная перфузия, активно развивающаяся в настоящее время, призвана решить данную проблему. В работе рассмотрены современные технологии аппаратной перфузии донорских органов *ex vivo* и *in vivo*, которые позволяют улучшить их функции и выполнить успешную пересадку. Также проведен анализ и выявлены наиболее перспективные направления исследований как на животных, так и у человека.

Цель. Проанализировать опыт применения терапевтических средств при аппаратной перфузии донорских органов.

Материал и методы. Источники с 2015 по 2023 год, найденные в PubMed, Google Scholar, eLibrary.

Заключение. Стремительный прогресс в трансплантации легких, печени и почек позволил использовать трансплантаты от асистолических доноров для пациентов, остро нуждающихся в органах. В свою очередь, эти достижения также подтолкнули к изучению потенциальных терапевтических средств, которые могут быть использованы во время перфузии.

Ключевые слова: аппаратная перфузия, ишемически-реперфузионное повреждение, субоптимальный донор, мезенхимальные стволовые клетки, нормотермическая и гипотермическая перфузионная терапия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование При поддержке гранта на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Применение различных протоколов перфузионной консервации при трансплантации почек и печени» в соответствии с заключенным Соглашением № 2312-15/22 от 25 марта 2022 года

Для цитирования: Ржевская О.Н., Магилевец В.М., Исламгазин Р.Ш., Яремин Б.И., Аносова Е.Ю., Балкаров А.Г. и др. Терапевтические средства при аппаратной перфузии донорских органов. *Трансплантология*. 2024;16(1):116–134. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-116-134>

Therapeutic agents for machine perfusion of donor organs

O.N. Rzhetskaya^{1,2,3}, V.M. Magilevets², R.S. Islamgazin², B.I. Yaremin^{1,3},
E.Yu. Anosova^{✉1,3}, A.G. Balkarov^{1,3,4}, M.S. Novruzbekov^{1,2,3}

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

²Department of Transplantology and Artificial Organs of the Scientific and Educational Institute
"N.A. Semashko Higher School of Clinical Medicine", Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006 Russia;

³Department of Transplantology and Artificial Organs,
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

⁴Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management,
30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia

✉Corresponding author: Ekaterina Yu. Anosova, Clinical Resident, Physician, Department for Liver Transplantation,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, anosova.kate@gmail.com

Abstract

Background. The urgency of the unmet need for transplant care dictates the necessity to use organs from suboptimal donors. Machine perfusion, which is actively developing at the present time, is designated to solve this problem. The literature presents novel technologies of *ex vivo* and *in vivo* machine perfusion of donor organs, which make it possible to improve their functions and perform a successful transplant. The most promising areas of research both in animals and in humans may be identified by reviewing the literature sources on this subject.

The aim was to analyze the world experience of using therapeutic agents in machine perfusion of donor organs

Material and methods: sources from 2015 to 2023 found in PubMed, Google Scholar, eLibrary databases

Conclusion. The rapid progress in lung, liver and kidney transplantation has made it possible to use grafts from asystolic donors for patients in urgent need of donor organs. In turn, these advances have also prompted the study of potential therapeutic agents that can be used during perfusion.

Keywords: machine perfusion, ischemic reperfusion injury, suboptimal donor, mesenchymal stem cells, normothermic and hypothermic perfusion therapy

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING With the support of a Grant for the implementation of the Scientific and Practical Project in the field of medicine: "Applying various protocols for perfusion preservation in kidney and liver transplantation" in conformity with concluded Agreement No. 2312-15/22 of March 25, 2022

For citation: Rzhetskaya ON, Magilevets VM, Islamgazin RS, Yaremin BI, Anosova EYu, Balkarov AG, et al. Therapeutic agents for machine perfusion of donor organs. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(1):116–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-116-134>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АП – аппаратная перфузия
АСО – антисмысловые олигонуклеотиды
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ГАП – гипотермическая аппаратная перфузия
ИЛ – интерлейкин
ИРП – ишемическое реперфузионное повреждение
КАЖ – клиренс альвеолярной жидкости
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МСК – мезенхимальные стволовые клетки
НАП – нормотермическая аппаратная перфузия

ПЦСВ – пептид циклической спирали В
СГК – статическая гипотермическая консервация
СХК – статическая холододовая консервация
ТААП – терапевтические агенты аппаратной перфузии
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЭАП – экстракорпоральная аппаратная перфузия
ЭНП – экстракорпоральная нормотермическая перфузия
СО – монооксид углерода
IFN – интерферон

Введение

В 2022 году в Российской Федерации были выполнены 2252 хирургических операции (15,5

на млн. населения) по трансплантации жизненно важных органов [1], при этом в листе ожидания находилось более 120 тыс пациентов. Дефицит донорских органов остается нерешенной пробле-

мой. Увеличение числа пациентов, находящихся в листе ожидания, диктует необходимость использования органов от субоптимальных доноров. В этой ситуации остается высокой вероятность потери потенциальных трансплантатов как из-за клинического состояния донора, предрасполагающего к повреждению органов, так и неизбежного их повреждения при статической гипотермической консервации (СГК) [2]. Кроме того, использование трансплантатов от субоптимальных доноров связано с более высоким риском развития посттрансплантационных осложнений [3]. Во многих случаях качество органов усугубляется тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением, которому подвержены органы, консервируемые в условиях СГК, традиционного способа защиты трансплантатов.

В 2010 году появились сообщения о результатах применения аппаратной перфузии (АП) донорских органов [4]. По сравнению с СГК, АП позволяет органам непрерывно снабжаться кислородом и питательными веществами в течение всего периода консервации, тем самым ограничивая период ишемии. По мнению A. Petrenko et al. [5], АП стала многообещающей альтернативой для сохранения почек, печени, легких, сердца и поджелудочной железы [5].

Виды аппаратной перфузии

Аппаратную перфузию при консервации органов можно разделить на нормотермическую АП (НАП; 35,5–37,5°C) и гипотермическую АП (ГАП; 1–8°C). В некоторых исследованиях также изучалась субнормотермическая АП (20–35,5°C) [6]. Клинические исследования с участием НАП показали многообещающие результаты при трансплантации легких, печени и почек. Поддержание органов в нормотермических условиях сокращает продолжительность холодовой ишемии и обеспечивает доставку кислорода и питательных веществ к органу. Кроме того, НАП позволяет упростить оценку состояния органа в период перфузии. Клинические исследования ГАП проводились в основном при трансплантации почек, а некоторые – при трансплантации печени. По сравнению с НАП, ГАП менее сложен и требует меньших затрат на внедрение, поскольку для него не требуются носители кислорода и добавки, необходимые для поддержания оптимального метаболизма в органах. Кроме того, ГАП позволяет измерять некоторые переменные оценки состояния органов, такие как скорость кровотока

и метаболиты окислительной функции митохондрий.

Как НАП, так и ГАП могут выступать в качестве платформы для восстановления поврежденных органов путем добавления терапевтических агентов в перфузионный раствор. Многочисленные терапевтические агенты АП (ТААП) были протестированы на моделях животных и человека; такие, например, как противовоспалительные средства, сосудорасширяющие средства, антибактериальные препараты, мезенхимальные стволовые клетки (МСК), препараты генной терапии (siRNA и shRNA, shRNA) и обезжиривающие агенты. В этом обзоре будут рассмотрены и обобщены некоторые терапевтические средства, используемые при заболеваниях легких, печени, почек и сердца. Хотя АП также изучалась при трансплантации поджелудочной железы, на сегодняшний день не опубликовано ни одного исследования ТААП. Здесь мы конкретно определяем ТААП как агент, который добавляется в раствор для перфузии во время АП *ex situ* в дополнение к стандартному консервирующему раствору (например, кустодиол) с намерением модифицировать трансплантат. Мы не рассматриваем здесь в качестве ТААП инсулин, гепарин, глюкозу, основные питательные вещества и кислород.

Перфузионная терапия для легких

Трансплантация является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии заболевания легких. Несмотря на преимущества этой спасающей жизнь процедуры, в отчете за 2017 год (по данным авторов за 2017 год) только 22,6% восстановленных легких были использованы для трансплантации. Такой высокий процент неиспользованных органов может быть частично объяснен строгими критериями отбора приема подходящих донорских легких. Реципиенты, перенесшие трансплантацию легких, страдают от высокой частоты первичной недостаточности трансплантата из-за ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП). Субоптимальные легочные трансплантаты, подвергающиеся СГК, особенно восприимчивы к ИРП из-за продолжительной холодовой ишемии. Не так давно многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что субоптимальные легочные трансплантаты, пересаженные после экстракорпоральной нормотермической перфузии (ЭНП), имеют сходные результаты после трансплантации по сравнению с более сохранными легочными

трансплантатами, подвергнутыми СГК. По теме ЭНП был исследован широкий спектр ТААП для дальнейшего предотвращения повреждений, вызванных ИРП, некоторые из которых даже

привели к успешной трансплантации потенциально непригодных легких. Эти агенты обобщены в табл. 1–3.

Таблица 1. Терапия стволовыми клетками при аппаратной перфузии легких

Table 1. Stem cell therapy in lung machine perfusion

Исследование	Терапия	Животное	Основные эффекты
P. Mordant et al. [7]	МСК	Свинья	Повышение VEGF, снижение ИЛ-8
J.W. Lee et al. [8]	МСК	Человек	Повышение клиренса альвеолярной жидкости, снижение проницаемости эндотелия, устранение отека
J.W. Lee et al. [9]	МСК	Человек	Повышение клиренса альвеолярной жидкости, снижение проницаемости эндотелия, устранение отека; снижение бактериальной нагрузки
D.F. McAuley et al. [10]	МСК	Человек	Повышение клиренса альвеолярной жидкости
M.L. Stone et al. [11]	МСК – микровезикулярные	Мышь	Повышение эластичности легких; снижение давления в легочной артерии; снижение соотношения влажности к сухости; снижена инфильтрация нейтрофилами
S. Gennai et al. [12]	МСК – микровезикулярные	Человек	Повышение клиренса альвеолярной жидкости, повышена эластичность легких; восстановлено давление в трахее
J. Park et al. [13]	МСК – микровезикулярные	Человек	Повышение клиренса альвеолярной жидкости, снижение бактериальной нагрузки
A. Martens et al. [14]	Плюрипотентная взрослая клетка-предшественник	Свинья	Снижение количества нейтрофилов, снижение ИЛ-1 (бета), ФНО-α, интерферон гамма
S. La Francesca et al. [15]	Плюрипотентная взрослая клетка-предшественник	Человек	Снижение воспаления и уровня белка в бронхоальвеолярной жидкости

Примечания: ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

Таблица 2. Средства, направленные на рецепторы клеток при аппаратной перфузии легких

Table 2. Agents targeting cell receptors during lung machine perfusion

Исследование	Рецептор и действие	Животное	Основные открытия
M.L. Stone et al. [16]	Агонист рецептора Аденозина A2A (ATL1223)	Мышь	Повышение комплаентности, уменьшение отека, снижение хемокинового лиганда с мотивом C-C 2 (CCL2), хемокинового (мотив C-X-C) лиганда-1 (CXCL1) и ФНО-α; снижение количества нейтрофилов
A. Emaminia et al. [17]	Агонист рецептора Аденозина A2A (CGS21680)	Свинья	Повышение индекса насыщения кислородом; уменьшение отека; уменьшение среднего давления в дыхательных путях; снижение IFN-γ
C.E. Wagner et al. [18]	Агонист рецептора Аденозина A2A (ATL1223)	Свинья	Повышение соотношения PaO ₂ /FiO ₂ ; снижение IFN-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8
M.E. Huerter et al. [19]	Антагонист рецептора Аденозина A2B (ATL802)	Мышь	Повышение комплаентности, снижение давления в легочной артерии
E.J. Charles, I.L. Kron [20]	Антагонист рецептора Аденозина A2B (ATL802)	Свинья	Повышение комплаентности; снижение количества нейтрофилов; снижение уровня ИЛ-12
F. Valenza et al. [21]	Агонист β-адренорецепторов (Сальбутамол)	Свинья	Повышение комплаентности; снижение давления в легочной артерии; снижение уровня глюкозы в перфузионном растворе
T. Kondo et al. [22]	Агонист β-адренорецепторов (прокатерол)	Собака	Повышение комплаентности; увеличение содержания аденозиннуклеотида; снижение давления в легочной артерии; снижение отека
K. Hijiya et al. [23]	Агонист β-адренорецепторов (прокатерол)	Собака	Повышение комплаентности; повышение оксигенации; повышение уровня аденозиннуклеотида; снижение сопротивления легочных сосудов; снижение отека

Примечание: IFN – интерферон

Мезенхимальные стволовые клетки и связанные с ними методы лечения

Мезенхимальные стволовые клетки – это мультипотентные клетки костного мозга, которые секретируют паракринные факторы, обладающие многочисленными терапевтическими эффектами. Терапевтический потенциал МСК был изучен при ряде заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сепсис и диабет. Также было показано, что МСК на нескольких моделях легких *in vivo* уменьшали явления острого повреждения легких за счет модуляции воспалительной реакции. С тех пор несколько лабораторий исследовали защитные эффекты МСК как компонента аппаратного перфузата во время консервации легких. МСК, микровезикулы, полученные из МСК, и мультипотентные взрослые клетки-предшественники (еще одна стволовая клетка, полученная из костного мозга) – все они были исследованы в рамках ЭНП; эти агенты обобщены в табл. 1.

J.W. Lee et al. [9] впервые продемонстрировали потенциал использования МСК в качестве ТААП в 2009 году. Авторы проводили экстракорпоральную НАП донорских легких, поврежденных эндотоксином *E. coli*. Внутривенное введение аллогенных МСК человека улучшало клиренс альвеолярной жидкости (КАЖ), проницаемость эндотелия легких и отек легких по сравнению с применением только экстракорпоральной НАП. Противовоспалительный эффект также был продемонстрирован незначительным снижением количества нейтрофилов. Кроме того, авторы смогли показать, что противовоспалительные эффекты МСК в значительной степени обусловлены секрецией фактора роста кератиноцитов, поскольку подавление этого фактора роста снижает защитные эффекты МСК почти на 80%.

В последующем проекте J.W. Lee et al. [9] использовали ту же модель для тестирования донорских легких, которые были повреждены живыми бактериями *E. coli*. И снова в обработанных легких наблюдали противовоспалительные эффекты и улучшение КАЖ. МСК также снижали альвеолярную бактериальную нагрузку дозависимым образом и повышали активность фагоцитоза альвеолярных макрофагов, демонстрируя таким образом антимикробные эффекты. D.F. McAuley et al. [10] в качестве последующего исследования протестировали терапевтические эффекты МСК с использованием донорских легких, не поврежденных бактериями. По сравнению только с ЭНП, легкие,

обработанные МСК, значительно улучшили КАЖ до нормального уровня через 4 часа перфузии.

P. Mordant et al. [7] исследовали оптимальный способ доставки и дозировку МСК, используя модель ЭНП с легкими свиньи. Они пришли к выводу, что внутривенная доставка МСК в дозе 150×10^6 клеток привела к наиболее оптимальному снижению уровня ИЛ-8, провоспалительного цитокина. Эта дозировка почти в 30 раз выше, чем в исследованиях, проведенных J.W. Lee et al. [9] и D.F. McAuley et al. [10], которые смогли продемонстрировать физиологические улучшения при более низкой дозировке. Однако, чтобы изучить оптимальную дозировку МСК при экстракорпоральной АП (ЭАП) легких необходимы дополнительные исследования с использованием модели легких человека.

Микровезикулы, полученные из МСК, также были исследованы в качестве потенциально-го ТААП. Эти микровезикулы представляют собой круглые фрагменты мембраны, содержащие биологически активные вещества, включая матричную РНК. Модели *in vivo* показали, что эти микровезикулы обладают аналогичными терапевтическими свойствами, что и МСК. Кроме того, микровезикулы имеют меньший риск вызвать образование опухоли по сравнению с МСК. M.L. Stone et al. [16] исследовали на мышах иммуномодулирующие механизмы микровезикул, полученных из МСК в условиях ЭАП. У обработанных мышей наблюдалось значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-7, ФНО- α , CXCL1 и вставка 1 группы высокой подвижности) и значительное повышение уровня противовоспалительных агентов (фактор роста кератиноцитов, ИЛ-10 и простагландин E2).

Терапевтический потенциал микровезикул, полученных из МСК, также был протестирован на двух моделях легких человека. S. Gennai et al. [12] на модели донорских легких человека показали, что введение микровезикул значительно улучшает КАЖ и эластичность легких. В аналогичном исследовании J. Park et al. [13] вводили микровезикулы в легкие человека, поврежденные *E. coli*, в результате эти легкие имели значительно меньшие повреждения, в дополнение к улучшенному КАЖ и эндотелиальной проницаемости, по сравнению с контролем.

Мультипотентные взрослые клетки-предшественники – это еще один тип стволовых клеток, полученных из костного мозга, который вызвал интерес в области АП. Два исследования, проведенных при ЭАП легких, показали, что эти клет-

ки могут значительно снижать маркеры воспаления как у животных, так и у человека.

Бронхоальвеолярный лаваж и замещение сурфактанта

Аспирация желудочного содержимого может привести к повреждению альвеолярной и капиллярной сетей легкого и, в свою очередь, к острому повреждению легких и аспирационному пневмониту. Это кислотное повреждение вызывает воспаление и дисфункцию сурфактанта, что может способствовать первичной дисфункции легочного трансплантата. Таким образом, повреждение легких в результате аспирации является распространенной причиной отказа от трансплантата. В нескольких лабораториях изучался потенциал проведения бронхоальвеолярного лаважа с последующим введением экзогенного сурфактанта во время ЭАП для восстановления легких, поврежденных аспирацией желудочного содержимого. В этих исследованиях использовались два типа экзогенных поверхностно-активных веществ из экстракта крупного рогатого скота, оба из которых содержали в основном поверхностно-активные белки В и С (Куросурф и поверхностно-активное вещество из экстракта легких крупного рогатого скота).

I. Inci et al. [24] использовали ЭАП у свиней, с легкими, поврежденными соляной кислотой и пепсином, для имитации аспирации желудочного содержимого. Легкие, которые были немедленно обработаны с помощью промывания и введением сурфактанта, имели более высокое легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), лучшую оксигенацию и меньшие проявления отека. Однако никаких существенных различий в уровнях воспалительных цитокинов отмечено не было.

В клинических условиях аспирационное повреждение обычно диагностируется с помощью рентгенографии и гистологического анализа через много часов после его начала. Чтобы объяснить это, K. Nijiyu et al. [23] исследовали поврежденные желудочным содержимым легкие спустя 24 часа после аспирации. И снова обработанные легкие продемонстрировали лучшее ЛСС и насыщение кислородом. Кроме того, в обработанных легких также были отмечены значительно более низкие уровни ИЛ-6; это дополнительное открытие демонстрирует, что промывание и введение сурфактанта оказывают более выраженный защитный эффект в легких, поврежденных аспирацией, с последующей тепловой ишемией.

Вышеуказанные результаты были дополнительно подтверждены при двух трансплантациях легких у свиней. Легкие свиней были повреждены в результате аспирации желудочного содержимого, за которым последовали 4 и 6 часов ЭАП, и затем эти легкие были пересажены свиньям-реципиентам и реперфузированы в течение 4 часов. Промывание и введение сурфактанта проводили непосредственно перед ЭАП. В обоих случаях обработанные легкие продемонстрировали превосходную оксигенацию, более высокую податливость и более низкие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови. D. Nakajima et al. [25] протестировали минимальное поверхностное натяжение выделенного поверхностно-активного вещества с помощью биофизического функционального анализа и продемонстрировали, что поверхностно-активное вещество из обработанных легких имело значительно более низкое поверхностное натяжение. Таким образом, экзогенный сурфактант, вводимый после бронхоальвеолярного лаважа, является многообещающим ТААП, который может быть использован для лечения легких, поврежденных аспирацией желудочного содержимого. Необходимы будущие исследования с использованием моделей легких человека, чтобы подтвердить его эффективность.

Агонисты и антагонисты аденозиновых рецепторов

Аденозин естественным образом высвобождается организмом в условиях клеточного стресса и оказывает противовоспалительное и противовоспалительное действие в зависимости от эффекторной ткани и типа рецептора. В легких человека находятся 4 рецептора аденозина, это A1r, A2AR, A2BR и A3r. Проведенные ранее исследования на животных подтвердили способность агонистов A1r, A2AR и A3r уменьшать проявление ИРП. Аденозин является одним из двух основных малых соединений, исследуемых в качестве потенциального ТААП, а другие являются β -адренергическими агонистами (табл. 2). A. Emaminia et al. [17] впервые исследовали потенциал использования агонистов и антагонистов рецепторов аденозина в качестве потенциальных ТААП во время ЭНП. Легкие свиньи, хранившиеся в холодильнике менее 14 часов, обрабатывали агонистом A2AR. Наблюдалась улучшенная оксигенация, отмечался менее выраженный отек легких и воспаление по сравнению с легкими, получавшими только ЭНП легких. В последующем исследовании M.L. Stone et al. [16] использовали легкие

мышей для изучения специфических изменений профиля экспрессии генов, которые происходят при добавлении агонистов A2AR в перфузат при ЭНП. Авторы отметили значительное уменьшение воспалительных проявлений, что привело к уменьшению отека легких, снижению уровня воспалительных цитокинов и улучшению функции легких. Исследования, проведенные M.E. Huerter et al. [19] при трансплантации легких у свиней, показали, что введение агонистов A2AR во время ЭНП может улучшить оксигенацию после трансплантации. В дополнение к агонистам A2AR в двух исследованиях также изучались защитные эффекты использования антагонистов A2BR в качестве потенциального ТААП. A2BR обладает как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, и его общее воздействие на повреждение легких зависит от нескольких факторов, таких как состояние повреждения и тип вовлеченных клеток. Используя ЭНП у мышей и свиней, M.E. Huerter et al. [19] и E.J. Charles et al. [20] продемонстрировали, что антагонисты A2BR могут уменьшать повреждения легочных трансплантатов, вызванные тепловой ишемией. У подопытных животных была улучшена эластичность легких и снижены уровни маркеров воспаления.

Агонисты β -адренорецепторов

В качестве ТААП были протестированы два типа β -адренергических агонистов на моделях свиней и собак. Сальбутамол регулирует транспорт жидкости с помощью натрийзависимых механизмов и может использоваться в качестве ТААП для уменьшения отека легких во время ЭНП легких. F. Valenza et al. [21] показали, что инфузия сальбутамола во время ЭНП легких снижает уровень глюкозы в перфузате. Концентрация глюкозы, показанная в предыдущем исследовании, напрямую связана со степенью отека легких. Кроме того, сальбутамол также обладает сосудорасширяющим эффектом, приводящим к увеличению насыщения кислородом. Обработанные сальбутамолом легкие продемонстрировали более низкое ЛСС и податливость по сравнению с контролем. Также было показано, что введенный ингаляционно прокаторол улучшает КАЖ через цАМФ-зависимый механизм (циклический аденозинмонофосфат) [24]. F. Chen et al. [26], J. Sakamoto et al. [27] на модели трансплантации легких у животных показали, что введение прокаторола перед консервацией может значительно уменьшить повреждения, вызван-

ные тепловой ишемией. T. Kondo et al. [22] также исследовали, может ли ингаляция прокаторола во время ТААП оказывать аналогичные защитные эффекты в легких у собак. Обработанные легкие показали улучшение артериального давления и давления в дыхательных путях, в дополнение к более низкому ЛСС и более высокой эластичности легких. Кроме того, после лечения также наблюдался общий уровень аденозиннуклеотидов, что свидетельствует о хорошем сохранении энергетических субстратов.

Фибринолитические средства

Посмертное образование микротромбов является еще одной основной причиной дисфункции и отторжения легких, особенно при эксплантации органов от асистолических доноров. Было показано, что фибринолитические препараты, такие как урокиназа, оказывают защитное действие при введении в донорские легкие после остановки сердца, что приводит к возможности их использования в качестве ТААП. I. Inci et al. [24] проводили ЭНП легких у свиней с добавлением в перфузат урокиназы и зафиксировали снижение легочного сосудистого сопротивления, улучшение оксигенации и уменьшение выраженности отека легких. Та же группа исследователей позже использовала урокиназу для лечения донорских легких человека, которые были повреждены в результате легочной эмболии. После 3-часового введения урокиназы наблюдались значительные улучшения комплаентности и оксигенации, и в конечном итоге легкие были пересажены без осложнений. Аналогичным образом T.N. Machuca et al. [28] использовали другой тромболитический препарат, альтеплазу, для восстановления пары донорских легких человека, которые изначально не рассматривались в качестве трансплантатов из-за тромбоэмболии легочной артерии. Повышенную тромболитическую активность и снижение ЛСС отмечали через 6 часов после ЭНП легких, и в конечном итоге легкие были пересажены без осложнений.

Антибактериальные препараты

Передача инфекции от донора является постоянной угрозой для реципиента с ослабленным иммунитетом, и ЭНП может выступать в качестве платформы для лечения легких, инфицированных бактериями и грибами. A. Andreasson et al. [29] впервые продемонстрировали эту возможность, используя меропенем при 18 ЭНП легких, изъятых у маргинальных доноров. После

обнаружения грибковой инфекции в первых трех парах легких в перфузат также добавили противогрибковое средство амфотерицин В. В обработанных таким образом легких наблюдалось значительное снижение бронхоальвеолярной бактериальной и грибковой нагрузки, и четверо инфицированных легких удалось санировать и пересадить без осложнений. D. Nakajima et al. [25] позже исследовали возможность использования нескольких антибактериальных средств для лечения отторгнутых легких при полимикробных инфекциях. В дополнение к значительному снижению бактериальной нагрузки в бронхоальвеолярном лаваже, многочисленные маркеры воспаления, такие как TNF- α и ИЛ-1 β , также были значительно снижены. В свою очередь, обработанные легкие также продемонстрировали лучшую эластичность и оксигенирующую функцию по сравнению с контролем. Недавнее исследование показало возможность использования светотерапии в качестве противовирусного средства для инактивации вируса гепатита С (HCV) в донорских легких при ЭНП. До 20% доноров легких в Соединенных Штатах имеют положительный результат теста на гепатит С, и у многих из этих доноров причиной смерти является передозировка наркотических средств, что означает, что у них молодые и относительно здоровые легкие. В модифицированной модели ЭНП с осветительным устройством M. Galasso et al. [30] использовали фотодинамическую терапию с использованием метиленового синего, активированного облучением красным светом, для снижения уровней РНК гепатита С на 98% в перфузате и на 91% в легочной ткани. Облучение в ультрафиолетовом спектре также проводилось в отдельной группе донорских легких и продемонстрировало аналогичные противовирусные эффекты. Результаты этого исследования привели к проведению проспективного пилотного клинического исследования, включающего трансплантацию 22 легких, инфицированных гепатитом С. Половина этих легких была обработана ЭНП с ультрафиолетовым облучением, в то время как другая половина подверглась только ЭНП. Легкие, обработанные облучением, имели значительно более низкую вирусную нагрузку в крови реципиента в течение первой недели после трансплантации.

Генная терапия

Высвобождение провоспалительных цитокинов является основной причиной повреждения донорских легких и их отторжения. Группа уче-

ных из Торонто провела несколько исследований на моделях человека и свиньи, чтобы изучить возможность использования генной терапии интерлейкином-10 (ИЛ-10) для подавления воспаления легких при ЭНП. В отличие от генной терапии *in vivo*, при которой доставка генов должна осуществляться системно, генная терапия во время ЭНП легких позволяет проводить более изолированную доставку с меньшей дозировкой и меньшим количеством системных побочных эффектов. M. Cypel et al. [31] проводили ЭНП легких от мультиорганного донора, первоначально признанных не пригодными для последующей трансплантации, с использованием аденовирусного вектора, кодирующего человеческий ИЛ-10 (AdhИЛ-10), в течение 12 часов. Обработанные таким образом легкие имели лучшую оксигенацию и более низкое сосудистое сопротивление по сравнению с контролем. Кроме того, наблюдался сдвиг от выработки провоспалительных цитокинов к противовоспалительным. Затем J.C. Yeung et al. [32] на модели трансплантации легких свиньи показали, что введение AdhИЛ-10 *ex situ* приводило к улучшению функции легких после трансплантации и меньшему проявлению воспаления по сравнению с доставкой *in vivo*, подтверждая, что ЭНП является превосходной платформой для трансдукции генов. В качестве последующего исследования T.N. Machuca et al. [28] использовали аналогичную модель свиньи с 7-дневным посттрансплантационным периодом для изучения долгосрочных эффектов применения терапии AdhИЛ-10. Обработанные легкие имели улучшенную функцию после трансплантации и меньшие проявления воспаления, а подавление интерферона- γ было продемонстрировано вплоть до 7-го дня.

Препараты, модулирующие гены

Сложный процесс ИРП активирует многочисленные гены, которые приводят к апоптозу и повреждению тканей. Поэтому агенты, подавляющие гены, такие как siRNA и shRNA, были исследованы при трансплантации солидных органов для уменьшения повреждения трансплантата. В частности, при трансплантации легких было показано, что интратрахеальная доставка siRNA и shRNA уменьшает ИРП на моделях *in vivo* на мышах. Эти исследования были нацелены на проапоптотические и провоспалительные белки, такие как Fas, каспаза, белок миелоидной дифференцировки-2 и p38, активируемая митогеном протеинкиназа. Хотя эти результаты

демонстрируют потенциал РНК-интерференции при трансплантации легких, интратрахеальное введение этих препаратов *in vivo* ограничено в клинических условиях, поскольку для этого требуется провести интубацию трахеи и ИВЛ в течение нескольких часов. ЭНП легких – это гораздо более практичный метод доставки РНК-препаратов *ex vivo* и более целенаправленный. Введение shRNA при ЭНП с использованием лентивирусных векторов уже была исследовано для подавления основных антигенов комплекса гистосовместимости, чтобы избежать острого клеточного отторжения донорских легких после трансплантации. С. Figueiredo et al. [33] показали, что 2-часовая ЭНП легких с shRNA, нацеленными на антигены лейкоцитов свиней, привела к более чем 50% подавлению этих эндотелиальных антигенов. При введении лентивируса не наблюдалось никаких существенных побочных эффектов. Этот метод введения shRNA при ЭНП легких может быть применен к целевым антиапоптотическим и противовоспалительным агентам, таким как те, которые использовались в вышеупомянутых исследованиях *in vivo*.

Другие терапевтические средства

Многочисленные другие ТААП были протестированы на моделях мышей и свиней, но многие из этих результатов еще не были воспроизведены с использованием моделей трансплантации или донорских легких человека. Было показано, что несколько противовоспалительных средств, таких как метилпреднизолон, α 1-антитрипсин и ингибиторы эластазы нейтрофильных клеток, оказывают противовоспалительное действие, улучшают физиологию легких и снижают маркеры воспаления на моделях свиней при ЭНП легких. Газообразный водород, мощный поглотитель свободных радикалов, использовался в ЭНП легких для улучшения функции легких и уменьшения воспаления. Было показано, что сфингозин-1-фосфат, регулятор эндотелиального барьера, снижает проницаемость эндотелиальных сосудов. Как показывают исследования по АП легких – будущее именно за мезенхимальными стволовыми клетками. Об этом говорят как многочисленные работы ученых, так и результаты в ходе эксперимента. Вероятно, что в ближайшем будущем данная терапия получит большее распространение.

Аппаратная перфузия печени

Сохранение печени с использованием ЭАП также является развивающейся областью, и многочисленные недавние и продолжающиеся клинические испытания демонстрируют его эффективность по сравнению со статической холодной консервацией (СХК) [34]. Поскольку число реципиентов, зарегистрированных в листе ожидания, продолжает превышать число доступных доноров, потребность в использовании маргинальной печени (стеатозной, пожилой и от асистолического донора) увеличивается. Преимущества ЭАП особенно очевидны в контексте использования органов от доноров с расширенными критериями, поскольку ЭАП предлагает платформу для восстановления этой печени перед трансплантацией. Кроме того, было показано, что многочисленные биомаркеры в перфузате и желчи, такие как билирубин, аспаратамино-трансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и лактат, связаны с ИРП и повреждением гепатобилиарной системы. Несколько лабораторий уже изучили потенциал использования ТААП во время ЭАП печени, и эти исследования можно обобщить в табл. 3. Почти все исследования проводились в нормотермических условиях. Два исследования были проведены в условиях субнормотермии, и одно исследование проводилось в условиях гипотермии [35, 36]. Две основные категории ТААП для печени – это антилипидные составы и сосудорасширяющие средства, оба из которых были протестированы на многочисленных моделях ЭАП и трансплантации у крыс и свиней.

Средства для обезжиривания

Стеатоз донорской печени в значительной степени способствует развитию первичной дисфункции, и как следствие, является причиной значимого числа отторжений печеночного трансплантата у реципиентов. Поэтому ряд авторов изучили возможность восстановления печени со стеатозом с помощью ЭАП. R.W. Jamieson et al. [36] показали, что ЭАП сама по себе может значительно уменьшить стеатоз в печени свиней. В этом исследовании стеатоз печени свиней индуцировали с помощью стрептозоцина (препарата, вызывающего гипергликемию) и диеты с высоким содержанием жиров, и эту печень сравнивали с нежирной печенью в течение 48 часов нормотермической перфузии (НП). Жирная печень продемонстрировала более высокую выработку триглицеридов, глюкозы и мочевины в перфузате

Таблица 3. Основные категории аппаратной перфузионной терапии при трансплантации печени
Table 3. Main categories of machine perfusion therapy for liver transplantation

Исследование	Животное	Лечение	Категория лечения
Q. Liu et al. [37]	Крыса	форсколин, GW7647, скопарон, гиперин, висфатин и GW501516	Обезжиривающая смесь
D. Nagrah et al. [38]	Крыса	форсколин, GW7647, скопарон, гиперин, висфатин и GW501516	
Y. Hara et al. [39]	Крыса	Простагландин E1	Вазодилатор
K. Maida et al. [40]	Крыса	Простагландин E1	
A. Nassar et al. [41]	Свинья	Простагландин	
J. Echeverri et al. [42]	Свинья	BQ123(антагонист рецептора эндотелина 1) и верапамил	
N. Golderacena et al. [43]	Свинья	Антисмысловый олигонуклеотид	Генная модуляция
A.R. Gillooy et al. [44]	Крыса	Малые интерферирующие РНК (против Fas)	
M.F. Thijssen et al. [45]	Крыса	Малые интерферирующие РНК (против p53)	
N. Golderacena et al. [46]	Свинья	Противовоспалительные средства	Другое
F. Rigo et al. [47]	Крыса	Внеклеточные пузырьки стволовых клеток печени человека	
E.W. Beal et al. [48]	Крыса	δ -опиоидный агонист (энкефалин)	
Y. Yu et al. [49]	Свинья	Ингибитор воспаления NLRP3	

во время ЭАП по сравнению с нормальной печенью, что отражает более высокое метаболическое состояние. Кроме того, при гистологическом исследовании наблюдалось значительное уменьшение липидных отложений [36]. Добавление обезжиривающей смеси во время НП также было исследовано на модели грызунов D. Nagrah et al. [38]. Печень, обработанная комбинацией антилипидных препаратов, продемонстрировала значительное снижение внутриклеточного содержания липидов и увеличение окисления и экспорта липидов всего через 3 часа после промывания. Кроме того, в обработанной печени также наблюдалось увеличение экспрессии генов, связанных с мобилизацией липидов [38].

Сосудорасширяющие средства

Повреждение микроциркуляции является значительной причиной ИРП и посттрансплантационной дисфункции во время трансплантации печени. Известно, что синусоидальные эндотелиальные клетки печени, по сравнению с гепатоцитами, более склонны к ИРП при хранении в условиях гипотермии. В свою очередь, использование простагландина E1 (PGE1) для улучшения микроциркуляции было изучено в нескольких исследованиях. PGE1 является мощным сосудорасширяющим средством, которое также обладает антиагрегационным и фибринолитическим действием. Y. Hara et al. [39] впервые использова-

ли PGE1 в качестве ТААП на модели грызунов *ex situ* в нормотермических условиях. Обработанная печень грызунов значительно улучшила выработку желчи, в дополнение к снижению уровней маркеров повреждения печени: АСТ и АЛТ. K. Maida et al. [40], из той же группы затем подтвердили эти результаты, используя исследование по трансплантации печени у грызунов с применением аналогичной установки. Обработанные крысы имели значительно более высокие показатели выживаемости, – в дополнение к более высокой выработке желчи и улучшенному накоплению энергии. Простагландин, еще одно природное сосудорасширяющее и антиагрегационное средство, также был исследован в качестве потенциального ТААП на модели ЭАП печени у свиней. Подобно PGE1, простагландин значительно улучшал выработку желчи и снижал маркеры повреждения печени по сравнению только с ЭАП. Наконец, два дополнительных вазодилатора, BQ123 (агонист рецептора эндотелина) и верапамил (блокатор кальциевых каналов), были изучены при трансплантации печени у свиней J. Echeverri et al. [42]. Подготовленные таким образом животные продемонстрировали улучшение печеночного артериального кровотока и снижение маркеров повреждения гепатоцитов во время ЭАП, однако через 3 дня после трансплантации существенных различий не наблюдалось. Отсутствие значимых различий авторы связы-

вают с использованием относительно здоровой донорской печени, которая не подверглась какому-либо тепловому или ишемическому повреждению. Более значительный результат может быть продемонстрирован при использовании трансплантатов от доноров с расширенными критериями.

Препараты для модуляции генов

Использование агентов для модуляции генов, таких как антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) и малых интерферирующих РНК (для выключения генов на уровне РНК, англ. siRNA) при ЭАП, особенно перспективно, поскольку оно гораздо более целенаправленно, чем системная модуляция генов, требует меньшей дозы и вызывает меньше побочных эффектов. Кроме того, для этого не требуется вирусная трансфекция, которая может негативно влиять на иммунную систему. N. Goldaracena et al. [43] впервые продемонстрировали потенциал использования АСО для подавления вирулентности вируса гепатита С на модели ЭАП печени у свиней. АСО нацелен на микроРНК-122, наиболее распространенную микроРНК в гепатоцитах, которая является необходимым фактором для репликации вируса гепатита С. Было показано, что подавление микроРНК значительно снижает активность вируса гепатита С в модели *in vitro*. Таким образом, ЭАП перед трансплантацией печени может потенциально предотвратить повторное инфицирование у пациентов, которые являются гепатит С-положительными. A.R. Gillooly et al. [44] впервые продемонстрировали успешное применение siRNA во время ЭАП печени у грызунов, как в нормотермических, так и в гипотермических условиях. siRNA нацелена на рецептор Fas (апоптотический антиген 1), активация которого способствует запуску проапоптотического пути, который в значительной степени способствует развитию ИРП. Те же авторы использовали siRNA, нацеленную на P53 (супрессор опухоли), для модуляции апоптоза в модели ЭАП у крыс. Другие потенциальные мишени включают RelB (белок фактора транскрипции), TNF- α и проапоптотические протеолитические ферменты, которые, как уже было продемонстрировано, оказывают защитное действие в опытах на грызунах при внутривенном введении до индукции ишемии.

Другие терапевтические средства

Два дополнительных средства были протестированы на грызунах в условиях НП. F. Rigo

et al. [47] успешно продемонстрировали поглощение внеклеточных везикул, полученных из стволовых клеток печени человека, во время перфузии *ex situ*. В свою очередь, обработанная печень имела меньшее гистологическое повреждение и меньшие уровни маркеров повреждения после 4 часов перфузии. В другом исследовании энкефалин, дельта-опиоидный агонист, использовался во время ЭАП для уменьшения повреждений, вызванных окислительным стрессом. Обработанная печень продемонстрировала значительно лучшее накопление энергетических субстратов и меньшее количество маркеров повреждения тканей.

Терапевтические средства

в условиях субнормотермии и гипотермии

Q. Liu et al. [37] использовали раствор для обезжиривания при субнормотермической ЭАП печени у грызунов. В отличие от нормотермической ЭАП, субнормотермическая ЭАП не требует контроля температуры и добавления кислородных носителей, что делает ее более практичной в клинических условиях. Однако время субнормотермической ЭАП, необходимое для значительного увеличения содержания липидов в перфузате, было в 2 раза больше, чем при нормотермической. Кроме того, не наблюдалось существенных изменений содержания внутриклеточных липидов. Для сравнения, нормотермическая ЭАП, по-видимому, является более эффективным методом уменьшения стеатоза.

N. Goldaracena et al. [46] с целью минимизации воспалительного повреждения во время субнормотермической ЭАП печени свиньи использовали противовоспалительные средства.

Авторы выбрали субнормотермическую ЭАП из-за ингибирующего действия низкой температуры на клетки Купфера и воспаление по сравнению с НП. Хотя во время ЭАП наблюдались значительно более низкие уровни АСТ и воспалительных цитокинов, в течение 3 дней реперфузии после трансплантации существенных различий не наблюдалось. Однако в группах, получавших лечение, после трансплантации наблюдался значительно более низкий уровень билирубина. Наконец, в гипотермической модели ЭАП и трансплантации Y. Yu et al. [49] использовали в качестве противовоспалительного ТААП для ингибирования инфламмосомы NLRP3 нуклеотидсвязывающий домен, обогащенный лейцином msc950. После выполнения трансплантации в обработанной таким способом печени отмечали

значительно более низкие уровни маркеров воспаления и повреждения.

Сосудорасширяющие вещества наиболее привлекательны в использовании, ввиду воздействия на основную причину отторжения донорских органов – ИРП. Данное, хоть и неполноценное, исследование (не использовались доноры с расширенными критериями), но внушает надежду на скорое решение.

Аппаратная перфузионная терапия почек

Трансплантация почки является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности. Общее количество пациентов, получавших терапию гемо- и перитонеальным диализом на 2021 год, составило 60 000 человек [2].

Почки умершего донора, особенно почки от асистолического донора, более подвержены первичной дисфункции и задержке функции трансплантата. Именно благодаря этому обстоятельству было изучено использование гипотермической и нормотермической ЭАП для предохранения этих уязвимых почечных трансплантатов с целью последующей трансплантации. Было продемонстрировано, что многочисленные функциональные параметры и биомаркеры при нормотермической ЭАП являются отличными предикторами функции почек во время перфузии, включая почечный кровоток и диурез.

Несколько биомаркеров, таких как глутатион S-трансфераза, также были исследованы при нормотермической ЭАП. Кроме того, были изучены ТААП при нормо- и гипотермической ЭАП; эти агенты обобщены в табл. 4.

Терапевтические средства

при гипотермической перфузии почек *ex situ*

Мезенхимальные стволовые клетки и его внеклеточные везикулы, известные своими широкими защитными свойствами, также были протестированы на модели перфузии у грызунов. После 40 минут тепловой ишемии почки, обработанные МСК или его внеклеточными везикулами, секретировали более низкие уровни маркеров ишемического повреждения, а в эфферентной жидкости содержалась глюкоза наряду с более высокими уровнями пирувата. Что указывает на увеличение использования энергетического субстрата по сравнению с почками, сохраняемыми только ЭАП. Кроме того, в обработанных почках также была продемонстрирована повышенная регуляция ферментов, связанных с энергетическим метаболизмом клеток и мембранным транспортом ионов, что потенциально объясняет защитный механизм МСК во время ЭАП.

Было показано, что вдыхание монооксида углерода (CO), сосудорасширяющего и противовоспалительного средства, оказывает защитное действие во время трансплантации почки у животных. R.N. Bhattacharjee et al. [57] создали молекулы 401, содержащие марганец и выделяющие CO для его адресной доставки. Используя модель ЭАП у свиней, авторы показали, что молекулы, выделяющие CO, значительно улучшают функцию почек и снижают гистологические маркеры повреждения почек.

Нарушение микроциркуляции из-за тромбоза является отличительным признаком ИРП; в свою очередь, на моделях ЭАП у свиней были изучены два антикоагулянта. A. Sedigh et al. [58] обрабатывали эксплантированные почки конъю-

Таблица 4. Основные категории аппаратной перфузии в трансплантации почки

Table 4. Main categories of machine perfusion in kidney transplantation

Исследование	Животное	Терапия	Температура перфузии
B. Yang et al. [50]	Свинья	Эритропоэтин	Нормотермическая
C. Yang et al. [51]	Свинья	Циклический спиральный В-пептид (производное эритропоэтина);	
G.T. Tietjen et al. [52]	Человек	Наночастицы CD31	
M. Pool et al. [53]	Свинья	Мезенхимальные стволовые клетки	
L. Brasile et al. [54]	Человек	Мезенхимальные стволовые клетки	Гипотермическая
K. Hamaoui et al. [55]	Свинья	Тромбалексин	
M. Gregorini et al. [56]	Крыса	Мезенхимальные стволовые клетки / Мезенхимальные стволовые клетки – внеклеточные везикулы	
R.N. Bhattacharjee et al. [57]	Свинья	Молекула, выделяющая CO 401	

гатом гепарина в течение 20 часов ЭАП. В обработанных почечных трансплантатах наблюдались улучшенная первичная функция и более низкие гистологические маркеры повреждения. K. Nomaoui et al. [55] изучали эффекты тромб-алексина, ингибитора тромбина, как на моделях почек свиньи, так и человека. Обработанные свиные почки продемонстрировали значительно лучшие параметры почечного кровотока и капиллярной перфузии. Экстракорпоральная АП двух человеческих почек, с включением в перфузат тромбалексина, продемонстрировала аналогичные защитные эффекты, в дополнение к снижению уровней D-димера и фибриногена.

Терапевтические средства при нормотермической перфузии почек *ex situ*

Нормотермическая ЭАП происходит на более высоком метаболическом уровне, что может позволить почечным трансплантатам быстрее восстанавливать уровень энергии и редуцировать повреждения, вызванные холодовой ишемией. L. Brasile et al. [54] показали, что добавление МСК в перфузат при нормотермической ЭАП почечных трансплантатов человека ускоряет процесс их последующего восстановления. Авторы показали, что 24-часовая перфузия с МСК значительно снижает уровень воспалительных цитокинов в почечном трансплантате и значительно увеличивает накопление аденозинтрифосфата и различных факторов роста (эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов-2 и трансформирующий фактор роста α). J.M. Sierra Parraga et al. [59] исследовали влияние перфузата на выживаемость и функцию МСК. Перфузат значительно снижал способность МСК к взаимодействию с эндотелиальными клетками, увеличивая при этом рост количества МСК. Кроме того, они показали, что перфузия не влияет на секреторный профиль МСК. Поскольку для нормотермической ЭАП требуется большое количество МСК, J.M. Sierra Parraga et al. исследовали влияние процесса замораживания-оттаивания на МСК. В частности, J.M. Sierra Parraga et al. [59] показали, что процесс спонтанного оттаивания снижает выживаемость и метаболизм, увеличивает окислительный стресс и ухудшает адгезию МСК. M. Pool et al. использовали меченые методом флуоресценции МСК для оценки локализации и выживаемости МСК во время нормотермической ЭАП у свиней [53]. После 6 часов перфузии 10^7 МСК в небольших скоплениях гломерул было

выявлено положительное окрашивание МСК, т.е. эти клетки достигли коры почек.

B. Yang et al. [50] исследовали потенциал использования эритропоэтина, гормона с защитными паракринными эффектами в почках в качестве терапевтического средства при нормотермической ЭАП. В модели ЭАП у свиней добавление эритропоэтина значительно подавляло воспалительную активность (каспазу-3 и ИЛ-1 β) в течение 2 часов перфузии. В результате также наблюдалось улучшение диуреза. Та же группа также исследовала ренопротекторные эффекты пептида циклической спирали В (ПЦСВ), производного эритропоэтина, на аналогичной модели свиней. В отличие от эритропоэтина, ПЦСВ не вызывает эритропоза и его последующих побочных эффектов. Подобно эритропоэтину, ПЦСВ улучшал диурез, в дополнение к почечному кровотоку и потреблению кислорода.

G.T. Tietjen et al. [52] недавно продемонстрировали потенциал использования антител против молекул адгезии (CD31) для усиления доставки наночастиц к эндотелиальным клеткам трансплантатов почки человека. Накопление наночастиц было увеличено в 5–10 раз за счет добавления антител против CD31. Эти наночастицы могут служить «хранилищами для длительного высвобождения лекарственных средств» и могут быть использованы для доставки терапевтических агентов конкретно в эндотелий почек. Другие авторы также изучали потенциал использования наночастиц для доставки антиоксидантных агентов, антагонистов медиаторов ИРП и генетического материала для уменьшения повреждения тканей во время трансплантации.

Также было исследовано несколько других терапевтических средств, нацеленных на специфические пути при ИРП. Хотя эти агенты еще не были протестированы в моделях ЭАП, они представляют собой перспективные агенты ТААП в будущем. Сульфат водорода (H_2S) обладает известными цитопротекторными свойствами, такими как уменьшение окислительного стресса и воспаления. Недавно была создана синтетическая молекула-донор с медленным высвобождением сульфата водорода (AP39) для применения при трансплантации органов. Также было показано, что стрептокиназа улучшает микроциркуляцию в почках при внутриаартериальном введении. Кроме того, было установлено, что дианнексин (ингибитор фосфатидилсерина), рекомбинантная молекула, полученная в результате слияния лиганда гликопротеина Р-селектина (ЛГРС) и

человеческого IgG1 (ингибитор рекрутирования полиморфноядерных лейкоцитов), и I5NP (ингибитор экспрессии p53) уменьшают воспаление в почках.

Антитела против молекул адгезии (CD31) – единственное исследование, которое смогло преодолеть путь до испытаний на человеке. При данной терапии лекарственные вещества способны аккумулироваться в эндотелии почек, в результате чего лекарства будут действовать дольше обычного. Также наночастицы являются «посадочной площадкой для лекарственных веществ». Несколько исследований было посвящено изучению потенциала в введении агентов (антиоксиданты, антагонисты медиаторов ИРП и генетического материала) для уменьшения повреждения тканей и успешной трансплантации.

Заключение

Стремительный прогресс в трансплантации легких, печени и почек позволил использовать трансплантаты от асистолических доноров для пациентов, остро нуждающихся в органах. В свою очередь, эти достижения также подтолкнули к изучению потенциальных терапевтических средств, которые могут быть использованы во время перфузии. Новые достижения в области терапевтических агентов аппаратной перфузии особенно интересны, поскольку они дают ряд преимуществ по сравнению с системным лечением. Во-первых, для их действия требуется мень-

шая дозировка препарата; это особенно важно для препаратов, дозировка которых зависит от веса, таких как siRNA. Во-вторых, терапевтические агенты аппаратной перфузии обеспечивают гораздо более целенаправленный метод доставки лекарств с потенциальными системными побочными эффектами, таких как мезенхимальные стволовые клетки и тромболитические средства. В настоящее время ни один терапевтический агент аппаратной перфузии не был протестирован в рандомизированных клинических испытаниях. Тем не менее, многие многообещающие терапевтические агенты аппаратной перфузии, особенно в области трансплантации легких, были тщательно протестированы на животных и моделях утилизированных человеческих органов и очень близки к достижению стадии клинических испытаний. Некоторые терапевтические средства, тромболитические и антибактериальные, уже использовались для восстановления поврежденных человеческих трансплантатов и привели к успешным трансплантациям. Поскольку успешные клинические испытания экстракорпоральной аппаратной перфузии почек и печени были проведены недавно, большинство исследований терапевтических агентов аппаратной перфузии в этих областях все еще находятся на стадии моделирования на животных. В будущем необходимы дополнительные исследования на людях, особенно рандомизированные, чтобы укрепить терапевтический потенциал терапевтических агентов аппаратной перфузии при трансплантации этих органов.

Список литературы/References

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(3):8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2021. 14th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022;24(3):8–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-8-31>
2. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurieta E, Torras J, Ramos E, et al. The

- impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001;71(12):1765–1771. PMID: 11455256 <https://doi.org/10.1097/00007890-200106270-00011>
3. Kawut SM, Reyentovich A, Wilt JS, Anzeck R, Lederer DJ, O'Shea MK, et al. Outcomes of extended donor lung recipients after lung transplantation. *Transplantation*. 2005;79(3):310–316. PMID: 15699761 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000149504.53710.ae>
4. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijević D, Sundier SY, Robb EL,

- et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014;515(7527):431–435. PMID: 25383517 <https://doi.org/10.1038/nature13909>
5. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, et al. Organ preservation into the 2020s: the era of dynamic intervention. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(3):151–172. PMID: 31244584 <https://doi.org/10.1159/000499610>
6. Rojas-Pena A, Bartlett RH. Ex situ organ preservation: the temperature paradigm. *Transplantation*. 2018;102(4):554–556. PMID: 29309378 <https://doi.org/10.1093/txso/tjy001>

org/10.1097/TP.0000000000002081

7. Mordant P, Nakajima D, Kalaf R, Iskender I, Maahs L, Behrens P, et al. Mesenchymal stem cell treatment is associated with decreased perfusate concentration of interleukin-8 during ex vivo perfusion of donor lungs after 18-hour preservation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1245–1254. PMID: 27444694 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.017>

8. Lee JW, Fang X, Gupta N, Serikov V, Matthay MA. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(38):16357–16362. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907996106>

9. Lee JW, Krasnodembskaya A, McKenna DH, Song Y, Abbott J, Matthay MA. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in ex vivo human lungs injured with live bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):751–760. PMID: 23292883 <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-0990OC>

10. McAuley DF, Curley GF, Hamid UI, Laffey JG, Abbott J, McKenna DH, et al. Clinical grade allogeneic human mesenchymal stem cells restore alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(9):L809–L815. PMID: 24532289 <https://doi.org/10.1152/ajplung.00358.2013>

11. Stone ML, Zhao Y, Robert Smith J, Weiss ML, Kron IL, Laubach VE, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate lung ischemia-reperfusion injury and enhance reconditioning of donor lungs after circulatory death. *Respir Res*. 2017;18(1):212. PMID: 29268735 <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0704-9>

12. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Park J, Matthay MA, Lee JW. Microvesicles derived from human mesenchymal stem cells restore alveolar fluid clearance in human lungs rejected for transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(9):2404–2412. PMID: 25847030 <https://doi.org/10.1111/ajt.13271>

13. Park J, Kim S, Lim H, Liu A, Hu S, Lee J, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia. *Thorax*. 2019;74(1):43–50. PMID: 30076187 <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211576>

14. Martens A, Ordies S, Vanauden-aerde BM, Verleden SE, Vos R, Van Raemdonck DE, et al. Immunoregulatory effects of multipotent adult progenitor cells in a porcine ex vivo lung perfusion model. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):159. PMID: 28676074 <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0603-5>

15. La Francesca S, Ting AE, Sakamoto J, Rhudy J, Bonenfant NR, Borg ZD, et al. Multipotent adult progenitor cells decrease cold ischemic injury in ex vivo perfused human lungs: an initial pilot and feasibility study. *Transplant Res*. 2014;3(1):19. PMID: 25671090 <https://doi.org/10.1186/2047-1440-3-19> eCollection 2014.

16. Stone ML, Sharma AK, Mas VR, Gehrau RC, Mulloy DP, Zhao Y, et al. Ex vivo perfusion with adenosine A2A receptor agonist enhances rehabilitation of murine donor lungs after circulatory death. *Transplantation*. 2015;99(12):2494–2503. PMID: 26262504 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000830>

17. Emaminia A, Lapar DJ, Zhao Y, Steidle JF, Harris DA, Laubach VE, et al. Adenosine A2A agonist improves lung function during ex vivo lung perfusion. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1840–1846. PMID: 22051279 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2011.06.062>

18. Wagner CE, Pope NH, Charles EJ, Huerter ME, Sharma AK, Salmon MD, et al. Ex vivo lung perfusion with adenosine A2A receptor agonist allows prolonged cold preservation of lungs donated after cardiac death. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(2):538–545. PMID: 26323621 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.075>

19. Huerter ME, Charles EJ, Downs EA, Hu Y, Lau CL, Isbell JM, et al. Enteral access is not required for esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(3):948–954. PMID: 27209608 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2016.03.041>

20. Charles EJ, Kron IL. Which ischemic mitral valves should be repaired and how? Time will tell. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):833. PMID: 28826152 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.05.006>

21. Valenza F, Rosso L, Coppola S, Froio S, Colombo J, Dossi R, et al. β -adrenergic agonist infusion during extracorporeal lung perfusion: effects on glucose concentration in the perfusion fluid and on lung function. *J Heart Lung*

Transplant. 2012;31(5):524–530. PMID: 22386450 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.02.001>

22. Kondo T, Chen F, Ohsumi A, Hijiya K, Motoyama H, Sowa T, et al. β 2-adrenoreceptor agonist inhalation during ex vivo lung perfusion attenuates lung injury. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(2):480–486. PMID: 26141779 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.02.136>

23. Hijiya K, Chen-Yoshikawa TF, Kondo T, Motoyama H, Ohsumi A, Nakajima D, et al. Bronchodilator inhalation during ex vivo lung perfusion improves posttransplant graft function after warm ischemia. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):447–453. PMID: 27737734 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2016.07.066>

24. Inci I, Zhai W, Arni S, Inci D, Hillinger S, Lardinois D, et al. Fibrinolytic treatment improves the quality of lungs retrieved from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):1054–1060. PMID: 17919627 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.033>

25. Nakajima D, Cypel M, Bonato R, Machuca TN, Iskender I, Hashimoto K, et al. Ex vivo perfusion treatment of infection in human donor lungs. *Am J Transplant*. 2016;16(4):1229–1237. PMID: 26730551 <https://doi.org/10.1111/ajt.13562>

26. Chen F, Nakamura T, Fujinaga T, Zhang J, Hamakawa H, Omasa M, et al. Protective effect of a nebulized beta2-adrenoreceptor agonist in warm ischemic-reperfused rat lungs. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(2):465–471. PMID: 16863745 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2006.01.010>

27. Sakamoto J, Chen F, Nakajima D, Yamada T, Ohsumi A, Zhao X, et al. The effect of β -2 adrenoreceptor agonist inhalation on lungs donated after cardiac death in a canine lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(7):773–779. PMID: 22534458 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.03.012>

28. Machuca TN, Cypel M, Bonato R, Yeung JC, Chun YM, Juvet S, et al. Safety and efficacy of ex vivo donor lung adenoviral IL-10 gene therapy in a large animal lung transplant survival model. *Hum Gene Ther*. 2017;28(9):757–765. PMID: 28052693 <https://doi.org/10.1089/hum.2016.070>

29. Andreasson A, Karamanou DM,

- Perry JD, Perry A, Özalp F, Butt T, et al. The effect of ex vivo lung perfusion on microbial load in human donor lungs. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(9):910–916. PMID: 24631044 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.12.023>
30. Galasso M, Feld JJ, Watanabe Y, Pipkin M, Summers C, Ali A, et al. Inactivating hepatitis C virus in donor lungs using light therapies during normothermic ex vivo lung perfusion. *Nat Commun*. 2019;10(1):481. PMID: 30696822 <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08261-z>
31. Cypel M, Liu M, Rubacha M, Yeung JC, Hirayama S, Anraku M, et al. Functional repair of human donor lungs by IL-10 gene therapy. *Sci Transl Med*. 2009;1(4):4ra9. PMID: 20368171 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000266>
32. Yeung JC, Wagnetz D, Cypel M, Rubacha M, Koike T, Chun YM, et al. Ex vivo adenoviral vector gene delivery results in decreased vector-associated inflammation pre- and post-lung transplantation in the pig. *Mol Ther*. 2012;20(6):1204–1211. PMID: 22453765 <https://doi.org/10.1038/mt.2012.57>
33. Figueiredo C, Carvalho Oliveira M, Chen-Wacker C, Jansson K, Höffler K, Yuzefovych Y, et al. Immunoengineering of the vascular endothelium to silence MHC expression during normothermic ex vivo lung perfusion. *Hum Gene Ther*. 2019;30(4):485–496. PMID: 30261752 <https://doi.org/10.1089/hum.2018.117>
34. McAuley DF, Frank JA, Fang X, Matthay MA. Clinically relevant concentrations of beta2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1470–1476. PMID: 15241090 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129489.34416.0e>
35. Machuca TN, Hsin MK, Ott HC, Chen M, Hwang DM, Cypel M, et al. Injury-specific ex vivo treatment of the donor lung: pulmonary thrombolysis followed by successful lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):878–880. PMID: 24083866 <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0368LE>
36. Jamieson RW, Zilveti M, Roy D, Hughes D, Morovat A, Coussios CC, et al. Hepatic steatosis and normothermic perfusion-preliminary experiments in a porcine model. *Transplantation*. 2011;92(3):289–295. PMID: 21681143 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318223d817>
37. Liu Q, Berendsen T, Izamis ML, Uygun B, Yarmush ML, Uygun K. Perfusion defatting at subnormothermic temperatures in steatotic rat livers. *Transplant Proc*. 2013;45(9):3209–3213. PMID: 24182786 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.05.005>
38. Nagrath D, Xu H, Tanimura Y, Zuo R, Berthiaume F, Avila M, et al. Metabolic preconditioning of donor organs: defatting fatty livers by normothermic perfusion ex vivo. *Metab Eng*. 2009;11(4–5):274–283. PMID: 19508897 <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2009.05.005>
39. Hara Y, Akamatsu Y, Maida K, Kashiwade T, Kobayashi Y, Ohuchi N, et al. A new liver graft preparation method for uncontrolled non-heart-beating donors, combining short oxygenated warm perfusion and prostaglandin E1. *J Surg Res*. 2013;184(2):1134–1142. PMID: 23688794 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.030>
40. Maida K, Akamatsu Y, Hara Y, Tokodai K, Miyagi S, Kashiwade T, et al. Short oxygenated warm perfusion with prostaglandin E1 administration before cold preservation as a novel resuscitation method for liver grafts from donors after cardiac death in a rat in vivo model. *Transplantation*. 2016;100(5):1052–1058. PMID: 26950723 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001127>
41. Nassar A, Liu Q, Farias K, D'Amico G, Buccini L, Urcuyo D, et al. Role of vasodilation during normothermic machine perfusion of DCD porcine livers. *Int J Artif Organs*. 2014;37(2):165–172. PMID: 24619899 <https://doi.org/10.5301/ijao.5000297>
42. Echeverri J, Goldaracena N, Kathis JM, Linares I, Roizales R, Kollmann D, et al. Comparison of BQ123, epoprostenol, and verapamil as vasodilators during normothermic ex vivo liver machine perfusion. *Transplantation*. 2018;102(4):601–608. PMID: 29189484 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002021>
43. Goldaracena N, Spetzler VN, Echeverri J, Kathis JM, Cherepanov V, Persson R, et al. Inducing hepatitis C virus resistance after pig liver transplantation—a proof of concept of liver graft modification using warm ex vivo perfusion. *Am J Transplant*. 2017;17(4):970–978. PMID: 27805315 <https://doi.org/10.1111/ajt.14100>
44. Gillooly AR, Perry J, Martins PN. First report of siRNA uptake (for RNA interference) during ex vivo hypothermic and normothermic liver machine perfusion. *Transplantation*. 2019;103(3):e56–e57. PMID: 30418428 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002515>
45. Thijssen MF, Brüggewirth IMA, Gillooly A, Khvorova A, Kowalik TF, Martins PN. Gene silencing with siRNA (RNA interference): a new therapeutic option during ex vivo machine liver perfusion preservation. *Liver Transpl*. 2019;25(1):140–151. PMID: 30561891 <https://doi.org/10.1002/lt.25383>
46. Goldaracena N, Echeverri J, Spetzler VN, Kathis JM, Barbas AS, Louis KS, et al. Anti-inflammatory signaling during ex vivo liver perfusion improves the preservation of pig liver grafts before transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22(11):1573–1583. PMID: 27556578 <https://doi.org/10.1002/lt.24603>
47. Rigo F, De Stefano N, Navarro-Tableros V, David E, Rizza G, Catalano G, et al. Extracellular vesicles from human liver stem cells reduce injury in an ex vivo normothermic hypoxic rat liver perfusion model. *Transplantation*. 2018;102(5):e205–e210. PMID: 29424767 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002123>
48. Beal EW, Kim JL, Reader BF, Akateh C, Maynard K, Washburn WK, et al. [D-Ala2, D-Leu5] Enkephalin improves liver preservation during normothermic ex vivo perfusion. *J Surg Res*. 2019;241:323–335. PMID: 31071481 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.010>
49. Yu Y, Cheng Y, Pan Q, Zhang YJ, Jia DG, Liu YF. Effect of the selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 on transplantation outcome in a pig liver transplantation model with organs from donors after circulatory death preserved by hypothermic machine perfusion. *Transplantation*. 2019;103(2):353–362. PMID: 30247318 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002461>
50. Yang B, Hosgood SA, Bagul A, Waller HL, Nicholson ML. Erythropoietin regulates apoptosis, inflammation and tissue remodelling via caspase-3 and IL-1β in isolated hemoperfused kidneys. *Eur J Pharmacol*. 2011;660(2–3):420–430. PMID: 21497595 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.03.044>
51. Yang C, Hosgood SA, Meeta P, Long Y, Zhu T, Nicholson ML, et al. Cyclic helix B peptide in preservation solution and autologous blood perfusate ameliorates ischemia-reperfusion injury in isolated porcine kidneys. *Transplant Direct*. 2015;1(2):e6. PMID: 27500213 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002515>

doi.org/10.1097/TXD.0000000000000515
52. Tietjen GT, Hosgood SA, DiRito J, Cui J, Deep D, Song E, et al. Nanoparticle targeting to then do the lium during normothermic machine perfusion of human kidneys. *Sci Transl Med.* 2017;9(418):eaam6764. PMID: 29187644 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam6764>

53. Pool M, Eertman T, Sierra Parraga J, 't Hart N, Roemeling-van Rhijn M, Eijken M, et al. Infusing mesenchymal stromal cells into porcine kidneys during normothermic machine perfusion: intact MSCs can be traced and localised to glomeruli. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3607. PMID: 31340593 <https://doi.org/10.3390/ijms20143607>

54. Brasile L, Henry N, Orlando G, Stubenitsky B. Potentiating renal regeneration using mesenchymal stem cells. *Transplantation.* 2019;103(2):307–313. PMID: 30234788 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002455>

55. Hamaoui K, Gowers S, Boutelle M, Cook TH, Hanna G, Darzi A, et al. Organ pretreatment with cytotoxic endothelial localizing peptides to ameliorate microvascular thrombosis and perfusion deficits in ex vivo renal hemoreperfusion models. *Transplantation.* 2016;100(12):e128–e139. PMID: 27861293 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001437>

56. Gregorini M, Corradetti V, Pattonieri EF, Rocca C, Milanesi S, Peloso A, et al. Perfusion of isolated rat kidney with mesenchymal stromal cells/extracellular vesicles prevents ischaemic injury. *J Cell Mol Med.* 2017;21(12):3381–3393. PMID: 28639291 <https://doi.org/10.1111/jcmm.13249>

57. Bhattacharjee RN, Richard-Mohamed M, Sun Q, Haig A, Aboalsamh G, Barrett P, et al. CORM-401 reduces ischemia reperfusion injury in an ex vivo

renal porcine model of the donation after circulatory death. *Transplantation.* 2018;102(7):1066–1074. PMID: 29677080 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002201>

58. Sedigh A, Nordling S, Carlsson F, Larsson E, Norlin B, Lübenow N, et al. Perfusion of porcine kidneys with macromolecular heparin reduces early ischemia reperfusion injury. *Transplantation.* 2019;103(2):420–427. PMID: 30299374 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002469>

59. Sierra Parraga JM, Rozenberg K, Eijken M, Leuvenink HG, Hunter J, Merino A, et al. Effects of normothermic machine perfusion conditions on mesenchymal stromal cells. *Front Immunol.* 2019;10:765. PMID: 31024574 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00765> eCollection 2019

Информация об авторах

**Ольга Николаевна
Ржевская**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП 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; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6849-1457>, rzhevskayaon@sklif.mos.ru
20% – концепция и дизайн исследования, утверждение итогового варианта рукописи

**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
20% – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи

**Руслан Шамилович
Исламгазин**

студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9239-0645>
10% – сбор и статистическая обработка материала

**Борис Иванович
Яремин**

доц., канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>, yareminbi@sklif.mos.ru
10% – написание выводов, редакция текста статьи

**Екатерина Юрьевна
Аносова**

врач-клинический ординатор отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-0241-1298>, anosova.kate@gmail.com
10% – обзор литературы и написание текста

**Аслан Галиевич
Балкаров**

канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; заведующий организационно-методическим отделом по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, balkarovag@sklif.mos.ru
20% – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование рукописи

**Мурад Сафтарович
Новрузбеков**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени 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; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>, novruzbekovms@sklif.mos.ru
10% – написание выводов, редакция текста статьи

Information about the authors

Olga N. Rzhetskaya	Dr. Sci. (Med.), Leading 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; Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0001-6849-1457 , rzhetskayaon@sklif.mos.ru 20%, study concept and design, approval of the final version of the manuscript
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 20%, study concept and design, manuscript writing and editing
Ruslan Sh. Islamgazin	4 th year Student of the Faculty of General Medicine, Russian University of Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9239-0645 10%, data collection and statistical processing
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , yareminbi@sklif.mos.ru 10%, writing conclusions, editing the text of the article
Ekaterina Yu. Anosova	Clinical Resident, Physician, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0241-1298 , anosova.kate@gmail.com 10%, literature review and text writing literature review and text writing
Aslan G. Balkarov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department for Transplantology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, https://orcid.org/0000-0002-1396-7048 , balkarovag@sklif.mos.ru 20%, study concept and design, manuscript writing and editing
Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver 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; Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , novruzbekovms@sklif.mos.ru 10%, writing conclusions, editing the text of the article

Статья поступила в редакцию 13.12.2023;
одобрена после рецензирования 26.12.2023;
принята к публикации 27.12.2023

The article was received on December 13, 2023;
approved after reviewing December 26, 2023;
accepted for publication December 27, 2023