

МИНАСЯН С. М.^{1, 2}, ГАЛАГУДЗА М. М.^{1, 2},
ДМИТРИЕВ Ю. В.¹, КАРПОВ А. А.^{1, 2},
БОБРОВА Е. А.², КРАСИЧКОВ А. С.³,
ГРИГОРЬЕВ Е. Б.³, ВЛАСОВ Т. Д.^{1, 2}

Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины

¹Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (СПбГЭТУ), Санкт-Петербург, Россия
e-mail: carkis@yandex.ru

Реферат

Консервация донорского сердца является актуальной проблемой современной трансплантологии и кардиохирургии. Несмотря на достигнутые успехи, необходимость дальнейших разработок в этой области очевидна. В настоящем обзоре приводятся данные о современных методиках консервации сердца и о перспективах дальнейшего совершенствования технологий в данной сфере. Приведено сравнительное описание растворов для консервации донорского сердца и проведен анализ путей повышения их кардиопротективных свойств. Рассмотрены такие варианты консервации донорского сердца, как постоянная перфузия, консервация при температуре ниже 0 °С и кислородная персфуляция.

Ключевые слова: консервация сердца, консервирующие растворы, кардиоплегия, кардиопротекция.

Введение

Методики консервации донорских органов направлены на максимально полное сохранение функционального состояния трансплантата от момента его изъятия у донора до начала его работы в организме реципиента. Применяющаяся в настоящее время методика консервации донорского сердца подробно описана в руководствах и учебниках [11]. Несмотря на достигнутые успехи, в определенных условиях вследствие неадекватной консервации и/или длительной транспортировки возможно возникновение ишемического, а после трансплантации — и реперфузионного повреждения (ИРП) донорских органов, что предопределяет необходимость совершенствования этой методики. При этом качество донорского материала напрямую зависит от сроков ишемии, и для сердца это предельное время не должно превышать 6 часов. Одним из путей улучшения результатов является разработка новых, эффективных консервирующих растворов (КР).

Вопрос о консервации донорского сердца стал актуальным со времен первой трансплантации сердца в клинике, осуществленной К. Барнардом в 1967 г. К тому времени кардиохирургические операции с искусственным кровообращением на «сухом» сердце (т. е. остановленном при помощи кардиopleгии) уже вошли в практику, и для консервации донорского сердца использовались кардиopleгические растворы (КПР). В какой-то степени остановка сердца больного во время его ятрогенной ишемии с экстракорпораль-

ным кровообращением и консервация донорского сердца являются тождественными друг другу, поэтому применение кардиopleгических растворов в качестве консервирующих вполне оправдано и эффективно. С другой стороны, консервация сердца по сравнению с кардиopleгией имеет несколько существенных особенностей. Во-первых, перфузия консервирующим раствором осуществляется однократно, в отличие от кардиopleгии, при которой инфузию КПР обычно повторяют каждые 15–20 мин. Во-вторых, длительность ишемии трансплантата в случае консервации обычно больше, чем при кардиохирургическом вмешательстве. Эти факторы определяют более высокие требования к защите донорского сердца, что привело к разработке специальных КР, основные особенности состава и действия которых рассмотрены ниже.

Консервирующие растворы для донорского сердца

Согласно некоторым оценкам, только в США для консервации донорского сердца в середине 90-х гг. использовались 167 разновидностей КР [22]. В настоящее время в качестве растворов для консервации донорского сердца наиболее часто используются растворы Кустодиол, Celsior, раствор Висконсинского университета, раствор Евро-Коллинс [4].

Раствор Кустодиол был разработан Х. Бретшнайдером в 70-х гг. прошлого века [1, 17] и первоначально использовался только в качестве КПР, после

чего его стали применять для консервации донорских органов, включая сердце, печень, поджелудочную железу [26]. Кустодиол прочно вошел в кардиохирургическую практику, поскольку после однократного введения охлажденного Кустодиола в коронарное русло достигается оптимальная защита от ишемии длительностью до 2 часов и более [1, 18, 28]. Химический состав Кустодиола представлен в табл. 1. Данный раствор содержит низкую концентрацию ионов натрия (Na^+ , 15 ммоль/л) и кальция (Ca^{2+} , 0,015

ммоль/л) и относится к группе внутриклеточных растворов. Его отличительной особенностью является мощная буферная система, включающая в себя аминокислоту гистидин в высокой концентрации.

Раствор Euro-Collins представляет собой еще один внутриклеточный раствор, особенностями которого являются высокая концентрация глюкозы (194 ммоль/л), ионов калия (K^+ , 115 ммоль/л) и использование сочетания фосфатной и бикарбонатной буферных систем (табл. 1). Использование глю-

Химический состав наиболее распространенных растворов для консервации донорского сердца (по P. Michel et al., 2002 [46], с изменениями).

Таблица 1

Хим. состав	Кустодиол	ЕС	STF	UW	UW-1	Celsior
Катионы						
Na^+	15	15	20	30	125	100
K^+	10	115	27	125	30	20
Mg^{2+}	4	–	–	5	5	13
Ca^{2+}	0,015	–	–	–	–	0,25
Анионы						
Cl^-	32	15	27	–	–	41,5
HPO_4^{2-}	–	42	–	–	–	–
H_2PO_4^-	–	15	–	25	25	–
HCO_3^-	–	15	20	–	–	–
SO_4^{2-}	–	–	–	5	5	–
Субстраты и метаболиты						
Глюкоза	–	194	250	–	–	–
Глутамат	–	–	–	–	–	20
Кетоглутарат	1	–	–	–	–	–
Триптофан	2	–	–	–	–	–
Аденозин	–	–	–	5	5	–
Метаболически инертные осмотические компоненты						
Маннитол	30	–	60	–	–	60
D-раффиноза	–	–	–	35,4	35,4	–
ГЭК (г/л)	–	–	–	50	50	–
Антиоксиданты						
Лактобионат	–	–	–	100	100	80
Аллопуринол	–	–	–	1	1	–
Глутатион	–	–	–	3	3	3
Органические буферные системы						
Гистидин	180	–	–	–	–	30
Гистидин-HCl	18	–	–	–	–	–
Прочее						
Осмолярность	310	406	409	320	320	360

Примечание: ЕС — раствор Euro-Collins; STF — раствор Стэнфорда; UW — раствор Висконсинского университета; UW-1 — модифицированный внеклеточный раствор Висконсинского университета; ГЭК — гидроксизетилкрахмал

козы в высокой концентрации в консервирующих и кардиоплегических растворах может иметь как положительные, так и отрицательные последствия. С одной стороны, глюкоза является единственным энергетическим субстратом, который может использоваться клеткой для синтеза макроэргов в условиях гипоксии. С другой стороны, анаэробный метаболизм глюкозы в кардиомиоцитах сопровождается накоплением высоких концентраций лактата, что приводит к повреждению клетки за счет ацидоза и осмотического дисбаланса. Последнее положение находит подтверждение и в клинической практике в неврологии и нейрохирургии, где больным с острым повреждением головного мозга из-за опасности нарастания отека мозга противопоказано введение растворов глюкозы. Результаты наших собственных экспериментальных исследований внутриклеточного КПП с высоким уровнем глюкозы (247 ммоль/л) на модели изолированного сердца крысы оказались негативными по сравнению с растворами, имеющими более низкое содержание глюкозы [4, 8].

Раствор Висконсинского университета, разработанный Ф. Бельцером, в классическом варианте также является внутриклеточным (концентрация ионов натрия — 30 ммоль/л, хотя имеет и внеклеточную модификацию с содержанием натрия 125 ммоль/л [46]). Особенностью этого раствора является наличие гидроксиэтилкрахмала — коллоидного компонента, использующегося для предотвращения внутриклеточного отека, а также добавление таких низкомолекулярных антиоксидантов, как лактобионат, аллопуринол и глутатион (табл. 1). Буферная система представлена лишь дигидроортофосфатом в концентрации 25 ммоль/л. Примечательно, что раствор Висконсинского университета, равно как и раствор Euro-Collins, характеризуется наличием очень высокой концентрации K^+ , которая составляет 125 и 115 ммоль/л соответственно. Известно, что такая высокая концентрация K^+ может крайне неблагоприятно сказываться на состоянии миокарда. Известны так называемые «калиевые некрозы» при введении в коронарное русло сердца гиперкалиевых растворов с уровнем K^+ 300 ммоль/л [2, 6]. В кардиоплегических растворах уровень K^+ практически никогда не превышает 25 ммоль/л [7, 8], более того, отчетливо прослеживается тенденция к использованию более низких уровней K^+ (10–15 ммоль/л) с еще большим их снижением после выполнения первого сеанса кардиopleгии.

Конкуренцию описанным выше внутриклеточным консервирующим растворам составляют внеклеточные, одним из которых является раствор Celsior, содержащий 100 ммоль/л Na^+ . Терминами «внутриклеточный» и «внеклеточный» раствор обозначаются кардиоплегические и органоконсервирующие растворы концентрацией ионов натрия, соответствующей таковой во внеклеточной среде и в цитоплазме клеток соответственно [4, 6, 7–9]. Известно, что сердце, остановленное с помощью внеклеточного раствора, быстрее восстанавливает насосную функцию в периоде реперфузии. Наши собственные экспериментальные данные также говорят

о преимуществах внеклеточных кардиоплегических растворов [7]. С другой стороны, высокое содержание Na^+ и, соответственно, хлора вносит весомый вклад в осмолярность раствора и этим ограничивает возможность добавления в раствор каких-либо дополнительных веществ, могущих сыграть положительную роль в кардиопротекции, из-за риска выхода осмолярности раствора за допустимые пределы, хотя до настоящего времени верхний предел осмолярности растворов для кардиopleгии и консервации донорских органов четко не определен. Именно с этим связано относительно невысокое содержание гистидина в растворе Celsior по сравнению с внутриклеточным раствором Кустодиол (30 и 180 ммоль/л соответственно). Положительной особенностью раствора Celsior является наличие в его составе лактобионата и глутатиона, которые являются скэвенджерами свободных радикалов, что обеспечивает предотвращение оксидативного повреждения клеток в ходе реперфузии [48]. Раствор Celsior, в отличие от всех прочих рассмотренных растворов, содержит глутамат в концентрации 20 ммоль/л. Последний является антигипоксантом с доказанным кардиопротективным эффектом при тотальной ишемии-реперфузии сердца [10].

В состав раствора Celsior, а также раствора Кустодиол и раствора Стэнфорда входит маннитол — многоатомный спирт, который позиционируется как противоотечный компонент растворов и скэвенджер активных форм кислорода [39]. Наши данные показывают, что в эксперименте КПП с включением в его состав маннитола в концентрации 108 ммоль/л увеличивал размер инфаркта (при этом осмолярность раствора составляла 380 мосмоль/л) [7], что может быть связано с усиленным переходом маннитола из внеклеточной среды в цитоплазму при наличии повреждений в клеточной мембране и с повышением осмотического давления внутри клетки.

Сравнение эффективности различных КР в экспериментальных исследованиях

Большая часть имеющихся данных о сравнительной эффективности различных КР к настоящему времени получена в эксперименте на животных. При этом используются такие методические подходы, как модель изолированного сердца в режиме ретроградной перфузии по Лангендорфу с переключением в режим работающего сердца [27], а также модели холодной консервации донорского сердца с последующей орто- или гетеротопической трансплантацией в организм животного-реципиента [30, 47]. Экспериментальные исследования дают возможность использовать широкий набор функциональных, биохимических, молекулярно-генетических и гистологических критериев оценки эффективности тестируемых КР. Так, на модели изолированного работающего сердца для оценки функции ЛЖ после восстановления перфузии чаще всего используются такие параметры, как сердечный выброс, коронарный поток, частота сердечных сокращений [34].

В экспериментах с имплантацией донорского сердца реципиенту возможна оценка функции ЛЖ с помощью эхокардиографии и катетеризации камер

сердца [62]. Из биохимических маркеров некроза миокарда наиболее часто используется оценка уровня сердечных тропонинов, креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы в крови [49] и в реперфузате [59]. Важную информацию относительно степени компенсации нарушений энергетического метаболизма миокарда несет определение тканевого содержания АТФ [34]. К достаточно простым и надежным критериям оценки состояния трансплантата относится определение степени отека миокарда [15].

В качестве молекулярных мишеней, степень активации которых может отражать функциональное состояние миокарда, иногда рассматриваются RISK-киназы (например, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK 1/2), фосфатидилинозитол-3 киназа (PI3K) и др.) и АМФ-активируемая протеинкиназа [32]. Среди морфологических критериев эффективности КР наиболее часто используются такие показатели, как степень инфильтрации трансплантата полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) и общая сохранность структуры кардиомиоцитов [62]. В подавляющем большинстве исследований, посвященных рассматриваемой проблеме, ценную информацию дает анализ ультраструктуры миокарда с применением электронной микроскопии [15, 34].

В некоторых исследованиях, выполненных на изолированном сердце, после периода холодной консервации проводится оценка эндотелиальной функции путем измерения коронарного кровотока после добавления в реперфузат вазодилаторов [33].

Сравнению эффективности различных КР в эксперименте посвящен ряд исследований, выполненных в последние 15 лет. В одном из исследований на модели перфузии изолированного сердца крысы при 8-часовой холодной консервации сравнивались между собой девять различных КР [46]. При исследовании насосной функции сердца в периоде реперфузии авторы показали отчетливое преимущество внеклеточных растворов над внутриклеточными, и даже КРП госпиталя Св. Томаса № 2 оказался эффективнее, чем внутриклеточные консервирующие растворы, а внутриклеточный раствор Евро-Коллинз по эффективности не отличался от физиологического раствора. При сравнении растворов Цельсиора и Висконсинского университета (последний — внутриклеточный) на модели ортотопической трансплантации сердца собаки после 12-часовой ишемии донорского сердца раствор Цельсиора оказался значительно эффективнее раствора Висконсинского университета [47].

Похожие данные были получены на модели изолированного сердца крысы при сравнении эффекта четырех КР: Цельсиора, раствора Кребса–Хенселейта, Кустодиола и раствора госпиталя Св. Томаса. В данном ряду растворов только Кустодиол является внутриклеточным, а все остальные — внеклеточные. Растворы вводили в течение 5 мин при температуре +10 либо +20 °С, после чего сердца находились в состоянии глобальной ишемии при +20 °С в течение 2 ч. Введение растворов, охлажденных до +10 °С, сопровождалось худшим восстановлением функции; при этом наилучший результат в обоих температурных режимах показал Цельсиор [42]. В другом исследо-

вании, при сравнении Кустодиола и Цельсиора на перфузируемом по Лангендорфу сердце собаки при тестовой ишемии 8 и 12 ч, значительной разницы зафиксировано не было, хотя Кустодиол обеспечивал несколько лучший результат, поскольку при сроке 12 ч его использование приводило к лучшему восстановлению функции ЛЖ и меньшей частоте возникновения аритмий [12].

В то же время есть исследования, свидетельствующие о превосходстве внутриклеточных КР над внеклеточными. Так, например, на модели гетеротопической трансплантации сердца сингенным крысам Lewis сравнивали эффективность Кустодиола и Цельсиора после 6-часовой консервации, причем часть донорских сердец брали от старых крыс. В группе, где в качестве КР использовали Кустодиол, отмечались меньшие уровни тропонина и КФК в крови, менее выраженная инфильтрация трансплантата ПМЯЛ и более низкие уровни экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов в сердце [41]. Еще в одной работе сравнивали растворы Висконсинского университета и Цельсиор на модели изолированного сердца кролика (консервация в течение 24 ч) с реперфузией кровью от животного-донора. Раствор Висконсинского университета оказался эффективнее Цельсиора, поскольку его применение приводило к более быстрому восстановлению функции ЛЖ, меньшему уровню КФК в рециркулирующей крови и лучшей сохранности эндотелиальной функции [33]. Таким образом, результаты экспериментальных исследований, выполненных на различных моделях, содержат противоречивые данные об эффективности различных КР. По-видимому, это косвенно может указывать на отсутствие значимого превосходства какого-либо из используемых в настоящее время КР над другими.

Сравнение эффективности различных КР в клинической практике

Трансплантация сердца не является часто выполняемой операцией в силу ряда причин, среди которых основными являются дефицит донорских сердец и строгий отбор потенциальных реципиентов. Относительно небольшое количество выполняемых трансплантаций не позволяет провести масштабные клинические исследования по этой тематике. Более того, на конечный результат вмешательства влияет множество различных факторов, что еще более затрудняет оценку качества консервации донорского сердца человека. Поэтому данных о сравнительной эффективности КР в клинической практике немного. В одном из первых рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу, сравнивалась эффективность двух КР — Висконсинского университета и раствора Стэнфорда. По таким показателям, как тканевое содержание АТФ, необходимость в дефибрилляции и электростимуляции, а также потребность в инотропных препаратах, раствор Висконсинского университета продемонстрировал лучшие консервирующие свойства [54]. Ретроспективное сравнение двух самых часто используемых в США кардиоплегических растворов — Вискон-

синского университета и Цельсиора — показало, что консервация раствором Висконсинского университета сопровождалась лучшей выживаемостью в течение 30 дней и 1 года [29]. Недавно проведенное рандомизированное исследование, в котором сравнивалось качество консервации донорского сердца тремя КР (Кустодиол, Цельсиор и раствор госпиталя Св. Томаса), показало, что значимых различий по частоте развития бивентрикулярной недостаточности и летальных исходов между группами не было [19]. В одной из работ была предпринята попытка сочетать применение вне- и внутриклеточного КР с целью добиться более быстрой остановки сердца и минимизировать травматизацию растяжением. Для этого сначала в коронарное русло вводили 1 л холодного раствора госпиталя Св. Томаса, а затем еще 2 л Кустодиола под низким давлением. Авторами продемонстрирована безопасность такого подхода, поскольку результаты трансплантации были сопоставимы с таковыми при использовании стандартных протоколов консервации [40].

Пути совершенствования методики консервации донорского сердца

В последние годы в экспериментальных исследованиях предложен целый ряд подходов, позволяющих повысить качество консервации донорского сердца и добиться сохранения функциональных свойств трансплантата в течение более длительного времени. К таким подходам можно отнести оптимизацию состава КР, добавление в КР различных активных компонентов, использование поляризующих КР, постоянную перфузию донорского сердца и низкотемпературную консервацию.

Оптимизация состава существующих КР. Для повышения консервирующей эффективности стандартных КР в их состав добавлялись различные физиологически активные вещества, обеспечивающие за счет разных механизмов уменьшение ИРП миокарда в ходе консервации и последующей трансплантации. Данные литературы по этому вопросу резюмированы в табл. 2. Несмотря на обнадеживающие результаты, в настоящее время ни один из модифицированных растворов, приведенных в табл. 2, не применяется в клинической практике.

В качестве дополнительных направлений совершенствования состава КР следует выделить усиление буферной емкости КР и решение вопроса о необходимости наличия в КР коллоидной составляющей. В качестве буферных систем в КР чаще всего применяются гистидиновый буфер, бикарбонатный буфер, реже фосфатный и еще реже другие известные буферные системы. Величина буферной емкости КР имеет большое значение, поскольку эффективное предотвращение закисления внутри- и внеклеточной среды способствует сохранению анаэробной продукции АТФ в процессе гликолиза. Также представляются актуальными дальнейшие разработки КР на коллоидной основе. Стоит отметить, что гидроксиэтилкрахмал входит в состав раствора Висконсинского университета. Коллоидная основа препятствует внутриклеточному отеку, создает более

благоприятные условия для эндотелия и при этом минимально увеличивает суммарное осмотическое давление КР. В качестве такой основы можно рассматривать препараты гидроксиэтилкрахмала, желатина, декстрозы. Собственные исследования в этом направлении показали в эксперименте хороший кардиопротективный эффект КРР, созданного на основе буфера Кребса–Хенселейта с добавлением в него гидроксиэтилкрахмала [9]. Интересным направлением может являться использование для обеспечения коллоидной составляющей человеческого альбумина, который одновременно является достаточно емким буфером, а также исследование КР, содержащих в качестве основы плазму крови.

Гиперполяризующие КР. Известно, что стандартные гиперкалиевые КРР и КР, независимо от концентрации ионов натрия в их составе, вызывают деполяризацию клеток, благодаря чему происходит инактивация потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов, что приводит к невозможности генерирования клеткой потенциала действия. Существуют единичные упоминания о том, что внутриклеточные КР, несмотря на наличие в них концентрации K^+ , превышающую физиологическую норму для внеклеточной среды, за счет низкой концентрации Na^+ вызывают гиперполяризацию клетки и тем самым делают невозможным ее возбуждение и генерацию потенциала действия [23]. Такое представление заслуживает интереса, но нуждается в тщательных исследованиях, так как механизм гиперполяризации остается неясным при отсутствии увеличения трансмембранного тока K^+ из клетки и низкой проницаемости мембраны для Na^+ в состоянии покоя.

Для обеспечения гиперполяризации кардиомиоцитов вместо повышенной концентрации K^+ в составе КРР используются такие вещества, как аденозин, лидокаин, ацетилхолин, блокатор β -адренорецепторов ультракороткого действия эсмолол и даже блокатор быстрых натриевых каналов тетродотоксин [20, 21]. Следует отметить, что несмотря на обеспечение более физиологичной остановки сердца при использовании таких КРР, они практически не применяются в клинической практике. В литературе имеются единичные упоминания об использовании таких поляризующих КР в эксперименте. Так, в 2000 г. на модели перфузируемого по Лангендорфу сердца кролика было показано, что добавление открывателя калиевых каналов пинацидила во внутриклеточный КР, содержащий гистидин и лактобионат, обеспечивало лучшее восстановление функции ЛЖ, чем исходный раствор и раствор Висконсинского университета [31]. Существуют также данные о хороших результатах применения поляризующего нормокалиемического раствора Аденокаин, содержащего аденозин и лидокаин, который сравнивали с растворами Кустодиол и Цельсиор на модели работающего сердца крысы [53]. В отдельной серии экспериментов применяли Аденокаин с удвоенной концентрацией аденозина и лидокаина (400 и 1000 мкМ/л соответственно), добавкой инсулина и мелатонина. Последний КР обеспечивал наилучшее восстановление функции ЛЖ после реперфузии, далее следовали стандартный

Модификация консервирующих растворов для донорского сердца активными компонентами, повышающими устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению.

Таблица 2

Активный компонент	Механизм действия	Модель, время ишемии и температура	Базовый КР	Результат	Ссылка
Тринитроглицерин и карипорид	Увеличение NO и ингибирование Na^+/H^+ -обменника	Изолированное работающее сердце крысы, 6 и 10 ч, +4 °C	Цельснор	↑ постишемической функции ЛЖ	[27]
Производное бисиндолил-малеимида	Антиоксидантный эффект, уменьшение кальциевой перегрузки	Изолированное работающее сердце крысы, 12 ч, +4 °C	UW	↑ функции ЛЖ, ↑ тканевого АТФ, сохранение структуры миокарда	[34]
Ингибитор Rho-киназы	Ингибирование сигнального пути воспаления, дисфункции эндотелия, апоптоза	Работающее изолированное сердце кролика, перфузия кровью, 24 ч, +4 °C	UW	↑ функции ЛЖ, ↑ коронарного кровотока, ↓ дисфункции эндотелия	[36]
Малые интерферирующие РНК	↓ экспрессии ФНО α , С3-компонента комплемента и индуктора апоптоза Fas	Гетеротопическая трансплантация, мышь, 48 ч, +4 °C	UW	↑ функции ЛЖ, сохранение структуры миокарда, ↓ инфильтрации ПМЯЛ	[62]
Эпоксомидин	Ингибитор 26S-протеасомы	Гетеротопическая трансплантация, крысы, 12 и 24 ч, +4 °C	UW	↓ тропонина I, сохранение структуры, ↓ отека миокарда	[15]
Нейрегулин-1, тринитроглицерин, карипорид	Увеличение NO и ингибирование Na^+/H^+ обменника, ↓ апоптоза	Изолированное работающее сердце крысы, 6 и 10 ч, +4 °C	Цельснор	↑ функции ЛЖ, ↑ фосфорилирования RISK киназ	[32]
Левокарнитин	Метаболический цитопротектор	Изолированное работающее сердце крысы, 4 и 6 ч, +4 °C	Раствор госп. Св. Томаса № 2	↑ функции ЛЖ, ↑ тканевого АТФ, ↓ отека	[56]
Кластерин	Рекомбинантный белок-шаперон	Гетеротопическая трансплантация, мышь, 24 ч, +4 °C	UW	↓ ЛДГ, ↓ инфильтрации ПМЯЛ	[30]
Водород (1,27±0,05 мкг/л, насыщение КР)	Антиоксидантный, противовоспалительный эффекты	Гетеротопическая трансплантация, крысы, 6 и 8 ч, +4 °C	Цельснор	↓ тропонина и КФК, ↑ тканевого АТФ, сохранение структуры, ↓ инфильтрации ПМЯЛ	[49]
Эритропоэтин (5 ед/мл)	Активация RISK пути, уменьшение апоптоза	Изолированное работающее сердце крысы, 6 и 10 ч, +4 °C	Цельснор	↑ функции ЛЖ, ↓ ЛДГ в перфузате	[59]
Доксициклин	Ингибирование матриксной металлопротеиназы-2	Изолированное работающее сердце крысы, 1 ч, +4 °C	Раствор Кребса	↑ функции ЛЖ, ↓ аритмий, ↓ апоптоз, ↑ экспрессии Akt	[50]

Примечание: КР — консервирующий раствор; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЛЖ — левый желудочек; ПМЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты; UW — раствор Висконсинского университета.

Аденокаин, Цельсиор и Кустодиол. Таким образом, исследования гиперполяризующих КР продолжаются, что вселяет определенную надежду на их использование в практике.

Постоянная перфузия донорского сердца. История трансплантации сердца человека начиналась с попыток обеспечить полноценную работу донорского сердца *ex vivo* за счет перфузии кровью и кристаллоидными растворами. Однако с внедрением техники холодовой консервации остановленного сердца использование данных перфузионных систем практически прекратилось, главным образом вследствие технических сложностей и высокой стоимости. В последние 10 лет отмечается своеобразный «ренессанс» техники перфузии донорского сердца, которая принципиально может осуществляться в двух режимах: постоянной перфузии остановленного сердца, как правило, оксигенированного охлажденным КПР; перфузии бьющегося сердца кровью при нормотермии. Второй режим является оптимальным для рекондиционирования сердец, полученных от асистолических доноров, но он является гораздо более сложным в плане поддержания функции сердца при транспортировке и, вследствие этого, должен сопровождаться мониторингом функции сердца. В настоящее время завершаются два крупных клинических исследования, в которых тестируются новые перфузионные системы для донорского сердца [45, 57]. Параллельно с клиническими исследованиями продолжается сравнение эффективности методик холодовой консервации и постоянной перфузии в эксперименте. Например, для сравнения холодовой консервации сердца свиньи в растворе Цельсиор в течение 4 ч с постоянной перфузией сердца оксигенированным раствором Цельсиор (10 мл/100 г/мин) после ортотопической трансплантации оценивали функцию ЛЖ, уровень КФК в крови и содержание воды в миокарде. Постоянная перфузия приводила к лучшему результату и не сопровождалась усилением отека [51]. Еще в одной работе сравнивали две техники консервации сердца свиньи: с остановкой охлажденным раствором Кустодиол, 30-минутной холодовой ишемией с последующей перфузией безлейкоцитарной кровью и без применения кардиopleгии и гипотермии, а именно с немедленной перфузией безлейкоцитарной кровью по Лангендорфу, т. е. сердце при этом вообще не подвергалось ишемии, так как перфузия начиналась сразу же после удаления сердца из организма донора. В обоих случаях продолжительность перфузии составляла 12 часов. В группе без применения кардиopleгии и гипотермии ультраструктурная сохранность миокарда была лучше [14]. Еще в одном исследовании проводили перфузию сердца свиньи безлейкоцитарной кровью в ретроградном режиме в течение 8 часов при нормотермии. Контролем были сердца, остановленные в Кустодиоле при +4 °С на тот же срок. В результате имплантации бьющихся сердец животным-реципиентам по сравнению с контролем отмечались более высокий сердечный выброс, меньшее количество аритмий и более сохранная ультраструктура миокарда [60].

Несмотря на продолжающиеся исследования в области перфузии донорского сердца, оптимальный состав перфузионной среды, а также параметры перфузии, обеспечивающие наилучший результат, остаются неизвестными.

Низкотемпературная консервация донорского сердца. Хотя потребление энергии миокардом при охлаждении сердца до +4 °С резко снижается, с целью минимизации энергетической потребности миокарда и улучшения результатов консервации предпринимаются попытки охлаждения донорского сердца до температуры ниже 0 °С.

Для предотвращения повреждения клеток миокарда в этом случае применяются белки-криопротекторы. В работе G. Amir et al. [13] сердце крысы в течение 21 ч находилось при температуре 1,3 °С в растворе Висконсинского университета с добавлением белка-криопротектора. Данный протокол консервации приводил к значимому улучшению функции ЛЖ и уменьшению выраженности апоптоза в миокарде после гетеротопической трансплантации сердца по сравнению с контролем. Интересный метод низкотемпературной консервации сердца крысы был описан Н. Kato et al. [35] при помещении погруженного в раствор Висконсинского университета при -3 °С сердца в переменное магнитное поле, предотвращающее замораживание. Время консервации в контроле и в эксперименте составило 24 ч, после чего сердца подвергали реперфузии в течение 120 мин. Низкотемпературная консервация обеспечивала улучшение функции ЛЖ после реперфузии, повышение тканевого содержания АТФ и уменьшение отека по сравнению с консервацией сердца при стандартных +4 °С.

Перфузия (персифляция) донорского сердца газообразным кислородом. Персифляция кислородом представляет собой разрабатываемый с начала 60-х гг. метод консервации донорского сердца *ex vivo*, заключающийся в нагнетании в коронарное русло увлажненного газообразного кислорода [55]. Известно, что при стандартной холодовой консервации миокард находится в состоянии гипоксии, поэтому важнейшее обоснование метода персифляции состоит в обеспечении адекватной доставки кислорода в миокард во время транспортировки. Показано, что антеградная кислородная персифляция донорского сердца свиньи в течение 14 часов обеспечивает лучшее функциональное восстановление левого желудочка после орто- и гетеротопической трансплантации, чем холодовая консервация [37, 38]. В одном из исследований метод кислородной персифляции использовался для рекондиционирования и консервации асистолического сердца свиньи, полученного через 16,7 мин после остановки кровообращения [61]. Примечательно, что функциональное состояние ЛЖ и степень его повреждения через 3 ч после ортотопической трансплантации в группе персифляции были таким же, как в группе, где осуществлялся забор бьющегося сердца с последующей холодовой консервацией. Несмотря на обнадеживающие результаты экспериментов, кислородная персифляция в настоящее время рассматривается большинством

кардиохирургов и трансплантологов как «экзотический» способ консервации донорского сердца, что связано с психологическим барьером, возникающим при необходимости введения газа в просвет сосудов сердца, а также с представлением о возникновении повреждения эндотелия при персфуляции. Однако в ряде экспериментальных исследований было показано, что персфуляция в течение 3 и даже 14 часов не приводит ни к дисфункции эндотелия коронарных артерий, ни к ультраструктурным проявлениям повреждения эндотелия [24, 38]. Таким образом, кислородная персфуляция может рассматриваться как интересный и перспективный способ консервации донорского сердца, который заслуживает дальнейшего изучения и внедрения в клинику.

Консервация донорского сердца, полученного после остановки кровообращения

Трансплантация почки и печени, полученных от асистолических доноров, в настоящее время стала рутинной процедурой. В связи со значительным дефицитом донорских сердец в последние годы активно обсуждается возможность трансплантации сердца, полученного от данной категории доноров. Исследования в этом направлении в основном носят экспериментальный характер. Большой интерес представляет исследование на свиньях, в котором сравнивали эффективность трансплантации сердца, полученного от животных с сохраненным кровообращением (контроль), и животных, сердце которых в течение 30 мин находилось в нормотермической ишемии [44]. В последней группе сердца сначала реперфузировали путем перфузии безлейкоцитарным кардиоплегическим раствором на основе крови, содержащим аденозин и блокатор натрий-протонного насоса. Время консервации в обеих группах составляло 3 часа в растворе Кустодиол. После имплантации сердца от животных — асистолических доноров — снова реперфузировали указанным кардиоплегическим раствором. В итоге результат трансплантации был таким же, как и в контроле.

Еще в одной работе у крыс через 30 мин после эктаназии производили забор сердца и его консервацию в течение 24 ч при температуре 4, 10, 21 или 37 °С. При оценке жизнеспособности кардиомиоцитов, тканевого содержания АТФ, экспрессии сократительных белков и функции митохондрий наилучший результат был получен при температуре консервации 21 °С [43]. В исследовании H. Tolboom et al. [58] сердца крыс, полученные через 25 мин глобальной тепловой ишемии *in situ*, рекондиционировали в течение 60 мин. путем перфузии разбавленной аутологичной кровью, а затем консервировали в Кустодиоле в течение 4 часов

Литература

1. Бретшнайдер Х. Ю., Гебхард М. М., Прюссе К. Ю. Кардиоплегия // Физиология и патофизиология сердца / пер. с англ.; под ред. Н. Сперелакиса: в 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 1988. С. 291–306.
2. Вишневецкий А. А., Харнас С. Ш. Искусственное кровообращение и гипотермия в хирургии открытого сердца. М.: Медицина, 1968. 296 с.

при +4 °С. Контрольные группы составляли сердца, не подвергшиеся тепловой ишемии, и сердца с тепловой ишемией, но без рекондиционирования. Функция ЛЖ, тканевое содержание АТФ и уровень тропонина в перфузате в группе рекондиционированных сердец были сопоставимы с сердцами, не подвергшимися тепловой ишемии.

Есть и попытки осуществить в эксперименте рекондиционирование сердца человека, полученного после остановки кровообращения. F. Rosenfeldt et al. [52] вводили в сердце человека через 17 мин после остановки кровообращения авторский КПП, после чего перфузировали сердце разработанным оригинальным раствором при 10 °С со скоростью 20 мл/мин. Через 2,5 ч перфузии сердце помещали на экспериментальный стенд и начинали перфузировать теплой донорской кровью в течение 12 ч. Хотя диастолическое давление в ЛЖ на заключительном этапе эксперимента было высоким (70 мм рт. ст.), гистологических признаков некроза миокарда не отмечалось.

На сегодняшний день мы располагаем результатами только одного исследования, проведенного в клинике, в котором троим детям были пересажены сердца от асистолических доноров со средним временем после остановки кровообращения 18,3 мин [16]. Результат трансплантации был сопоставим с таковым при использовании доноров со смертью мозга. Таким образом, использование донорских сердец от асистолических доноров в перспективе может существенно увеличить количество проводимых трансплантаций.

Заключение

Основной проблемой, сдерживающей более широкое выполнение трансплантации сердца у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, является ограниченное количество донорских сердец. Данная проблема становится особенно острой в связи с тем, что пациенты, находящиеся в листе ожидания, имеют неблагоприятный прогноз и высокий уровень смертности. Эти факторы обуславливают необходимость повышения качества консервации донорских сердец для обеспечения максимального времени пригодности трансплантата. Описанные в настоящем обзоре подходы к оптимизации методики консервации донорского сердца могут способствовать решению данной проблемы.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 14-15-00473 «Защита миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения путем таргетной доставки кардиопротективных субстанций».

3. Галагудза М. М., Некрасова М. К., Сыренский А. В., Нифонтов Е. М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического прекодиционирования при экспериментальном сахарном диабете // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 3. С. 284–291.
4. Минасян С. М., Галагудза М. М., Васильева М. С. и др. Защита миокарда от глобальной ишемии/реперфузии

- с использованием кардиоплегического раствора на основе буфера Кребса-Хензелейта // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2010. Т. 9. № 4. С. 353–361.
5. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010. Т. 8. № 4 (32). С. 54–59.
6. Минасян С. М., Галагудза М. М., Курапеев Д. И. и др. Механизмы защиты миокарда под действием кристаллоидной кардиopleгии — ключ к оптимизации интраоперационной кардиопротекции // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2011. № 1. С. 24–31.
7. Минасян С. М., Галагудза М. М., Курапеев Д. И. и др. Разработка кристаллоидных кардиоплегических растворов на основе буфера Кребса-Хензелейта // *Трансляционная медицина: сб. науч. тр. / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто*. СПб., 2010. С. 333–344.
8. Минасян С. М., Бадриханова Л. Р., Галагудза М. М., Курапеев Д. И. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического прекондиционирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2008. Т. 7. № 2 (26). С. 72–78.
9. Минасян С. М., Галагудза М. М., Курапеев Д. И. и др. Экспериментальное исследование кардиоплегических растворов на основе буферного раствора Кребса-Хензелейта // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН: Материалы 14 ежегод. сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН*. 2010. С. 222.
10. Писаренко О. И., Соломатина Е. С., Студнева И. М. Защитное действие глутаминовой кислоты на функцию и метаболизм сердца при кардиopleгии и реперфузии // *Грудная хирургия*. 1982. № 5. С. 10–16.
11. Трансплантация сердца / под ред. В. И. Шумакова. М.: Мед. информ. аг-во, 2006. 404 с.
12. Ackemann J., Gross W., Mory M. et al. Celsior versus custodiol: early postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5 °C // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74. № 2. P. 522–529.
13. Amir G., Rubinsky B., Basheer S. Y. et al. Improved viability and reduced apoptosis in subzero 21-hour preservation of transplanted rat hearts using anti-freeze protein // *J. Heart Lung Transplant.* 2005. Vol. 24. № 11. P. 1915–1929.
14. Aupperle H., Garbade J., Ullmann C. et al. Comparing the ultrastructural effects of two different cardiac preparation- and perfusion-techniques in a porcine model of extracorporeal long-term preservation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007. Vol. 31. № 2. P. 214–221.
15. Baker T. A., Geng Q., Romero J. et al. Prolongation of myocardial viability by proteasome inhibition during hypothermic organ preservation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 401. № 4. P. 548–553.
16. Boucek M. M., Mashburn C., Dunn S. M. et al. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 7. P. 709–714.
17. Bretschneider H. J., Hübner G., Knoll D. et al. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 1975. Vol. 16. № 3. P. 241–260.
18. Bretschneider H. J. Myocardial protection // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980. Vol. 28. № 5. P. 295–302.
19. Cannata A., Botta L., Colombo T. et al. Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation? // *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2012. Vol. 41. № 4. P. e48–e53.
20. Chambers D. J., Hearse D. J. Developments in cardioprotection: «polarized» arrest as an alternative to «depolarized» arrest // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. Vol. 68. № 5. P. 1960–1966.
21. Corvera J. S., Kin H., Dobson G. P. et al. Polarized arrest with warm or cold adenosine/lidocaine blood cardioplegia is equivalent to hypothermic potassium blood cardioplegia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 129. № 3. P. 599–606.
22. Demmy T. L., Biddle J. S., Bennett L. E. et al. Organ preservation solutions in heart transplantation—patterns of usage and related survival // *Transplantation*. 1997. Vol. 63. № 2. P. 262–269.
23. Edelman J. J., Seco M., Dunne B. et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review // *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013. Vol. 2. № 6. P. 717–728.
24. Fischer J. H. Maintenance of physiological coronary endothelial function after 3.3 h of hypothermic oxygen perfusional preservation and orthotopic transplantation of non-heart-beating donor hearts // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. Vol. 25. № 1. P. 98–104.
25. Fishbein M. C. Early phase acute myocardial infarction size quantification: validation of the triphenyltetrazolium chloride tissue enzyme staining technique // *Am. Heart J.* 1981. Vol. 101. № 5. P. 593–600.
26. Fridell J. A., Mangus R. S., Tector A. J. Clinical experience with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in abdominal organ preservation: a review of recent literature // *Clin. Transplant.* 2009. Vol. 23. № 3. P. 305–312.
27. Gao L., Hicks M., MacDonald P. S. Improved preservation of the rat heart with celsior solution supplemented with cariporide plus glyceryl trinitrate // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. № 8. P. 1820–1826.
28. Gebhard M. M., Preusse C. J., Schnabel P. A. et al. Different effects of cardioplegic solution HTK during single or intermittent administration // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984. Vol. 32. № 5. P. 271–276.
29. George T. J., Arnaoutakis G. J., Baumgartner W. A. et al. Organ storage with University of Wisconsin solution is associated with improved outcomes after orthotopic heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2011. Vol. 30. № 9. P. 1033–1043.
30. Guan Q., Li S., Yip G. et al. Decrease in donor heart injury by recombinant clusterin protein in cold preservation with University of Wisconsin solution // *Surgery*. 2012. Vol. 151. № 3. P. 364–371.
31. Hoenicke E. M. Donor heart preservation with a novel hyperpolarizing solution: superior protection compared with University of Wisconsin solution // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 120. № 4. P. 746–754.
32. Jabbour A., Gao L., Kwan J. et al. A recombinant human neuregulin-1 peptide improves preservation of the rodent heart after prolonged hypothermic storage // *Transplantation*. 2011. Vol. 91. № 9. P. 961–967.
33. Kajihara N. The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function after 24-h heart preservation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29. № 5. P. 784–789.
34. Katare R. G., Zhitian Z., Sodeoka M., Sasaguri S. A novel bisindolylmaleimide derivative enhances functional recovery of heart after long-term hypothermic heart preservation // *Transplantation*. 2007. Vol. 83. № 12. P. 1588–1594.
35. Kato H., Tomita S., Yamaguchi S. et al. Subzero 24-hr nonfreezing rat heart preservation: a novel preservation method in a variable magnetic field // *Transplantation*. 2012. Vol. 94. № 5. P. 473–477.

36. Kobayashi M., Tanoue Y., Eto M. et al. A Rho-kinase inhibitor improves cardiac function after 24-hour heart preservation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 136. № 6. P. 1586–1592.
37. Kuhn-Régnier F., Fischer J. H., Jeschkeit S. et al. Coronary oxygen persufflation combined with HTK cardioplegia prolongs the preservation time in heart transplantation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000. Vol. 17. № 1. P. 71–76.
38. Kuhn-Régnier F., Bloch W., Tsimpoulis I. et al. Coronary oxygen persufflation for heart preservation in pigs: analyses of endothelium and myocytes // *Transplantation.* 2004. Vol. 77. № 1. P. 28–35.
39. Larsen M., Webb G., Kennington S. et al. Mannitol in cardioplegia as an oxygen free radical scavenger measured by malondialdehyde // *Perfusion.* 2002. Vol. 17. № 1. P. 51–55.
40. Lee K. C., Chang C. Y., Chuang Y. C. et al. Combined St. Thomas and histidine-tryptophan-ketoglutarat solutions for myocardial preservation in heart transplantation patients // *Transplant. Proc.* 2012. Vol. 44. № 4. P. 886–889.
41. Lee S., Huang C. S., Kawamura T. et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate or celsior: which is more suitable for cold preservation for cardiac grafts from older donors? // *Ann. Thorac. Surg.* 2011. Vol. 91. № 3. P. 755–763.
42. Lima M. L., Fiorelli A. I., Vassallo D. V. et al. Deleterious effect of hypothermia in myocardial protection against cold ischemia: a comparative study in isolated rat hearts // *Transplant. Proc.* 2012. Vol. 44. № 8. P. 2326–2332.
43. Lowalekar S. K., Lu X. G., Thatte H. S. Further evaluation of Somah: long-term preservation, temperature effect, and prevention of ischemia-reperfusion injury in rat hearts harvested after cardiocirculatory death // *Transplant. Proc.* 2013. Vol. 45. № 9. P. 3192–3197.
44. Martin J., Lutter G., Ihling C. et al. Myocardial viability twenty-four hours after orthotopic heart transplantation from non-heart-beating donors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 125. № 6. P. 1217–1228.
45. McCurry K. Prospective multicenter safety and effectiveness evaluation of the organ care system device for cardiac use (PROCEED) // *J. Heart Lung Transplant.* 2008. Vol. 27. P. S166.
46. Michel P., Vial R., Rodriguez C. et al. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia // *J. Heart Lung Transplant.* 2002. Vol. 21. № 9. P. 1030–1039.
47. Mohara J., Morishita Y., Takahashi T. et al. A comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions based on 12-hr preservation followed by transplantation in canine models // *J. Heart Lung Transplant.* 1999. Vol. 18. № 12. P. 1202–1210.
48. Mühlbacher F., Langer F., Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation // *Transplant. Proc.* 1999. Vol. 31. № 5. P. 2069–2070.
49. Noda K., Shigemura N., Tanaka Y. et al. A novel method of preserving cardiac grafts using a hydrogen-rich water bath // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. Vol. 32. № 2. P. 241–250.
50. Ozcinar E., Okatan E. N., Tuncay E. et al. Improvement of functional recovery of donor heart following cold static storage with doxycycline cardioplegia // *Cardiovasc. Toxicol.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 64–73.
51. Rosenbaum D. H., Peltz M., Di Maio J. M. et al. Perfusion preservation versus static preservation for cardiac transplantation: effects on myocardial function and metabolism // *J. Heart Lung Transplant.* 2008. Vol. 27. № 1. P. 93–99.
52. Rosenfeldt F., Ou R., Woodard J. et al. Twelve-hour reanimation of a human heart following donation after circulatory death // *Heart Lung Circ.* 2014. Vol. 23. № 1. P. 88–90.
53. Rudd D. M., Dobson G. P. Eight hours of cold static storage with adenosine and lidocaine (Adenocaine) heart preservation solutions: toward therapeutic suspended animation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 142. № 6. P. 1552–1561.
54. Stein D. G., Drinkwater D. C. Jr., Laks H. et al. Cardiac preservation in patients undergoing transplantation. A clinical trial comparing University of Wisconsin solution and Stanford solution // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991. Vol. 102. № 5. P. 657–665.
55. Suszynski T. M., Rizzari M. D., Scott W. E. et al. Persufflation (gaseous oxygen perfusion) as a method of heart preservation // *J. Cardiothorac. Surg.* 2013. Vol. 8. P. 105.
56. Tao Z., Da-Guo Z., Dao-Kang X. Protective effects of St. Thomas no. 2 solution supplemented with levocarnitine on preservation of hypothermic heart ex vivo // *J. Clin. Rehab. Tissue Eng. Res.* 2011. Vol. 15. № 31. P. 5809–5812.
57. Tenderich G. Prospective multicenter European trial to evaluate the safety and performance of the organ care system for heart transplants (PROTECT) // *J. Heart Lung Transplant.* 2007. Vol. 26. P. S64.
58. Tolboom H., Makhro A., Rosser B.A. et al. Recovery of donor hearts after circulatory death with normothermic extracorporeal machine perfusion // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014. (In press).
59. Watson A. J., Gao L., Sun L. et al. Enhanced preservation of the rat heart after prolonged hypothermic ischemia with erythropoietin-supplemented Celsior solution // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. Vol. 32. № 6. P. 633–640.
60. Yang Y., Lin H., Wen Z. et al. Keeping donor hearts in completely beating status with normothermic blood perfusion for transplants // *Ann. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 95. № 6. P. 2028–2034.
61. Yotsumoto G., Jeschkeit-Schubbert S, Funcke C. et al. Total recovery of heart grafts of non-heart-beating donors after 3 hours of hypothermic coronary oxygen persufflation preservation in an orthotopic pig transplantation model // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 6. P. 750–756.
62. Zheng X., Lian D., Wong A. et al. Novel small interfering RNA-containing solution protecting donor organs in heart transplantation // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 12. P. 1099–1107.

**Minasian S. M.^{1, 2}, Galagudza M. M.^{1, 2},
Dmitriev Yu. V.¹, Karpov A. A.^{1, 2},
Bobrova E. A.², Krasichkov A. S.³,
Grigoriev E. B.³, Vlasov T. D.^{1, 2}**

Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine

¹*Federal Almazov Medical Research Centre. St. Petersburg, Russia*

²*First Pavlov state medical university of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia*

³*St. Petersburg State Electrotechnical University, St. Petersburg, Russia*

e-mail: carkis@yandex.ru

Abstract

The preservation of donor heart is the important problem of the transplantation and cardiac surgery. Despite the progress made, the need for further research on this issue is substantial. This review highlights the latest progress in terms of donor heart preservation and provides a focus for the development of heart preservation techniques. This review gives an overview of new preservation solutions and provides a focus for optimization of the composition of existing preservation solutions. Such methods of donor heart preservation as continuous perfusion, preservation at subzero temperature, and oxygen persufflation are also discussed.

Keywords: heart preservation, preservation solutions, cardioplegia, cardioprotection.

References

1. Bretshnayder X. B., Gebkhard M. M., Pryusse K. Yu. *Kardioplegiya. Fiziologija i patofiziologija serdca. Moscow. Medicine. 1988. V. 2. P. 291–306. [Cardioplegia. Physiology and pathophysiology of heart]. [In Russian].*
2. Vishnevskij A. A., Harnas S. Sh. *Iskusstvennoe krovoobrashhenie i gipotermija v hirurgii otkrytogo serdca. Moscow. Medicine. 1968. 296 P. [Artificial blood circulation and hypothermia in surgery of open heart]. [In Russian].*
3. Galagudza M. M., Nekrasova M. K., Syrenskij A. V., Nifontov E. M. *Ustojchivost' miokarda k ishemii i jeffektivnost' ishemicheskogo pre Kondicionirovanija pri jeksperimental'nom saharanom diabete // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal. im. I. M. Sechenova [Russian Journal of physiology]. 2006. V. 92. No 3. P. 284–291. [Myocardial resistance to ischemia and efficiency of an ischemic preconditioning at experimental diabetes]. [In Russian].*
4. Minasjan S. M., Galagudza M. M., Vasil'eva M. S. i soavt. *Zashhita miokarda ot global'noj ishemii/reperfuzii s ispol'zovaniem kardioplegicheskogo rastvora na osnove bufera Krebsa-Henzelajta // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova. [Russian Journal of physiology]. 2010. V. 9. No 4. P. 353–361. [Myocardial protection against global ischemia /reperfusion with use of cardioplegic solution on the basis of Krebs-Henzelajta's buffer]. [In Russian].*
5. Minasjan S. M., Galagudza M. M., Sonin D. L. et al. *Metodika perfuzii izolirovannogo serdca krysy // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция [Regional haemodynamic and microcirculation]. 2010. V. 8. No4 (32). P. 54–59. [A technique of perfusion of the isolated heart of a rat]. [In Russian].*
6. Minasyan S. M., Galagudza M. M., Kurapeev D. I. et al. *Mehanizmy zashhity miokarda pod dejstviem kristalloidnoj kardioplegii - kljuch k optimizacii intraoperacionnoj kardioprotekcii // Bjulleten' federal'nogo centra serdca, kroi i jendokrinologii imeni Almazova [Bull Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre]. 2011. No1. P. 24–31. [Mechanisms of myocardial protection under the influence of a crystalloid cardioplegy - a key to optimization of an intraoperative cardioprotection]. [In Russian].*
7. Minasjan S. M., Galagudza M. M., Kurapeev D. I. et al. *Razrabotka kristalloidnyh kardioplegicheskikh rastvorov na osnove bufera Krebsa-Henzelejta // Transljacionnaja medicina [Translation medicine]. Saint-Petersburg. 2010. P. 333–344. [Development crystalloid cardioplegi solutions on the basis of Krebs-Henseleit buffer]. [In Russian].*
8. Minasjan S. M., Badrihanova L. R., Galagudza M. M., Kurapeev D. I. *Sravnitel'noe issledovanie zashhitnogo jeffekta gipotermii, ishemicheskogo pre Kondicionirovanija i modifitsirovannyh kardioplegicheskikh rastvorov pri ishemii-reperfuzii izolirovannogo serdca krysy // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция [Regional haemodynamics and microcirculation]. 2008. V. 7. No 2(26). P. 72–78. [Comparative research of protective effect of hypothermia, ischemic preconditioning and the solutions modified cardioplegic solutions at ischemia-reperfusion of isolated rat heart]. [In Russian].*
9. Minasjan S. M., Galagudza M. M., Kurapeev D. I. et al. *Jeksperimental'noe issledovanie kardioplegicheskikh rastvorov na osnove bufernogo rastvora Krebsa-Henzelejta // The bulletin NTsSSH of A. N. Bakulev of the Russian Academy of Medical Science: materials of the 14th annual session of scientific center of cardiovascular surgery of A. N. Bakulev of the Russian Academy of Medical Science. 2010. P. 222. [Pilot study of cardioplegic solutions on the basis of Krebs-Henseleit buffer solution]. [In Russian].*
10. Pisarenko O. I., Solomatin E. S., Studneva I. M. *Zashhitnoe dejstvie glutaminovoj kisloty na funkciju i metabolism serdca pri kardioplegii i reperfuzii // Torokal'naja hirurgija [Chest surgery]. 1982. No. 5. P. 10–16. [Protective effect of glutamine acid on function and a metabolism of heart at cardioplegy and reperfusion]. [In Russian].*
11. Shumakov V. I. *Transplantacija serdca. Moscow. Medical inform agency. 2006. 404 p. [Heart transplantation]. [In Russian].*
12. Ackemann J., Gross W., Mory M. et al. *Celsior versus custodiol: early postischemic recovery after cardioplegia and ischemia at 5°C // Ann. Thorac. Surg. 2002. V. 74. No 2. P. 522–529.*

13. Amir G., Rubinsky B., Basheer S. Y. et al. Improved viability and reduced apoptosis in subzero 21-hour preservation of transplanted rat hearts using anti-freeze protein // *J. Heart Lung Transplant.* 2005. V. 24. No 11. P. 1915–1929.
14. Aupperle H., Garbade J., Ullmann C. et al. Comparing the ultrastructural effects of two different cardiac preparation and perfusion techniques in a porcine model of extracorporeal long-term preservation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007. V. 31. No 2. P. 214–221.
15. Baker T. A., Geng Q., Romero J. et al. Prolongation of myocardial viability by proteasome inhibition during hypothermic organ preservation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. V. 401. No 4. P. 548–553.
16. Boucek M. M., Mashburn C., Dunn S. M. et al. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death // *New Engl. J. Med.* 2008. V. 359. No 7. P. 709–714.
17. Bretschneider H. J., Hübner G., Knoll D. et al. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1975. V. 16. No 3. P. 241–260.
18. Bretschneider H. J. Myocardial protection // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980. V. 28. No 5. P. 295–302.
19. Cannata A., Botta L., Colombo T. et al. Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation? // *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2012. V. 41. No 4. P. e48–e53.
20. Chambers D. J., Hearse D. J. Developments in cardioprotection: «polarized» arrest as an alternative to «depolarized» arrest // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. V. 68. No 5. P. 1960–1966.
21. Corvera J. S., Kin H., Dobson G. P. et al. Polarized arrest with warm or cold adenosine/lidocaine blood cardioplegia is equivalent to hypothermic potassium blood cardioplegia // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. V. 129. No 3. P. 599–606.
22. Demmy T. L., Biddle J. S., Bennett L. E. et al. Organ preservation solutions in heart transplantation—patterns of usage and related survival // *Transplantation.* 1997. V. 63. No 2. P. 262–269.
23. Edelman J. J., Seco M., Dunne B. et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review // *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013. V. 2. No 6. P. 717–728.
24. Fischer J. H. Maintenance of physiological coronary endothelial function after 3.3 h of hypothermic oxygen persufflation preservation and orthotopic transplantation of non-heart-beating donor hearts // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004. V. 25. No 1. P. 98–104.
25. Fishbein M. C. Early phase acute myocardial infarction size quantification: validation of the tripheniletetrazolium chloride tissue enzyme staining technique // *Am. Heart J.* 1981. V. 101. No 5. P. 593–600.
26. Fridell J. A., Mangus R. S., Tector A. J. Clinical experience with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in abdominal organ preservation: a review of recent literature // *Clin. Transplant.* 2009. V. 23. No 3. P. 305–312.
27. Gao L., Hicks M., MacDonald P. S. Improved preservation of the rat heart with celsior solution supplemented with cariporide plus glyceryl trinitrate // *Am. J. Transplant.* 2005. V. 5. No 8. P. 1820–1826.
28. Gebhard M. M., Preusse C. J., Schnabel P. A. et al. Different effects of cardioplegic solution HTK during single or intermittent administration // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984. V. 32. No 5. P. 271–276.
29. George T. J., Arnaoutakis G. J., Baumgartner W. A. et al. Organ storage with University of Wisconsin solution is associated with improved outcomes after orthotopic heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2011. V. 30. No 9. P. 1033–1043.
30. Guan Q., Li S., Yip G. et al. Decrease in donor heart injury by recombinant clusterin protein in cold preservation with University of Wisconsin solution // *Surgery.* 2012. V. 151. No 3. P. 364–371.
31. Hoenicke E. M. Donor heart preservation with a novel hyperpolarizing solution: superior protection compared with University of Wisconsin solution // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. V. 120. No 4. P. 746–754.
32. Jabbour A., Gao L., Kwan J. et al. A recombinant human neuregulin-1 peptide improves preservation of the rodent heart after prolonged hypothermic storage // *Transplantation.* 2011. V. 91. No 9. P. 961–967.
33. Kajihara N. The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function after 24-h heart preservation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. V. 29. No 5. P. 784–789.
34. Katare R. G., Zhitian Z., Sodeoka M., Sasaguri S. A novel bisindolylmaleimide derivative enhances functional recovery of heart after long-term hypothermic heart preservation // *Transplantation.* 2007. V. 83. No 12. P. 1588–1594.
35. Kato H., Tomita S., Yamaguchi S. et al. Subzero 24-hr nonfreezing rat heart preservation: a novel preservation method in a variable magnetic field // *Transplantation.* 2012. V. 94. No 5. P. 473–477.
36. Kobayashi M., Tanoue Y., Eto M. et al. A Rho-kinase inhibitor improves cardiac function after 24-hour heart preservation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. V. 136. No 6. P. 1586–1592.
37. Kuhn-Régner F., Fischer J. H., Jeschkeit S. et al. Coronary oxygen persufflation combined with HTK cardioplegia prolongs the preservation time in heart transplantation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000. V. 17. No 1. P. 71–76.
38. Kuhn-Régner F., Bloch W., Tsimpoulis I. et al. Coronary oxygen persufflation for heart preservation in pigs: analyses of endothelium and myocytes // *Transplantation.* 2004. V. 77. No 1. P. 28–35.
39. Larsen M., Webb G., Kennington S. et al. Mannitol in cardioplegia as an oxygen free radical scavenger measured by malondialdehyde // *Perfusion.* 2002. V. 17. No 1. P. 51–55.
40. Lee K. C., Chang C. Y., Chuang Y. C. et al. Combined St. Thomas and histidine-tryptophan-ketoglutarat solutions for myocardial preservation in heart transplantation patients // *Transplant. Proc.* 2012. V. 44. No 4. P. 886–889.
41. Lee S., Huang C. S., Kawamura T. et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate or celsior: which is more suitable for cold preservation for cardiac grafts from older donors? // *Ann. Thorac. Surg.* 2011. V. 91. No 3. P. 755–763.
42. Lima M. L., Fiorelli A. I., Vassallo D. V. et al. Deleterious effect of hypothermia in myocardial protection against cold ischemia: a comparative study in isolated rat hearts // *Transplant. Proc.* 2012. V. 44. No 8. P. 2326–2332.
43. Lowalekar S. K., Lu X. G., Thatte H. S. Further evaluation of Somah: long-term preservation, temperature effect, and prevention of ischemia-reperfusion injury in rat hearts harvested after cardiocirculatory death // *Transplant. Proc.* 2013. V. 45. No 9. P. 3192–3197.
44. Martin J., Lutter G., Ihling C. et al. Myocardial viability twenty-four hours after orthotopic heart transplantation from non-heart-beating donors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. V. 125. No 6. P. 1217–1228.
45. McCurry K. Prospective multicenter safety and effectiveness evaluation of the organ care system device for cardiac use (PROCEED) // *J. Heart Lung Transplant.* 2008. V. 27. P. S166.
46. Michel P., Vial R., Rodriguez C. et al. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft

- preservation during hypothermia // *J. Heart Lung Transplant.* 2002. V. 21. No 9. P. 1030–1039.
47. Mohara J., Morishita Y., Takahashi T. et al. A comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions based on 12-hr preservation followed by transplantation in canine models // *J. Heart Lung Transplant.* 1999. V. 18. No 12. P. 1202–1210.
48. Mühlbacher F., Langer F., Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation // *Transplant. Proc.* 1999. V. 31. No 5. P. 2069–2070.
49. Noda K., Shigemura N., Tanaka Y. et al. A novel method of preserving cardiac grafts using a hydrogen-rich water bath // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. V. 32. No 2. P. 241–250.
50. Ozcinar E., Okatan E.N., Tuncay E. et al. Improvement of functional recovery of donor heart following cold static storage with doxycycline cardioplegia // *Cardiovasc. Toxicol.* 2014. V. 14. No 1. P. 64–73.
51. Rosenbaum D.H., Peltz M., DiMaio J.M. et al. Perfusion preservation versus static preservation for cardiac transplantation: effects on myocardial function and metabolism // *J. Heart Lung Transplant.* 2008. V. 27. No 1. P. 93–99.
52. Rosenfeldt F., Ou R., Woodard J. et al. Twelve-hour reanimation of a human heart following donation after circulatory death // *Heart Lung Circ.* 2014. V. 23. No 1. P. 88–90.
53. Rudd D. M., Dobson G. P. Eight hours of cold static storage with adenosine and lidocaine (Adenocaine) heart preservation solutions: toward therapeutic suspended animation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. V. 142. No 6. P. 1552–1561.
54. Stein D. G., Drinkwater D. C. Jr., Laks H. et al. Cardiac preservation in patients undergoing transplantation. A clinical trial comparing University of Wisconsin solution and Stanford solution // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991. V. 102. No 5. P. 657–665.
55. Suszynski T. M., Rizzari M. D., Scott W. E. et al. Persufflation (gaseous oxygen perfusion) as a method of heart preservation // *J. Cardiothorac. Surg.* 2013. V. 8. P. 105.
56. Tao Z., Da-Guo Z., Dao-Kang X. Protective effects of St. Thomas no. 2 solution supplemented with levocarnitine on preservation of hypothermic heart ex vivo // *J. Clin. Rehab. Tissue Eng. Res.* 2011. V. 15. No 31. P. 5809–5812.
57. Tenderich G. Prospective multicenter European trial to evaluate the safety and performance of the organ care system for heart transplants (PROTECT) // *J. Heart Lung Transplant.* 2007. V. 26. P. S64.
58. Tolboom H., Makhro A., Rosser B.A. et al. Recovery of donor hearts after circulatory death with normothermic extracorporeal machine perfusion // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014 (in press).
59. Watson A.J., Gao L., Sun L. et al. Enhanced preservation of the rat heart after prolonged hypothermic ischemia with erythropoietin-supplemented Celsior solution // *J. Heart Lung Transplant.* 2013. V. 32. No 6. P. 633–640.
60. Yang Y., Lin H., Wen Z. et al. Keeping donor hearts in completely beating status with normothermic blood perfusion for transplants // *Ann. Thorac. Surg.* 2013. V. 95. No 6. P. 2028–2034.
61. Yotsumoto G, Jeschkeit-Schubbert S, Funcke C. et al. Total recovery of heart grafts of non-heart-beating donors after 3 hours of hypothermic coronary oxygen persufflation preservation in an orthotopic pig transplantation model // *Transplantation.* 2003. V. 75. No 6. P. 750–756.
62. Zheng X., Lian D., Wong A. et al. Novel small interfering RNA-containing solution protecting donor organs in heart transplantation // *Circulation.* 2009. V. 120. No 12. P. 1099–1107.