

**ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРОВ
ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ**

А.С. РАЗУМОВ, Г.В. ВАВИН

*ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ,
ул. Ворошилова, д. 22а, г. Кемерово, 650056, Россия, e-mail: De-Na@yandex.ru*

Аннотация. В обзоре кратко рассмотрены проблемы увеличения сроков сохранения жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов печени. Обобщены возможности разных способов хранения трансплантатов – статическая гипотермия, перфузионная гипотермия, нормотермическая консервация. Проведен анализ влияния компонентов консервирующих растворов и способов их применения на сохранение жизнеспособности печени на всех этапах трансплантации. Показано, что несмотря на заявления разработчиков и производителей, ни один из традиционно применяемых растворов и способов консервации не позволяет сохранить жизнеспособность и функциональную активность трансплантатов печени при пролонгированном хранении (более 24 часов). Если время тепловой ишемии превышает 30 минут, а холодовой ишемии –16 часов, в трансплантатах печени все-таки развиваются необратимые повреждения и полностью избежать первично нефункционирующих трансплантатов, тромбозов артерий, ретрансплантаций не удастся. Во многом это обусловлено тем, что несмотря на недостаточную эффективность применяемых растворов и достижения в области изучения патогенеза нарушений жизнедеятельности изолированных органов и клеток, состав растворов принципиально не менялся более 40 лет. Ситуация усугубляется отсутствием простых и надежных способов оценки жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов печени, что влияет не только на успех трансплантации, но и не позволяет оценить эффективность разрабатываемых растворов для пролонгированного хранения печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, жизнеспособность трансплантатов, консервирующие растворы, перфузия, гипотермия.

**PROBLEMS OF DEVELOPMENT AND APPLICATION OF SOLUTIONS
FOR LIVER TRANSPLANTATES**

A.S. RAZUMOV, G.V. VAVIN

Kemerovo State Medical University, Voroshilov Str., 22a, Kemerovo, 650056, Russia, e-mail: De-Na@yandex.ru

Abstract. The review briefly considers the problems of increasing the terms of preservation of viability and functional activity of liver transplants. We summarize the possibility of different ways of storing transplant – static hypothermia, hypothermic perfusion, normothermic preservation. The article presents the analysis of the effects of the components of preservative solutions and ways of their application on the preservation of liver viability at all stages of transplantation. It is shown that despite the statements of developers and manufacturers, none of the traditionally used solutions and methods of preservation does not allow preserving the viability and functional activity of liver transplants during prolonged storage (more than 24 hours). If the time of thermal ischemia exceeds 30 minutes, and cold ischemia -16 hours, nevertheless irreversible damage develops in liver transplants and it is impossible to completely avoid primary non-functioning grafts, arterial thrombosis, retransplantations. This is largely due to the fact that despite the lack of effectiveness of the solutions used and achievements in the study of the pathogenesis of disorders of isolated organs and cells, the composition of the solutions has not changed fundamentally for more than 40 years. The situation is aggravated by the lack of simple and reliable ways to assess the viability and functional activity of liver transplants, which affects not only the success of transplantation, but also does not allow to evaluating the effectiveness of the developed solutions for prolonged liver storage.

Keywords: liver transplantation, viability of transplants, preservative solutions, perfusion, hypothermia.

Актуальность. Одной из актуальных проблем современной трансплантологии является своевременное обеспечение всех нуждающихся жизнеспособными и функционально активными трансплантатами. Ежегодно 25% очередников умирают, так и не дождаввшись трансплантата, и с каждым годом, количество погибших пациентов, не дождавщихся пересадки, не только не уменьшается, но, напротив, увеличивается. Основной причиной сложившейся ситуации является то, что при возросшей потребности в донорских органах нельзя заготовить их впрок, т.е. создать банки донорских органов [2, 26, 31, 32]. Повсеместный дефицит донорских органов обусловлен не только тем, что пересаживаемый орган должен

быть изначально жизнеспособен, но и необходимостью сохранения его жизнеспособности и функциональной активности на всех этапах трансплантации: изъятие (эксплантация) органа у донора, подготовка к консервации, консервация (хранение), подготовка к имплантации, имплантация, восстановление кровотока и функций имплантированного органа [1, 4, 6]. Только в США и европейских странах ежегодно 2000 донорских печеней исключаются из трансплантации вследствие критического снижения их жизнеспособности при хранении и транспортировке.

Цель исследования – определить пути решения проблемы сохранения жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов печени при пролонгированном хранении.

Материалы и методы исследования. Анализ и обобщение литературных данных по трансплантологии, гепатологии, жизнедеятельности клеток в норме и экстремальных условиях, физико-химическим свойствам компонентов перфузионных растворов. Использованы отечественные и зарубежные литературные источники, российские и международные медико-биологические базы данных, российские и зарубежные базы патентов, электронная система «PubMed».

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при эксплантации основными факторами, приводящими к последующему снижению жизнеспособности трансплантата и его функциональной активности, являются механические и перфузионные повреждения. Первые связаны с анатомическими особенностями расположения и кровоснабжения печени. Перфузионные повреждения обусловлены, с одной стороны, не всегда адекватной последовательностью выделения, перевязки и катетеризации сосудов, с другой – неадекватным режимом (температурным, скоростным, объемным и др.) отмывания печени от крови. Если при соблюдении определенных условий эти повреждения можно уменьшить, то все равно остается основной повреждающий фактор, снижающий жизнеспособность трансплантата на всех этапах трансплантации – ишемия, полностью избежать которую в настоящее время невозможно.

Период времени между прекращением кровотока в печени и ее помещением в консервирующий раствор (время первичной теплой ишемии) является критическим для сохранения жизнеспособности трансплантата и не должен превышать 30 минут. При увеличении периода первичной тепловой ишемии больше этого срока все последующие усилия по сохранению жизнеспособности трансплантата могут оказаться бесполезными. Вследствие развития необратимых ишемических повреждений существенно повышается риск развития дисфункции трансплантата, а каждый дополнительный час холодовой ишемии (при хранении в гипотермических условиях) увеличивает этот риск на 6%. Поэтому критериями отбора трансплантатов печени для пересадки при традиционных способах консервации являются – первичная тепловая ишемия не более 30 минут и холодовая ишемия не более 8-10 часов [2, 21, 22].

Принимая во внимание, что в настоящее время практически невозможно избежать ишемию печени при трансплантации, предпринимаются попытки максимально ограничить реализацию ее повреждающих факторов, в первую очередь, гипоксических нарушений метаболизма. Это можно достигнуть посредством снижения интенсивности метаболизма, например, с помощью гипотермии ($+4-0^{\circ}\text{C}$), вследствие чего уменьшится потребность в кислороде и питательных веществах и трансплантаты печени легче перенесут неизбежный период ишемии. Однако и при 0°C метаболизм полностью не останавливается, в результате чего в печени накапливаются недоокисленные продукты и развивается ацидоз, ограничивающий жизнеспособность трансплантата. Гипоксические нарушения ионного баланса приводят к накоплению ионов Na^+ и Cl^- внутри клеток, их набуханию и гибели [10]. Бесперфузионная гипотермия в настоящее время применяется в основном для консервации почек, но не приемлема для консервации печени из-за ее повышенной чувствительности к гипоксии. Более того, вследствие анатомических особенностей, эксплантация печени неизбежно сопровождается травматизацией органа и, как результат, быстрым развитием отека и снижением жизнеспособности трансплантата печени еще до консервации.

Для увеличения сроков сохранения жизнеспособности трансплантатов печени предлагается осуществлять в гипотермических условиях непрерывную перфузию органа, что позволяет ограничить потребность в кислороде за счет гипотермии и поддерживать метаболизм на минимальном уровне за счет постоянной циркуляции питательных веществ и, что не менее важно, своевременно удалять из органа продукты метаболизма. Гипотермическая перфузия позволяет также уменьшить структурно-функциональные повреждения гепатоцитов, индуцированные первичной тепловой ишемией и последующим бесперфузионным гипотермическим хранением [16, 17, 18, 20, 23, 27].

Необходимый уровень торможения метаболизма, позволяющий безболезненно перенести более длительный период гипоксии (более 24 часов), можно достигнуть при охлаждении органа до температуры значительно ниже 0°C . Однако при глубоком замораживании в клетках печени образуются кристаллы льда, которые повреждают клеточные структуры, что в совокупности с неравномерным согреванием всех слоев органа перед имплантацией неизбежно приводит к дезинтеграции клеток и, соответственно, к снижению жизнеспособности трансплантата. До сих пор даже в эксперименте не получено обнадеживающих результатов при криоконсервации печени. После 14 часов хранения большинство замороженных трансплантатов становятся непригодными для пересадки.

В последнее десятилетие все больший интерес вызывает нормотермическая перфузия донорских органов [15, 17], которая не рассматривалась раньше как эффективный способ консервации, так как основным принципом консервации долгое время считалось гипотермическое снижение потребности тканей в кислороде [14]. Вместе с тем, нормотермическая перфузия способна восстановить энергетический и функциональный потенциал поврежденного ишемией органа, в частности печени. Установлено, что нормотермическая перфузия (температуре выше 10°C) предотвращает механические повреждения, обусловленные холодной консервацией, и поддерживает метаболические потребности органа, по крайней мере, 24 часа [2, 7, 17, 33].

Ключевое значение для сохранения жизнеспособности трансплантата при пролонгированном хранении имеет качественный и количественный состав консервирующего раствора, а также особенности его применения [5]. В настоящее время для консервации донорских органов используются более 20 различных растворов. Однако, несмотря на явно недостаточную эффективность этих растворов при длительном хранении трансплантатов, их состав принципиально не менялся на протяжении более 40 лет [8].

Компоненты раствора должны предотвращать развитие интерстициального и клеточного отеков, накопление недоокисленных продуктов, повреждения клеточных мембран и обеспечивать метаболические потребности клеток. Исходя из этих требований, можно предполагать, что состав растворов должен максимально соответствовать составу плазмы. Однако при выборе компонентов растворов необходимо учитывать, что трансплантаты печени хранятся в условиях изоляции от организма, причем в состоянии функционального покоя, т.е. печень не выполняет свои специфические функции – не участвует в процессах пищеварения, обезвреживании токсичных продуктов, образующихся в других органах и тканях, в метаболическом обеспечении всего организма и т.д. Кроме того, трансплантаты печени еще до консервации имеют, как правило, определенные повреждения, связанные с эксплантацией и отмыванием органа от крови, с транспортировкой, а также с особенностями жизнедеятельности донора. Становится очевидным, что иные условия жизнедеятельности трансплантатов требуют и иных условий обеспечения этой жизнедеятельности. Прежде всего, нет необходимости в создании в консервирующих растворах такой же высокой концентрации разнообразных питательных веществ как в плазме. В растворы необходимо добавлять такие легко доступные для клеток субстраты окисления, трансмембранный перенос которых существенно не нарушается при гипоксии и гипотермии, а метаболизм не связан с дополнительными процессами утилизации и обезвреживания продуктов катаболизма. При перфузии печени не более 60 минут отсутствие субстратов окисления в перфузате существенно не влияет на метаболические свойства гепатоцитов в последующем. Поэтому нет необходимости добавлять питательные вещества в растворы для отмывания печени от крови.

При выборе компонентов, препятствующих накоплению жидкости в интерстиции и в клетках, необходимо учитывать зависимость их растворимости от температуры и возможные повреждения клеточных мембран и кровеносных микрососудов, обусловленные эксплантацией печени и первичной тепловой ишемией. Как известно, внеклеточный натрий предотвращает отек клеток и накопление в них кальция. Однако, при гипоксии повышается проницаемость клеточных мембран для Na^+ и Ca^{2+} , что приводит к их накоплению в клетках, потери клетками калия и магния, задержке воды и, в конечном итоге, к гибели клеток. Достаточно высокая концентрация калия в клетках является обязательным условием для протекания гликолиза, белкового синтеза и других метаболических процессов [13]. При набухании клеток вследствие осмотической задержки воды происходит сдавливание кровеносных сосудов и затруднение перфузии, а при последующем возобновлении кровообращения в трансплантате кровь не проникает в мелкие кровеносные сосуды, сдавленные набухшими клетками. Промывание трансплантата печени гипертоническим раствором в процессе подготовки к имплантации позволяет восстановить нормальный объем клеток и нормализует микроциркуляцию [11]. Избыток кальция ингибируют дыхание гепатоцитов с поврежденными мембранами, усугубляет ишемические повреждения внутриклеточных мембран и цитоскелета, что сопровождается общей дезорганизацией метаболизма. Поэтому для консервации многих органов более эффективными оказываются гипонатриевые и гипокальциевые растворы. Однако, при использовании гипонатриевых растворов, не только клеточная мембрана становится более проницаемой для Ca^{2+} [9], но также нарушается транспорт углеводов и аминокислот в клетку, так как он сопряжен с переносом натрия.

Для предотвращения межклеточного и внутриклеточного отека более эффективным является добавление в растворы гидроксиэтилкрахмала, лактобионовой кислоты, раффинозы, полиэтиленгликоля (ПЭГ), сахаразы и других соединений, не проникающих в клетки [24, 25, 28, 29]. Гидроксиэтилкрахмал повышает внутрисосудистое коллоидное давление, что препятствует экстравазации жидкости и развитию межклеточного отека. Рафиноза и лактобионовая кислота предотвращают внутриклеточный отек. Однако при использовании ПЭГ происходят в мембранах клеток нежелательные процессы – перераспределение полярных и гидрофобных компонентов мембран, стабилизирующих липидный бислой, а при высокой концентрации ПЭГ вся свободная вода поглощается им, вызывая разрывы в клеточных мембранах. Применение сахаразы может сопровождаться при повреждении клеточных мембран накоплением саха-

розы в клетках и вызывать патологическое набухание митохондриальных мембран.

Существенное значение для продления сроков сохранения жизнеспособности трансплантатов имеет предотвращение ацидоза. Во время перфузии печени pH быстро смещается в кислую сторону, что отрицательно сказывается на жизнедеятельности печени. Поэтому pH растворов не должен уменьшаться ниже 7,3, а начальные его значения с учетом последующего сдвига могут быть от 7,4 до 7,6. Многие растворы, применяющиеся для консервации печени, имеют pH 7,4. Вместе с тем, не так уж редко для хранения печени используют растворы, созданные для хранения других органов и имеющих более низкие значения pH (например, раствор Коллинза – pH 7,05-7,15; кардиоплегический и предохраняющий растворы АМИЛЮРИД – pH 7,3).

Для обеспечения постоянства pH используются различные буферные системы – от простейшего гидрокарбонатного буфера до природных аминокислотных, пептидных и других органических буферов с высокой буферной емкостью. Например, широко применяющийся НТК-раствор («Кустодиол») за счет гистидина обладает буферной емкостью, в два раза превышающую буферную емкость крови [9]. Кроме того, гистидин конкурентно подавляет транспорт в гепатоциты глутамина, который легко проникает в клетки, приводит к задержке воды и набуханию клеток.

Эффективность бикарбонатного буфера повышается при насыщении раствора 5% CO_2 , который необходим для глюконеогенеза, синтеза мочевины и других метаболических процессов. Однако при этом возможно образование и выпадение в осадок нерастворимых частиц, которые способны закупоривать вены. Бикарбонатный и аналогичные ему буферы имеют и другие недостатки – значительные изменения pH при разведении или изменении температуры, проникновение их компонентов через клеточные мембраны. Фосфатные буферы (например, раствор Коллинза) подавляют синтез мочевины и жирных кислот, а при их использовании в гипотермических условиях образуется осадок нерастворимых солей фосфорнокислого магния, что приводит к эмболизации сосудов и нарушению перфузии, а в посттрансплантационном периоде и к нарушению кровотока в имплантированных органах [4].

Определенное значение для обеспечения постоянства pH при перфузии печени имеет объем раствора. Например, при уменьшении объема раствора до 50 мл и ниже при перфузии печени крысы, возможность его закисления резко увеличивается. В таких случаях целесообразно использовать органические буферы с высокой буферной емкостью. Емкости бикарбонатного буфера будет достаточно только при объеме раствора не менее 100-200 мл. Высокой буферной емкостью обладают растворы альбумина. Альбумин является нейтральным относительно метаболизма печени, увеличивает внутрисосудистое коллоидно-осмотическое давление и обеспечивает равномерную оксигенацию перфузируемой печени. Ограничивая трансфузию воды из сосудистого русла в межклеточное пространство, альбумин предупреждает чрезмерное набухание ткани. Однако из-за повышенной вязкости растворов с альбумином возрастает опасность закупорки сосудов и ухудшения качества перфузии через мелкие капилляры, также возникают дополнительные трудности при необходимости пропускания газовых смесей через раствор [12].

Остается спорным вопрос об оксигенации растворов. Традиционно считается, что при любом методе консервации необходима оксигенация органа, которая в сочетании с гипотермическим снижением интенсивности метаболизма позволит сохранить жизнеспособность трансплантата более 48 часов даже после длительной первичной тепловой ишемии (до 45 минут). При гипотермии улучшается оксигенация органа за счет лучшей растворимости кислорода в водных растворах при более низких температурах.

С целью поддержания высокой концентрации кислорода в перфузате его насыщают пропусканием через раствор карбогена (95% O_2 + 5% CO_2) или газовой смеси (воздух + 5% CO_2) в течение 10-15 мин.

Если время первичной тепловой ишемии при эксплантации печени не превышает 30 минут, то осуществлять оксигенацию растворов на этом этапе не требуется. При гипоксии до 30 минут нарушения метаболизма обратимые, жизнеспособность печени сохраняется и дыхание полностью восстанавливается при реоксигенации [12].

Скорость дыхания гепатоцитов остается постоянной в широком диапазоне значений pO_2 и снижается лишь при pO_2 меньше 5 мм рт. ст. Диффузия кислорода в клетку будет продолжаться до тех пор, пока pO_2 внутри клетки и в окружающей среде не сравняются. Так как клетка постоянно расходует поступающий в нее кислород, его парциальное давление внутри клетки всегда меньше, чем в воздухе (30-35 и 159 мм рт. ст., соответственно).

Насыщение кислородом некоторых растворов, например, *Custodiol*, не только не улучшает показатели жизнеспособности трансплантата, но может иметь даже отрицательное действие. Считается, что раствор содержит достаточное количество кислорода (0,6 об%) для обеспечения потребности остановленного сердца в условиях кардиopleгии при температуре 10°C и скорости перфузии 0,2 мл/мин/100 г [3, 9].

Несмотря на то, что восстановление кровотока в пересаженном органе является первоочередной задачей при трансплантации, реперфузия вызывает повреждение эндотелия и миоцитов, лейкоцитарную инфильтрацию трансплантата и, в конечном итоге, приводит к органной дисфункции [19]. Поэтому реперфузия органа является критическим моментом трансплантации.

Одной из причин повреждения трансплантатов печени при пролонгированном хранении может быть активация свободнорадикальных процессов. Однако, при индукция *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) в культуре гепатоцитов не были выявлены видимые изменения (фазово-контрастная и электронная микроскопия) как в морфологии клеток, так и в структуре мембран митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Плазматические мембраны сохраняли свою интактность даже через 18 часов инкубации. Следовательно, активация ПОЛ не обязательно влечет за собой структурно-функциональные повреждения гепатоцитов при консервации. Скорее наоборот, нарушение проницаемости клеточных мембран может быть фактором, способствующим активации ПОЛ за счет увеличения клеточной проницаемости для индукторов ПОЛ. Не исключено, активация свободно-радикальных процессов является повреждающим фактором в основном при реперфузии трансплантата и именно на этом этапе необходимы растворы с антиоксидантами.

Несмотря на заявляемую разработчиками высокую эффективность многих новых консервирующих растворов, на самом деле достоверно увеличиться сроки сохранения жизнеспособности и функциональной активности трансплантата так и не удается. Например, консервирующий раствор *UW* считается стандартным раствором для гипотермического хранения разных органов [30, 34]. Однако после гипотермической консервации в течение 16-24 часов в трансплантатах печени все-таки развиваются необратимые повреждения и полностью избежать первично нефункционирующих трансплантатов, тромбозов артерий, ретрансплантаций при использовании этого раствора также не удается. Во многом это обусловлено отсутствием простых и надежных способов достоверной оценки жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов перед имплантацией. Биопсия печени имеет ограниченную информационную ценность. Более информативными являются способность трансплантата печени снижать концентрацию определенных метаболитов, например, лактата, в перфузируемом растворе и продуцировать желчь, но оценить эти функции можно только при перфузионных способах хранения трансплантатов [2], отсутствие простых и надежных способов оценки жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов печени не только влияет на успех трансплантации, но не позволяет оценить эффективность разрабатываемых растворов для пролонгированного хранения печени [6].

Выводы. Основными путями решения проблемы сохранения жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов печени при пролонгированном хранении является создание принципиально новых растворов, при выборе компонентов которых необходимо учитывать возможные повреждения печени при эксплантации и отмывании от крови и особенности жизнедеятельности печени в состоянии функционального покоя вне организма.

Для целенаправленной защиты трансплантатов печени от возможных перфузионных, ишемических и реперфузионных повреждений необходимо создание специализированных растворов для отмывания печени от крови при эксплантации, для консервации, подготовки к имплантации и реперфузии после имплантации реципиенту.

Для повышения эффективности создаваемых растворов необходима разработка простых и надежных способов оценки жизнеспособности и функциональной активности трансплантатов печени.

Литература

1. Алексеенко О. Инновационный консервирующий раствор для сосудистой хирургии // Наука и инновации. 2015. № 11 (153). С. 68–72.
2. Багненко С. Ф. Актуальность нормотермической перфузии печени *ex vivo* при трансплантации // Вестник хирургии. 2015. Т. 174, № 2. С. 124–129.
3. Кустодиол. Инструкция по медицинскому применению. Рег. удостоверение П № 014656/01 от 21.07.2008.
4. Патент UA № 21122: Консервирующий раствор "Б-2" для трансплантатов / Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Дмитряков В.А., Георгиевский Г.В. [и др.]
5. Патент № 0002479999: Водный раствор для консервации тканей и органов (29.05.2017) / Перальта Урос Кармен, Росельо-Сатафау Джоан, Бен Мосбах Исмаил, Бартронс Бач Рамон.
6. Патент РФ № 2482674: Способ консервации печени при трансплантации / Краснов О.А., Краснов К.А., Сохарев А.С. [и др.]
7. Патент США № 5145771: Консервирующий раствор для хранения органов при температурах от 0°C до 37°C / Lemasters [et al.]
8. Патент РФ № 2440131: Раствор для перфузии и/или консервации органов и способы его применения / Янг Линдон Х. [и др.]
9. Попов А.Е. Результаты использования нового кардиоплегического раствора с высокой буферной емкостью, при операциях на открытом сердце у детей первого года жизни: дисс. ... к.м.н: 14.01.26. – Москва, 2015. 100 с.
10. Тарусин Д.Н. Эффективность сахарозо-содержащего раствора и раствора *UW* для гипотермического хранения мезенхимальных стромальных клеток человека в суспензии или в составе альгинатных микросфер // Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015. Т. 25, № 4. С. 329–339.

11. Электронный ресурс: URL: <http://www.nazdor.ru/topics/organism/anatomy/current/449317/>
12. Электронный ресурс: URL: <http://www.nazdor.ru/topics/organism/physiology/current/451730/>
13. Электронный ресурс: URL: <http://www.nazdor.ru/topics/organism/physiology/current/451844/>
14. Brasile L. Hypothermia – a limiting factor in using warm ischemically damaged kidneys // *Am. J. Transplantation*. 2001. Vol. 1. P. 316–320.
15. Cypel M. Technique for prolonged normothermic ex-vivo lung evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. P. 460–466.
16. Dutkowski P. Novel short-term hypothermic oxygenated perfusion (HPE) system prevents injury in rat liver graft from nonheart beating donor // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 24. P. 968–976.
17. Jamieson R. Organ reperfusion and preservation // *Frontiers in Bioscience*. 2008. Vol. 13. P. 221–235.
18. Lee C.Y. Functional recovery of preserved livers following warm ischemia: improvement machine perfusion preservation // *Transplantation*. 2002. Vol. 74. P. 944–951.
19. Lefler. The Role of Nitric Oxide in Ischemia-Reperfusion: Contemporary Cardiology, Loscalzo et al. (Eds.) // *Humana Press, Totowa*. 2000. P. 357–380
20. McLaren J. A. Trends in organ preservation // *Transplant. Int.* 2003. Vol. 16. P. 701–708.
21. Mateo R. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 4. P. 791–796.
22. Mathur A. K. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 10. P. 2512–2519.
23. Obara H. Pretransplant screening and evaluation of liver graft viability using machine perfusion preservation in porcine transplantation // *Transplant Proc.* 2012. Vol. 44. P. 959–961.
24. Petrenko O.Y. Media 'Hipolid' for hypothermal preservation of isolated liver Pat. №38844 U Ukraine IPC A01N 1/02. : № 2008 08655; filed. 01.07.2008 publ. 26.01.2009, Bull. №2.
25. Pittenger M.F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science*. 1999. №248(5411). P. 143–147.
26. Rozenthal R. Organ donation: Quo vadis? // *Ann. Transplantation*. 2006. Vol. 11, № 3. P. 49–51.
27. Rowiński W. Future of transplantation medicine // *Ann. Transplant.* 2007. Vol. 12, № 1. P. 5–10
28. Skorobogatova N.G. The study of the capability to differentiation in osteogenic and adipogenic directions of human bone marrow mesenchymal stromal cells of clonal origin // *Biotechnologiya*. 2010. №3(3). P. 72–77.
29. Somov A. Mitochondrial function after liver preservation or low ionic-strength solutions: a comparison between UW-based and sucrose-based solution // *CryoLetters*. 2009. №30. P. 1–12.
30. Southard J. H. Organ preservation // *Ann. Rev. Med.* 1995. №46. P. 235–247
31. Steering Committee of the Istanbul Summit: organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul // *Lancet*. 2008. Vol. 372. P. 5–6.
32. United network for organ sharing available at URL: <http://www.UNOS.org>. 2012. Accessed November 29, 2014.
33. Valero R. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors // *Transpl. Int.* 2000. Vol. 13. P. 303–310.
34. Wahlberg J. Hollered comparison of energy metabolism in rat liver grafts during preservation in University of Wisconsin or Euro-Collins solution // *Transplant Proceed.* 1995. Vol. 27. P. 721–722.

References

1. Alekseenko O. Innovacionnyj konservirujushhij rastvor dlja sosudistoj hirurgii [innovative preservative solution for vascular surgery]. *Nauka i innovacii*. 2015;11(153):68-72. Russian.
2. Bagnenko SF. Aktual'nost' normotermicheskoy perfuzii pecheni ex vivo pri transplantacii [Relevance of normothermic perfusion of the liver ex vivo during transplantation]. *Vestnik hirurgii*. 2015;174(2):124-9. Russian.
3. Kustodiol. Instrukcija po medicinskomu primeneniju [Custodiol. Instructions for medical use]. Reg. udostoverenie P № 014656/01 ot 21.07.2008. Russian.
4. Mazur IA, Belenichev IF, Dmitrjakov VA, Georgievskij GV et al. Patent UA № 21122: Konservirujushhij rastvor "B-2" dlja transplantatov [Preservative solution B-2 for transplants]. Russian.
5. Patent № 0002479999: Vodnyj rastvor dlja konservacii tkanej i organov (29.05.2017) [Aqueous solution for the preservation of tissues and organs (05/29/2017)]/ Peral'ta Uros Karmen, Rosel'o-Satafau Dzhoan, Ben Mosbah Ismail, Bartrons Bach Ramon. Russian.
6. Krasnov OA, Krasnov KA, Soharev AS et al. Patent Russian Federation № 2482674: Sposob konservacii pecheni pri transplantacii [method of liver preservation during transplantation]. Russian.
7. Lemasters, et al. Patent SShA № 5145771: Konservirujushhij rastvor dlja hranenija organov pri temperaturah ot 00C do 370C [Preservative Solution for storing organs at temperatures from 00C to 370C]. Russian.
8. Jang Lindon H, et al. Patent Russian Federation № 2440131: Rastvor dlja perfuzii i/ili konservacii organov i sposoby ego primenenija [Solution for perfusion and / or preservation of organs and methods for its use]. Russian.
9. Popov AE. Rezul'taty ispol'zovanija novogo kardioplegicheskogo rastvora s vysokoj bufernoj emkost'ju, pri operacijah na otkrytom serdce u detej pervogo goda zhizni [The results of the use of a new cardioplegic solution with high buffering capacity, in open heart surgery in children of the first year of life].

legic solution with a high buffer capacity during open-heart surgery in children of the first year of life][dissertation]. Moscow; 2015. Russian.

10. Tarusin DN. Jeffektivnost' saharozo-soderzhashhego rastvora i rastvora UW dlja gipotermicheskogo hranenija mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok cheloveka v suspenzii ili v sostave al'ginatnyh mikrosfer [Efficiency of a sucrose-containing solution and a UW solution for hypothermic storage of human mesenchymal stromal cells in suspension or as part of alginate microspheres]. Problemy kriobiologii i kriomeditsiny. 2015;25(4):329-39. Russian.

11. Jelektronnyj resurs: [Electronic resource] Russian. Available from: <http://www.nazdor.ru/topics/organism/anatomy/current/449317/>

12. Jelektronnyj resurs: [Electronic resource] Russian. Available from: <http://www.nazdor.ru/topics/organism/physiology/current/451730/>

13. Jelektronnyj resurs: [Electronic resource] Russian. Available from: <http://www.nazdor.ru/topics/organism/physiology/current/451844/>

14. Brasile L. Hypothermia – a limiting factor in using warm ischemically damaged kidneys. Am. J. Transplantation. 2001;1:316-20.

15. Cypel M. Technique for prolonged normothermic ex-vivo lung evaluation of nonacceptable donor lungs. Ann. Thorac. Surg. 2006;81:460-6.

16. Dutkowski P. Novel short-term hypothermic oxygenated perfusion (HPE) system prevents injury in rat liver graft from nonheart beating donor. Ann. Surg. 2006;24:968-76.

17. Jamieson R. Organ reperfusion and preservation. Frontiers in Bioscience. 2008;13:221-35.

18. Lee CY. Functional recovery of preserved livers following warm ischemia: improvement machine perfusion preservation. Transplantation. 2002;74:944-51.

19. Lefer. The Role of Nitric Oxide in Ischemia-Reperfusion: Contemporary Cardiology, (Eds.). Humana Press, Totowa. 2000.

20. McLaren JA. Trends in organ preservation. Transplant. Int. 2003;16:701-8.

21. Mateo R. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. Am. J. Transplant. 2006;4:791-6.

22. Mathur AK. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. Am. J. Transplant. 2010;10:2512-9.

23. Obara H. Pretransplant screening and evaluation of liver graft viability using machine perfusion preservation in porcine transplantation. Transplant Proc. 2012;44:959-61.

24. Petrenko OY. Media 'Hipolid' for hypothermal preservation of isolated liver Pat. №38844 U Ukraine IPC A01N 1/02. : № 2008 08655; filed. 01.07.2008 publ. 26.01.2009, Bull. №2.

25. Pittenger MF. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999;248(5411):143-7.

26. Rozenhal R. Organ donation: Quo vadis? Ann. Transplantation. 2006;11(3):49-51.

27. Rowiński W. Future of transplantation medicine. Ann. Transplant. 2007;12(1):5-10

28. Skorobogatova NG. The study of the capability to differentiation in osteogenic and adipogenic directions of human bone marrow mesenchymal stromal cells of clonal origin. Biotechnologiya. 2010;3(3):72-7.

29. Somov A. Mitochondrial function after liver preservation or low ionic-strength solutions: a comparison between UW-based and sucrose-based solution. CryoLetters. 2009;30:1-12.

30. Southard JH. Organ preservation. Ann. Rev. Med. 1995;46:235-47

31. Steering Committee of the Istanbul Summit: organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul. Lancet. 2008;372:5-6.

32. United network for organ sharing available at Available from: <http://www.UNOS.org>. 2012. Accessed November 29, 2014.

33. Valero R. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heart-beating donors. Transpl. Int. 2000;13:303-10.

34. Wahlberg J. Hollered comparison of energy metabolism in rat liver grafts during preservation in University of Wisconsin or Euro-Collins solution. Transplant Proceed. 1995;27:721-2.

Библиографическая ссылка:

Разумов А.С., Вавин Г.В. Проблемы разработки и применения растворов для трансплантатов печени // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 1-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-14.pdf> (дата обращения: 22.04.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16314.*

Bibliographic reference:

Razumov AS, Vavin GV. Problemy razrabotki i primenenija rastvorov dlja transplantatov pecheni [Problems of development and application of solutions for liver transplantates] // Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Apr 22];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-14.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16314.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/e2019-2.pdf>