

Оценка безопасности внутрикоронарного введения раствора иопромида на этапе фармакохолодовой консервации донорского сердца *ex vivo* в эксперименте

Для корреспонденции: Александр Геннадьевич Макаев, sashamakaev@mail.ru

Поступила в редакцию 6 мая 2022 г. Исправлена 14 июня 2022 г. Принята к печати 11 июля 2022 г.

Цитировать: Жульков М.О., Сирота Д.А., Зыков И.С., Сабетов А.К., Агаева Х.А., Макаев А.Г., Осинцев Д.М., Календарев А.Э., Надеев А.П., Кливер В.Е., Таркова А.Р., Овчинникова М.А., Фомичев А.В., Кармадонова Н.А., Хомушку Д.В. Оценка безопасности внутрикоронарного введения раствора иопромида на этапе фармакохолодовой консервации донорского сердца *ex vivo* в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2022;26(4):42-51. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-4-42-51>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: М.О. Жульков, Д.А. Сирота, И.С. Зыков

Сбор и анализ данных: М.О. Жульков, И.С. Зыков, А.К. Сабетов, Х.А. Агаева, А.Г. Макаев, Д.М. Осинцев, А.Э. Календарев, А.П. Надеев, В.Е. Кливер, А.Р. Таркова, М.А. Овчинникова, Н.А. Кармадонова, Д.В. Хомушку

Статистическая обработка данных:

М.О. Жульков, А.Г. Макаев

Написание статьи: М.О. Жульков

Исправление статьи: М.О. Жульков, Д.А. Сирота, И.С. Зыков, А.В. Фомичев

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID ID

М.О. Жульков, <https://orcid.org/0000-0001-7976-596X>

Д.А. Сирота, <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>

И.С. Зыков, <https://orcid.org/0000-0001-6253-9026>

А.К. Сабетов, <https://orcid.org/0000-0001-8956-6585>

Х.А. Агаева, <https://orcid.org/0000-0002-1648-1529>

М.О. Жульков¹, Д.А. Сирота¹, И.С. Зыков¹, А.К. Сабетов¹, Х.А. Агаева¹, А.Г. Макаев¹, Д.М. Осинцев¹, А.Э. Календарев¹, А.П. Надеев², В.Е. Кливер², А.Р. Таркова¹, М.А. Овчинникова¹, А.В. Фомичев¹, Н.А. Кармадонова¹, Д.В. Хомушку¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Оценить влияние внутрикоронарного введения иопромида (Ultravist®, Bayer AG, Леверкузен, Германия) в период реализации фармакохолодовой консервации донорского сердца *ex vivo* на восстановление насосной функции сердца и метаболизм кардиомиоцитов в раннем посттрансплантационном периоде.

Методы. В качестве экспериментальной модели использовали телят черно-пестрой породы в возрасте 3 мес. В контрольной группе фармакохолодовую консервацию донорского сердца выполняли введением в корень аорты 2 л раствора кустодиола (Custodiol®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Бенсхайм, Германия). Затем сердца хранили в соответствующем растворе при температуре от 0 до 1 °С в течение 2 ч. Спустя 120 мин консервации в экспериментальной группе (n = 6) в корень аорты вводили раствор иопромида (Ultravist®) и кустодиола в соотношении 50:50 в течение 5 мин под давлением 70–80 мм рт. ст., после чего отмывали коронарное русло 1 л раствора кустодиола под давлением 40 мм рт. ст. и выполняли ортотопическую трансплантацию сердца реципиенту. В посттрансплантационном периоде исследовали параметры центральной гемодинамики, потребления миокардом кислорода, уровень маркеров ишемии миокарда (тропонина-I, креатинфосфокиназы-MB, лактатдегидрогеназы).

Результаты. В ходе исследования выполнили 12 ортотопических трансплантаций сердца. Через 120 мин после восстановления самостоятельной сердечной деятельности уровень сердечного выброса составил 5,11 [4,99; 5,41] и 5,77 [4,97; 6,62] л/мин (p = 0,0009) в контрольной и экспериментальной группах соответственно. Изменения концентрации лактатдегидрогеназы, тропонина-I и лактата в оттекающей из коронарного синуса крови были значительно более выраженными в раннем реперфузионном периоде, однако статистически значимого различия между группами не выявили (p > 0,05). Потребление миокардом кислорода было значительно снижено на этапе реперфузии, однако к 60-й мину-

А.Г. Макаев, <https://orcid.org/0000-0002-0678-1026>
Д.М. Осинцев, <https://orcid.org/0000-0003-0351-3197>
А.Э. Календарев, <https://orcid.org/0000-0003-1535-7996>
А.П. Надеев, <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011>
В.Е. Кливер, <https://orcid.org/0000-0003-2245-1251>
А.Р. Таркова, <https://orcid.org/0000-0002-4291-6047>
М.А. Овчинникова, <https://orcid.org/0000-0002-0811-0699>
А.В. Фомичев, <https://orcid.org/0000-0001-9113-4204>
Н.А. Кармадонова, <https://orcid.org/0000-0002-1082-0876>
Д.В. Хомушку, <https://orcid.org/0000-0003-1505-0847>

© Жульков М.О., Сирота Д.А., Зыков И.С., Сабетов А.К., Агаева Х.А., Макаев А.Г., Осинцев Д.М., Календарев А.Э., Надеев А.П., Кливер В.Е., Таркова А.Р., Овчинникова М.А., Фомичев А.В., Кармадонова Н.А., Хомушку Д.В., 2022



Введение

Нехватка донорских органов на протяжении многих лет способствовала расширению критериев забора сердца, непрерывно повышая возрастной ценз доноров [1; 2]. Недавно опубликованный отчет (ISHLT Thoracic Transplant Registry) показал, что средний возраст доноров во всем мире с 1992–2000 по 2010–2018 гг. увеличился с 31 до 35 лет [3]. Однако с увеличением возраста доноров повышается риск поражения коронарного русла, что может привести к росту числа неудач после трансплантации сердца и случаев ранней манифестации васкулопатии [4; 5]. Также использование сердец более молодых доноров связано с улучшением выживаемости реципиентов в течение 5 лет [3]. В многоцентровом исследовании, включающем более 2 000 пациентов из 8 клиник Испании, E. Roig и соавт. показали, что возраст доноров 50 лет и более связан с высокой частотой развития васкулопатии сердечного аллотрансплантата через 5 лет после пересадки [6]. Несмотря на то, что возраст донора — известный независимый фактор риска смертности среди реципиентов сердечного трансплантата [7], вопрос об использовании доноров старшей возрастной группы для реципиентов пожилого возраста не изучен.

В связи со значительным повышением риска атеросклеротического поражения коронарных артерий у доноров старшей возрастной группы оценка коронарного русла является важным диагностическим приемом, позволяющим определить качество трансплантата и необходимость сочетанной реваскуляризации. По данным исследований, в 55 % случаев при коронарной ангиографии у доноров

те реперфузии возвращалось к исходным значениям без достоверной разницы между группами ($p > 0,05$).

Заключение. В ходе эксперимента доказана безопасность внутрикортонарного введения иопромидна на этапе фармакохолодовой консервации донорского сердца *ex vivo*. Внутрикортонарное введение раствора иопромидна не влияет на восстановление насосной функции сердца и метаболизма кардиомиоцитов в раннем посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: донорское сердце; иопромид; коронароангиография; насосная функция сердца; расширенные донорские критерии; сердечный выброс; трансплантация сердца; фармакохолодовая консервация сердца

в возрасте 45 лет и старше обнаруживают гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, поэтому данное исследование может быть рекомендовано донорам в возрасте от 40 лет или в случаях каких-либо сомнений [8–10].

Однако зачастую потенциальные доноры оказываются в медицинских учреждениях, где отсутствует возможность провести коронарную ангиографию. Тяжесть состояния также является частой причиной, не позволяющей транспортировать донора в более оснащенное учреждение, что приводит к отказу от использования донорского сердца с неизвестным статусом коронарных артерий либо, напротив, к трансплантации сердца с недооцененным поражением коронарного русла и высоким риском постимплантационных осложнений. Один из методов решения данной проблемы — коронарная ангиография вне тела донора.

Коронарная ангиография *ex vivo* описана как диагностический прием только при сопряженном проведении тепловой коронарной перфузии трансплантата устройствами типа Organ Care System (TransMedics, Андовер, США) [11; 12]. Однако широкое использование таких систем ограничено их высокой стоимостью. Национальный институт здравоохранения Великобритании сообщает, что стоимость одноразового перфузионного комплекта TransMedics составляет около 30 000 фунтов стерлингов [9].

Первые исследования коронарографии *ex vivo* провели F. Robicsek и C.C. Lee с соавт. в 1990–1992 гг. Обе группы исследователей доказали, что высокоосмолярные рентгеноконтрастные растворы не ухудшают миокардиальную функцию при

Рис. 1. Протокол исследования



внутрикоронарном введении в постишемическом периоде [13; 14]. Однако в их работах дизайн экспериментов мало напоминает клинический стандарт ортопической трансплантации сердца, что не позволяет экстраполировать полученные данные на протокол, применяемый сегодня в клинике.

Цель исследования — оценка безопасности влияния внутрикоронарного введения иопромида в период реализации фармакоолодовой консервации донорского сердца *ex vivo* на восстановление насосной функции сердца и метаболизма кардиомиоцитов в раннем посттрансплантационном периоде.

Методы

Подготовка экспериментальных животных, анестезия

В качестве экспериментальной модели использовали телят черно-пестрой породы в возрасте 3 мес. Уход за животными, обеспечение эксперимента, наблюдение и вывод животных из него выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (заклучена в Страсбурге 18.03.1986 г.).

Всем животным в день имплантации натошак выполняли премедикацию комбинацией препаратов атропин и золетил-100. Дозу подбирали индиви-

дуально согласно массоростовым параметрам. После наступления сна подготавливали операционное поле и область катетеризации сосудов шеи. Затем животных транспортировали в операционную и закрепляли в положении на спине для последующих интубации трахеи, установки центрального артериального и венозного катетеров. Эксперимент выполняли в условиях эндотрахеального наркоза севофлураном и миорелаксации (пипекурония бромид). Искусственную вентиляцию легких поддерживали с помощью наркозно-дыхательного аппарата Fabius Plus (Draeger, Любек, Германия) с положительным давлением на вдохе (20–30 см вод. ст.) и выдохе (5–8 см вод. ст.), дыхательным объемом 8 мл/кг и частотой дыхания 12–14 вдохов в минуту. Во время эксперимента проводили мониторинг инвазивного артериального давления путем катетеризации левой общей сонной артерии, центрального венозного давления катетеризацией правой наружной яремной вены, нарушений ритма сердца электрокардиографией, температуры тела, газового состава крови, активированного времени свертываемости. Для мониторинга диуреза устанавливали эпицистостому. Анализ крови выполняли с помощью автоматического гематологического анализатора XT-4000i (Sysmex, Нордерштедт, Германия) согласно рекомендациям производителя. Параметры централь-

ной гемодинамики исследовали путем катетеризации правых отделов сердца катетером Свана – Ганса. Измерение проводили у донора после наркотизации и начала искусственной вентиляции легких, затем после имплантации донорского сердца в тело реципиента в течение 2 ч после окончания искусственного кровообращения согласно протоколу (рис. 1). Параметры жизнедеятельности фиксировали с помощью монитора IntelliVue MP70 (Philips, Амстердам, Нидерланды). Протокол исследования включал взятие образцов крови из коронарного синуса для измерения маркеров ишемии миокарда: тропонина-I, креатинфосфокиназы-MB, лактатдегидрогеназы, лактата, а также биопсии миокарда верхушки левого желудочка сердца до и после периода ишемии донорского органа.

Потребление миокардом кислорода рассчитывали по формуле:

$$LV O_2 \text{ cons.} = \frac{([O_2]_a) - ([O_2]_{cs}) \times CAF}{LV \text{ mass}}, \text{ ml-O}_2/\text{min}/100 \text{ g},$$

где $[O_2]_a$ — содержание кислорода в артериальной крови, $[O_2]_{cs}$ — содержание кислорода в крови коронарного синуса, CAF — коронарный кровоток, LV mass — масса миокарда левого желудочка.

Содержание кислорода в крови рассчитывали по формуле:

$$O_2 = \frac{\%O_2 \text{ Sat} \times [Hb] \times O_2 \text{ capacity of Hb (1.34 ml - O}_2/\text{g)}}{100}, \text{ ml-O}_2/\text{dl}$$

Хирургическая техника эксперимента

Донор: эксплантация сердца и кардиоплегия. Телята-доноры с массой тела на 10–15 кг больше соответствующих реципиентов, в среднем $86,3 \pm 4,2$ кг, получали премедикацию и анестезиологическое пособие по описанной выше методике. Во всех случаях доступ к сердцу осуществляли через срединную стернотомию. После введения гепарина в дозе 3 мг/кг массы тела в корень аорты устанавливали кардиоплегическую канюлю 7 Fr. После окклюзии полых вен пережимали аорту и выполняли кардиоплегию введением в корень аорты 2 л раствора кустодиола (Custodiol®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Бенсхайм, Германия). Сердца хранили в этом растворе при температуре от 0 до 1 °С в течение 2 ч. Спустя 120 мин консервации в экспериментальной группе ($n = 6$) в корень аорты вводили раствор иопромиды (Ultravist®, Bayer AG, Лейверкузен, Германия) и кустодиола в соотношении 50:50 в течение 5 мин под давлением 70–80 мм рт. ст., после чего отмывали коронарное русло 1 л раствора кустодиола под дав-

лением 40 мм рт. ст. и выполняли ортотопическую трансплантацию сердца реципиенту. Пропорцию раствора и экспозицию в коронарном русле определили в ходе предварительных стендовых испытаний на изолированных свиных сердцах.

Реципиент: имплантация донорского сердца. Телятам с массой тела $73,0 \pm 2,8$ кг выполняли срединную стернотомию. После введения гепарина в дозе 3 мг/кг массы тела устанавливали канюли в правую общую сонную артерию и полые вены. После начала искусственного кровообращения сердце донора эксплантировали с оставлением широкой манжеты легочных вен. Ортотопическую имплантацию донорского сердца выполняли с использованием бикавальной техники, последовательно анастомозируя левое предсердие, легочный ствол, аорту, нижнюю и верхнюю полые вены. С целью иммуносупрессии все реципиенты получали пульс-терапию метилпреднизолоном (Метипред® Орион, Hikma Pharmaceuticals, Синтра, Португалия) в дозе 1 500 мг перед снятием зажима с аорты и реперфузией. После мероприятий по профилактике воздушной эмболии снимали зажим с аорты и проводили реперфузию. В течение первых минут реперфузии производили забор проб крови из артериальной магистрали аппарата искусственного кровообращения и коронарного синуса с целью вычисления потребления миокардом кислорода и определения уровня маркеров ишемии миокарда. Через 30 мин после снятия зажима с аорты выполняли биопсию миокарда верхушки левого желудочка, после чего дефект миокарда ушивали П-образными швами на фетровых прокладках. После окончания этапа реперфузии постепенно отлучали реципиентов от искусственного кровообращения и проводили сравнительные измерения согласно протоколу. Через 2 ч наблюдений выполняли эвтаназию введением 100 мл 4% раствора хлорида калия в условиях общей комбинированной анестезии (пропофол 4–7 мг/кг, фентанил 0,006–0,008 мг/кг и ингаляции севофлурана 2–4 об.%).

Образцы миокарда для гистологического исследования иссекали из верхушечной части левого желудочка сердца, фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере (рН 7,4) и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм готовили на микротоме Microm HM 550 (Thermo Scientific, Уолтем, США) и окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван Гизона с комбинированной докраской эластических волокон орсеином; также ставили ШИК-реакцию. Обзорную гистологию и морфометрические исследования проводили с помощью

Табл. 1. Изменение сердечного выброса (л/мин)

Группа	Исходно	После искусственного кровообращения	Через 60 мин	Через 120 мин	p
Контрольная (n = 6)	9,34 [9,15; 9,49]	6,35 [5,85; 6,91]	6,02 [5,82; 6,24]	5,11 [4,99; 5,41]	0,0009
Экспериментальная (n = 6)	9,47 [9,11; 9,91]	6,36 [5,92; 7,07]	7,04 [6,76; 7,17]	5,77 [4,97; 6,62]	0,0009

Примечание. Данные представлены как Me [Q1; Q3].

Табл. 2. Изменение концентрации биохимических маркеров в оттекающей из коронарного синуса крови

Показатель	Контрольная группа (n = 6)		Экспериментальная группа (n = 6)	
	до ОТС	после ОТС	до ОТС	после ОТС
ЛДГ, ед/л	1429,85 [1279,400; 1540,325]	1793,60* [1388,100; 2079,625]	1474,45 [1339,225; 1618,300]	1719,25* [1608,000; 1903,875]
Тропонин-I, нг/мл	14,80 [13,12; 16,10]	24529,50* [24353,02; 24634,00]	16,80 [11,10; 21,57]	23754,55* [23586,07; 23890,47]
Лактат, ммоль/л	2,45 [2,2; 2,9]	9,75* [9,12; 0,75]	2,25 [1,97; 2,65]	9,05* [8,2; 10,9]
КФК-МВ, ед/л	309,50 [212,50; 414,75]	285,50# [264,5; 291,0]	309,50 [266,25; 386,75]	281,25# [238,1; 332,6]

Примечание. ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК-МВ — креатинфосфокиназа; ОТС — ортотопическая трансплантация сердца; * — $p < 0,05$ против концентрации до трансплантации сердца; # — $p > 0,05$ против концентрации до трансплантации сердца.

программно-микроскопного комплекса, который включал в себя световой микроскоп Carl Zeiss (Оберкохен, Германия), цифровую видеокамеру AxioCam MRc (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) и компьютер Pentium 4 (Intel, Санта-Клара, США).

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., Талса, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В том случае, когда распределение в экспериментальных группах было нормальным и соблюдалось межгрупповое равенство дисперсий, дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики — t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в ходе исследования выполнили 12 ортотопических трансплантаций сердца. Время ишемии донорского сердца в экспериментальной и контрольной группах составило 184 ± 12 и 186 ± 10 мин ($p > 0,05$) соответственно, время имплантации достоверно не различалось между группами и в среднем составило 44 ± 5 и 38 ± 8 мин ($p > 0,05$). Во всех экспериментах время реперфузии составило 70 ± 11 мин, после чего всем реципиентам начинали инфузию кардиотонических препаратов (допамин 10 мкг/кг/мин, адреналин 0,1 мкг/кг/мин) и постепенно отлучали их от искусственного кровообращения. Во всех случаях восстановление правильного ритма сердца требовало электрической дефибрилляции. Изменение сердечного выброса оценивали в трех точках: 1 — сразу после отлучения от искусственного кровообращения, 2 — через 60 мин после остановки искусст-

Табл. 3. Потребление миокардом кислорода (мл/мин/100 г)

Группа	Исходно	После снятия зажима	После реперфузии	p
Контрольная (n = 6)	25,55 [24,20; 26,65]	1,685 [1,26; 2,27]	21,55 [19,95; 22,71]	0,0074
Экспериментальная (n = 6)	25,60 [24,80; 26,42]	1,23 [1,20; 1,32]	22,70 [21,42; 24,00]	0,0038

венного кровообращения, 3 — через 120 мин после остановки искусственного кровообращения. В обеих группах наблюдалось достоверное снижение сердечного выброса после остановки искусственного кровообращения по сравнению с исходными значениями, однако различия показателей между группами были статистически недостоверными ($p > 0,05$) (табл. 1).

Изменение концентрации лактатдегидрогеназы, тропонина-I и лактата в оттекающей из коронарного синуса крови было значительно более выраженным в раннем реперфузионном периоде, однако статистически значимого различия между группами не выявили ($p > 0,05$) (табл. 2). Потребление миокардом кислорода было значительно снижено на этапе реперфузии, однако к 60-й минуте реперфу-

зии возвращалось к исходным значениям без достоверной разницы между группами ($p > 0,05$) (табл. 3).

Гистологическая картина паренхимы и стромы миокарда животных контрольной и экспериментальной групп в целом была однотипна. При окраске гематоксилином и эозином определялись мышечные волокна обычных размеров с равномерным и умеренным поглощением эозина (рис. 2). В продольно срезанных волокнах четко определялась поперечная полосатость.

Обнаружили умеренно и неравномерно отечную строму эпикарда. Артерии среднего и крупного калибра расширены. Клетки эндотелия равномерно, плоско распределены с сохранением целостности в обеих группах. В межволоконных пространствах внутримиекардиальной стромы определялись

Рис. 2. Миокард левого желудочка сердца с сохранением диаметра мышечного волокна, четкой межволоконной границей и сохранностью ядер с незначительным интерстициальным и внутриклеточным отеком: контрольная группа, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$ (A); экспериментальная группа, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$ (B)

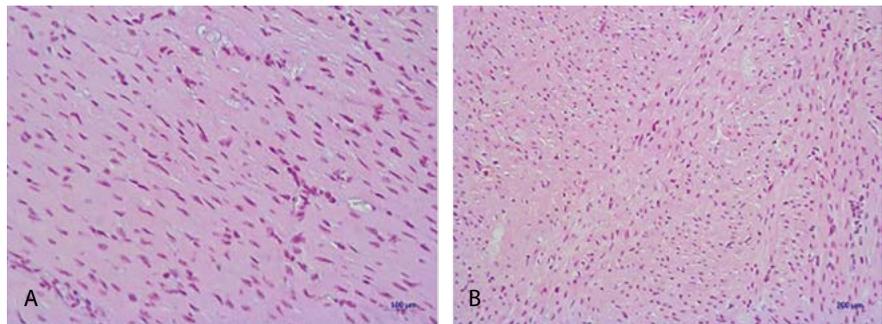
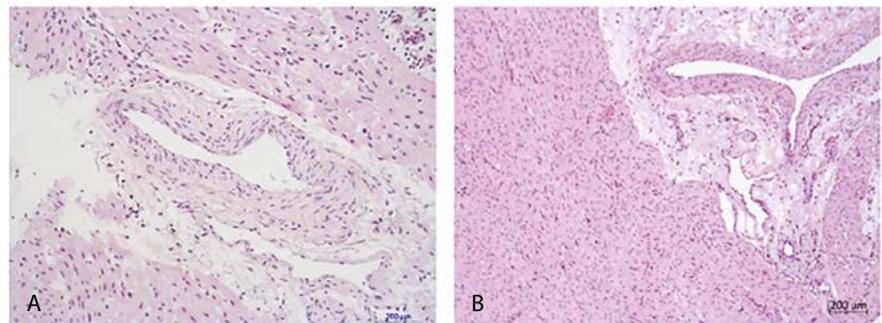


Рис. 3. Эпикардиальные сосуды левого желудочка сердца с широким просветом и сохранной эндотелиальной выстилкой: контрольная группа, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$ (A); экспериментальная группа, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$ (B)



многочисленные капилляры, преимущественно со свободным расширенным просветом, тонкой стенкой и сохраненной эндотелиальной выстилкой (рис. 3).

Обсуждение

В последние годы количество доноров, имеющих нетравматический характер повреждений, стремительно увеличивается, при этом они, как правило, старше и имеют больше сопутствующих заболеваний [3; 15]. Поскольку одна из основных причин смерти реципиентов в посттрансплантационном периоде в первые 3 года — прогрессирующая концентрическая пролиферация интимы коронарных артерий, оценка исходного состояния коронарного русла донорского сердца крайне важна для определения риска дисфункции трансплантата и выработки тактики ведения реципиентов, получивших орган со скомпрометированным коронарным руслом [16–18]. По данным шкалы Eurotransplant, выживаемость реципиентов через 3 года после трансплантации от доноров с нормальным коронарным руслом составит 81 % по сравнению с 50 % у пациентов, получивших донорский орган с предварительно верифицированной коронарной патологией [19].

Ранее проведенные исследования показали, что увеличение возраста доноров сердца является фактором риска для посттрансплантационного атеросклероза и/или более негативного прогноза [20–24]. O. Grauhan и соавт. доказали, что показатели сократительной функции миокарда донорских сердец с верифицированным стенотическим поражением коронарного русла не отличаются от таковых при пересадке здорового сердца в случае, если до этапа реперфузии проведена качественная оценка тяжести поражения коронарных артерий и выполнена реваскуляризация миокарда [4; 25]. М.А. Pozniak и соавт. показали, что выживаемость реципиентов сердца от доноров в возрасте 40 лет или больше была хуже в раннем посттрансплантационном периоде, если донор не подвергался коронароангиографии [26]. Однако рутинная селективная коронарная ангиография всем потенциальным донорам технически и логистически затруднительна, поэтому разработка эффективной и безопасной методики коронарной ангиографии донорского сердца *ex vivo* непосредственно перед имплантацией в тело реципиента является актуальной задачей [27].

Введение контрастного вещества на этапе консервации органа потенциально может нанести вред трансплантату по причине умышленного нарушения протокола фармакохолодовой консервации.

Однако полученные в ходе нашего исследования данные показали безопасность внутрикоронарного введения раствора рентгеноконтрастного вещества, несмотря на избыточно длительную экспозицию раствора иопромида. Достоверных различий в восстановлении насосной функции сердца между группами не обнаружили. Причиной снижения сердечного выброса во всех экспериментах после отлучения от искусственного кровообращения могли быть избыточная масса донорских сердец и недостаточная эффективность стандартной методики фармакохолодовой защиты трансплантата, на что указывает повышение концентрации ферментов тропонина-I, лактатдегидрогеназы и уровня лактата на этапе реперфузии.

По данным исследований, внутриартериальное применение рентгенографических контрастных веществ может вызвать уменьшение скорости капиллярного кровотока и, как следствие, парциального напряжения кислорода в тканях. В ходе изучения влияния иопромида на морфологию человеческих эндотелиоцитов *in vitro* было обнаружено увеличение высоты эндотелиоцитов на 95 % по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0065$). По-видимому, данный эффект мог стать причиной того, что болюсное введение иопромида в естественных условиях в левую коронарную артерию сопровождалось снижением парциального давления кислорода в тканях соответствующего бассейна на 50 % [28; 29]. В ходе нашего исследования также было зафиксировано резкое снижение потребления миокардом кислорода в среднем до $1,2 \pm 0,2$ мл/мин/100 г в первые 10–15 мин реперфузии с последующим восстановлением показателей к 40–50-й минуте без достоверной разницы между группами.

Патоморфологическое исследование показало отсутствие существенных гистологических различий в образцах контрольной и экспериментальной групп. Во всех образцах определялся умеренный отек стромы и отдельных кардиомиоцитов без признаков повреждения эндотелиального слоя капилляров миокарда.

Заключение

В эксперименте доказана безопасность внутрикоронарного введения иопромида на этапе фармакохолодовой консервации донорского сердца *ex vivo*. Внутрикоронарное введение раствора иопромида не влияет на восстановление насосной функции сердца и метаболизма кардиомиоцитов в раннем посттрансплантационном периоде.

Список литературы / References

1. Nagji A.S., Hranjec T., Swenson B.R., Kern J.A., Bergin J.D., Jones D.R., Kron I.L., Lau C.L., Ailawadi G. Donor age is associated with chronic allograft vasculopathy after adult heart transplantation: implications for donor allocation. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(1):168-175. PMID: 20609769; PMCID: PMC3033784. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.043>
2. Kimura Y., Seguchi O., Iwasaki K., Toda K., Kikuchi N., Matsuda S., Kumai Y., Kuroda K., Wada K., Matsumoto Y., Fukushima S., Yanase M., Fujita T., Kobayashi J., Fukushima N. Impact of coronary artery calcification in the donor heart on transmitted coronary artery disease in heart transplant recipients. *Circ J.* 2018;82(12):3021-3028. PMID: 30270311. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0107>
3. Khush K.K., Potena L., Cherikh W.S., Chambers D.C., Harhay M.O., Hayes D., Hsich E., Sadavarte A., Singh T.P., Zuckermann A., Stehlik J., International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report-2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(10):1003-1015. PMID: 32811772; PMCID: PMC7737223. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.07.010>
4. Grauhan O., Siniawski H., Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C., Pasic M., Weng Y.-G., Hetzer R. Coronary atherosclerosis of the donor heart — impact on early graft failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(4):634-638. PMID: 17702594. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.07.007>
5. Karthikeyan G., Math R.S., Mathew N., Shankar B., Kalaivani M., Singh S., Bahl V.K., Hirsh J., Eikelboom J.W. Accelerated infusion of streptokinase for the treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: A randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;120(12):1108-1114. PMID: 19738134. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876706>
6. Roig E., Almenar L., Crespo-Leiro M., Segovia J., Mirabet S., Delgado J., Pérez-Villa F., Lambert J.L., Blasco M.T., Muñoz J. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(6):790-796. PMID: 25499140. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.10.006>
7. Wever-Pinzon O., Edwards L.B., Taylor D.O., Kfoury A.G., Drakos S.G., Selzman C.H., Fang J.C., Lund L.H., Stehlik J. Association of recipient age and causes of heart transplant mortality: Implications for personalization of post-transplant management — An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(4):407-417. PMID: 27686602. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.008>
8. Grauhan O., Patzurek J., Knosalla C., Musci M., Ewert R., Jonas S., Düsterhoef V., Hummel M., Pasic M., Weng Y., Hetzer R. Coronary angiography in heart donors: A necessity or a luxury? *Transplant Proc.* 2001;33(7-8):3805. PMID: 11750621. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(01\)02611-2](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(01)02611-2)
9. Sunjaya A.F., Sunjaya A.P. Combating donor organ shortage: Organ care system prolonging organ storage time and improving the outcome of heart transplantations. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:9482797. PMID: 31772620; PMCID: PMC6739795. <https://doi.org/10.1155/2019/9482797>
10. Kotloff R.M., Blosser S., Fulda G.J., Malinoski D., Ahya V.N., Angel L., Byrnes M.C., DeVita M.A., Grissom T.E., Halpern S.D., Nakagawa T.A., Stock P.G., Sudan D.L., Wood K.E., Anillo S.J., Bleck T.P., Eidbo E.E., Fowler R.A., Glazier A.K., Gries C., Hasz R., Herr D., Khan A., Landsberg D., Lebovitz D.J., Levine D.J., Mathur M., Naik P., Niemann C.U., Nunley D.R., O'Connor K.J., Pelletier S.J., Rahman O., Ranjan D., Salim A., Sawyer R.G., Shafer T., Sonneti D., Spiro P., Valapour M., Vikraman-Sushama D., Whelan T.P.M. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1291-1325. PMID: 25978154. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000958>
11. Ghodsizad A., Bordel V., Ungerer M., Karck M., Bekeredjian R., Ruyterwar A. *Ex vivo* coronary angiography of a donor heart in the organ care system. *Heart Surg Forum.* 2012;15(3):E161-E163. PMID: 22698606. <https://doi.org/10.1532/HSF98.20111146>
12. Жульков М.О., Фомичев А.В., Альсов С.А., Кливер Е.Н., Чернявский А.М. Современное состояние проблемы и результаты *ex vivo* перфузии донорских сердец. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019;21(4):143-146. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146>
13. Zhulkov M.O., Fomichev A.V., Alsov S.A., Cleaver E.N., Chernyavsky A.M. Current state of the problem and results of *ex vivo* perfusion of donor hearts. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(4):143-146. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-4-143-146>
14. Robicsek F., Masters T.N., Thomley A.M., Rice H.E., Morales-Reyna J. Bench coronary cineangiography. A possible way to increase the number of hearts available for transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(3):490-495. PMID: 1545547.
15. Lee C.C., Aruny J.E., Laurence R.G., Appleyard R.F., Couper G.S., Cohn L.H. Bench coronary angiography: a potentially useful method to assess coronary artery disease in the older donor heart without catheterization laboratory angiography. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(4 Pt 1):693-697. PMID: 1498133.
16. Жульков М.О., Зыков И.С., Головин А.М., Головина Е.О., Гренадеров А.С., Чернявский А.М., Сирота Д.А., Сергеевичев Д.С. Результаты экспериментальных исследований аппарата вспомогательного кровообращения нового типа на основе насоса дискового типа. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2021;9(2):90-95. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-90-95>
17. Zhulkov M.O., Zykov I.S., Golovin A.M., Golovina E.O., Grenadyorov A.S., Chernyavskiy A.M., Sirota D.A., Sergeevichev D.S. The results of experimental studies of a new type of auxiliary circulation apparatus base on a disk type pump. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2021;9(2):90-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-90-95>
18. Chih S., Wiefels C.C., Beanlands R.S.B. PET assessment of cardiac allograft vasculopathy. *Semin Nucl Med.* 2021;51(4):349-356. PMID: 33483000. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.12.010>
19. Watanabe T., Seguchi O., Yanase M., Fujita T., Murata Y., Sato T., Sunami H., Nakajima S., Kataoka Y., Nishimura K., Hisamatsu E., Kuroda K., Okada N., Hori Y., Wada K., Hata H., Ishibashi-Ueda H., Miyamoto Y., Fukushima N., Kobayashi J., Nakatani T. Donor-transmitted atherosclerosis associated with worsening cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Serial volumetric intravascular ultrasound analysis. *Transplantation.* 2017;101(6):1310-1319. PMID:

- 27472091; PMID: PMC5441888. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001322>
18. Schweiger M., Klüber J., Bosch A., von Levinski D., Prenner G., Stiegler P., Sereinigg M., Tscheliessnigg K.-H., Iberer F., Wasler A. Low incidence of coronary angiography in the evaluation process of the potential heart donor. *Transplant Proc.* 2014;46(10):3339-3342. PMID: 25498048. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.069>
 19. Smits J.M., De Pauw M., de Vries E., Rahmel A., Meiser B., Laufer G., Zuckermann A. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(4):387-397. PMID: 22177692. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.11.005>
 20. Drinkwater D.C., Laks H., Blitz A., Kobashigawa J., Sabad A., Moriguchi J., Hamilton M. Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(7):684-691. PMID: 8820784.
 21. Hoercher K., Young J.B., Stewart R.W., McCarthy P.M., Smedira N., Kendall K. The use of older heart donors may not impact mortality or morbidity: a single center experience. *J Heart Lung Transpl.* 1997;16(83):179-180.
 22. Schuler S., Matschke K., Loebe M., Hummel M., Fleck E., Hetzer R., Miller L. Coronary artery disease in patients with hearts from older donors: morphologic features and therapeutic implications. *J Heart Lung Transpl.* 1993;12(1):100-109. PMID: 8443187.
 23. Castellani C., Angelini A., de Boer O.J., van der Loos C.M., Fedrigo M., Frigo A.C., Meijer-Jorna L.B., Li X., Ploegmakers H.J.P., Tona F., Feltrin G., Gerosa G., Valente M., Thiene G., van der Wal A.C. Intraplaque hemorrhage in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant.* 2014;14(1):184-192. PMID: 24354875. <https://doi.org/10.1111/ajt.12517>
 24. Фомичев А.В., Хван Д.С., Агаева Х.А., Жульков М.О., Доронин Д.В., Чернявский А.М. Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(8):4011. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4011>
Fomichev A.V., Khvan D.S., Agayeva H.A., Zhulkov M.O., Doronin D.V., Chernyavsky A.M. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):4011. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4011>
 25. Musci M., Pasic M., Grauhan O., Butter C., Potapov E., Weng Y., Meyer R., Hetzer R. Orthotopic heart transplantation with concurrent coronary artery bypass grafting or previous stent implantation. *Z Kardiol.* 2004;93(12):971-974. PMID: 15599573. <https://doi.org/10.1007/s00392-004-0158-1>
 26. Pozniak M.A., Balison D.J., Lee Jr F.T., Tambeaux R.H., Uehling D.T., Moon T.D. CT angiography of potential renal transplant donors. *Radiographics.* 1998;18(3):565-587. PMID: 9599383. <https://doi.org/10.1148/radiographics.18.3.9599383>
 27. Grauhan O., Wesslau C., Hetzer R. Routine screening of donor hearts by coronary angiography is feasible. *Transplant Proc.* 2006;38(3):666-667. PMID: 16647438. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.01.063>
 28. Franke R.-P., Fuhrmann R., Hiebl B., Jung F. Influence of various radiographic contrast media on the buckling of endothelial cells. *Microvasc Res.* 2008;76(2):110-113. PMID: 18619981. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.05.002>
 29. Franke R.-P., Fuhrmann R., Hiebl B., Jung F. Influence of radiographic contrast media (Iodixanol und Iomeprol) on the morphology of human arterial and venous endothelial cells on extracellular matrix in vitro. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;48(1-3):41-56. PMID: 21876233. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1404>

Safety of intracoronary iopromide solution for experimental pharmaco-cold *ex vivo* preservation of donor heart

Maksim O. Zhulkov¹, Dmitry A. Sirota¹, Ilya S. Zykov¹, Azat K. Sabetov¹, Hava A. Agaeva¹, Alexandr G. Makaev¹, Dmitry M. Osintsev¹, Albert E. Kalendarev¹, Aleksander P. Nadeev², Vladislav E. Kliver², Aleksandra R. Tarkova¹, Marina A. Ovchinnikova¹, Alexey V. Fomichev¹, Natalya A. Karmadonova¹, Dadar-ool V. Khomushku¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author: Alexander G. Makaev, sashamakaev@mail.ru

Abstract

Objective: To evaluate the effect of intracoronary iopromide (Ultravist®, Bayer, AG, Leverkusen, Germany) during pharmaco-cold *ex vivo* preservation of a donor heart on the restoration of heart pumping function and cardiomyocyte metabolism in the early post-transplant period.

Methods: Black-and-white calves aged 3 months were used as an experimental model. In the control group, pharmaco-cold preservation of the donor heart was performed by injecting 2 liters of custodiol (Custodiol®, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Germany) into the aortic root. The hearts were then stored in an appropriate solution at 0 to 1°C for 2 hours. In the experimental group (n = 6), a solution of iopromide and custodiol were injected into the aortic root at a ratio of 50:50 under a pressure of 70-80 mm Hg for 5 minutes after 120 minutes of preservation. Then the coronary bed was washed with 1 liter of custodiol at a pressure of 40 mm Hg and orthotopic heart transplantation was performed. In the post-transplant period, the parameters of central hemodynamics, myocardial oxygen consumption, and the levels of myocardial ischemia markers (troponin I, creatine phosphokinase-MB, lactate dehydrogenase) were assessed.

Results: Twelve orthotopic heart transplantations were performed during the study. In 120 minutes after the restoration of spontaneous cardiac activity, the level of cardiac output was 5.11 [4.99; 5.41] L/min and 5.77 [4.97; 6.62] L/min ($p = 0.0009$) in the control and experimental groups, respectively. Changes in the concentration of lactate dehydrogenase, troponin I and lactate in the blood flowing from the coronary sinus were significantly higher in the early reperfusion period. However, no statistically significant difference was observed between the groups ($p > 0.05$). Myocardial oxygen consumption was significantly reduced at reperfusion. However, the initial values were restored by reperfusion minute 60 without any significant intergroup difference ($p > 0.05$).

Conclusion: We established the safety of intracoronary iopromide administration for pharmaco-cold *ex vivo* preservation of the donor heart. Intracoronary administration of iopromide solution does not affect the restoration of the pumping function of the heart or metabolism in cardiomyocytes in the early post-transplant period.

Keywords: Animals; Cardiac Output; Heart Transplantation; Iopromide; Ischemia; Myocytes, Cardiac; Tissue Donors; Reperfusion
Received 6 May 2022. Revised 14 June 2022. Accepted 11 July 2022.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: M.O. Zhulkov, D.A. Sirota, I.S. Zykov

Data collection and analysis: M.O. Zhulkov, I.S. Zykov, A.K. Sabetov, H.A. Agaeva, A.G. Makaev, D.M. Osintsev, A.E. Kalendarev, A.P. Nadeev, V.E. Kliver, A.R. Tarkova, M.A. Ovchinnikova, N.A. Karmadonova, D.V. Khomushku

Statistical analysis: M.O. Zhulkov, A.G. Makaev

Drafting the article: M.O. Zhulkov

Critical revision of the article: M.O. Zhulkov, D.A. Sirota, I.S. Zykov, A.V. Fomichev

Final approval of the version to be published: M.O. Zhulkov, D.A. Sirota, I.S. Zykov, A.K. Sabetov, H.A. Agaeva, A.G. Makaev, D.M. Osintsev, A.E. Kalendarev, A.P. Nadeev, V.E. Kliver, A.R. Tarkova, M.A. Ovchinnikova, A.V. Fomichev, N.A. Karmadonova, D.V. Khomushku

ORCID ID

M.O. Zhulkov, <https://orcid.org/0000-0001-7976-596X> D.A. Sirota, <https://orcid.org/0000-0002-9940-3541>
I.S. Zykov, <https://orcid.org/0000-0001-6253-9026> A.K. Sabetov, <https://orcid.org/0000-0001-8956-6585>
H.A. Agaeva, <https://orcid.org/0000-0002-1648-1529> A.G. Makaev, <https://orcid.org/0000-0002-0678-1026>
D.M. Osintsev, <https://orcid.org/0000-0003-0351-3197> A.E. Kalendarev, <https://orcid.org/0000-0003-1535-7996>
A.P. Nadeev, <https://orcid.org/0000-0003-0400-1011> V.E. Kliver, <https://orcid.org/0000-0003-2245-1251>
A.R. Tarkova, <https://orcid.org/0000-0002-4291-6047> M.A. Ovchinnikova, <https://orcid.org/0000-0002-0811-0699>
A.V. Fomichev, <https://orcid.org/0000-0001-9113-4204> N.A. Karmadonova, <https://orcid.org/0000-0002-1082-0876>
D.V. Khomushku, <https://orcid.org/0000-0003-1505-0847>

Copyright: © 2022 Zhulkov et al.

How to cite: Zhulkov M.O., Sirota D.A., Zykov I.S., Sabetov A.K., Agaeva H.A., Makaev A.G., Osintsev D.M., Kalendarev A.E., Nadeev A.P., Kliver V.E., Tarkova A.R., Ovchinnikova M.A., Fomichev A.V., Karmadonova N.A., Khomushku D.V. Safety of intracoronary iopromide solution for experimental pharmaco-cold *ex vivo* preservation of donor heart. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2022;26(4):42-51. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2022-4-42-51>