

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

ტრანსლაციური და კლინიკური მედიცინა

ნინო ინაური

„საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის „in situ“ პროლონგირებული პრეზერვაცია“

(ექსპერიმენტული კვლევა)

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: პროფესორი ნოდარ ხოდელი

პროფესორი დიმიტრი კორძაია

თბილისი 2021

სარჩევი :

|   |    |
|---|----|
| თავი 1. შესავალი .....  | 1  |
| თავი 2 ლიტერატურული მიმოხილვა.....  | 9  |
| 2.1. ღვიძლის პრეზერვაციის მეთოდები.....   | 9  |
| 2.1.1. ღვიძლის სტატიკურად „ცივ ხსნარში“ პრეზერვაცია.....  | 9  |
| 2.1.2. ორგანოთა (ღვიძლის ) კრიოპრეზერვაცია.....   | 14 |
| 2.1.3. მუცლის ღრუს ორგანოთა პრეზერვაცია საპერფუზიო მანქანით.....  | 16 |
| 2.1.4. ღვიძლის პრეზერვაცია მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზიით.....   | 20 |
| 2.1.5. ღვიძლის პრეზერვაცია მანქანური ნორმოთერმული პერფუზიით.....  | 26 |
| 2.1.6. ღვიძლის პრეზერვაცია „in situ” გულით მკვდარ (CDD) დონორებში.....  | 34 |
| 2.2. მოპულსირე ნაკადის უპირატესობანი სისტემური სისხლმიმოქცევის დროს.....  | 40 |
| 2.3. ორგანოთა მანქანური მოპულსირე ნაკადით პრეზერვაციის წინაპირობები და უპირატესობები.....                                   | 47 |
| თავი 3. მასალა და მეთოდები.....   | 51 |
| 3.1. ექსპერიმენტული ცხოველების შერჩევა, მასალის გადანაწილება და წინასაოპერაციო პროცედურები.....                             | 51 |
| 3.1.1. ცხოველის ანესთეზია და ექსპერიმენტიდან გამოყვანა (ევთანაზია).....   | 57 |
| 3.1.2. მაგისტრალური სისხლძარღვების კანულირება.....  | 58 |
| 3.1.3. მანქანური პერფუზიების წინა მოსამზადებელი პროცედურები.....  | 62 |
| 3.2. მართვადი პერფუზიის ჩასატარებელი აპარატი. ....  | 66 |
| 3.2.1. ორსაკნიანი ტუმბო - საპერფუზიო აპარატის ძირითადი ნაწილი.....  | 67 |
| 3.2.2. სისხლის ტუმბოს მუდმივი ნაკადის მოპულსირე ნაკადად გარდამქმნელი მოწყობილობა ( პულსატორი).....                          | 71 |
| 3.2.3. საპერფუზიო აპარატი (სქემა და ექსპერიმენტული ნიმუში).....   | 75 |
| 3.3. გულგაჩერებულ ცხვრის მოდელში (40 წუთიანი თბური იშემია) ღვიძლის „in situ” პრეზერვაცია რეგიონული პერფუზიის პირობებში..... | 78 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.3.1. ღვიძლის „in situ” რეგიონული პრეზერვაცია ( სუბნორმოთერმული პერფუზია მუდმივი ნაკადით).....   | 81  |
| 3.3.2. ღვიძლის “in situ” რეგიონული რეზერვაცია ( სუბნორმოთერმული პერფუზია მოპულსირე ნაკადით).....  | 83  |
| 3.4. გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ( 40 წუთიანი თბური იშემია) “in situ” ღვიძლის პრეზერვაცია სისტემური სისხლმიმოქცევის პირობებში.....       | 84  |
| 3.4.1. გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ღვიძლის “in situ” პრეზერვაცია (სისტემური, სუბნორმოთერმული პერფუზია მუდმივი და მოპულსირე ნაკადით)..... | 86  |
| 3.5. სხვადასხვა მეთოდით პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური გამოკვლევა.....  | 88  |
| თავი 4. კვლევის შედეგები.....   | 91  |
| 4.1. გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ღვიძლის “in situ” პრეზერვაციის მორფოლოგიური კვლევის შედეგები.....                                       | 91  |
| 4.1.1. გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში პერფუზიის დაწყებამდე აღებული ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური კვლევა.....                                | 91  |
| 4.2. რეგიონული პერფუზიის პირობებში ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები.....   | 97  |
| 4.2.1. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია მუდმივი ნაკადით).....  | 97  |
| 4.2.2. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია მოპულსირე ნაკადით).....  | 100 |
| 4.2.3. გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის მორფოლოგიური შედეგები.....                                   | 102 |
| 4.3. სისტემური სისხლმიმოქცევის პირობებში ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები.....   | 108 |
| 4.3.1. სისტემური სისხლმიმოქცევით ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია მუდმივი ნაკადით).....                                  | 109 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.3.2. სისტემური სისხლმომოქცევით ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები<br>(პერფუზია პულსური ნაკადით).....               | 111 |
| 4.3.3. გულგაჩერებული ცხვის მოდელში ღვიძლის „in situ“ სისტემური<br>სისხლმომოქცევით პრეზერვაციის მორფოლოგიური შედეგები..... | 114 |
| თავი 5. შედეგების განსჯა და ანალიზი.....  | 123 |
| დასკვნები.....  | 130 |
| ბიბლიოგრაფია.....   | 132 |

## აბსტრაქტი

**შესავალი.** ბოლო წლებში ორგანოთა პრეზერვაციის არსებული მეთოდებიდან ყველაზე პერსპექტიულად მანქანური პრეზერვაციაა მიჩნეული. იგი ორგანიზმში რეგიონული პერფუზიისა ან სისტემური სისხლმიმოქცევის პირობებში უზრუნველყოფს მულტიორგანულ, ხანგრძლივ დაცვას თბური იშემიის განვითარებისაგან. გარდა ამისა, მანქანური პერფუზია ამ ორგანოთა მორფოლოგიური და ფიზიოლოგიური პარამეტრების პერმანენტული მონიტორინგის შესაძლებლობას ქმნის, რაც „ცივი შენახვის“ მეთოდისგან განსხვავებით, ტრანსპლანტატთა პოსტოპერაციული ვარგისიანობის პროგნოზირების საშუალებას იძლევა.

**მასალა და მეთოდები.** ჩვენს ნაშრომში, ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციისთვის გამოვიყენეთ ალ. ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული პორტატული საპერფუზიო მანქანა, რომელიც მრავალ ექსპერიმენტშია აპრობირებული და დადებითად შეფასებული. აპარატი აღჭურვილია ორსაკნიანი სისხლის ტუმბოთი, რომლის კონსტრუქცია დაცულია საქართველოს ორი პატენტით (P 3975. 2004 და U1888. 2016). აპარატის ტუმბო უზრუნველყოფს როგორც მუდმივ, ისე პულსურ ნაკადს. ღვიძლის “in situ” პრეზერვაციისთვის გამოვიყენეთ გულგაჩერებული ცხვრის მოდელი, 40 წუთიანი თბური იშემიით და შემდგომ ცხოველის სხეულის პერფუზიით სუბნორმოთერმული ოქსიგენირებული სისხლით. ექსპერიმენტები ორ ჯგუფად დაიყო: რეგიონული პერფუზიის (10) და სისტემური პერფუზიის (10). თითოეული ჯგუფი დაიყო კიდევ ორ ქვეჯგუფად: მუდმივი ნაკადით პერფუზია ჩაუტარდა 4 ცხოველს, ხოლო პულსური ნაკადით - 6 ცხოველს. ყოველ ჯგუფში ღვიძლის ქსოვილს მორფოლოგიური კვლევისთვის ვიღებდით მესამე/მეოთხე საათზე და ექსპერიმენტის ბოლოს. ქსოვილის ანათლეები შეიღება H&E-ით. შეფასება ხდებოდა ბამფის კრიტერიუმებით.

**შედეგები და განსჯა.** პერფუზიამდე ღვიძლის ქსოვილის გამოკვლევით დადგინდა, რომ ცხვრის ღვიძლის ჰისტოლოგიური სურათი წააგავს ადამიანისას. პერფუზიის პირველ საათებში (3/4) აღებულ ანათლებში პათოლოგიური მორფოლოგიური

ცვლილებები არ გამოვლენილა. როგორც მუდმივი, ისე პულსური ნაკადის ხელოვნური სისხლმიმოქცევით ღვიძლის „in situ” რეგიონული პრეზერვაციის პირობებში ორგანოს ცვლილებების შესწავლისას მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენა, რომ არაპულსური პერფუზიისას ა ქვეჯგუფში 3 სთ-ის შემდეგ ვლინდება წვრილმარცვლოვანი მაკროსტეატოზის სურათი უჯრედთა 12%-ში, პერიპორტული ინფილტრაციის უბნებით. პულსური ნაკადით პერფუზიისას ქსოვილი ინარჩუნებს სტაბილურ სტრუქტურას. 6 სთ-ის შემდეგ არაპულსური პერფუზიისას წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი დიფუზურია, ხოლო მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი გამოჩნდა ერთეულ უბნებში, რასაც თან სდევდა ერთეული ნეკროზული უბნები და პერიპორტული ინფილტაცია. პულსური რეჟიმით პერფუზირებული ღვიძლის შესწავლის დროს შედეგები მნიშვნელოვნად უკეთესია და ძირითადად, წარმოდგენილია წვრილ- და ერთეული მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სახით. რაც შეეხება სისტემური სისხლმიმოქცევით ღვიძლის “in situ” პრეზერვაციას, მუდმივი ნაკადის შემთხვევაში: პერფუზიიდან 4 სთ-ის შემდეგ იგი ვლინდება მსუბუქი პერიპორტული ინფილტრაციის სახით; წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი გვხვდება 12%-ში; მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი გამოხატულია 18 %-ში; 8 სთ-ის პერიოდისთვის წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი დიფუზურად ვრცელდება; მსხვილმარცვლოვანი კი გამოხატულია შესწავლილი უბნის 18%-ში. ამავდროულად ვლინდება ერთეული ნეკროზული უბნები და სინუსოიდთა დილატაცია. პულსური ნაკადის შემთხვევაში 4 საათიანი პერფუზიის შედეგად, წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი ვლინდება 5%-ში; მსხვილმარცვლოვანი კი ერთეულია. პერფუზიის მე-8 საათზე გამოვლინდა წვრილმარცვლოვანი სტეატოზი - 32%-ში.

**დასკვნები.** მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული საპერფუზიო აპარატის საცდელი ნიმუში უზრუნველყოფს ორგანოთა “in situ” პრეზერვაციისთვის საჭირო, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებულ საპერფუზიო ჰემოდინამიკურ პარამეტრებს, როგორც რეგიონული ისე სისტემური პერფუზიის სახით; სხვადასხვა საპერფუზიო ნაკადებით ღვიძლის “in situ” პრეზერვაციის შემდეგ შესწავლილი ორგანოს

მორფოლოგიური კონდიცია სარწმუნოდ უფრო მაღალია და პერფუზიული დარღვევები ნაკლებია პულსური ნაკადის გამოყენებისას, ვიდრე მუდმივი ნაკადის შემთხვევაში. სისტემური სისხლნაკადით პრეზერვაციის დროს შენარჩუნებულია ორგანოს პერფუზია, როგორც არტერიული სისხლით ისე სპლანქნური ნაკადით კარის ვენაში, რაც მეთოდის მეტ ფიზიოლოგიურობაზე მიუთითებს; და ბოლოს ღვიძლის “in situ” როგორც რეგიონული, ისე სისტემური პერფუზიის პირობებში კონსერვაციის დროს შესაძლებელია ორგანოს პროლონგირებული, უწყვეტი, მრავალმხრივი, როგორც ფიზიოლოგიური, ისე მორფოლოგიური კონდიციის მონიტორინგი.

### **Abstract**

**Introduction:** Machine perfusion has been considered as a perspective approach from currently available organ preservation modes. It provides prolonged protection against warm ischemia. It allows the conduction of permanent monitoring of morphologic and physiologic parameters of these organs.

**Material and methods:** In our study, we used the portable perfusion device invented at Al. Natishvili Institute of Morphology for “in situ” liver preservation. The device contains double-chambered blood pump, which can generate continuous and pulsatile flow and its certified by two copyright patents (P 3975. 2004 and U1888. 2016). For “in situ” liver preservation, we used a sheep model with asystolic heart; 40 minutes of warm ischemia; Sub-normothermic oxygenated blood. Experiments were divided into 2 groups: regional and systemic perfusion and two subgroups according to continuous and pulsatile flow. The morphologic samples of liver tissue were taken at 3rd / 4th hour of perfusion and at the end and were stained with H&E. Assessment was performed according to Bump criteria.

**Results and discussion:** The results of the study demonstrated, that 12% of cells showed small droplet macrovesicular steatosis (Sd-MaS) after 3 hours of non-pulsatile perfusion, peri-portal

infiltration. Sd-MaS was seen more diffusely after 6 hours, while the large droplet macrovesicular steatosis (Ld-MaS) was seen in several foci, accompanied by singular necrosis sites.

The results of the study under pulsatile perfusion was significantly better and mainly demonstrated by Sd- and Ld-MaS overall. As for the “in situ” liver preservation under systemic blood circulation mode with continuous flow: Mild peri-portal infiltration was seen after 4 hours of perfusion and Sd-MaS - in 12% of cases. Ld-MaS was seen only in 18% ; by 8th hour of perfusion, Sd-MaS was spread diffusely, while Ld-MaS was observed only in 18% of studied foci. Singular necrosis areas and dilatation of sinusoidal spaces were observed, at the same time. After 4 hours of perfusion with pulsatile flow, the Sd-MaS was seen only in 5% of cases, and Ld-MaS in singular cases. At 8th hour of perfusion, Sd-MaS was seen in 32%.

Conclusions: The experimental device invented at Al. Natishvili Institute of Morphology provides the hemodynamic perfusion parameters for “in situ” organ preservation to be maximally approximated to the normal physiologic parameters.

The morphologic condition of the organ following the “in situ” liver preservation after the applying different perfusion modes is reliably high. The obtained results in case of application of the pulsatile flow is higher, in contrast with non-pulsating flow mode. The preservation with systemic circulation provides the maintenance of organ perfusion by maintaining the flow for both arterial blood via hepatic artery as well as splanchnic flow in portal vein, which indicates on the physiological terms of the given method. Finally, the prolonged, continuous, multifaceted physiologic as well as morphologic monitoring of the organ condition is easily available under both regional as well as systemic perfusion mode applied in the liver “in situ” conservation method.

**ცხრილების, გრაფიკების და სხვა სურათების ჩამონათვალი:**

ცხრილი N 1. გვამური და ცოცხალი დონორიდან ღვიძლის გადანერგვის რაოდენობები:

ცხრილი N2. ექსპერიმენტების განაწილება ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში

ცხრილი N3. 18-20 კგ ცხვრის ზოგიერთი სისხლძარღვის ზომები.

ცხრილი \$4. სისხლის წნევა და სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარე ცხვრის სპლანქნურ სისხლძარღვებში.

ცხრილი N5. კანულების ზომები (FR) რეგიონული და სისტემური სისხლმიმოქცევისთვის

ცხრილი N6. მუდმივი ნაკადის საპერფუზიო მანქანის ჰემოდინამიკური პარამეტრები

ცხრილი N7. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, მუდმივი ნაკადით პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხვარში.

ცხრილი N8. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, მუდმივი ნაკადით პერფუზიის მსვლელობაში დაფიქსირებული ფიზიოლოგიური მონაცემები.

ცხრილი N9. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, პულსური ნაკადის მქონე საპერფუზიო მანქანის ჰემოდინამიკური პარამეტრები.

ცხრილი N10. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, პულსური, სუბნორმოთერმული ნაკადით პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხვარში.

ცხრილი N11. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, პულსური, სუბნორმოთერმული ნაკადით პერფუზიის მსვლელობაში დაფიქსირებული ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მონაცემები.

ცხრილი N12. მორფოლოგიური შეფასების კრიტერიუმები რეგიონული სისხლმიმოქცევის პირობებში.

ცხრილი N13. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი, მუდმივი ნაკადით ღვიძლის „in situ“ სისტემური, სუბნორმოთერმული პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხოველში.

ცხრილი N14. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი, მუდმივი ნაკადით ღვიძლის „in situ“ სისტემური, სუბნორმოთერმული პერფუზიის მსვლელობაში შეგროვებული ფიზიოლოგიური მონაცემები.

ცხრილი N15. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი, სისტემური სუბნორმოთერმული პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხოველში.

ცხრილი N16. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი მუცლის ღრუს ორგანოთა სუბნორმოთერმული პერფუზიის მსვლელობაში შეგროვებული ფიზიოლოგიური მონაცემები.

ცხრილი N17. მორფოლოგიური შეფასების კრიტერიუმები სისტემური სისხლმიმოქცევის პირობებში.

## სურათები

სურათი 1. მუცლის ღრუს ორგანოების “in situ” იზოლირებული პერფუზიის სქემა.

სურათი 2. საპერფუზიო კანულები და წნევის გასაზომი ინვაზიური კათეტერები

სურათი 3. მაგისტრალური ვენების კანულირების სქემები.

სურათი 4. სისხლძარღვების კანულირება რეგიონული პერფუზიისთვის:

სურათი 5. გულგაჩერებულ ცხოველში კანულების განთავსების მომენტი.

სურათი 6. პერფუზიის სქემა სისხლის სისტემური ცირკულაციის პირობებში.

სურათი 7. ორსაკნიანი სისხლის ტუმბოს სქემა პნევმოამპრავით, პულსატორით და მართვის პულტით.

სურათი 8. ორსაკნიანი სისხლის ტუმბოს მუშაობის ფაზები.

სურათი 9. სისხლის ტუმბოს ექსპერიმენტული მკვრივი საკნები

სურათი 10. ცენტრიფუგული სისხლის ტუმბოს საფუძველზე აგებული ექსპერიმენტული საპერფუზიო აპარატი.

სურათი 11. გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული ტუმბოების მრუდები მონიტორზე.

სურათი 12. პულსატორის გამორთვის მომენტი გორგოლაჭოვანი ტუმბოს მუშაობის პროცესში.

სურათი 13. საპერფუზიო ნაკადის გარდამქმნელი, სერვოამპრავზე მომუშავე პულსატორი და მისი ციფრული ტექნოლოგიით სამართავი პულტი.

სურათი 14. მანქანური “in situ” ორგანოთა საპრეზერვაციო პერფუზიის სქემა.

სურათი 15. პორტატული საპერფუზიო აპარატი სისტემური სისხლმიმოქცევისთვის

სურათი 16. საპერფუზიო აპარატის სტენდური გამოცდა.

სურათი 17. სანადვლე გზების დრენირება და ჭრილობაში გამოტანა

სურათი 18. ღვიძლის კანგავლითი ბიოპსია აპარატით „Magnum“ BARD.

სურათი 19. ცხვრის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით). ლურჯი ისარი მიუთითებს პორტული ტრაქტების შემაერთებელქსოვილოვან კომპონენტებზე - შეღებილია მწვანე ფერით ოკ. X20

სურათი 20. ცხვრის ღვიძლი - H&E, ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნაღვლის სადინარები ინტრამურული და ექსტრამურული ლორწოვანი ჯირკვლებით ოკ. X2

სურათი 21. ცხვრის ღვიძლი- H&E ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნაღვლის სადინარები . მწვანე ისრით - სინუსოიდი. ოკ. X40

სურათი 22. ცხვრის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით), ლურჯი ისარი მიუთითებს კოლაგენის ბოჭკოებზე, ნაღვლის სადინარების გარშემო - შეღებილია მწვანე ფერით; \* პორტული ვენის ტოტის სანათური ოკ. X10

სურათი 23. ცხვრის ღვიძლი - H&E, ლურჯი ისარი მიუთითებს ცენტრალური ვენაზე; მწვანე ისრით ნაჩვენებია სინუსოიდები. ოკ x 20

სურათი 24. ცხვრის ღვიძლი - H&E ღვიძლის წილაკები, რომელთა ცენტრშიც განთავსებულია ცენტრალური ვენა (\*) (ან ღვიძლის ვენის წვრილი კალიბრის შენაკადი - სუბლობულური ვენა) , ხოლო პერიფერიაზე - რამდენიმე პორტული ტრაქტი (ლურჯი ისარი), მწვანე ისარი- ცენტრალური ვენა.

სურათი 25. ცხვრის ღვიძლი - H&E შეიძლება ცალკეული წილაკების იდენტიფიკაცია.

სურათი 26. ცხვრის ღვიძლი - H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი

სურათი 27. ცხვრის ღვიძლი - H&E . ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (sd-MaS)

სურათი 28. ცხვრის ღვიძლი - H&E ღვიძლის ქსოვილის ზოგადი არქიტექტონიკა, ლურჯი ისარი მიუთითებს ცენტრალურ ვენაზე; მწვანე ისრით ნაჩვენებია სინუსოიდები.

სურათი 29. ცხვრის ღვიძლი - H&E აღინიშნება სინუსოიდთა (ლურჯი ისრები) დიამეტრების არათანაბრობა.

სურათი 30. ცხვრის ღვიძლი - შეღებილია H&E -ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი (sd-MaS) სტეატოზი, მწვანე ისრით ნაჩვენებია პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია.

სურათი 31. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H&E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი სტეატოზი. მწვანე ისრით - პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია.

სურათი 32. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H&E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი სტეატოზის სურათი წარმოდგენილია დიფუზურად ყველა უბანში. ამასთანავე, ცალკეულ უბნებში სტეატოზი წარმოდგენილია მსხვილმარცვლოვანი ფორმის სახით.

სურათი 33. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H&E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია სინუსოიდთა დილატაცია. მწვანე ისრით - ერთეული ნეკროზული უბნები. წითელი ისრით - პორტული ტრაქტის მიმდებარედ არათანაბარი ინფილტრაცია .

სურათი 34. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E-ით. მწვანე ისარი მიუთითებს ნეკროზულ უბანზე. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მაკროსტეატოზის სურათი.

სურათი 35. გულგაჩერებულ ცხვარში სისტემური პერფუზიის მესამე საათი. რელაპაროტომიის პირობებში ღვიძლის ბიოპტატის აღების მომენტი.

სურათი 36. გულგაჩერებულ ცხვარში სისტემური სუბნორმოთერმული პერფუზიით ღვიძლის „in situ“ პრეზერვირების მეხუთე საათი.

სურათი 37. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი მუცლის ღრუს ორგანოთა “in situ” სისტემური ნორმოთერმული პერფუზიის მეშვიდე საათი.

სურათი 38. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრაციის სურათი.

სურათი 39. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H & E . ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრატების გავრცელება.

სურათი 40. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H & E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი. ოკ X 40.

სურათი 41. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით მითითებულია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი. წითელი ისრით - მსუბუქი ანთებითი ინფილტრაცია.

სურათი 42. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი

სურათი 43. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია დილატირებული სინუსოიდები.

სურათი 44. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დისკომპლექსაცია

სურათი 45. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნეკროზული უბნები.

სურათი 46. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია. წითელი ისრით- სისხლძარღვის სანათური.

სურათი 47. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი

სურათი 48. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. მწვანე ისრით ნაჩვენებია მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი. ლურჯი ისრით - მონონუკლეური ლეიკოციტებით მსუბუქი ხარისხის ინფილტრაცია.

**აბრევიატურების ჩამონათვალი:**

1. CDD (Cardiac Dead Donors) - გულით მკვდარი დონორები
2. BDD ( Brain Dead Donors) - ტვინით მკვდარი დონორები
3. UW (University of Wisconsin)- ვისკონსინის უნივერსიტეტის ხსნარი
4. TM (Time Melting) - დნობის დრო
5. CPA (Criopreservation Agent)- კრიოპრეზერვაციის აგენტი
6. Sd-MaS (Small droplet –Macrovesicular Steatosis) - წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი
7. Ld-MaS ( Large Droplet Maccrovesicular Steatosis)- მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი
8. H&E - ჰემატოქსილინი&ეოზინი

## თავი 1. შესავალი

თანამედროვე მედიცინაში უკანასკნელი ორი ათწლეული აღინიშნება როგორც ტრანსპლანტაციის და ღეროვანი უჯრედების გამოყენების პერიოდი (Forbes et al., 2015)

ღვიძლის ტრანსპლანტაციამ, კარგა ხანია, რაც ექსპერიმენტული ლაბორატორიებიდან ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში გადმოინაცვლა.

ტრანსპლანტაციის განვითარებამ შესაძლებელი გახადა ისეთი ავადმყოფების მკურნალობა, რომლებიც მანამდე ფატალური გამოსავლისთვის იყვნენ განწირულნი. დღეისათვის ორგანოთა სხვადასხვა შეუქცევადი პათოლოგიების დროს (როდესაც ორგანოს ფუნქცია პრაქტიკულად დაკარგულია), მათი დონორული ორგანოებით ჩანაცვლებას ალტერნატივა არ გააჩნია და, შესაბამისად, ტრანსპლანტაცია ერთადერთ იმედად რჩება (Bruix et al., 2011; Byam et al., 2013; Elshamy et al., 2016; Khan et al., 2014; Mazzaferro et al., 2008; Weledji et al., 2014).

ღვიძლის ტრანსპლანტაცია ღვიძლის შეუქცევადი დაზიანების პირობებში, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს B და C ჰეპატიტების გართულებებით, ალკოჰოლური ციროზით, კაროლის დაავადებით, ღვიძლის ვენების თრომბოზით [ზად-კიარის სინდრომი], ღვიძლის სიმსივნეებით და მისთ., ხშირად მკურნალობის ერთადერთ მეთოდად მოიაზრება (Akamatsu et al., 2015; Hackl et al., 2014; Rocha-Santos et al., 2021)). მაგრამ დონორი ორგანოების მწვავე უკმარისობა (Klein et al., 2010), სამედიცინო-ბიოლოგიური (იმუნური შეუთავსებლობა) და სოციალურ-ეთიკური (ეკონომიკური, კონფესიური) შეზღუდვები, ოპერაციის ტექნიკური სირთულე და მასთან ასოცირებული გართულებები, სერიოზულ ბარიერებს ქმნის ღვიძლის ტრანსპლანტაციის ფართოდ დანერგვისათვის. აღნიშნული პრობლემების გადაჭრა. თავის მხრივ, პერმანენტულ სამეცნიერო და ორგანიზაციულ ძალისხმევას მოითხოვს (Bruinsma et al., 2014).

ღვიძლის ტრანსპლანტაციის წარმატებული ოპერაციების რიცხვის მატებასა და აღნიშნულის თაობაზე საზოგადოების ინფორმირების დონის ზრდასთან ერთად, ტრანსპლანტაციის მომლოდინეთა რაოდენობა ყოველწლიურად მატულობს. ეს მატება იმდენად მნიშვნელოვანია, რომ შეიქმნა დონორ ორგანოთა დეფიციტი. აღნიშნულის გამო, სამწუხაროდ, ბევრი პაციენტი კვდება ოპერაციის მოლოდინში (Monbaliu et al., 2008;

Багненко et al., 2003). დონორი ღვიძლების მობილიზაციის პრობლემის გადაწყვეტა ვერ მოხერხდა საერთაშორისო „ორგანოთა ბანკის“ დახმარებითაც (Redmond et al., 2017). დღეისათვის შექმნილია ვითარება, როდესაც ღვიძლის ტრანსპლანტაციის საჭირო რაოდენობა მკვეთრად აღემატება „ორგანოთა ბანკის“ რეალურ შესაძლებლობებს.

გვამური ღვიძლების დეფიციტის შევსების მიზნით გამოიყენება დონორიდან ნახევარი ღვიძლის გადანერგვა, თუმცა პრობლემის გადაჭრა ვერ მოხერხდა ვერც ამ მეთოდის დანერგვით. „ევროტრანსპლანტატის“ სტატისტიკური მონაცემებით, ბოლო ათი წლის განმავლობაში ღვიძლის ტრანსპლანტაციის მომლოდინეთა რიგები 3-ჯერ გაიზარდა (2000 წელს - 803; 2010 წელს - 2685; 2020 წელს - 14020), მაშინ, როცა დონორთა რაოდენობამ მხოლოდ უმნიშვნელოდ მოიმატა (1170-დან 1734-მდე) (Eurotransplant, 2020). ამასთანავე, გასათვალისწინებელია, რომ ცოცხალი დონორიდან ნახევარი ღვიძლის გადანერგვა დაკავშირებულია რეციპიენტისათვის ღვიძლის რეზექციის თანმხლებ ტექნიკურ, ეთიკურ, ეკონომიკურ და ნორმატიულ პრობლემებთან (Yan et al., 2005), რაც ხელს უშლის ამ მეთოდის ფართოდ დანერგვას. ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, ცოცხალი დონორიდან ღვიძლის გადანერგვის სიხშირე მნიშვნელოვნად ჩამორჩება გვამური დონორიდან ღვიძლის გადანერგვის სიხშირეს (Kute et al., 2020).

ცხრილში მოცემულია გვამური და ცოცხალი დონორიდან ღვიძლის გადანერგვის რაოდენობები, რომლებიც ამოკრეფილია შესაბამისი ლიტერატურიდან (Elflein, 2021; Eurotransplant, 2020; Gautier & Khomyakov, 2019; Kim et al., 2019; Kute et al., 2020; Lee, 2020; Conor Stewart, 2021; Conor Stewart, 2021) (იხ. ცხრილი 1).

**ცხრილი 1. გვამური და ცოცხალი დონორიდან ღვიძლის გადანერგვის  
რაოდენობები:**

| ქვეყანა,<br>არეალი<br>გადანერგვის<br>წლები | აშშ   | დასავლეთ<br>ევროპა | აღმოსავლეთ<br>ევროპა<br>(რუსეთი;<br>ბულგარეთი) | საქართველო |
|--|-------|--------------------|--|------------|
| 2017-2018                                  | 15811 | 11333              | 1016   | 31         |
| 2020                                       | 12141 | 9576               | 590  | 12         |

დღეისათვის, ღვიძლის ტრანსპლანტაციაში დიდი მიღწევები აქვთ იმ ქვეყნებს, სადაც ამოქმედებულია გვამური დონორიდან ორგანოების მიღების პროგრამები (Cardillo et al., 2019; Cecka & Terasaki, 1995; Degheili et al., 2020; Ghods, 2004, 2009; Hachicha et al., 2013; Johnson et al., 2008; Madsen et al., 1998; Palmes et al., 2004; Stegall et al., 2004; Takagi, 2004; Walker et al., 1996). ასეთ ქვეყნებში დიდი საინფორმაციო-საგანმანათლებლო მუშაობის და ეთიკური ღირებულებების ხელახალი გაანალიზების შედეგად, მოსახლეობა მზად აღმოჩნდა ტრანსპლანტაციის ეროვნულ პროგრამაში მონაწილეობისათვის, რამაც, სახელმწიფოს მხრივ შესაბამისი ეკონომიკური უზრუნველყოფის პირობებში, განაპირობა პროგრამის წარმატებული ფუნქციონირება (Abouna, 2008; Biro et al., 2019; Cardillo et al., 2019; Degheili et al., 2020; Ghods, 2004, 2009; Mathieson et al., 1999; Tokalak, Emiroglu, et al., 2005; Tokalak, Karakayali, et al., 2005).

გვამური ღვიძლის გადანერგვის პროგრამების ეფექტურობა გაზარდა ე.წ. „სპლიტ-ტრანსპლანტაციის“ მეთოდის გამოყენებამ, რაც გულისხმობს ერთი დონორი ღვიძლის დანაწევრებას ორ წილად ან მეტ უფრო ისეთ პატარა ფრაგმენტად, რომელთაგანაც თითოეულს შენარჩუნებული აქვს დამოუკიდებელი პორტული ფეხი და ღვიძლის ვენა (მისი შენაკადი), და რომელთა იმპლანტაციაც ტექნიკურად შესაძლებელია (Busuttill & Goss, 1999). ამ ტექნიკის გამოყენებისას, გვამური დონორის ერთმა ღვიძლმა შეიძლება დააკმაყოფილოს ორი მოზრდილი რეციპიენტი ან რამდენიმე (3-4) ბავშვი (Muiesan et al., 2007).

ბოლო წლებში, დონორულ ორგანოთა ბანკის გაზრდის მიზნით, დიდი ყურადღება ეთმობა ე.წ. „გულით მკვდარ“ (CDD) და „ტვინით მკვდარ“ (BDD) პოტენციურ დონორებს, რომელთაგანაც შესაძლებელია ერთდროულად რამდენიმე სასურველი ორგანოს მიღება (De Carlis et al., 2021). ასეთ ვითარებაში პრინციპულად მნიშვნელოვანია უსაფრთხო ვადების განსაზღვრა, რომელთა განმავლობაშიც დონორული ორგანო არ განიცდის ტრანსპლანტაციასთან შეუთავსებელ ცვლილებებს (Matevossian et al., 2015; Mathur et al., 2010; Monbaliu et al., 2008).

პოტენციურ დონორებად განიხილებიან ადამიანები, ვისაც რენიმიაციული ღონისძიებების ჩატარების მიუხედავად, არ აღუდგა სასიცოცხლო ფუნქციები და დაფიქსირდა ლეტალური გამოსავალი. ასეთი გვამებიდან ორგანოთა მიღებისათვის აუცილებელია პატრონების ინფორმირება, იურიდიული, ეთიკური საკითხების მოგვარება, რათა შეიქმნას სრული ლეგიტიმური საფუძველი ორგანოთა ტრანსპლანტაციისთვის გამოსაყენებლად, რაც ცხადია გარკვეულ დროს საჭიროებს. სწორედ ამ დროის განმავლობაში, ორგანოების, კერძოდ კი ღვიძლის შენახვა იმ კონდიციაში („კონსერვაცია“, როგორც მას ადრე უწოდებდნენ (Brettschneider et al., 1969), ანუ „პრეზერვაცია“, როგორც მას ამჟამად უწოდებენ (Chedid et al., 2019)), რომელიც უზრუნველყოფს მის ადეკვატურ ფუნქციონირებას გადანერგვის შემდეგ, წარმოადგენს სერიოზულ პრობლემას.

გვამური დონორის ღვიძლის პრეზერვაცია ორი ამოცანის გადაჭრას უნდა ემსახურებოდეს: 1. დაზიანების გარეშე შეინახოს გადასანერგად ვარგისი ორგანო საჭირო დროის განმავლობაში (დონორის გარდაცვალებიდან - რეციპიენტის ორგანიზმში მისი იმპლანტაციის დასრულებამდე, რაც ზოგჯერ 8 საათამდე დროს მოითხოვს); 2. არა მარტო შეინახოს, არამედ გააუმჯობესოს ისეთი გვამური ორგანოს მდგომარეობა, რომელიც დონორის სხეულიდან ამოკვეთისას ფასდება, როგორც „მარგინალური“ (Attia et al., 2008; Tisone et al., 2004).

პრეზერვაციის გაუმჯობესება თანაბრად მნიშვნელოვანია, ღვიძლის როგორც მთლიანი, ისე „სპლიტ-ტრანსპლანტაციისათვის“. წარმატებულად შერჩეულ

პრეზერვაციის მეთოდს შეუძლია არა მხოლოდ შენახვა, არამედ ორგანოს მორფოლოგიური მახვენებლების გაუმჯობესებაც (Ghinolfi et al., 2021; Parente et al., 2020)

ტრანსპლანტატის ვარგისიანობას მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს მასში სისხლმიმოქცევის შეწყვეტის შემდეგ მიმდინარე ცივი ან თბილი იშემიის და/ან რეპერფუზიული დაზიანებების ხარისხი (Ko et al., 2013). აღნიშნულის გათვალისწინებით, პრეზერვაციის მეთოდების დახვეწა, საშუალებას იძლევა გაიზარდოს გადასაწერგ ორგანოთა ხელმისაწვდომობა (Chedid et al., 2019).

დღეისათვის ორგანოთა პრეზერვაციის მრავალი მეთოდი არსებობს, მაგრამ ამ მიმართულებით კვლევები კვლავაც აქტიურად გრძელდება (Fuller & Lee, 2007). ეს ადასტურებს, რომ ჯერჯერობით, პრეზერვაციის ვერცერთი მეთოდი ვერ უზრუნველყოფს ტრანსპლანტატის სრულყოფილ შენახვას (იშემიის დროის და რეპერფუზიული დაზიანების მინიმუმამდე შემცირების გათვალისწინებით)(Belzer & Southard, 1988; Bessems et al., 2006; Johansen et al., 2006).

პრეზერვაციის სხვადასხვა მეთოდებს შორის, ბოლო ხანებში განსაკუთრებით პერსპექტიულ მეთოდად არის მიჩნეული მანქანური პერფუზიით პრეზერვაცია (Cameron & Barandiaran Cornejo, 2015). მანქანური პერფუზიის მეთოდი ეფუძნება სიკვდილის დადგომისთანავე, მაგისტრალური სისხლძარღვების გადაუდებელ კანულაციას, მათ მიერთებას პორტატულ ხელოვნურ პერფუზიულ სისტემასთან - „გული და ფილტვები“, რომლის საშუალებითაც ხორციელდება ხელოვნური სისხლმიმოქცევა ოქსიგენირებული სისხლით (Extracorporeal Life Support). აღსანიშნავია, რომ აღნიშნულმა მეთოდმა გამოყენება ჰპოვა სავლელ, არაჰოსპიტალურ პირობებში (Paden et al., 2013).

ექსტრაკორპორული სისხლმიმოქცევის ძირითადი მიზანია ორგანოები დიდხანს დარჩეს ფიზიოლოგიურ/ჩვეულ გარემოში, რაც შეამცირებს და შესაძლოა, მთლიანად აღმოფხვრის ცივი/თბილი იშემიის და, შესაბამისად, რეპერფუზიული დაზიანებების განვითარებასაც (Obara et al., 2013). აღნიშნულიდან გამომდინარე, ინტენსიურად მიმდინარეობს კვლევები პრეზერვაციის სხვადასხვა (ცივი შენახვა, თბილი შენახვა, ნორმო- და ჰიპოთერმული პერფუზია) მეთოდის ეფექტურობის დასადგენად.

დღეისათვის კონსერვაციის აღიარებული მეთოდია იზოლირებული „in situ“ ორგანოს ჰიპო- ან ნორმოთერმული მანქანური პერფუზია - ინდივიდუალურად შერჩეული ხელოვნური საპერფუზიო სითხეებით და პერფუზიის ნაკადის და დროის მართვის შესაძლებლობით (Paden et al., 2013).

დღეისათვის, დონორი ორგანოების პრეზერვაციის მიზნით ფართოდ გამოიყენება კლინიკებში ხელმისაწვდომი, საპერფუზიო სითხის ნაკადით მომწოდებელი სტანდარტული აპარატები (Daemen et al., 1997). მაგრამ ისინი არ ესადაგება გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციონირების მთავარ პრინციპებს: ისინი სისხლის (ან ხელოვნური სითხის) გადატუმბვას ახორციელებენ არამოპულსირე, არაფიზიოლოგიურ რეჟიმში, რაც იწვევს არტერიებში ბარორეცეპტორების ფუნქციონირების დარღვევას და აქვეითებს სისხლძარღვთა ტონუსს, რაც, თავის მხრივ, სისხლის მიმოქცევის მოშლის და ჟანგბადოვანი შიმშილის ხელშემწყობი ხდება (Jomaa et al., 2013).

კვლევებით უკვე დადასტურებულია სუბ- და ნორმოთერმული პრეზერვაციის უპირატესობა, ჰიპოთერმულ პერფუზიასთან შედარებით, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ხდება ოქსიგენირებული ნატიური სისხლის გამოყენება (რითაც ჩანაცვლებულ იქნა მანამდე გამოყენებული სინთეზური პერფუზატები - ელექტროლიტები, ვიტამინები და მისთ.). აღნიშნულ პირობებში პერფუზირებული ორგანოს მიკრომორფოლოგიური სტრუქტურა ნარჩუნდება და მისი ფუნქციონირებაც ექვემდებარება მონიტორინგს (Goldaracena et al., 2016; Locke & Rosenheim, 1907).

ამასთანავე, მკვლევარები მიუთითებენ, რომ ეს მეთოდიც სრულად ვერ გამორიცხავს იშემიის განვითარებას. შესაბამისად, პრობლემად რჩება პრეზერვაციის ოპტიმალური მეთოდ(ებ)ის შემუშავება, რომელიც მინიმუმამდე დაიყვანს თბური იშემიის დროს, ხოლო რეპერფუზიის ფაზაში უკეთ უზრუნველყოფს პათოლოგიური პროცესების პრევენციას.

თუმცა, მხოლოდ ნორმოთერმული, ოქსიგენირებული, ნატიური სისხლით ლამინარული პერფუზია ვერ უზრუნველყოფს მაქსიმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებს. მეთოდის „წუნის“ აღმოსაფხვრელად, დღის წესრიგში დადგა მაქსიმალურად ფიზიოლოგიური პირობების შექმნა კონსერვაციის ახალი მეთოდის შემუშავებით,

რომელიც გააუმჯობესებს „ტვინით მკვდარი“ და „გულით მკვდარი“ პაციენტების ჯგუფიდან პოტენციური დონორების შერჩევას.

ორგანოთა პრეზერვაციის ახალი კონცეფცია და მეთოდი შემუშავებულია თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ალექსანდრე ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტის და თსუ კლინიკური ანატომიის და ოპერაციული ქირურგიის კათედრის თანამშრომელთა მიერ პროფესორ ნოდარ ხოდელის ხელმძღვანელობით. მისი შექმნის მთავარი მიზანია ადექვატური პერფუზიის გახანგრძლივება „ინ სიტუ“, გულით მკვდარ დონორთა ორგანოების შესანახად, ადაპტაციურ გარემოში, თბილი იშემიის პერიოდის გარეშე.

ცხოველებში ექსპერიმენტების შედეგად შემუშავებული ახალი, ინოვაციური პერფუზიული მანქანა, რომელსაც შეუძლია საპერფუზიო სითხის (სისხლის) როგორც არაპულსური, ისე პულსური ნაკადით მიწოდების უზრუნველყოფა. თავის მხრივ, პულსური ნაკადი, უზრუნველყოფს სისხლმიმოქცევის მაქსიმალურად ფიზიოლოგიურ პირობებში წარმართვას და ორგანოების „ჩვეულ“ გარემოში პრეზერვაციას (პატენტი P 3975. 2004 და U1888. 2016). აპარატმა გაიარა სტენდური გამოცდა და სრულად არის მზად ექსპერიმენტული (პრეკლინიკური) გამოცდისათვის.

**კვლევის მიზანს წარმოადგენს** პულსური ნაკადის უზრუნველყოფი ორიგინალური კონსტრუქციის ექსტრაკორპორული საპერფუზიო აპარატის გამოყენებით ღვიძლის „ინ-სიტუ“ სუბ-ნორმოთერმული პრეზერვაციის ეფექტიანობის შედარებითი შეფასება პერფუზიის სხვადასხვა მოდელის პირობებში.

მიზნის მისაღწევად დასახულ იქნა შემდეგი **ამოცანების** გადაჭრა:

1. ექსპერიმენტების ტექნიკური უზრუნველყოფა;
2. ინოვაციური ექსტრაკორპორული საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის „in situ“ სუბ-ნორმოთერმული პერფუზიული პრეზერვაციის რეგიონული და სისტემური ექსპერიმენტული მოდელებისა და შესაბამისი კანულების შემუშავება;

3. ჰემოდინამიკური პარამეტრების შედარებითი კვლევა ინოვაციური ექსტრაკორპორული საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის “in situ” სუბ-ნორმოთერმული პერფუზიული რეგიონული და სისტემური პრეზერვაციის პირობებში;
4. ორგანოს შედარებითი ჰისტომორფოლოგიური კვლევა ინოვაციური ექსტრაკორპორული საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის “in situ” სუბ-ნორმოთერმული პერფუზიული რეგიონული და სისტემური პრეზერვაციის პირობებში.
5. მიღებული შედეგების სისტემატიზირება, ანალიზი, დასკვნების გამოტანა.

#### **კვლევის მეცნიერული სიახლე:**

პულსური ნაკადის უზრუნველმყოფი ექსტრაკორპორული საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის in situ სუბ-ნორმოთერმული პერფუზიით პრეზერვაციისას მიღწევადია როგორც ჰემოდინამიკური პარამეტრების, ისე ღვიძლის ჰისტომორფოლოგიური მახასიათებლების შენარჩუნება ნორმის ფარგლებში - პრეზერვაციის როგორც რეგიონული, ისე სისტემური მოდელით განხორციელებისას.

#### **დასაცავად გამოსატანი დებულება:**

პულსური ნაკადის უზრუნველმყოფი ექსტრაკორპორული საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის in situ ნორმოთერმული პერფუზიით 8-საათიანი პრეზერვაციის შემდეგაც ღვიძლი სავსებით აკმაყოფილებს ტრანსპლანტატისათვის წაყენებულ მოთხოვნებს.

## თავი 2. ლიტერატურის მიმოხილვა

### 2,1 ღვიძლის პრეზერვაციის მეთოდები

#### 2,1,1 ღვიძლის სტატიკურად „ცივ ხსნარში“ პრეზერვაცია

ორგანოთა ტრანსპლანტაცია, მე -20 საუკუნის მეორე ნახევარში, ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სამედიცინო მიღწევა იყო და ხშირ შემთხვევაში დღესაც რჩება ორგანოს უკმარისობის საბოლოო ეტაპის ერთადერთ ეფექტურ თერაპიად. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ტრანსპლანტოლოგია, ტექნიკურად სრულყოფილად შესრულებული ოპერაციის გარდა, მრავალ მნიშვნელოვან ასპექტს მოიცავს (როგორებიცაა : დონორული ორგანოს მოძიება, ტრანსპორტირება, იმუნური პასუხი, ჯგუფური თავსებადობა, იურიდიული, ეთიკური, რელიგიური საკითხები და სხვა). თუმცა, ყველაზე მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება დონორული ორგანოების მოძიებაც და შენახვაც -მათი მაქსიმალური ვარგისიანობის გათვალისწინებით, რაზეც გადანერგილი ორგანოს შემდგომი ფუნქციონირება პირდაპირაა დამოკიდებული. ამ დარგის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაბიჯია მაღალი ხარისხისა და ეფექტურობის ორგანოების მიწოდება (Hackl et al., 2014; Mazzaferro et al., 2008; Weledji et al., 2014).

დონორის მოძიების შემთხვევაშიც კი, მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება ორგანოს ვარგისიანობის განსაზღვრა. რაც, თავის მხრივ, განისაზღვრება, მასში მიმდინარე სისხლმიმოქცევის შეწყვეტის შემდეგ მიმდინარე ცივი/თბილი იშემიით და რეპერფუზიით მიყენებული დაზიანების ხარისხით.

წარმატებული გადანერგვის ერთ-ერთი მთავარი პირობა - გადანერგვამდე ორგანოს ხარისხიანი პრეზერვაციაა, მისი მორფოლოგიური და ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების მაქსიმალურად სრულფასოვნად შენახვით. ამაზე დამოკიდებული ტრანსპლანტატის ვარგისიანობა და შესაბამისად ჩატარებული გადანერგვის გამოსავალიც.

თანამედროვე ტრანსპლანტოლოგიაში, ორგანოთა პრეზერვაციის სხვადასხვა მეთოდს შორის, ერთ-ერთ კლასიკურს - ცივი პრეზერვაცია, ე.წ. „ქოლდ სტორიჯ“ პრეზერვაცია წარმოადგენს (Ali et al., 2015; Cameron & Barandiaran Cornejo, 2015). ესაა

მეთოდი, რომლის დროსაც ჰიპოთერმიის გავლენით, ქსოვილებში მიმდინარეობს ნივთიერებათა ცვლის პროცესების ხელოვნური დაქვეითება, შესაბამისად, ქვეითდება მოთხოვნილება ჟანგბადსა და საკვებ ნივთიერებებზეც. მისი ეფექტი განისაზღვრება დაბალი ტემპერატურის მეტაბოლიზმზე მოქმედების შედეგით. ქსოვილთა ჰიპოთერმული შენახვის თეორიულ საფუძველს იძლევა „ვან-ჰოფის“ ფენომენი, რომლის მიხედვითაც, ჰიპოთერმიის ეფექტი განისაზღვრება ქსოვილის ტემპერატურის ცელსიუსის 10 გრადუსით შემცირებით, რაც თავის მხრივ, ორჯერ ამცირებს ამ ქსოვილის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე, ხოლო 2-4 გრადუსის პირობებში ჟანგბადის მოთხოვნილება სულ რაღაც 4-5 %-ს შეადგენს- საწყის დონესთან შედარებით (Dutkowski et al., 1998; McAnulty, 2010). ჰიპოთერმია, როგორც წარმატებული პრეზერვაციის გასაღები, ამცირებს უჯრედში მიმდინარე რეაქციის სიხშირეს (რომელზეც უჯრედშიდა ფერმენტები დეგრადირდება) და უჯრედთა კვდომას, სანამ ორგანო საბოლოოდ შეწყვეტს ფუნქციონირებას და დაკარგავს სიცოცხლისუნარიანობას (Martin et al., 2003; Rauen & de Groot, 2004)

„ქოლდ სტორიჯის“ ორი მეთოდია შემუშავებული: ა) პერფუზიით და ბ) სტატიკური-პერფუზიის გარეშე (O'Callaghan et al., 2013). ორივე, როგორც სტატიკური, ასევე პერფუზიული „ქოლდ სტორიჯ“ პრეზერვაცია ჰიპოთერმიას ეფუძნება.

პერფუზიული პრეზერვაციის გამოყენება დაიწყო მკვლევართა ჯგუფმა კალნეს მეთაურობით. მან ჩაატარა ერთ-ერთი ყველაზე ადრეული კვლევა თირკმელებზე, რომლის ფარგლებშიც შეადარეს პრეზერვაციის გამოსავალი თირკმელების გარედან გაცივებით-სტატიკური და თირკმელების სისხლძარღვებში ცივი, ჰეპარინიზირებული სისხლის გატარებით- პერფუზიული „ქოლდ სტორიჯი“. აღნიშნული მეთოდის პრიორიტეტი ორგანოს ქსოვილებში სისხლის აქტიური შეღწევადობით და ყველა მონაკვეთის თანაბარი ჰიპოთერმული დაცვით უნდა აიხსნებოდეს (Adham et al., 1997; Baertschiger et al., 2008; Bruix et al., 2011).

აღსანიშნავია, რომ სისხლით პერფუზია თავის მხრივ იწვევდა მრავლობით პრობლემას, როგორცაა მაგალითად, სისხლძარღვოვანი შეგუბება, რაც ტრანსპლანტატის გადანერგვის შემდეგ ვლინდებოდა. ამიტომ, სისხლის ფუნქციის

ჩასანაცვლებლად საპერფუზიო ხსნარები იქნა შემუშავებული (Baicu & Taylor, 2002; Jamieson et al., 1988).

რაც შეეხება „ცივ ხსნარში“ სტატიკური/კონვენციური პრეზერვაციის მეთოდს, ტრანსპლანტოლოგიაში მისი დანერგვა კოლინზის ჯგუფის კვლევებმა გამოიწვია. რომლის გამოყენებითაც ორგანოს დამაკმაყოფილებელი სიცოცხლისუნარიანობა მიღწეულია 24-36 საათამდე (van der Plaats, t Hart, Morariu, et al., 2004; Yamazaki et al., 1990). ორგანოების შენარჩუნების თანამედროვე ოქროს სტანდარტად სტატიკური - მაცივარში კონსერვაცია ჩამოყალიბდა. ვისკონსინის უნივერსიტეტმა (UW) ერთ-ერთმა პირველმა შეიმუშავა სისხლის ჩამანაცვლებელი ხსნარები, რომელთა ძირითადი პრინციპია გააციოს ორგანო 0-4 °C ტემპერატურაზე, რათა შეანელონ მეტაბოლიზმი, შეამცირონ მოთხოვნილება ჟანგბადზე და მეტაბოლურმა სუბსტრატებმა შეამცირონ ატფ-ის დაშლა. ამისათვის, ორგანოს რეცხვა ხდება გაყინული/ცივი კონსერვანტის ხსნარით, მომზადების დროს, შემდეგ კი ინახება ყინულზე, კონსერვანტში ჩაძირული, პრეზერვაციის სრული პერიოდის განმავლობაში (Rayya et al., 2008).

რადგან, ტემპერატურის ყოველი 10 °C შემცირება ანელებს მეტაბოლიზმს 1,5–2 ჯერ, აღნიშნული მეთოდით პრეზერვაციისას, ჯანმრთელი დონორი ორგანოები შეიძლება დარჩეს სიცოცხლისუნარიანი ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში, *ex vivo*/ექსტრაქციულ პირობებში. თუმცა, ამ პირობებშიც კი, მეტაბოლური აქტივობა გარკვეული ხარისხით რჩება შენარჩუნებული. ჟანგბადის და საკვები ნივთიერებების დეფიციტის შემთხვევაში მეტაბოლიზმი ანაერობული ხდება და გროვდება ნარჩენი მეტაბოლური პროდუქტები. უჯრედების ენერგეტიკული მარაგი თანდათან იწურება და ვეღარ ხდება ATP-ზე დამოკიდებული პროცესების, როგორცაა -ელექტროლიტების ტრანსუჯრედული გრადიენტების შენარჩუნება. საბოლოო ჯამში ვითარდება უჯრედების შეშუპება, მემბრანის გაჟონვა, მიტოქონდრიების დეგრადაცია, იონური ჰომეოსტაზის მოშლა, სხვა უჯრედშიდა და მემბრანასთან დაკავშირებული მოვლენების ურთიერთქმედება, რაც საბოლოოდ მთავრდება უჯრედების სიკვდილით, აპოპტოზით ან ნეკროზით (Guibert et al., 2011).

ატვ ცვლის დარღვევა იწვევს მიტოქონდრიის დისფუნქციას, არღვევს მემბრანის გამტარობას, რაც საშუალებას აძლევს კალციუმს, ნატრიუმს და წყალს დაგროვდეს უჯრედში. მემბრანის შემდგომი დაზიანება და ცილის დეგრადაცია მიიჩნევა უჯრედისთვის კრიტიკულად საზიანოდ (Belzer & Southard, 1988). ზოგადი დაზიანების ხარისხი პირდაპირ კავშირშია გადანერგვის შემდეგ იშემია/რეპერფუზიის სიმძიმესთან (O'Callaghan et al., 2013). მაგალითად, ღვიძლში ჰეპატოციტების დაზიანება, კერძოდ ღვიძლის უჯრედების მოცულობის ცვლილება, ნაღვლის გამოყოფა, დეტოქსიკაციური ფუნქცია და მიტოქონდრიის ფუნქციის დათრგუნვა, დაფიქსირდა იშემიის შემდგომი ხელახალი ოქსიგენაციის (რეპერფუზიის) შედეგად (Bruix et al., 2011)

„ქოლდ სტორიჯის“ ზემოთ აღნიშნული მეთოდის შემთხვევაში მეტად რელევანტურია სისხლის ფუნქციის ჩამანაცვლებელი ე.წ. „პრეზერვაციის ხსნარების“ გამოყენება (Herrmann & Turcotte, 1969). ხსნარები, თავისი შემადგენლობით, უნდა აკმაყოფილებდეს შემდეგ მოთხოვნებს:

ეფექტურობის და მეტი შესაბამისობისთვის, ხსნარებს უნდა ჰქონდეთ შემადგენლობა, რომელიც :

- ამცირებს ჰიპოთერმიით გამოწვეულ უჯრედთა შეშუპებას;
- აიცილებს უჯრედშიდა აციდოზს;
- გამორეცხვის (Flush-out) პერიოდში აიცილებს ინტენსტიციური სივრცის გაფართოვებას;
- აიცილებს ჟანგბად-თავისუფალი რადიკალებისგან დაზიანებას (განსაკუთრებით რეპერფუზიისას) ;
- გაატარებს სუბსტრატებს რეპერფუზიის პერიოდში მაღალ-ენერგიული ფოსფატების შენაერთების რეგენერაციისთვის (Ambiru et al., 2004; Belzer & Southard, 1988; Guibert et al., 2011; Matsumoto & Kuroda, 2002; Rega et al., 2003).

ამას გარდა, შეიცავენ აგენტებს/ტროპიკულ ფაქტორებს, რომლებიც ასტიმულირებენ ნორმული მეტაბოლიზმის აღდგენას რეპერფუზიის დროს, ორგანოთა ანტიოქსიდანტური შესაძლებლობის გაზრდით ან მაღალ-ენერგიული ფოსფატების

წარმოქმნის სტიმულირებით, რაც საბოლოოდ ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებას უზრუნველყოფს (Southard & Belzer, 1995),

გაგრილების მძლავრი ეფექტების გამოყენებით ხდება ნორმალური ფიზიოლოგიური გარემოდან მოცილებული ორგანოების ბიოლოგიური ცვეთის შენელება, რაც ხელს უწყობს გადანერგვის თანამედროვე სერვისების განვითარებას. ამასთან, დაბალ ტემპერატურას აქვს მრავალი ეფექტი (როგორც სასარგებლო, ასევე დესტრუქციული) უჯრედების მორფოლოგიურ მახასიათებლებზე. Balaz -ის 2004 წლის კვლევის მიხედვით, ხანგრძლივი „ქოლდ სტორიჯ“ პრეზერვაცია მკვეთრად ცვლის უჯრედის ენდოთელიოციტების მდგომარეობას (Balaz et al., 2004). მას შემდეგ, რაც პრეზერვაციის ხსნარები იქნა შემუშავებული, თანამედროვე ბიოქიმიისა და უჯრედული ბიოლოგიის მიღწევებმა შესაძლებელი გახადა „ქოლდ სტორიჯით“ გამოწვეული დაზიანების მოლეკულური და უჯრედული მექანიზმების შემდგომი შეხედულებების/ინსაიტების გაჩენა, რაც მოიცავს უჯრედული იონების ჰომეოსტაზის ცვლილებებს, მიტოქონდრიული გამტარიანობის გაზრდას და თავისუფალი რადიკალებით გამოწვეული ჰიპოთერმულ დაზიანებას, ცივით გამოწვეული აპოპტოზის ჩათვლით. „ქოლდ სტორიჯით“ პრეზერვაციის შედეგად დაზიანების ეს ახალი ასპექტები/გამოწვევები, რომლებიც არ იფარება/კორეგირდება პრეზერვაციის ხსნარებით, კლინიკური გამოყენებისას გვთავაზობს ახალ გამოწვევებს ორგანოს გასაუმჯობესებლად და ქსოვილთა პრეზერვაციაში (Johansen et al., 2006; Rauen & de Groot, 2004). ფაქტია, რომ აღნიშნული მიმართულება შემდგომ კვლევებს მოითხოვს (Minor et al., 2011; Noguchi et al., 2009).

„ქოლდ სტორიჯის“ პერფუზიული პრეზერვაციით აბდომინური ორგანოების გახანგრძლივებული პერფუზიის შედეგები გვიჩვენებს პრეზერვაცია/რეპერფუზიის დაზიანების რედუქციას. ეს შესაძლოა იყოს ეფექტური პრეზერვაციის მეთოდი, სტატიკურთან შედარებით. მიუხედავად იმისა, რომ ინტრააბდომინური ორგანოები ამ მეთოდით კარგად ინახება, ინტრათორაკალური ორგანოებისთვის ნაკლებად ეფექტური მეთოდია და უკეთესი პრეზერვაციის მეთოდების მოძიება უფრო უპრიანი იქნებოდა გულის და ფილტვის ტრანსპლანტაციისთვის (Belzer & Southard, 1988; Guibert et al., 2011).

ცივი მეთოდის უპირატესობაა, რის გამოც მისი გამოყენება დღესაც არაერთ ქვეყანაშია აქტუალური, არის მისი დაბალი ფინანსური დანახარჯი და ადვილი ხელმისაწვდომობა. ხოლო მის „წუნად“ შესაძლოა ჩაითვალოს სისხლმომარაგების არასრული აღდგენა და იმ არაფიზიოლოგიური გარემოს შექმნა, სადაც ქსოვილთა აღდგენითი პროცესები არასრულყოფილია. „ქოლდ სტორიჯით“ პრეზერვაციის მეთოდი ვერ იცავს ორგანოს იშემიური დაზიანებისგან, რაც მას გადანერგვისთვის მაქსიმალურად გამოსადეგარს გახდის. ასევე შეუძლებელია ორგანოს ფუნქციის ინტრაოპერაციული შეფასება.

### 2.1.2 ორგანოთა (ღვიძლის) კრიოპრეზერვირება

ღვიძლის დონორთა აუზის გაზრდის მიზნით, სტანდარტული „ქოლდ სტორიჯის“ მიღმა, შემუშავებულია შენახვის - კრიოპრეზერვაციის მოდელი.

ღვიძლის ულტრადაბალ ტემპერატურაზე შენახვამ შესაძლოა განაპირობოს ორგანოს და ქსოვილების განუსაზღვრელი ვადით პრეზერვაცი (Sharma et al., 2019). ვინაიდან ეს ტემპერატურა ამცირებს ბიოლოგიურ დროს, პრაქტიკულად აჩერებს მას თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე.

კრიოკონსერვაციით გამოწვეულ დანაკარგს ამცირებენ კრიოპროტექტორები, რომელთა საშუალებით ჩატარებული ეფექტური ვიტრიფიკაცია საშუალებას იძლევა მთლიანად იქნას არიდებული ცინულის წარმოქმნა. კრიოპროტექტორების ტოქსიურობით გამოწვეული დაზიანებები კი შექცევადია, თანაც, ჩნდება უკვე სულ უფრო ნაკლებად ტოქსიური კრიოკონსერვაციის საშუალებები (Arav et al., 2010; Best, 2008).

კონვენციური კრიოპრეზერვაციის მეთოდი, სხვადასხვა უჯრედის პრეზერვაციის მიზნით, გამოიყენება კვლევითი ლაბორატორიების უმრავლესობაში. უჯრედები ცივდება ნელა, დნობის წერტილის ზემოთ ტემპერატურიდან ძალიან დაბალ ტემპერატურამდე დაშვებით ( $\sim -140^{\circ}\text{C}$ ).

ტემპერატურის კლებასთან ერთად, ცინული იწყებს უჯრედების ირგვლივ ჩამოყალიბებას. ელექტროლიტები და ხსნარები ცინულის ჩამოყალიბებისას დიდწილად

გამოირეცხება. გაცივების შემდგომი გაგრძელებისას ცინულის კრისტალები იზრდება და გამხსნელები რჩება დაბლოკილი/დაფიქსირებული დარჩენილი გაყინული სითხის არხებში. ხსნარის კონცენტრაციის მომატება იწვევს ოსმოსურ დისბალანსს შეჩერებულ უჯრედებსა და მათ მიმდებარე მედიას შორის. უჯრედის მემბრანების გავლით, ამ კონცენტრაციის გრადიენტის საპასუხოდ, წყალი გადის უჯრედის მემბრანაში, რათა გაათანაბროს უჯრედშიდა და უჯრედგარეთა ოსმოსური წნევა. პროცესი იწვევს ოსმოსურად მოძრავ უჯრედში დეჰიდრატაციას და მის შექმუხვნას. უჯრედშიდა ხსნარის კონცენტრაციის შემდგომი ზრდა ახდენს უჯრედშორისი სივრცის დეპრესიას. დნობის დრო-TM (ისევე როგორც მარილი) ამცირებს წყლის გაყინვის წერტილს და აფერხებს ცინულის წარმოქმნას უჯრედის ნაწილში, სადაც მას ყველაზე მეტი ზიანის მიყენება შეუძლია. ნელი გაცივების განმავლობაში ( $\sim 1^{\circ} \text{C}/\text{წთ}$ ), სისტემა რჩება თითქმის წონასწორობაში და უჯრედშიდა ცინული იბლოკება. უფრო სწრაფი ტემპით გაცივებისას წყლის ნაკადი ვერ კომპენსირდება სწრაფად, უჯრედების დეჰიდრატაცია ხელდება, უჯრედშიდა ხსნარის კონცენტრაცია რჩება სტაბილური, TM რჩება მაღალი, რის შედეგადაც ხდება უჯრედშორისი ცინულის წარმოქმნა და ხდება იწყება დაზიანება. გაღებობისას წარმოქმნილი უჯრედშიდა ცინული მნიშვნელოვნად აზიანებს უჯრედს. ამის საპირისპიროდ, თუ გაცივება ხდება ძალიან ნელა, უჯრედი დიდხანს ექვემდებარება უჯრედშორისი ხსნარების მაღალ კონცენტრაციას, რაც თავისთავად საზიანოა. თუმცა ბოლო კვლევების საფუძველზე ნანახია, რომ კრიოპროტექტორები თანდათან უფრო იხვეწება და ნაკლებ ტოქსიურია (Farrant & Woolgar, 1972a, 1972b; Lovelock, 1953a, 1953b).

ამრიგად, ტემპერატურის ფრთხილად კონტროლისა და უჯრედების ოსმოსური გაუწყლოების ოპტიმიზირებული წონასწორობის შემთხვევაშიც კი, უჯრედების უმეტესობა არ გადაურჩება ტემპერატურის კრიოგენულ ტემპერატურამდე და უკან დატრიალებას დამატებითი ზომების გარეშე. სპერმატოზოიდების და ერიტროციტების კრიოპრეზერვაციის შესწავლისას, აღმოჩენილია, რომ შენაერთები როგორცაა გლიცეროლი და დიმეთილ სულფოქსიდი ასტაბილიზებენ უჯრედებს კრიოპრეზერვაციის განმავლობაში და უზრუნველყოფენ წარმატებულ გაღებობას (Lovelock & Bishop, 1959; Polge et al., 1949).

ამგვარი შენაერთების ფართო სპექტრი ან შენაერთების კოქტეილები, ცნობილია როგორც კრიოპრეზერვაციის აგენტები (CPAs), რომლებიც ასტაბილიზებენ უჯრედის მემბრანას. შესწავლილია, რომ წარმატებული კრიოპრეზერვაცია მიღწევადია კრიოპრეზერვანტების და გათბობის მაჩვენებლების ფრთხილად გაზრდით. თუმცა, გაყინული უჯრედების წარმატებული გათბობა კვლავ დიდ გამოწვევად რჩება და დამაიმედებელი მიდგომების მიუხედავად, აღნიშნული მიმართულებით სტრატეგიების შემუშავებისას კვლავ რჩება მნიშვნელოვანი ტექნიკური გამოწვევები (Minor et al., 2011).

### **2.1.3. მუცლის დრუს ორგანოთა პრეზერვაცია საპერფუზიო მანქანით**

ორგანოთა გადანერგვის პირველ ეტაპზე ტრანსპლანტატების მანქანური პერფუზია მათი შენახვის განსავითარებელ მეთოდს წარმოადგენდა, რადგან მარტივ და იაფ სტატიკურ მეთოდს იმ პერიოდში ცივი შენახვის ეფექტური ხსნარები არ გააჩნდა. მაგრამ არც მანქანური პერფუზიის მეთოდს გააჩნდა ამ პროცედურისთვის გამოსადეგი დანადგარები. იმ დროისთვის მანქანური მეთოდის განვითარება უფრო რთული, ძვირადღირებული და ამიტომ უფრო ხანგრძლივი პერსპექტივა იყო. ამ მომენტისთვის ქირურგი ტრანსპლანტოლოგები ტექნიკურად და სტრატეგიულად მზდ იყვნენ სატრანსპლანტაციო პროცედურების განსახორციელებლად. მართლაც სტარზლმა თავის პირველ წარმატებულ ექსპერიმენტებში ძაღვზე ღვიძლის ტრანსპლანტაციის დროს გაზავებული ოქსიგენირებული სისხლით მანქანური პერფუზია გამოიყენა (Putnam et al., 1976). მაგრამ, ეტაპურად, სხვადასხვა ცივი ხსნარების შემუშავების და სტატიკური პრეზერვაციის რამოდენიმე მეთოდის წარმატების შემდეგ, ორგანოთა პრეზერვაციის კლინიკურ ოქროს სტანდარტად მიჩნეულ იქნა ვისკონსინის უნივერსიტეტის 4 გრადუსიან ცივ ხსნარში შენახვა (Belzer & Southard, 1988). როგორც ტოლბომი (2012) თავის სადისერტაციო ნაშრომში აღნიშნავს (Tolboom, 2012), ამ გარემოებამ ტრანსპლანტოლოგთა ყურადღება პრეზერვაციის სტატიკურ მეთოდზე გადაიტანა და მიჩნეულ იქნა, რომ მანქანური პერფუზია აღარ იქნებოდა საჭირო.

წლების მანძილზე სტატიკური პრეზერვაციის მეთოდის ექსპერიმენტულმა და კლინიკურმა შესწავლამ და შეფასებამ გამოავლინა მისი, როგორც დადებითი, ისე

უარყოფითი მხარეები. მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ ცივ ხსნარში ტრანსპლანტატის შენახვა ლიმიტირებულია დროით და რაც უფრო ხანგრძლივდება დრო, ორგანოს პერსპექტიული სიცოცხლისუნარიანობის აღდგენა პროპორციულად მცირდება. არადა, ორგანოთა მოძიების გაზრდილმა მოთხოვნილებამ ტრანსპლანტოლოგიას მზარდი მოთხოვნები წაუყენა. ამჟამად, არათუ ორგანოს ვარგისიანობის შენარჩუნება დგას ტრანსპლანტაციის წინა პერიოდში, არამედ დაზიანებული და სატრანსპლანტაციოდ უარყოფილი ორგანოს მკურნალობის, მისი კონდიციონების საკითხი გამოდის წინა პლანზე. ტოლბომი თვლის, რომ სწორედ ამ გარემოებებმა ჯამურად იმოქმედა მანქანური პერფუზიური მეთოდების რეაბილიტაციაზე. ამ უკანასკნელს კი ხელი შეუწყო კარდიოქირურგიის განვითარებამ და კერძოდ საპერფუზიო მანქანების ტექნოლოგიურმა პროგრესმა და განვითარებამ. დღეს ორგანოთა სტატიკური მეთოდის, ცივ ხსნარში შენახვის შესაძლებლობების ფარგლები მკაფიოდაა განსაზღვრული და ტრანსპლანტოლოგიის თანამედროვე, გაზრდილ მოთხოვნებს ვეღარ აკმაყოფილებს. ჰიპოთერმიის დადებითი მხარეები, ისე როგორც ნაკლოვანებები განპირობებულია უჯრედოვანი მეტაბოლიზმის სიჩქარის დაქვეითებით, ცივ გარემოში უამრავ სასიცოცხლო ცილებში ფერმენტული პროცესების შენელებით. ღვიძლის ტრანსპლანტატის მაგალითზე შეიძლება ითქვას, რომ ცივ ხსნარში პრეზერვაცია ჟანგბადითა და საკვები პროდუქტებით აქტიური მომარაგების გარეშე შეზღუდულია ამ ორგანოს ენერგეტიკული მარაგების პირობებში და 24 – 48 საათის ფარგლებში მერყეობს, რადგან ანაერობული გლიკოლიზი მეტაბოლიზმის ძირითად საშუალებას წარმოადგენს. აღნიშნული გარემოება თანდათან იწვევს აციდოზს, ნუკლეოტიდების ხარჯვას, პურიული მეტაბოლიტების (ჰიპოქსანტინი) დაგროვებას. გარდა ამისა მეტაბოლური ფუნქციის შეფასება ძნელია 15 გრადუსზე დაბალი ტემპერატურის პირობებში და განსაკუთრებით ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება, როდესაც ნაღვლის აქტიური წარმოება ცივ პირობებში მონიტორინგს არ ექვემდებარება (Schlegel & Dutkowski, 2018).

ამის საწინააღმდეგოდ, ორგანიზმის გარეთ ორგანოთა სრული ფიზიოლოგიური ნორმოთერმული უზრუნველყოფის კონცეპცია მიმართულია იმაზე, რომ გამოირიცხოს

ქსოვილთა მეტაბოლური სტრესი, უზრუნველყოფილ იქნეს უჯრედების ჟანგბადითა და ენერგიით მომარაგება, წარიმართოს ჟანგვა-აღდგენითი აერობული გზები. და ბოლოს, რაც არანაკლებ მნიშვნელოვანია, აღნიშნული მიდგომა ყველა ამ საპრეზერვაციო პროცესების შეფასებისთვის, ორგანოთა ფუნქციური ტესტირების საშუალებას გვაძლევს (Balupuri et al., 2000; Koti et al., 2003). მაგრამ, იშემიის შემდეგ ნორმოთერმული პერფუზიის გამოყენება (რეგიონული “in situ“, ან “ex vivo”) აგრეთვე სერიოზული დაზიანებების რისკის შემცველია. პოსტიშემიური რეპერფუზიული დაზიანებები წარმოიშვება, როდესაც ქსოვილის სისხლმომარაგება წყდება რამდენიმე წუთით ან რამდენიმე საათით და შემდეგ კვლავ აღდგება. კამათგარეშეა, რომ იშემიის პერიოდი განაწყობს და განაპირობებს ქსოვილს შემდგომი დაზიანებისთვის რეპერფუზიისას (Clavien et al., 1992). აღნიშნავენ, რომ მნიშვნელოვანია რეპერფუზიის პირველივე წუთები, ვინაიდან პირველ დამაზიანებელ, შეუქცევად მოვლენას მიტოქონდრიუმში წარმოქმნილი ჟანგბადის აქტიური ფორმების გამოტყორცნა წარმოადგენს. აქტიური ჟანგბადი ინიცირებს ადენოზინტრიფოსფატის პროდუცირების დარღვევებს, მიტოქონდრიული განვლადობის პორების გახსნას და მოლეკულური აქტიური სტრუქტურების გამონთავისუფლებას. თავის მხრივ ეს იწვევს სტერილურ ანთებით პროცესებს ქსოვილებში და იმუნური სისტემის აქტივაციას. შორეულ პერსპექტივაში ეს მოვლენები ნაწიბუროვანი ფიბროზული ქსოვილის წარმოქმნას განაპირობებს დაზიანებული, დაღუპული უჯრედების ჩანაცვლებით.

უკანასკნელი კვლევები ადასტურებს იმ აზრს, რომ I კომპლექსი წარმოადგენს მიტოქონდრიული სუპეროქსიდაზის პროდუცირების ძირითად მონაწილეს. იშემიის დროს მიმდინარე მეტაბოლური გადასვლები გადაადგილებენ ელექტრონებს სუქცინატიში, რომელიც უჟანგბადობის პირობებში მოქმედებს როგორც ელექტრონების კუმულატორი. რეპერფუზიის პირობებში სუქცინატი ხელს უწყობს ელექტრონების გადატანას II და I კომპლექს შორის, პროტონთა მამოძრავებელი ძალების არსებობის გამო, იშემიის შემდგომ პირველ წუთებში. ამიტომ, თერაპიული ჩარევები უნდა იყოს მიმართული სუქცინატის დაგროვებისკენ იშემიის პერიოდში და/ან მისი ჟანგვისკენ რეპერფუზიის ფაზაში. ამ კონტექსტში მაგალითად, სწავლობენ მიტოქონდრიული

ჟანგბადის აქტიური ფორმების შემცირების შესაძლებლობას მიტოქონდრიული ანტიოქსიდანტების გამოყენებით. საყურადღებოა აგრეთვე, იშემიურ მიტოქონდრიებში ჰიპოთერმული პერფუზიით ჟანგბადის მიწოდება და სხვა მრავალი მეთოდი, რომელიც დღეს ექსპერიმენტულ აპრობაციას გადის (Schlegel et al., 2018). ექსპერიმენტში ორგანოთა ჰიპოთერმული პრეზერვაცია ხორციელდება გაზავებული სისხლის გამოყენებით, ოქსიგენირებული პლაზმით, ანდა სპეციალურად შემუშავებული ფარმაკოლოგიური საშუალებებით, როგორებიცაა „კუსტოდიოლი“, „კოლინზის“ ხსნარი (Eurocollins), „ვისკონსინის უნივერსიტეტის“ ხსნარი (University of Wisconsin - UW, ViaSpan), ცელსიორის ხსნარი (Genzyme, Celsior - CS), მარშალის ხსნარი (Marshall's hypertonic citrate, Soltran) და სხვა (Bond et al., 2009; Cavallari et al., 2003; Corps et al., 2009; Fuller & Lee, 2007). ასეთი პრეზერვაცია ორგანოს შენახვის ფიზიოლოგიზაციის თვალსაზრისით უფრო პროგრესულ მეთოდად უნდა ჩაითვალოს, რადგან ამ დროს ხდება მოქმედი კომპონენტის (საპერფუზიო ხსნარის) გატარება ორგანოს ქსოვილებში სისხლძარღვების მეშვეობით და ამ პროცესში მიკროცირკულატორული წრის ჩართვით. ეს ნიშნავს, რომ მთავარმოქმედი ფარმაკოსაშუალება უჯრედთაშორისი სივრცის გავლით უჯრედებამდე აღწევს, აწვდის მათ ბიოსიცოცხლის შემანარჩუნებელ მოლეკულურ ელემენტებს და აგრეთვე, მეტნაკლები მოცულობით უჯრედთაშორისი სივრციდან საუტილიზაციო პროდუქტების გამორეცხვასაც აწარმოებს. ავტორთა უმრავლესობა დღეს თანხმდება იმაზე, რომ ვისკონსინის უნივერსიტეტის ხსნარი ყველაზე ოპტიმალურია და ამის გამო კლინიკაშიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება (Linfert et al., 2009). ექსპერიმენტსა თუ კლინიკაში ავტორები თავის ახალ საპრეზერვაციო ხსნარებს გვთავაზობენ და მათი გამოყენების ეფექტებს ვისკონსინის უნივერსიტეტის ხსნარის ეფექტებს ადრიან. მაგალითად Corps CL და თანაავტორები (Corps et al., 2009) სწავლობდნენ ცივი იშემიის პერიოდში ვირთაგვების ღვიძლის ბიოქიმიურ და ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს სამ სხვადასხვა ხსნარში შენახვის დროს: UW-ში, ჰისტიდინ-ტრიპტოფან-კეტოგლუტარატში და მათ დაწესებულებაში შემუშავებულ ლიდსის ხსნარში (LS). ლიდსის ხსნარი წარმოადგენს სახაროზის ხსნარს, რომელიც დამზადებულია ფოსფატის საფუძველზე და ვისკონსინის ხსნარის მსგავსად შეიცავს ლაკტობიონატს და ალოპურინოლს (1,5-დიჰიდრო-4H-პირაზოლო-3,4-

პირიმიდინ-4-OH), რომელიც მოქმედებს, როგორც ქსანტინოქსიდაზის კონკურენტული ინჰიბიტორი და აფერხებს ჰიპოქსანტინის დაშლას ქსანტინამდე მისი ალოქსანამდე ჟანგვის ხარჯზე. ამით ინჰიბირებას ახდენს ჰიპოქსანტინის ტრანსფორმირებაზე ქსანტინად და ასევე ქსანტინის ტრანსფორმირებაზე შარდის მჯავაში. ავტორების მონაცემებით ლიდსის ხსნარი UW ხსნარზე უკეთეს დაცვას გვთავაზობს, რაც მათი აზრით კლინიკური ტრანსპლანტაციისას იშემიის დროის შემცირებას უწყობს ხელს.

#### **2.1.4. ღვიძლის პრეზერვაცია მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზიით**

მკვრივი პარენქიმული ორგანოების გადანერგვისას ისინი გარკვეულ პერიოდის განმავლობაში აუცილებლად განიცდიან იშემიას (დონორიდან ექსპლანტაციიდან რეციპიენტში გადანერგვამდე). ამიტომ ორგანოები დაცული უნდა იყოს იშემიის მავნე გამოვლინებებისგან. ასეთი იდეალური მეთოდი იქნებოდა ის, რომელიც გაახანგრძლივებდა პრეზერვირების დროს, ტრანსპლანტაციის შემდეგ შეამცირებდა პირველადი ფუნქციური გამოვლინების დროს და შესაძლებელს გახდიდა პრეზერვაციის პერიოდში ტრანსპლანტატის სიცოცხლისუნარიანობის განსაზღვრას ტრანსპლანტაციის წინ. ამ მოთხოვნებს ვერ აკმაყოფილებს პრეზერვაციის სტატიკური მეთოდი, განსაკუთრებით მარგინალურ დონორებისგან მიღებული ტრანსპლანტატების შემთხვევაში. იაპონური ჯგუფი (Uchiyama et al., 2003) თავის ექსპერიმენტულ კვლევაში აღნიშნავს, რომ დონორთა ნაკლებობა უნივერსალური პრობლემაა, რომელიც უნდა გაუმჯობესდეს გულით მკვდარი დონორების ხარჯზე. ავტორებმა აღწერეს გულგაჩერებული ღორის ღვიძლის ტრანსპლანტაციის მოდელი, სადაც პრეზერვაციის მიზნით უპირატესობა მიანიჭეს ორგანოს პერფუზიას მუდმივი ნაკადის მქონე აპარატით. ექსპერიმენტის მიზანი იყო პერფუზიული პრეზერვაციის და მისი დეტალების უპირატესობების გამოვლენა. ექსპერიმენტებში გამოიყენეს 40 ღორი (20-28 კგ). ზოგადი ანესთეზიით აგონიის მოდელირების მიზნით გაკეთდა აორტის ოკლუზია (60 წუთს განმავლობაში წნევით 60 მმ) შემდგომი გულის გაჩერებით. შესრულდა ღვიძლის 4 გრადუსიანი კოლინზის ხსნარით გამორეცხვა en bloc ექსპლანტაცია, და მოდიფიცირებული ბელზერის ხსნარით 2 საათიანი ჰიპოთერმული უწყვეტი მანქანური

პერფუზია საპრეზერვაციო ბლოკში, რომელიც შედგებოდა მუდმივი ნაკადის ტუმბოსგან, თბომომცვლელისგან, ორგანოთა საკნისგან, არტერიული და ვენური რეზერვუარებისგან და მემბრანული ოქსიგენატორისგან. საპერფუზიო ნაკადის წნევა ღვიძლის არტერიაში მერყეობდა 30-60 მმ Hg ფარგლებში, ხსნარის ტემპერატურა შეადგენდა 8 გრადუსს. რეციპიენტ ცხოველში ორთოტოპიული ტრანსპლანტაცია ჩატარდა იმუნოსუპრესიის გარეშე. ანგიოანასტომოზები განხორციელდა კაუდალური ღრუ ვენის, კარის ვენის, აორტის, ხოლო ნაღვლის პასაჟი აღდგა ხოლმეცისტო-იეიუნოსტომიით. ვენო-ვენური შემოვლა აპეპატურ ფაზაში განხორციელდა ბარძაყის მარცხენა ვენასა და ელენთის ვენების დაკავშირებით Y-მაგვარი კონექტორით მარცხენა საუღლე ვენასთან, ხოლო ტუმბოს წარმოადგენდა Bio-Pump (Bio-Medicus, US). პრეზერვაციის ბოლოს შეფასდა: ტრანსპლანტატის სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობა, პერფუზატის შემადგენლობა, შრატში ბიოქიმიური მონაცემები და სიცოცხლის ხანგრძლივობა. საბოლოოდ ავტორები ასკვნიან, რომ პერფუზიის დროს ნაკადის მიწოდება ღვიძლის არტერიიდან იყო უფრო ეფექტური, ვიდრე მიწოდება კარის ვენიდან; ტრანსპლანტატის კონდიციონებისთვის დაბალწნევიანი პერფუზიული ნაკადი უკეთესი იყო ვიდრე მაღალწნევიანი არტერიული ნაკადი; მუდმივი არაპულსური ნაკადი უფრო ეფექტური იყო, ვიდრე პულსური ნაკადი. Vekemans და თანაავტორები (Vekemans et al., 2008) თვლიან, რომ ცივ ხსნარში პრეზერვაციისგან განსხვავებით ორგანოთა ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია ორგანოს შენახვას უზრუნველყოფს მისი ქსოვილების სისხლძარღვების მეშვეობით სპეციალური საპერფუზიო ხსნარით გამორეცხვის ხარჯზე. ავტორები აღნიშნავენ, რომ იმ პერიოდისთვის მანქანური პერფუზიით შენახული თირკმლის ტრანსპლანტატების გადანერგვები გასცდა ექსპერიმენტული კვლევების საფეხურს (Wight et al., 2003) და წარმატებით გამოიყენება კლინიკაში. ავტორები თვლიან, რომ მანქანური პერფუზია ასევე წარმატებული შეიძლება იყოს მარგინალური დონორებისგან მიღებული ორგანოების გამოყენებისას. თირკმლისა და ღვიძლის ექსპერიმენტულ და პირველ კლინიკურ ტრანსპლანტაციებს მანქანური პერფუზიით პრეზერვირებული ორგანოების გამოყენებით აღწერდა (Belzer, 1973). იგი თვლიდა, რომ ორგანოების ოპტიმალური შენახვა ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად

მიახლოებულ პირობებში უნდა მიმდინარეობდეს, რომლის დროსაც მეტაბოლიზმის შესანარჩუნებლად მუდმივად და განუწყვეტლივ უნდა მიეწოდებოდეს ჟანგბადი და საკვები ნივთიერებები. 2010 წელს Guarrera თანაავტორებთან ერთად აღნიშნავდა (Guarrera et al., 2010), რომ იმ პერიოდში თირკმლის ტრანსპლანტაციისთვის ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია უფრო ფართედ გამოიყენებოდა ვიდრე სტატიკური პრეზერვაცია. რაც შეეხება ღვიძლის წარმატებულ ტრანსპლანტაციას მანქანური პრეზერვაციის შემდეგ, აქამდე იგი მხოლოდ ცხოველებზე ექსპერიმენტებში იყო მიღწეული. ავტორები აქვეყნებენ მანქანური 3-7 საათიანი პერფუზიით პრეზერვირებული ღვიძლის პირველი კლინიკური 20 ტრანსპლანტაციის ანალიზს და შედარებას გვთავაზობენ ცივ ხსნარში პრეზერვირებული ღვიძლების გადანერგვის შედეგებთან. პერფუზიებს ატარებდნენ 4-6 გრადუსიანი ვაზოსოლის ხსნარისა და ცენტრიფუგული ტუმბოს მუდმივი ნაკადის გამოყენებით. მანქანით პერფუზირებული ტრანსპლანტატების დისფუნქცია დაფიქსირდა მხოლოდ 5% შემთხვევებში (შედარებით სტატიკურთან - 25%). გარდა ამისა, მანქანით პერფუზირებული ღვიძლის ტრანსპლანტაციების შედეგები გაცილებით უკეთეს შედეგებს ავლენდნენ სისხლძარღვოვანი გართულებების, ნალვლოვანი პასაჟის დარღვევების, ქსოვილოვანი დარღვევების მარკერების, და ბოლოს, პაციენტების საწოლზე დაყოვნების თვალსაზრისით. ამ პილოტურ მონაცემებზე დაყრდნობით ავტორები ასკვნია, რომ გამართლებულია აღწერილი მანქანური პრეზერვაციის მეთოდი გავრცელდეს სხვა ტრანსპლანტოლოგიურ ცენტრებზე. Vekemans და თანაავტორები (2011) აღნიშნავდნენ (Vekemans et al., 2011), რომ წინა კვლევებში ღვიძლის ტრანსპლანტაციის ღირის მოდელში ნაჩვენები იყო საიმედო შედეგები. განსაკუთრებით ის გარემოება, რომ ცივ ხსნარში სტატიკური პრეზერვაციის შემდეგ, მოკლენიანი ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია ჟანგბადის გამოყენებით ღვიძლის დაზიანებული ტრანსპლანტატების სიცოცხლისუნარიანობას საგრძნობლად ამაღლებს. ამ სტრატეგიის კლინიკური სარწმუნოების შესამოწმებლად ავტორებმა შეადარეს კლინიკაში მიწოდებული ღვიძლები, რომლებიც სატრანსპლანტაციოდ იქნა უარყოფილი. 13 შემთხვევაში ჩატარდა 4 საათიანი ჰიპოთერმული პერფუზია, ხოლო 14 შემთხვევაში 4 საათიანი შენახვა ჩივ

ხსნარში. ჰიპოთერმული პერფუზია განხორციელდა: კარის ვენაში - წნევით 3 მმ Hg, წარმადობით 300 მლ/წთ, ხოლო თირკმლის არტერიაში - წნევით 20 მმ Hg. გამოყენებულ იქნა 4-8 გრადუსიანი თირკმელის საპერფუზიო ხსნარი. შემდეგ პერფუზია გაგრძელდა ნორმოთერმული ხსნარით რეპერფუზიული დაზიანების მოდელირების მიზნით. რეპერფუზიის დროს ასპარტატამინოტრანსფერაზის და ლაქტატდეჰიდროგენაზის მაჩვენებლები იყო უფრო მაღალი ვიდრე პრეზერვაციის სხვა დანარჩენ მეთოდების დროს. აგრეთვე სხვა განსაზღვრული ბიოქიმიური და ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის პარამეტრები იყო უკეთესი ვიდრე ცივი შენახვის დროს. ავტორები ასკვნია, რომ ღვიძლის მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზია ამ მომენტში პერსპექტიულ შედეგებს იძლევა, ხოლო შემდგომში კვლევის ობიექტი უნდა იყოს პერფუზიის ისეთი მახასიათებლები, როგორცაა პერფუზიის ხანგრძლივობა, ნაკადების ხასიათი, ტემპერატურა და მათი გამოყენების თანმიმდევრობა. Guibert და თანაავტორების (2011) აზრით ჰიპოთერმული საპერფუზიო სისტემა ფარმაკოლოგიური მანევრების გამოყენების საშუალებას იძლევა პერფუზირებულ ორგანოებზე (Guibert et al., 2011). ეს პროცედურა განკუთვნილია ქსოვილოვანი ტრავმების, არაკონტროლირებადი თბური იშემიის პერიოდის, ან თვით ჰიპოთერმიის დასაძლევად. ამრიგად, ძირითად მომენტს, რომელიც გამოკვლევას საჭიროება წარმოადგენს ოქსიგენაციის როლი ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიის დროს. ავტორებმა გამოიკვლიეს სხვადასხვა მოცულობების ნაკადები მათი მუდმივი ან პულსური ხასიათი, ჟანგბადის დანამატები ან უჟანგბადო სიტუაცია და სხვადასხვა საკონსერვაციო ხსნარები. მართალია ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიის იდეალური მეთოდის დიზაინი და შინაარსი ჯერ დადგენილი არ არის, მაგრამ ერთი მთავარი საკვანძო საკითხი გადასაჭრელია: არის თუ არა საკონსერვაციო ხსნარის ოქსიგენაცია აუცილებელი ორგანოს ეფექტური შენახვის, მისი ცხოველქმედების შენარჩუნებისა და ფუნქციონირებისთვის. ამ კონტექსტში გასარკვევია ოქსიგენაციის როლი, ენერგეტიკული სუბსტრატებისა და მეტაბოლური ცვლილებების როლი ჰიპოთერმული პერფუზიისას. ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიის დროს ოქსიგენაციის პოტენციური რისკი დაბალ ტემპერატურებზე ჟანგბადის უწყვეტ მიწოდებაში მდგომარეობს. არსებობს ერთგარი წინააღმდეგობა ოქსიგენაციის როლზე

ასეთი პერფუზიის დროს. ვირთაგვის ჰიპოთერმული პერფუზიით შენახული ღვიძლის მიერ ჟანგბადის მოხმარება შეადგენს 5%-ს 37 გრადუსზე მიღებული მაჩვენებლიდან. მეორე მხრივ ლურიე თანაავტორებთან ერთად თავის კვლევებში აჩვენებენ, რომ ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიის დროს საკონსარევაციო ხსნარის 100%-იანი ჟანგბადით გაჯერებისას პერფუზიის ეფექტურობა მკვეთრად იზრდებოდა პერფუზატის დამატებითი აერაციის ხარჯზე. საბოლოოდ ავტორები ასკვნიან, რომ ყოველი საპრეზერვაციო მეთოდი შეიძლება იყოს მისაღები კონკრეტულ გარემოებებში. ამიტომ მომავალში ორგანოთა შენახვის სტრატეგიაში რამდენიმე ვარიანტი იარსებებს, ამიტომ ამ მიმართულებით კვლევები უნდა გრძელდებოდეს. Henry და თანაავტორები (2012) თვლიან (Henry et al., 2012), რომ მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზია, როგორც ღვიძლის პრეზერვაციის კლინიკური მეთოდი, ამჟამად ჩანასახოვან პერიოდში იმყოფება. ამ მეთოდის პოტენციურ უპირატესობებს წარმოადგენს შენახვის დროინდელი ქსოვილოვანი ტრავმის შემცირება და ტრანსპლანტატის ფუნქციის გაუმჯობესება. მონაცემები ქსოვილოვან, მოლეკულურ დონეზე დღეს ცხოველებზე ექსპერიმენტული კვლევების ფაზაშია. საკუთარი კვლევები პირველ ეტაპზე ავტორებმა მიმართეს პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის და სისხლის პლაზმის კვლევას. საკონტროლოდ გამოიყენეს ცივი ხსნარით პრეზერვაცია. ღვიძლის ბიოფსისთვის ატარებდნენ ტრანსკრიპციულ პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციას, იმუნოჰისტოქიმიას და მასკანირებელ მიკროსკოპიას. აფასებდნენ ციტოკინების, ადჰეზიის მოლეკულების და ქემოკინების, აგრეთვე ჟანგვის მარკერების, აპოპტოზისა და მწვავე ფაზის ცილების ექსპრესიას, რომლებიც ცივი შენახვის შედეგად ყველა იყო გაცილებით მაღალი, ვიდრე ჰიპოთერმული პრეზერვაციის დროს. ამიტომ ავტორები ასკვნიან, რომ ღვიძლის ტრანსპლანტატის მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზია საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან შედარებით საგრძნობლად ამცირებს ანთებითი ციტოკინების ექსპრესიას, ამცირებს ადჰეზიის მოლეკულების შემდგომ აქტივაციას და ლეიკოციტების, მათ შორის ნეიტროფილების და მაკროფაგების მიგრაციას. Tolboom H. (2012) თავის სადისერტაციო ნაშრომში აღნიშნავდა (Tolboom, 2012), რომ იმ პერიოდში ღვიძლის მანქანური პერფუზიით პრეზერვაცია ყველაზე ხშირად გამოიყენება. უფრო ხშირად ვიდრე

სტატიკური პრეზერვაციის მეთოდი, რადგან მანქანური პერფუზიით ორგანო უწყვეტად პერფუზირდება ცივი, ჟანგბადით გაჯერებული ხსნარით. მართალია ჰიპოთერმული პერფუზია იმავე პრინციპით მოქმედებს, როგორც ცივ ხსნარში შენახვა და მიმართულია იქეთ, რომ შეანელოს მეტაბოლიზმი, მაგრამ იგი იძლევა საშუალებას მუდმივად მიეწოდოს ჟანგბადი ტრანსპლანტატს და მეტაბოლიტების გამორიცხვასაც უზრუნველყოფს. ავტორი აღნიშნავს, რომ ექსპერიმენტში ძაღლის მოდელზე პირველი წარმატებული 72 საათიანი თირკმლის პრეზერვაცია განახორციელეს Belzer-მა და თანაავტორებმა (Belzer et al., 1967), ხოლო ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიით მიღწეული ღვიძლის პირველი წარმატებული კლინიკური პრეზერვაცია აღწერა ბრეტშნაიდერმა (1968) (Brettschneider et al., 1967). ავტორი აღნიშნავს, რომ მიუხედავად წარმატებული რიგი შედეგებისა და დადებითი გამოხმაურებებისა ტრანსპლანტოლოგების მხრიდან, აღწერილია აგრეთვე, სერიოზული ნაკლოვანებებიც, როგორცაა ენდოთელიუმის დაზიანებები, რომელთა გამორიცხვა ცივი პერფუზიის დროს შეუძლებელი ხდება. შესაბამისად, მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზიის პოტენციური და შესაძლებლობები მარგინალური ღვიძლის გასაუმჯობესებლად და შესანახად, შესაძლოა, საბოლოოდ შეზღუდული აღმოჩნდეს. Jomaa A. და თანაავტორები (2013) ანალოგიურად თვლიან, რომ მანქანური პერფუზია პერსპექტიულ შედეგებს ავლენს, მაგრამ ტოვებს გარკვეულ კითხვებს პერფუზიის მეთოდების თვალსაზრისით (ორმაგი ნაკადი პორტული/არტერიული) და ღვიძლის ენდოთელიუმის დისფუნქციის ან მანქანური პერფუზიის დროს პოტენციური ინფექციის აქტივაციის თვალსაზრისით. ავტორებმა გამოიკვლიეს ყველა ბრიტანული ტრანსპლანტაციური ცენტრის მიერ უარყოფილი ღვიძლის 16 ტრანსპლანტატი. შეიქმნა 4 ჯგუფი თითოში 4 ტრანსპლანტატით: 1. 7 საათიანი ცივ ხსნარში შენახვა + ღვიძლის არტერიიდან 1 საათიანი ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია; 2. 7 საათიანი ცივ ხსნარში შენახვა + ღვიძლის არტერიიდან და კარის ვენიდან 1 საათიანი ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია; 3. 7 საათიანი ცივ ხსნარში შენახვა + კარის ვენიდან 1 საათიანი ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია; 4. 8 საათიანი ცივ ხსნარში შენახვა. საპერფუზიოდ იყენებდნენ წნევის კონტროლის მქონე საპერფუზიო აპარატს - Lifeport Kidney Transporter. მანქანურ

პერფუზიას ატარებდნენ Belzer-ის მანქანური პერფუზიისთვის განკუთვლილი 4-8 გრადუსიანი ხსნარით. კონტროლირებადი საპერფუზიო პარამეტრები იყო: ნაკადის წნევა, წუთმოცულობა, ტემპერატურა და სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობა (რეგისტრირებადი ყოველ 15 წუთში). გაკეთდა მორფოლოგიური კვლევა პერფუზიამდე და მის შემდეგ ელექტრონული მიკროსკოპით. ავტორები ასკვნიან, რომ მანქანური პერფუზია ღვიძლის სინუსოიდების ენდოთელიუმს და არც სტერილობას არ აზიანებს. პერფუზიის რეჟიმები არ ზემოქმედებენ სისხლძარღვოვან წინააღმდეგობაზე და სისხლნაკადზე, მაგრამ ამავდროს თვლიან რომ აუცილებელია მიღებული მონაცემების დაზუსტება შემდგომი კვლევების საფუძველზე. Moreau R. და თანაავტორები (2018) თვლიან (Moreau et al., 2018), რომ სიკვდილიანობა მოლოდინის სიაში მყოფ პაციენტთა შორის თანამედროვე ტრანსპლანტოლოგიის საერთო პრობლემაა და ამ შემთხვევაში მარგინალური დონორების გამოყენების შესაძლებლობა დონორთა პულის გაფართოების სტრატეგიას უზრუნველყოფს. მიიჩნევა, რომ ღვიძლის ტრანსპლანტატების ჰიპოთერმული ექსტრაკორპორული პერფუზია სასარგებლო სტრატეგიაა, როგორც გულთმკვდარი დონორების, ისე ტვინით მკვდარი დონორების ორგანოთა გამოყენების თვალსაზრისით.

### **2,1,5. ღვიძლის პრეზერვაცია მანქანური ნორმოთერმული პერფუზიით.**

დღეს მრავალი ტრანსპლანტოლოგი თანხმდება იმაზე, რომ გულთმკვდარი დონორების ჯგუფს პოტენციურად შეუძლია დონორთა პულის გაზრდა. მაგრამ, ამ ჯგუფიდან მიღებული ტრანსპლანტატებისთვის დამახასიათებელი და მათი მუდამ თანმხლები თბური იშემია და მომდევნო სტატიკური პრეზერვაცია ცივ ხსნარში, ძლიერ რეპერფუზიულ დაზიანებებს იწვევს. ამიტომ უკანასკნელ წლებში ზოგი ავტორი ახალი საპრეზერვაციო მეთოდების ძიებაში ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ სულ ახალ მეთოდებს მიმართავს. ასე მაგალითად Brockmann J. და თანაავტორები (2009) ორგანოთა შენახვის ახალ პარადიგმას გვთავაზობენ - მანქანურ ნორმოთერმულ პერფუზიას (Brockmann et al., 2009). ავტორებმა შეიმუშავეს საკუთარი კონსტრუქციის ღვიძლის საპერფუზიო მოწყობილობა, რომელიც ორგანოსთვის უზრუნველყოფს ფიზიოლოგიური

ტემპერატურას, ჟანგბადს და საკვებ ნივთიერებებს. ღვიძლის გადანერგვის ღორის მოდელში ადარებდნენ ჰიპოთერმულ და ნორმოთერმულ პერფუზიის შედეგებს. კონსერვაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 5 და 20 საათი გულის 40 და 60 წუთიანი იშემიის შემდეგ. შემდგომი ტრანსპლანტაციების შედეგები 20 საათიანი პრეზერვაციისას ასე გამოიყურება: ჰიპოთერმული პერფუზიით - 27%, ხოლო ნორმოთერმული პერტ 86%, ჰისტოლოგიური ანალიზებით და ტრანსამინაზის მაჩვენებლების შესაბამის განსხვავებებით. 40 წუთიან იშემიის ჯგუფებში განსხვავება უფრო გამოკვეთილი იყო (0%, 83%-ის წინააღმდეგ). მაგრამ 60 წუთიანი იშემიის და 20 საათიანი პერფუზიის ჯგუფში ვერც ერთი ცხოველი ვერ გადარჩა. პერფუზიის დროს მიღებული ჰემოდინამიკის და ღვიძლის ფუნქციების მონაცემთა ანალიზი აჩვენებს რამდენიმე მაპროგნოზირებელ ფაქტორს, როგორებიცაა ნაღვლის გამომუშავება, ტრანსპლანტატის წონა, ნაკადი პორტულ ვენებში და ჰეპატოცელულარული ფერმენტები. ამ შედეგებით ავტორები სავსებით მისაღებ მეთოდთა თვლიან ნორმოთერმულ მანქანურ პერფუზიას, რომელსაც მომავალში დიდი კლინიკური პოტენციალი გააჩნია. Vogel T. და თანაავტორები (2010) თვლიან (Vogel et al., 2010), რომ გადასანერგ ორგანოთა ნაკლებობა მოითხოვს ორგანოთა უფრო ფართო სპექტრის დონორული ორგანოების გამოყენებას, მათ შორის გულით მკვდარი და გაფართოებული კრიტერიუმების მქონე დონორებისა. ღვიძლის შემთხვევაში უნდა ითქვას, რომ მოძიებულ ორგანოთა მნიშვნელოვანი ნაწილი უარყოფილია ტრანსპლანტაციისთვის მოსალოდნელი დაგვიანებული პირველადი ფუნქციის გამო. ავთერმული კონსერვაცია წარმოადგენს ორგანოთა შენახვის უნივერსალურ სტანდარტს. თუმცა იგი შეზღუდულია ხანგრძლივობის თვალსაზრისით. ამავე დროს ორგანოთა შენახვის მიზნით ნორმოთერმული მანქანური პერფუზია არაერთგზის ადასტურებდა ექსპერიმენტში თავის უპირატესობებს სტატიკურ პრეზერვაციასთან შედარებით. მაგრამ ეს მეთოდი რთული და ძვირადღირებულია. ამიტომ მეთოდმა კლინიკურ პრაქტიკაში ადგილი ჯერ ვერ მოიპოვა ღვიძლის პრეზერვაციის დროს ნორმოთერმულ პერფუზიას შეუძლია უზრუნველყოს:

- გაფართოებული კრიტერიუმების მქონე ტრანსპლანტატების ხანგრძლივი შენახვა;

- პერფუზიის ნებისმიერ ეტაპზე ამ ტრანსპლანტატის სიცოცხლისუნარიანობის შეფასება;

- ტრანსპლანტატის მდგომარეობის გაუმჯობესება (კონდიცირება).

ავტორთა აზრით მეთოდის წარმატებისთვის ჯერ უნდა დადასტურდეს ასეთი პერფუზიის მიზანშეწონილობა და შემდეგ შეიქმნას შესაბამისი ფუნქციური მოწყობილობა და დაინერგოს კლინიკურ პრაქტიკაში. Tolboom H. (2012) აღნიშნავს, რომ ნორმოთერმული მანქანური პერფუზია ინტერესს წარმოადგენს, პირველ რიგში ეგრეთწოდებული გულით მკვდარი, გაფართოებული კრიტერიუმების დონორებისგან მიღებული მარგინალური ტრანსპლანტატების კონდიცირების თვალსაზრისით (Tolboom, 2012). ექსტრაკორპორულად ორგანოთა სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნების იდეა, in vivo არსებული მდგომარეობის ხელოვნურად შენარჩუნებით არ არის ახალი. ჯერ კიდევ 1800-იანი წლების დასაწყისში ლე გალუა ვარაუდობდა, რომ „ხელოვნური გულის შექმნის შემთხვევაში, შესაძლებელი იქნებოდა სხეულის გარეთ ორგანიზმის ნებისმიერი ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნება“. პირველი თანამედროვე მიდგომა ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიისა ექსპერიმენტების სერიაში გამოქვეყნებულია კარელისა და ლინდბერგის მიერ (1930). ისინი რამდენიმე დღის განმავლობაში უნარჩუნებდნენ ორგანოებს სიცოცხლისუნარიანობას ჟანგბადით გაჯერებული და შემთბარი შრატის პერფუზიით სპეციალურად ამისთვის შექმნილ მოწყობილობაში. ტოლბომის აზრით აღნიშნული მეთოდი უზრუნველყოფს ატფ-ის შევსებას და ღვიძლის ნორმალური ფუნქციის დაგროვებას. რადგან ნორმოთერმულ პირობებში შესაძლებელია ცილების სინთეზი მიმდინარეობენ რეპარაციული პროცესები. გარდა ამისა, შესაძლებელი ხდება, სხვადასხვა მეტაბოლური პარამეტრის მონიტორინგის გზით, ტრანსპლანტატის სიცოცხლისუნარიანობის შეფასება, რაც საბოლოოდ ამ ორგანოს ტრანსპლანტაციის შემდგომი ფუნქციონირების პროგნოზირების საშუალებას მოგვცემს. ავტორი აღწერს ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის ისტორიულ ეტაპებს და აღნიშნავს, რომ ღვიძლის პირველი წარმატებული ორთოტოპული ტრანსპლანტაცია ტრანსპლანტატის 60 წუთიანი თბური იშემიის შემდეგ გულგაჩერებული ღორის მოდელში 4 საათიანი ნორმოთერმული პერფუზიის შემდეგ. ავტორი აღნიშნავს, რომ

ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის ნაკლოვან მხარეს მისი სირთულე და ამასთან დაკავშირებული ხარჯები წარმოადგენს. საპერფუზიო სისტემის ტიპური კონტური აერთიანებს საპერფუზიო საკანს ორგანოსთვის, სხვადასხვა სახის სითხის ტუმბოები, მემბრანული ოქსიგენატორი და ტემპერატურის სამართავი თბომცვლელი. გარდა ამისა, ზოგი ავტორი აღწერილ სქემაში დეტოქსიკაციისთვის დამატებით ჰემოდიალიზის ციკლს უმატებს (Schon et al., 2001). ავტორის აზრით ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის მეთოდის კლინიკაში შესატანად შესაბამისი მოწყობილობა უნდა გახდეს უფრო კომპაქტური, პორტატული, ტრანსპორტაბელური, რათა შესაძლებელი გახდეს მისი გადაადგილება ორგანოს ექსპლანტაციის ადგილიდან სატრანსპლანტაციო ცენტრამდე. ამ ნაშრომში ავტორი გამოთქვამს საინტერესო მოსაზრებას სუბნორმოთერმული პერფუზიის სავარაუდო დადებით შესაძლებლობებზე. გაჩერებულ გულზე მიმდინარე უამრავი კარდიოქირურგიული ოპერაციის დროს მიოკარდიუმის ტემპერატურული (30-32-34 გრადუსი) დაცვის მსგავსად, შესაძლებლად მიაჩნია ტრანსპლანტატის პრეზერვაცია სუბნორმოთერმული ტემპერატურის ჟანგბადგადამტანი ხსნარის ან გაზავებული სისხლის გამოყენებით. მსგავს მოსაზრებას იზიარებენ სხვა მკვლევარებიც (Olschewski et al., 2010; Vairetti et al., 2009), რომლებიც თვლიან, რომ მანქანური მართვადი პერფუზია სუბნორმოთერმულ დიაპაზონში (20-30 გრადუსი) იწვევს მარგინალური დონორების ღვიძლის ხარისხიან დაცვას, რადგან უზრუნველყოფს ციტოპროტექციას, უჯრედოვანი მეტაბოლიზმის დაქვეითების ხარჯზე, ამცირებს ქსოვილის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნილებას, რაც თავის მხრივ შესაძლოა ჟანგბადის გადამტანების საჭიროებას ამცირებდეს. ამ დროს შესაძლებელია უფრო დაბალი ინტენსივობის ნაკადების გამოყენება, რამაც შეიძლება შეამციროს ენდოთლიური სტრესი. და ბოლოს ნორმოთერმულ პერფუზიასთან შედარებით სუბნორმოთერმული პერფუზია არ საჭიროებს მკაცრ ტემპერატურულ კონტროლს და დიალიზს (Vairetti et al., 2008). თავის ექსპერიმენტულ კვლევაში Liu Q. თანაავტორებთან ერთად (2014) აღნიშნავს (Liu et al., 2014), რომ მანამდე ლიტერატურაში გულით მკვდარი დონორისგან მიღებული, ნორმოთერმული პერფუზიით პრეზერვირებული ღვიძლის რეპერფუზიის დროს არ იყო შესწავლილი ჰემოდინამიკა და სანაღვლე გზების ჰისტოლოგია. გულით მკვდარ

ცხოველების მოდელში, 60 წუთიანი თბური იშემიის შემდეგ, სტატიკურ შენახვასთან შედარებულ 10 საათის განმავლობაში ნორმოთერმულად პერფუზირებულ 5 ღვიძლს ჩაუტარდა რეპერფუზია 24 საათის განმავლობაში ნატიური სისხლის გამოყენებით. რეპერფუზიის პერიოდში ნორმოთერმულად პერფუზირებულ ყველა ღვიძლში არტერიული და პორტული ნაკადები იყო სტაბილური, ხოლო ცივ ხსნარში კონსერვირებული ღვიძლებში რეპერფუზიის 16 საათის შემდეგ ნანახი იქნა პარენქიმის მძიმე დაზიანების შედეგები. ასევე მნიშვნელოვანი განსხვავება დაფიქსირდა ჰეპატოცელულარული ფერმენტის გამოყოფის და ნაღვლის მოცულობის თვალსაზრისით. სტატიკური პრეზერვაციით მიღებულ ორგანოებში შეიმჩნეოდა ჰეპატოციტებში დიფუზური ცვლილებები, ნეკროზი, შიდა პარენქიმული სისხლჩაქცევები, რედუცირებული ნაღვლოვანი ეპითელიუმი და სანაღვლე გზების ლორწვევა ნეკროზი. ნორმოთერმულად პერფუზირებულ ორგანოებში აღინიშნებოდა პარენქიმის და სანაღვლე გზების სუსტი დაზიანება და რაც მთავარია, Ki67-ით შეღებვისას სანაღვლე გზებში აღმოჩენილ იქნა სანაღვლე ეპითელიუმის რეგენერაციის სურათი. Spetzler VN. და თანაავტორები (2015) თვლიან, რომ მარგინალური ტრანსპლანტატები ცუდად იტანენ სტატიკურ ცივ ხსნარში პრეზერვაციას და პოსტტრანსპლანტაციურ პერიოდში არადაამაკმაყოფილებელ ფუნქციას ავლენენ. ამიტომ საჭიროა ახალი საპრეზერვაციო ტაქტიკის და მეთოდების ძიება, რათა გულით მკვდარ არაკონტროლირებად დონორებისგან უკვე მოძიებულ ორგანოთა შრის მარგინალური ტრანსპლანტატები მაქსიმალურად იქნენ გამოყენებული. ძიების ამ გზაზე ყურადღებას იმსახურებს ex vivo ნორმოთერმული პერფუზია, რომელიც გაცილებით უკეთეს შედეგებს ავლენს ცხოველებზე ექსპერიმენტებში და ალბათ, მალე კლინიკურ მეთოდადაც მოგვევლინება. გულით მკვდარ დონორებთან მიმართებაში საყურადღებოა აგრეთვე გულის გაჩერების შემდგომი რეცირკულაცია in situ პირველადი პრეზერვაციის სახით. ამიტომ ავტორების აზრით ნორმოთერმული პერფუზია მიუხედავად ტექნიკური სირთულისა და ეკონომიური სიძვირისა მაინც ინოვაციური და დამაიმედებელი მიდგომაა, რომელსაც შეუძლია დადებითად იმოქმედოს ტრანსპლანტაციის პრაქტიკასა და მკურნალობის შედეგებზე. Vogel T. და თანაავტორებმა (2017) ამავე ჯგუფის მიერ

ექსპერიმენტებში ღორებზე მანამდე ნაჩვენები 20 საათიანი პრეზერვაციისა და შემდგომი ტრანსპლანტაციების დადებითი შედეგები განავრცეს ანალოგიურ მოდელში, სადაც ამჯერად ჩაატარეს 48 საათიანი პრეზერვაცია და ამ შემთხვევაშიც მიღებულ იქნა საუკეთესო შედეგი - გრაფტის 100%-იანი სიცოცხლისუნარიანობა. Liu Q. და მისი ჯგუფი (2018), რომელიც წლების მანძილზე აქვეყნებს მონაცემებს ღვიძლის პერფუზიული პრეზერვაციის შესახებ ამჯერად დაწვრილებით აღწერს ღვიძლის 86 საათიან ნორმოთერმულ, მართვადი ნაკადით პერფუზიას ნატიური სისხლით. ავტორები დაწვრილებით აღწერენ ბიო-ტექნიკურ პარამეტრებს და ფარმაკო-ტრანსფუზიურ ტაქტიკას, რომლებსაც იცავდნენ პერფუზიის პროცესში. ისევე როგორც წინა ნაშრომებში ავტორები დადებით შეფასებას აძლევენ პრეზერვაციის იმ მეთოდს, რომელიც ორგანოს შენახვას მაქსიმალურად ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ პირობებში ხელოვნურად ახერხებს. Скворцов АЕ. თანაავტორებთან ერთად (2019) აღწერენ რუსეთის (სანქტ პეტერბურგი) ერთერთი ტრანსპლანტოლოგიური ცენტრის მიერ ორგანიზებული სამსახურის სქემას, რომელიც უნდა ითვალისწინებდეს 24/7 რეჟიმში მომუშავე მედპერსონალს, ეთიკურ-იურიდიული და ლოჯისტიკური სამსახურების ჩართულობით. ავტორები აღწერენ ერთი კლინიკური შემთხვევის მაგალითზე გულგაჩერებული პაციენტის უშედეგო რეანიმაციას, ამ პაციენტის დონორად ცნობის პროცედურას, ორგანოთა *in situ* პოლიორგანულ პრეზერვაციას, თირკმლის და ღვიძლის ექსპლანტაციას და წარმატებულ ტრანსპლანტაციებს რეციპიენტებში. ამ შემთხვევაში ავტორები იყენებდნენ უცხოური წარმოების საპერფუზიო ეკმო მოწყობილობას და გაიდლაინებს. თუნდაც ამ ერთი შემთხვევის მაგალითზე ისინი თვლიან გამართლებულად აღნიშნული სამედიცინო სამსახურის მნიშვნელობას და ნორმოთერმული ნატიური სისხლით მანქანური პერფუზიის გამოყენებას. ტრანსპლანტოლოგების რამოდენიმე ჯგუფი შეეცადა ტრანსპლანტატის მრავალდღიანი სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებას ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის პირობებში. ყველა მათგანი ცდილობს ორგანოს ექსტრაკორპორულად, ხელოვნურად შეუქმნას ნატიური პირობები და იმ ხელოვნურ გარემოში, სადაც ეს პროცესი წარიმართება მოახერხოს ორგანოს მაქსიმალური ფიზიოლოგიური პარამეტრის

მონიტორინგი და მართვა. ერთი ასეთი ჯგუფი (Liu et al., 2018) მიზნად ისახავს მაქსიმალურად გაახანგრძლივოს ღვიძლის პრეზერვაციის პერიოდი. მათი ხედვით უკანასკნელ წლებში ტრანსპლანტოლოგები სულ უფრო მეტ ყურადღებას უთმობენ ინოვაციურ მანქანურ ნორმოთერმულ პერფუზიას, რომლის დროსაც პერმანენტულად, ორგანოს მეტაბოლიზმის შენარჩუნებით მიმდინარეობს ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების მიწოდება ფიზიოლოგიური ტემპერატურის პირობებში. კვლევები გვიჩვენებს, რომ ნორმოთერმულ მანქანურ პერფუზიას ძალუძს ჰეპატობილიარული ფუნქციის და მიკროცირკულაციის ენერგეტიკული შემადგენლობის აღდგენა და შესაბამისად ტრანსპლანტატის ხარისხის გაუმჯობესება. რაც უფრო მნიშვნელოვანია, ასეთ პერფუზიას ორგანოთა პრეზერვაციის დროის გახანგრძლივების პოტენციალი გააჩნია. ამას თავის მხრივ, ცივი შენახვის ლოჯისტიკური შეზღუდვების მინიმიზაცია, დაზიანებული ორგანოების ხარისხის გაუმჯობესება, კონდიციის ამაღლება შეუძლია. ეს კი გადანერგვის შედეგების გასაუმჯობესებლად, ტრანსპლანტატით მანიპულირების საშუალებას იძლევა. როგორც ავტორები აღნიშნავენ დღემდე ადამიანის ღვიძლის ექსტრაკორპორულად დაფიქსირებული აქტიური მეტაბოლიზმით დამაკმაყოფილებელი სიცოცხლისხანგრძლივობა 24 საათს შეადგენს (ექსპერიმენტულად ღორის ღვიძლის შემთხვევაში 72 საათია). ავტორები განიხილავენ შემთხვევას გადასანერგად უარყოფილი ადამიანის ღვიძლის მანქანური ნორმოთერმული პერფუზიით 86 საათიანი მეტაბოლური აქტივობის შენარჩუნებით. გულგაჩერებული პაციენტის ღვიძლი, რომელიც ხასიათდებოდა: თბურმა იშემიამ შეადგინა 13 წუთი; სატრანსპლანტაციოდ უარყოფის მიზეზი - ღვიძლის საერთო არტერიის ძლიერი ათეროსკლეროზი; ცივი იშემიის პერიოდმა შეადგინა 4 სთ და 15 წუთი კუსტოდიოლის ცივ ხსნარში. უარყოფილი ღვიძლი გადაეცა ექსპერიმენტატორებს. საკუთარი კონსტრუქციის სისტემის და საპერფუზიოს სქემის გამოყენებით ორგანო პრეზერვირებული იყო 86 საათი ნორმოთერმული ჰეპარინიზებული სისხლით, რომელიც შედგენილ იყო ჰემოთავსებადი პლაზმისა და ერთორციტარული მასისგან. პერფუზიის დროს ინარჩუნებდნენ ღვიძლის ჰემოდინამიკის ფიზიოლოგიურ (ოდნავ დაქვეითებულ) პარამეტრებს. მიმდინარეობდა პერფუზატის კორექცია და ნაღვლის კონტროლი. ავტორები ასკვნია, რომ სხვა დღემდე

არსებული მეთოდით მიღებული შედეგის უზრუნველყოფა შეუძლებელი იქნებოდა. დღეისათვის ექსპერიმენტში ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიით მიღწეულია ღვიძლის 7 დღიანი პრეზერვაცია, რომლის შედეგებსაც ავტორები გვაცნობენ თავის ნაშრომში (Eshmuminov et al., 2020). შედარებისთვის მათ მოყავთ ლიტერატურული მონაცემები ღვიძლის მოდელში სხვადასხვა მეთოდით მიღწეული ხანგრძლივი პრეზერვაციების მაგალითები. მაგალითად, ცივ ხსნარში ღვიძლის შენახვის მაქსიმალური ინტერვალია 12-18 საათი. -4 გრადუსიან ხსნარში შენახვის და შემდეგ ჰიპოთერმული და სუბნორმოთერმული მანქანური პერფუზიით ადამიანის ღვიძლი შენახულია 27 საათამდე. ავტორები თვლიან, რომ მეტაბოლურად აქტიური ღვიძლის ex vivo პრეზერვაცია ერთი ან მეტი კვირის განმავლობაში შესაძლებელს გახდის აღვადგინოთ უხარისხო ტრანსპლანტატი, რომელიც წინააღმდეგ შემთხვევაში უარყოფილი იქნებოდა სატრანსპლანტაციოდ. ნორმოთერმული პერფუზიის დღეისთვის არსებულ მიდგომებს შეუძლიათ ღვიძლის 24 საათამდე შენახვა. ავტორები აანონსებენ თავისი კონსტრუქციის საპერფუზიო მანქანას, რომელიც აერთიანებს ორგანოს რამდენიმე ძირითად ფიზიოლოგიურ ფუნქციას, მათ შორის გლუკოზის დონეებისა და ოქსიგენაციის ავტომატურ მართვას, მეტაბოლიტების ელიმინაციასა და ჰემატოკრიტის მართვას. მანქანის შემუშავება მოხდა ეტაპობრივ, ღორის მოდელში მისი ექსპლუატაციითა და დახვეწით. ღორის მოდელში მიღწეულ იქნა ტრანსპლანტატის ერთკვირიანი სიცოცხლიაუნარიანობა დამატებითი სისხლის გამოყენების და პერფუზატის ცვლის გარეშე. შემდეგ ავტორებმა მეთოდის ვარგისიანობა შეამოწმეს ადამიანის 10 ტრანსპლანტატზე, რომლებიც უარყოფილ იქნა ევროპის ყველა ცენტრის მიერ. 7დღიანი ზღურბლი შერჩეულ იქნა იმ მოსაზრებით, რომ ამ პერიოდის შემდეგ ხდება ღვიძლში კლინიკურად მნიშვნელოვანი რეგენერაციის ბიძგი იმ პაციენტებში, რომლებსაც გადატანილი აქვთ ღვიძლის რთული რეზექციები. ადამიანის 10 ღვიძლიდან 6-ში დაფიქსირდა განგრძობილი მეტაბოლური აქტივობა და ნაღვლის პროდუქცია. აღნიშნულია, რომ მრავალდღიანი პრეზერვაციის ჩასატარებლად შექმნილ ბიოტექნიკურ კომპლექსში აუცილებელია ტექნიკური მოწყობილობის კონსტრუქციაში გათვალისწინებულ იქნეს ორგანოს რამდენიმე ძირითადი პარამეტრის ავტომატური

მონიტორინგის და მართვის პრინციპი და ციფრული ტექნოლოგიით სისტემის მართვის შესაძლებლობა.

### 2.1.6. ღვიძლის პრეზერვაცია „in situ“ გულით მკვდარ დონორებში (CDD)

ორგანოთა მანქანური პრეზერვაცია „in situ“, ძირითადად სრულდება, როგორც გულგაჩერებულ პაციენტებში, უშედეგო რენიმაციის შემდეგ, ისე ტვინით მკვდარ პაციენტებში და ორგანოთა თბური იშემიის შესამცირებლად მნიშვნელოვან პროცედურას წარმოადგენს (Gok et al., 2005). წარმატების შემთხვევაში ასეთი პერფუზია საშუალებას იძლევა ერთდროულად რამდენიმე ორგანოს შენარჩუნებისა გარკვეული პერიოდის განმავლობაში და რამდენიმე სხვადასხვა ორგანოს ექსპლანტაციისა. ამიტომ მას, ზოგჯერ, რეგიონულ (მუცლის ან გულმკერდის ღრუს), პოლიორგანულ პერფუზიას უწოდებენ. ხშირად ამ დროის განმავლობაში ტარდება შესაბამისი იურიდიული პროცედურები, მიიღება თანხმობა ექსპლანტაციაზე ნათესავებისგან და სხვ. ავტორები აღწერენ კლინიკურ შემთხვევებს და იძლევიან მაგალითებს საკუთარი გამოცდილებიდან არადამაკმაყოფილებელი პერფუზიებისა, რომლებიც სისხლძარღვთა სპეციალური მრავალსანათურიანი და აირბალონიანი კანულების სისხლძარღვებში განთავსების სიმძნელებთან იყო დაკავშირებული. აღინიშნება, რომ სიმძნელები სისხლძარღვების კანულირებაში გამოწვეული იყო მათი მკვეთრი ათეროსკლეროზული ცვლილებების გამო, ხოლო კანულების არასწორი განლაგება პერფუზიის არადექვატურობის მიზეზი ხდებოდა. პოლიორგანული პრეზერვაციისთვის აღწერილი მეთოდის კლინიკაში გამოყენებას აღწერენ ჯერ კიდევ (1997) წელს Goss და თანაავტორები. დონორული ორგანოების უკმარისობის დაძლევის ისინის ღვიძლის ორგანიზმში პერფუზირების დროს გაყოფის ხარჯზე ცდილობენ, რადგან *ex vivo* ეს პროცედურა ორგანოს მეტ დაზიანებას იწვევს. ავტორები აღწერენ 15 ცალკეულ ოპერაციას სადაც „in situ“ პერფუზირებული დონორებიდან განხორციელდა ღვიძლის 28 ტრანსპლანტაცია. ღვიძლების გაყოფა განხორციელეს ჰემოდინამიკურად სტაბილური დონორებისგან.

ექსპლანტაცია განხორციელდა დონორების კლინიკაში. გაყოფა ჩატარდა ცოცხალი დონორისგან ტრანსპლანტატის მიღების ანალოგიური ტექნიკით რის შედეგადაც მიღებული იყო მარცხენა ლატერალური სეგმენტი (2, 3) და მარჯვენა ტრანსსეგმენტური (1, 4-8). აღნიშნავენ, რომ ამ პროცედურამ გაახანგრძლივა დონორების დაყოვნება კლინიკაში კიდევ 1,5-2,5 საათით რის შედეგადაც მიღებულ იქნა კიდევ 30 თირკმლისა და 12 გულის ტრანსპლანტატი. გადანერგვების შემდეგ არც ერთ დონორს არ დაუფიქსირდა სანაღვლე გზების სტრიქტურა, კარის ვენის თრომბოზი, თირკმლის სისხლძარღვების თრომბოზი ან აბდომინალური პოსტოპერაციული სისხლდენა. ამიტომ ავტორები ასკვნავენ, რომ „in situ“ პრეზერვაციის პროცესში შესაძლებელია გართულებების გარეშე ღვიძლის სპლიტირება და დამატებით მუცლის ღრუს ორგანოების ექსპლანტაცია. მეთოდი იძლევა საშუალებას ღვიძლის ორი ოპტიმალური ტრანსპლანტატის (პედიატრიული და ზრდასრულის) მიღებისა უკვე შესრულებული ჰემოსტაზით. ამ წლების განმავლობაში ექსპერიმენტში მუდმივად მიმდინარეობს ოპტიმალური საპერფუზიო ნაკადების ძიება, ოპტიმალური საპერფუზიო სქემების ძიება და შესაბამისი მოწყობილობების და აქსესუარების შემუშავება და გამოცდა. ასე Zhai და თანაავტორები (2013) აღწერენ ექსპერიმენტებს, სადაც ღორის მოდელებში ორტუმბოიანი სისტემით პერფუზიას ასრულებდნენ ექსტრაკორპორული ცენტრიდანული ტუმბოთი. ვენურ სისხლს 4:1 პროპორციით აზავენდნენ საპერფუზიო ხსნარით. მეორე გორგოლაჭოვანი ტუმბო ახორციელებდა პერფუზატის რეცირკულაციას პედიატრიული ოქსიგენატორის, თბომიმომცვლელის და ლეიკოციტური ფილტრის გავლით კარის ვენაში სადაც წნევას ინარჩუნებდნენ 8-12 მმ Hg, ოქსიგენაციას - 100% და ტემპერატურას 30-32 გრადუსი. Moench და თანაავტორები (2007) აღნიშნავენ, რომ კლინიკაში „in situ“ თუ „ex situ“ პერფუზიების დროს დამოუკიდებლად თუ სისხლთან გაზავებაში გამოიყენება სხვადასხვა ხსნარი, მაგრამ მათ შორის ყველაზე ხშირად ვისკონსინის უნივერსიტეტის ხსნარი ან ჰისტიდინ-ტრიპტოფან-კეტოგლუტარატი. იმის გამო, რომ მათი გამოყენების შედეგები არაა აღწერილი ავტორები მიზნად ისახავენ მათ შედარებას ღორის მოდელებში ღვიძლის არტერიაში საპერფუზიო ხსნარზე სხვადასხვა დონის წნევის (50-200 მმ Hg) ზემოქმედების დროს. „ex situ“ პერფუზიამ უკეთესი ნაკადი და წნევა აჩვენა ღვიძლის

არტერიაში და შესაბამისად, უფრო ეფექტურად უნდა ჩაითვალოს. გამოყენებულ ხსნარებს შორის განსხვავება არ დაფიქსირდა. ავტორები ასკვნიან, რომ სასურველია ყველა მანქანური პრეზერვაცია უნდა მიმდინარეობდეს ღვიძლის არტერიის „ex situ“ პერფუზიით. პერფუზიული პრეზერვაციის პროცესში მუდმივად მიმდინარეობს კლინიკური გამოცდილების დაგროვება და შედეგად მეთოდის გამოყენების ჩვენებების გაფართოებაც ხდება. ასე Dubai და თანაავტორები (2009) თვლიან, რომ ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის ტექნიკა, სიმსივნეების რადიკალური ქირურგიული მკურნალობისას უფრო აგრესიული მიდგომების გამოყენების საშუალებას იძლევა. მაგალითად სიმსივნური წარმონაქმნის ღვიძლის ვენების ქვემო ღრუ ვენაში ჩართვის ლოკალიზაციის დროს, როდესაც ამ მეთოდის გარეშე სიმსივნე ინოპერაბელური იქნებოდა. ავტორები აღწერენ 7 ოპერაციის შედეგებს როდესაც ყველა შემთხვევაში პროთეზირებულ იქნა ღრუ ვენის ნაწილი. ღვიძლის ყველა ვენა რეკონსტრუირებულ იქნა ღვიძლის წილოვანი რეზექციის ხარჯზე. ღვიძლის დაცვა კი მიმდინარეობდა „in situ“ ჰიპოთერმული პერფუზიით, რასაც პაციენტები კარგად იტანდნენ. ამაზე მეტყველებდა ღვიძლის სინთეზური ფუნქციის სრული შენარჩუნება უმაღლესი ოპერაციის შემდეგ. შედეგად ავტორები ასკვნიან, რომ ჰეპატობილიარული სიმსივნეების რადიკალური ქირურგიული მკურნალობის დროს სისხლძარღვთა ფართე, მრავლობითი რეკონსტრუქციის საჭიროებისას „in situ“ მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზიის ტექნიკა სასარგებლო დამატებითი პროცედურაა. უჯრედოვანი ენერჯის მარაგის დაქვეითებას და პოტენციურად ტოქსიური მეტაბოლიტების, კერძოდ ქსანტინოქსიდაზის კუმულაციას. რეიმპლანტაციისა და რეპერფუზიის დროს ტრანსპლანტატის თბური და ცივი იშემიური დაზიანებები უფრო მძაფრდება ჟანგბადის აქტიური ფორმების ზეგავლენის ხარჯზე, რეპერფუზიის დროს მიწოდებული ოქსიგენირებული სისხლის პირობებში. შემდგომში უჯრედოვანი სასიკვდილო რეაქციები განაპირობებს ანთებით რეაქციებს, უჯრედთა დაღუპვას, რასაც საბოლოო ჯამში, ორგანული უკმარისობა მოსდევს (Fondevila et al., 2003; Petrosillo et al., 2003). ამიტომ პრეზერვაციის გასაუმჯობესებლად სხვადასხვა სტრატეგია იქნა აპრობირებული განსაკუთრებით მარგინალური დონორების ორგანოების დასაცავად. ამ მხრივ ცივი შენახვის მეთოდისთვის დამახასიათებელი განუყრელი

შეზღუდვები დაძლევადი აღმოჩნდა ყველაზე პერსპექტიული მანქანური მეთოდების გამოყენებით (St Peter et al., 2002; Tolboom, 2012; Vogel et al., 2010). Hessheimer და თანაავტორები (2015) აღნიშნავენ, რომ ღვიძლის ტერმინალური დაავადებების მკურნალობისთვის მისი ტრანსპლანტაციების ზრდა შესაძლებელია გულით მკვდარი დონორების გამოყენებით. მაგრამ, ამ მოძიებულ ორგანოთა სრული გამოყენება შეზღუდულია ქსოვილებში მიმდინარე თბური იშემიური დაზიანებების გამო, რომლებიც უფრო მძაფრდება რეპერფუზიის დროს. სწორედ ამიტომ იქნა გამოყენებული აბდომინალური, რეგიონული, მართვადი პერფუზია საპერფუზიო მანქანის გამოყენებით, რათა ჟანგბადით გაჯერებული ნაკადით არა მარტო შემცირებულიყო სისხლმიმოქცევის გაჩერებით გამოწვეული ქსოვილოვანი ცვლილებები, არამედ, აგრეთვე, შესაძლებელი ყოფილიყო ტრანსპლანტატების შეფასება და სიცოცხლისუნარიანობის ამაღლება. გადასანერგ ორგანოებზე მზარდმა მოთხოვნილებამ გამოიწვია ღვიძლისა და თირკმელების „მაღალი რისკის“ ტრანსპლანტატების გამოყენების გახშირება. ეს ტრანსპლანტატები უმეტესწილად მიიღება გულით მკვდარ დონორებისგან ან გაფართოებული კრიტერიუმის დონორებისგან და ამიტომ მეტად ზიანდებიან პრეზერვაციის დროს, შესაბამისად არადაძველებული გამოსავლის უფრო მაღალი რისკი გააჩნიათ (Jochmans et al., 2016). მხოლოდ პრეზერვაციის დინამიურ მეთოდებს შეუძლია უზრუნველყოს ამ ორგანოების ოპტიმიზაცია, გვთავაზობს რა სიცოცხლისუნარიანობის შეფასებისა და ორგანოთა აქტიური აღდგენის, რეანიმაციის პლატფორმას. ორგანოთა დონორებში მანქანური პერფუზია *ex situ* და რეგიონული პერფუზია დიდი პოტენციის მქონე, განვითარებადი და პერსპექტიული მეთოდებია. ავტორები გვთავაზობენ ღვიძლისა და თირკმელების დინამიური პრეზერვაციის დღევანდელი მდგომარეობის, მიმდინარე ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევების მიმოხილვას ამ მიმართლებით. Hameed და თანაავტორები (2017) თავის ტიპიურ კვლევაში მიზნად ისახავენ (ტვინით მკვდარ დონორებში) კლინიკურ მაგალითზე, ღვიძლის *in situ* კონსერვაციის პირობებში, მხოლოდ აორტიდან (ერთმაგი ნაკადით) ან აორტიდან და კარის ვენიდან (ორმაგი ნაკადით) პერფუზიის შედეგების ანალიზს. მკვლევარები ასკვნავენ, რომ არ არსებობს

მნიშვნელოვანი მტკიცებულებები, რომ მხოლოდ აორტული პერფუზიის შედეგები გავლენას ახდენს ტრანსპლანტაციის საბოლოო შედეგზე და მას უპირატესობა შეიძლება მივანიჭოთ სიმარტივის გამო. რაც შეეხება საკონსერვაციო სითხეებს კლინიკაში გამოყენებად და ადგილდამკვიდრებულ ხსნარებს შორის გამოკვეთილი ლიდერი არ ჩანს.

თავის მიმოხილვით ნაშრომში Гүляев და თანაავტორები (2018) აღნიშნავენ, რომ დონორული ორგანოების დეფიციტის პრობლემის გადაწყვეტა ნაწილობრივ შესაძლებელია მარგინალური დონორებისგან მიღებული ტრანსპლანტატების ხარჯზე. იგულისხმება გულგაჩერებული მარგინალური დონორებისგან მიღებული ორგანოები ჰეპატოზის დიდი პროცენტით ან 60 წელზე მეტი ასაკის დონორებისგან მიღებული ორგანოები. დონორული ორგანოების შეფასების თანამედროვე მეთოდები - დონორის ანამნეზი, ლაბორატორიული მონაცემები, ვიზუალიზაცია და მორფოლოგია ოპერაციამდე ტრანსპლანტირებული ღვიძლის ფუნქციის სარწმუნო პროგნოზირების საშუალებას არ იძლევა. ამ დროს ღვიძლის მანქანური პერფუზია წარმოადგენს ახალ კონცეპციას მიმართულს ამ პრობლემის გადაწყვეტისკენ. თავის რეტროსპექტიულ კვლევაში Watson და თანაავტორები (2019) ადგენენ მოაქვს თუ არა რეგიონულ ნორმოთერმულ პერფუზიას გულით მკვდარ დონორებში დადებითი შედეგები. იმის გამო, რომ კონტროლირებადი, სისხლმიმოქცევის მყარი შეჩერების შედეგად გარდაცვლილი (გულით მკვდარი) დონორებიდან მიღებული ღვიძლის ტრანსპლანტატები მეტადაა იშემიით დაზიანებული, ავტორთა ყურადღება სწორედ ამ კატეგორიის დონორებზე მახვილდება. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ორგანოს ძირითადი დაზიანება ხშირად ტრანსპლანტაციის შემდეგ ვლინდება, რაც მის დაგვიანებულ ფუნქციაში და იშემიურ ქოლანგიოპათიაში მდგომარეობს. ადგილობრივი (რეგიონული) ნორმოთერმული პერფუზია ექსტრაკორპორული ცირკულაციის სახით ადადგენს სისხლმიმოქცევას მუცლის ღრუს ორგანოებში, ორგანიზმის დადგენილი სიკვდილის შემდეგ, რამდენიმე ხნით, ორგანოთა ექსპლანტაციამდე. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ნორმოთერმულმა რეგიონულმა პერფუზიამ შეამცირა ალოტრანსპლანტატის დისფუნქცია 12%-ით, იშემიური ქოლანგიოპათია 27%-ით, პოსტანასტომოზური სტრიქტურები 20%-ით. ამის საფუძველზე ავტორები ასკვნიან, რომ გულით მკვდარ

დონორებში ორგანოთა რეაბილიტაცია ნორმოთერმული რეგიონული პერფუზიის სახით ბრწყინვალე შედეგებს იძლევა სტანდარტულ რეაბილიტაციასთან შედარებით. დისბალანსმა არსებულ ტრანსპლანტატებსა და მათზე მოთხოვნილებაზე მკვლევართა ყურადღება გადაიტანა ორგანოების (რომლებიც უწინ ტრანსპლანტაციისთვის უვარგისად ითვლებოდნენ) გადარჩენის ახლი სტრატეგიების ძიებაზე. ამ კონტექსტში მანქანური პერფუზია ტრანსპლანტოლოგიაში მიჩნეულია ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან მიღწევად უკანასკნელი 20 წლის განმავლობაში (Dutkowski et al., 2019). ავტორები თვლიან, რომ ორგანოთა დინამიური შენახვის სტრატეგიებს, გარდა ორგანოთა უკმარისობის პოტენციური შემცირებისა, შეუძლიათ უზრუნველყონ ტრანსპლანტატების ხარისხი გადანერგვამდე, ან საჭიროების შემთხვევაში, შეცვალონ მათი გარკვეული ფუნქციები. მაგალითად შეასუსტონ იმუნური პასუხები. ღვიძლთან მიმართებაში დღეს კლინიკაში პერფუზიების ორი მიმართულება განიხილება: ა) პერფუზია სისხლით ან ჟანგბადის ალტერნატიული გადამტანებით ფიზიოლოგიურ ნორმოთერმულ ან სუბნორმოთერმულ პირობებში; ბ) პერფუზია ხელოვნური, ოქსიგენირებული, ჰიპოთერმული ხსნარებით. ამ ორი მიდგომის მიზნები და მექანიზმები მკვეთრად განსხვავებულია. ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიისთვის ახსნა მდგომარეობს თბური იშემიის შემცირებაში, ანაერობული მეტაბოლიზმის შემცირების ხარჯზე, ლიმონმჟავას ციკლის პროდუქტების კუმულაციის დაქვეითებით და ატფ-ის აღდგენის გაუმჯობესებით. ამ სტრატეგიის უკიდურესი ასპექტია ორგანოთა ტრანსპლანტაცია იშემიის გარეშე, როდესაც დონორული ღვიძლს უკავშირებენ ნორმოთერმულ კონტურს ჯერ კიდევ ექსპლანტაციამდე, განგრძობადი პერფუზიით იმპლანტაციამდე. ამის საწინააღმდეგოდ ჰიპოთერმული პერფუზიის მეთოდები არბილებენ ჟანგვით სტრესს შესაძლო ელექტრონების მიტოქონდრული გადატანის დაქვეითებასთან დაკავშირებით. ამავე დროს დაგროვილი ელექტრონების მომწოდებლების, მაგალითად როგორცაა სუქცინატი, იწვევს ატფ-ის რესინთეზს. ამგვარად ჟანგბადით გაჯერებული ენდიშემიური პერფუზია გულით მკვდარ დონორებიდან მიღებულ ტრანსპლანტატებში, ნორმოთერმულ პერფუზიასთან შედარებით, უზრუნველყოფს უჯრედების ენერგეტიკული დონეების უფრო ინტენსიურ ჩატვირთვას. ამრიგად Dutkowski და

თანავტორები (2019) მანქანური პერფუზიის უახლოესი წლების პერსპექტივებს სახავენ და თვლიან, რომ პერფუზიის შემდგომი კვლევები უნდა ითვალისწინებდეს დაზიანებული ორგანოების აღდგენისა და დაცვის მექანიზმების ძიებას. პერფუზიულ ტექნოლოგიებს ორგანოს გადანერგვამდე მის უჯრედოვან მეტაბოლიზმზე ზემოქმედების, ანთებითი პროცესების მოდულირების, იმუნური პასუხების დათრგუნვის და შესაძლებელია, ანტიტუმორული მექანიზმების ამოქმედების დიდი პოტენციალი გააჩნია. გადასაწყვეტია აგრეთვე, რომ ძვირადღირებულ, მოზრდილ საპერფუზიო დანადგარებში ირჩეოდეს კლინიკურად მნიშვნელოვანი და მისაღები აპარატები. გარდა ამისა მანქანური პერფუზიის დროს შესაძლებელი გახდება ორგანოთა ფუნქციის პროგნოზირება პერფუზატის დეტალური შესწავლის შედეგად, მეტაბოლომიკის და პროტეომიკის ჩათვლით, რაც მარგინალური ტრანსპლანტატების უსაფრთხო გამოყენების შანსს მოგვცემს.

## **2.2. მოპულსირე ნაკადის უპირატესობანი სისტემური სისხლმიმოქცევის დროს**

ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატებით რეალიზებულ სისხლნაკადის ხასიათზე სპეციალისტებს შორის მუდმივად მიმდინარეობს კამათი. კამათს არ ექვემდებარება ისეთი პარამეტრი, როგორცაა სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარე, რომელიც დამოკიდებულია ამა თუ იმ ხასიათის თუ კონსტრუქციის სისხლის ტუმბოზე და განისაზღვრება კონკრეტული სამკურნალო მოთხოვნებით. ეს პარამეტრი წარმოიქმნება ხელოვნური აპარატის მუშაობის ხარჯზე და მარტივად იმართება ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატის მართვის პულტიდან, ანუ აპარატის შიდა პარამეტრს წარმოადგენს. კამათს არ ექვემდებარება აგრეთვე ნაკადის წნევითი პარამეტრი, რომელიც ისეთ შემთხვევებში, როდესაც აპარატი მიერთებულია პაციენტთან და შექმნილია ეგრეთწოდებული „ბიოტექნიკური სისტემა“, თითქმის მთლიანად დამოკიდებულია პაციენტის სისხლმიმოქცევის სისტემის, კონკრეტულად კი მის მიკროცირკულატორული წრის ნეირო-ჰუმორულ და ჰემოდინამიკურ მდგომარეობაზე (საერთო იმპედანსზე), რასაც ზოგადად სისხლმარღვოვანი წინააღმდეგობის პარამეტრი განსაზღვრავს. ეს პარამეტრიც პერფუზიოლოგის მიერ მართვადია და

ანესთეზიოლოგთან ერთად, ძირითადად მედიკამენტოზურად იმართება. რაც შეეხება სისხლნაკადის ხასიათს, სპეციალისტთა დიდი ნაწილი წლების მანძილზე სავსებით საკმარისად მიიჩნევდა ხელოვნური სისხლმიმოქცევის მარტივად მიღწევად არაპულსურ, უწყვეტ ნაკადს, მითუმეტეს, თუ მოცულობითი სიჩქარე მოთხოვნილის, ან წინასწარ გათვლილის ფარგლებში იმყოფება. ამ დებულების მომხრეები იშვებოდნენ მოსაზრებას, რომ ნატიური სისხლმიმოქცევის პირობებში მიკროცირკულატორულ წრეში, სადაც სისხლმიმოქცევის მთავარი ქმედება ხორციელდება, ნაკადის პულსური ხასიათი პერიფერიისკენ თანდათან ნიველირდება და კაპილარებში საერთოდ ქრება. ხელოვნური სისხლმიმოქცევის როგორც სამკურნალო მეთოდის შემოღებიდან უპირატესობა სწორედ ასეთი ნაკადის წარმომქმნელმა გორგოლაჭოვანმა ტუმბომ მოიპოვა სისხლის სხვა უამრავი კონსტრუქციის ტუმბოებს შორის, თავისი კონსტრუქციული და მისი მართვის სიმარტივის გამო. შემდგომში კი ცენტრიფუგულმა ტუმბომაც დაიმკვიდრა კლინიკაში ადგილი. ეს ტუმბოები დღეს კლინიკაში, ცალკეული მოწყობილობის თუ საპერფუზიო სისტემის შემადგენლობა იქნა შემჩნეული დაფიქსირებული და ლიტერატურაში აღწერილი. ასე Allen და თანაავტორები კლინიკური გამოყენების იმპლანტირებადი მოწყობილობების (სრული ხელოვნური გულის და მარცხენაპარკუჭოვანი შემოვლის ტუმბოების) შეფასებისას აღნიშნავდნენ ცენტრიფუგულ ტუმბოებში მაღალი მარგი ქმედების კოეფიციენტის მქონე ძრავის, სპეციალური შემამჭიდროველების, საიმედო მექანიკური და ელექტრომაგნიტური საკისრების აუცილებლობას, რაც კონსტრუქციულად ართულებდა და საკმაოდ აძვირებდა ასეთ აპარატებს. მრავალწლიანი კვლევა დასჭირდა ამ ტუმბოების მთავარი ნაკლოვანების - თრომბოზოქმნის და ჰემოლიზის შემცირებას [Allen et al. 1997]. მუდმივი, არაპულსური სისხლნაკადის მომხრეები მიუთითებდნენ ასეთი ნაკადის ტექნიკურად ადვილად მიღწევადობაზე და ნაკადის წარმომქმნელი ტუმბოების აგებულების და გამოყენების ტექნიკურ სიმარტივეზე, შესაბამისად სიაფეზე, მიკროცირკულაციის და ქსოვილოვანი უზრუნველყოფის თვალსაზრისით კი საკმარისობაზე და ა.შ. თუმცა აქვე აღინიშნებოდა, რომ ნაკადის ხასიათი უნდა შეირჩეოდეს კონკრეტული ჩვენების შესაბამისად. მაგალითად (Potapov et al., 2000)

თვლის, რომ მუდმივი ნაკადის მქონე ტუმბოების გამოყენება დასაშვებია პარკუჭების უკმარისობით გამოწვეული გულის მწვავე უკმარისობის მკურნალობის დროს. კლინიკურ დაკვირვებებს წლების მანძილზე თან სდევდა ექსპერიმენტული ცდები, განსაკუთრებით ახალი კონსტრუქციის ტუმბოების გამოცდის მიზნით. ექსპერიმენტული ცხოველის ორგანოების მორფოლოგიური კვლევა მუდმივი ნაკადის და მოპულსირე ნაკადის აპარატების მიერ განხორციელებული პარალელური ხელოვნური სისხლმიმოქცევის შემდეგ შეისწავლეს (Herreros et al., 2004). 3 საათიანი პერფუზიის შემდეგ იკვლევდნენ ევთანაზირებული ცხოველების (ლანდრასის ჯიშის გოჭები) შინაგან ორგანოებს. ცენტრიფუგული ტუმბოთი და მუდმივი ნაკადით პერფუზირებული ცხოველების ღვიძლში აღმოჩნდა ცენტრილობულური ნეკროზი, სინუსოიდების თანმხლები დილატაცია და შეგუბებით, მოკარდის მრავლობითი იშემიური კერებით და ფილტვებში ინტერსტიციური შეშუპებით. მოპულსირე ნაკადის შემდეგ, რომელსაც საცდელი ახალი სისხლის ტუმბო გენერირებდა, აღმოჩენილ იქნა ღვიძლის დიფუზური, ცენტრილობულური, ინტერსტიციული შეშუპება, პარკუჭების კედელში კი შეგუბება და დაბალი ინტენსივობის კაპილარული დილატაცია, ფილტვებში კი სტრომის უმნიშვნელო შეშუპება. ორივე ხასიათს ნაკადის პირობებში თირკმელებში ნაპოვნი იყო მილაკოვანი უჯრედების დეგენერაციული ცვლილებები და მილაკების უმნიშვნელო დილატაცია. ეს მონაცემები პერიფერიული სისხლმიმოქცევის მაგალითზე კიდევ ერთხელ მოწმობს მოპულსირე ნაკადის უპირატესობაზე მუდმივ ნაკადთან შედარებით. Undar et al. (2006) თავის გაფართოებულ ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებზე დაყრდნობით ასკვნის: იმ დროს როდესაც ათეულობით მკვლევარი თვლის, რომ გულის მწვავე თუ ქრონიკული უკმარისობის მკურნალობის გამო მოპულსირე ნაკადით განხორციელებული ხელოვნური პერფუზია უფრო ხელსაყრელია ორგანიზმისთვის ვიდრე პერფუზია მუდმივი ნაკადით, ასეულობით მომხრე ჰყავს მოსაზრებას, რომ საპერფუზიო ნაკადის სახეობას ორგანოსა თუ სრულიად ორგანიზმისთვის არსებითი მნიშვნელობა არა აქვს. ამ საკითხის გამო წლების მანძილზე მიმდინარე კამათს ავტორი ორი გარემოებით ხსნის: ამ საკითხისადმი მიძღვნილი თითქმის ყველა კვლევა არაკორექტული, არასრული და არასრულყოფილია, რადგან კვლევათა უმეტესობაში შესადარებლად განსხვავებული

სისხლის ტუმბო ფიგურირებს; გარდა ამისა, არასწორადაა შერჩეული ნაკადების ჰემოდინამიკური პარამეტრები ტუმბოების სრულყოფილი და სარწმუნო შედარებისთვის. Elbers და თანაავტორები (2011) კლინიკურ კვლევაში მიკროცირკულაციის მაგალითზე აფასებდნენ მუდმივ და მოპულსირე ნაკადებით ხელოვნურ სისხლმიმოქცევას რუტინული კარდიოქირურგიული ოპერაციების დროს. ისინი აღნიშნავენ, რომ მიუხედავად მოპულსირე ნაკადით მიღწეული იმპულსური წნევის და ენერგომოცულობის აშკარად მაღალი მაჩვენებლებისა მიკროცირკულაციაში ეს უპირატესობები არ ვლინდება. ანალოგიურად, Hornick და თანაავტორები (1997) თვლიან, რომ მოპულსირე ნაკადი, რომელსაც უპირატესი ენერგომოცულობა გააჩნია, მაინც ძირითადად კრიტიკულ კარდიოქირურგიულ პაციენტებში უნდა გამოიყენებოდეს. დაახლოებით ანალოგიური დასკვნამდე მიდიან Loor და თანაავტორები (2012) მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში მარცხენაპარკუჭოვანი დამხმარე სისხლმიმოქცევის შედეგების კვლევისას. Soucy და თანაავტორები (2015) თვლიან, რომ მუდმივი ნაკადის მქონე ცენტრიფუგული (როტაციული) ტუმბოები ამცირებენ სისხლძარღვთა პულსაციას, პარკუჭთა საბოლოოსისტოლურ და დიასტოლურ მოცულობაზე უარყოფით ზეგავლენას ახდენენ, რამაც შესაძლოა, ხელი შეუწყოს აორტულ უკმარისობას ან მეზენტერიული სისხლდენებს. ამავდროს, ტუმბოს სიჩქარის მოდულაცია ზრდის სისხლძარღვთა პულსაციას ისევე, როგორც სრულიად გულის ფუნქციას და საერთო ჯამში ყველა ორგანოს პერფუზიას. ავტორები აქვე აღნიშნავენ, რომ მარცხენაპარკუჭოვანი ხანგრძლივი შემოვლის დროს მოდულაცია ამცირებს დამხმარე სისხლმიმოქცევის არასასურველ ჰემოდინამიკურ, ცირკულატორულ გამოვლინებებს. Wright (1994) თავის ნაშრომში აღნიშნავს, რომ ერთ დროს გორგოლაჭოვანი ტუმბოების მოდიფიცირების შემდეგ მცდარად იქნა მიჩნეული, რომ მათ შეუძლიათ მოპულსირე ნაკადის წარმოქმნა და რომ ხელოვნური სისხლნაკადის სწორი შეფასებისთვის უნდა გამოიყენებოდეს ისეთი პარამეტრები, როგორცაა ქმედება - ტუმბოს მხრიდან - ჰემოდინამიკური სიმძლავრის სახით და უკუქმედება - ორგანიზმის მხრიდან - იმპედანსი. Gu (2009) აღნიშნავს, რომ მოპულსირე პერფუზია ნაჩვენები უნდა იყოს იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც დაავადების შინაარსიდან გამომდინარე ხანგრძლივი

ხელოვნური სისხლმიმოქცევა ესაჭიროება, ან მათ, რომლებსაც მაღალი პულსური წნევა გააჩნია, ან პაციენტებს ორგანოთა მხრიდან მაღალი პოსტოპერაციული რისკით. ამრიგად, გასული საუკუნის მეორე ნახევრის განმავლობაში დაგროვდა აღნიშნული აპარატების ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოყენების გამოცდილება, ყოველმხრივად შეფასდა მათ მიერ ასე ათასობით წარმოებული ხელოვნური პერფუზიების დადებითი და უარყოფითი შედეგები, თანდათან გამოიკვეთა ამ ტუმბოებით რეალიზებული პერფუზიების ის ნაკლოვანი მხარეები, რომელთა არსებობა თვით ამ ტუმბოების კონსტრუქციულ თავისებურებებზეა დამოკიდებული. წლების მანძილზე, შესაძლებლობის ფარგლებში, ტექნიკური გაუმჯობესების ხარჯზე განხორციელდა ამ უარყოფითი გამოვლინებების შემცირება. მაგრამ, ვერ მოხერხდა მათი სრული აღმოფხვრა. დღესაც არაპულსური ნაკადის წარმომქმნელი სისხლის ტუმბოების ნაკლოვანი მხარეებად მიიჩნევა: არაფიზიოლოგიური, არამოპულსირე, მუდმივი ხელოვნური სისხლნაკადი, რაც აორტასა და მაგისტრალურ სისხლძარღვებში მათი ბარორეცეპტორების ფუნქციონირების მრავლობით დარღვევებს იწვევს. ექსპერიმენტულად დადასტურებულია ამის მიზეზით წარმოქმნილი ორგანული და ქსოვილოვანი არტერიების სპაზმი და სისტემური სისხლმიმოქცევის ცენტრალიზაცია. 2 საათზე მეტი ხანგრძლივობის ან/და დიდი მოცულობის სისხლნაკადით პერფუზიის დროს აღწერილია პათოლოგიური ცთომილებების მთელი კასკადი: სისხლმიმოქცევის ცენტრალიზაცია, ქსოვილოვანი და შესაბამისად უჯრედული ჰიპოპერფუზია, ჰიპოქსია. ქსოვილებიდან სისხლის გამოტანის შეფერხების შედეგად დაგროვილი საუტილიზაციო პროდუქტები, შედეგად ქსოვილოვანი აციდოზის განვითარება და სხვ. ამრიგად არაფიზიოლოგიური, მუდმივი ხასიათის სისხლნაკადი ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში უცილობლად იწვევს მჟავა-ტუტოვან დისბალანსს, ჰომეოსტაზის მკვეთრ დარღვევებს, „ქსოვილოვან შიმშილს“. დღეს ასეთი აპარატებით პერფუზიები უსაფრთხოდ ითვლება მხოლოდ დაბალ მოცულობიან (3000 მლ/წთ-მდე) და ხანმოკლე (2-3 საათამდე) პერფუზიების დროს. როგორც გორგოლაჭოვანი ტუმბო, რომელშიც გორგოლაჭი ელასტიურ მილს განგრძობითად ჭყლეტს, ისე ცენტრიფუგული ტუმბო, რომლის ღერძის ფარგლები სისხლნაკადში, სისხლთან უმალო კონტაქტში ტრიალებს,

ხანგრძლივი პერფუზიის დროს იწვევს სისხლის ფორმიანი ელემენტების ტრავმას და თრომბოზებს. სპეციალისტები აღნიშნავენ, რომე ეს ნაკლოვანებები ტუმბოების კონსტრუქციულ თავისებურებებთანაა დაკავშირებული. ბოლო წლებში მვირადღირებული ტექნოლოგიური გაუმჯობესებების შედეგად ეს გართულებები საგრძნობლადაა შემცირებული, მაგრამ კვლავ თავს იჩენენ ხანგრძლივი პერფუზიების დროს. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, უწყვეტი ნაკადით ხელოვნური სისხლმიმოქცევა ჰომეოსტაზის მუდმივ კონტროლს მოითხოვს და მუდმივად უნდა მიმდინარეობდეს ცთომილი პარამეტრების დროული ინტენსიური მედიკამენტოზური კორექცია. წლების მანძილზე დაგროვილი გამოცდილების შედეგად ლიტერატურაში გამოჩნდა ხელოვნური სისხლმიმოქცევის ფიზიოლოგიური პარამეტრების ფარგლებში ჩატარების მომხრე ავტორები. ისინი ხელოვნური სისხლმიმოქცევის მოპულსირე ნაკადს მნიშვნელოვნად მიიჩნევენ, რადგან ამ დროს შენარჩუნებულია მაგისტრალური სისხლძარღვების ბარორეცეპტორების ფუნქციონირება და პერიფერიული სისხლძარღვოვანი ტონუსი. შესაბამისად, მოპულსირე სისხლნაკადის დროს შენარჩუნებულია ორგანული და ქსოვილოვანი პერფუზია ოპტიმალური მაჩვენებლების ფარგლებში. ჯერ კიდევ 1965 წელს Dalton et al. (1965) თანაავტორებთან ერთად მუდმივი ნაკადის მქონე გორგოლაჭოვანი და მოპულსირე ნაკადის მქონე ტუმბოების შედარებისას ექსპერიმენტებში ძაღლებზე ჩატარებული სისტემური სისხლმიმოქცევის შემდეგ, სხვადასხვა ორგანოების მორფოლოგიური კვლევისას, აღნიშნავდა მოპულსირე ნაკადის აშკარა უპირატესობებს უწყვეტ ნაკადთან შედარებით, რომლის დროსაც ამ ორგანოებში მნიშვნელოვანი პათო-მორფოლოგიური ცვლილებები შეიმჩნეოდა. თუმცა მარცხენაპარკუჭოვანი შემოვლების შემთხვევებში განსხვავებები უმნიშვნელო იყო. Pirbodaghi და თანაავტორები (2012) თვლიან, რომ გულის მწვავე უკმარისობის და განსაკუთრებით კი მარცხენაპარკუჭოვანი უკმარისობის მკურნალობის დროს ეფექტურია არა მარტო პულსური ნაკადი, (რომელსაც ავტორები ცენტრიფუგული ტუმბოს მეშვეობით აღწევდნენ), არამედ მართვადი და კონტროლირებადი კარდიოსინქრონიზაცია, რაც მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის განტვირთვას უზრუნველყოფს. ასეთი მოპულსირე პერფუზია უფრო მიახლოებულია

ფიზიოლოგიურთან და არა მარტო გულის, არამედ სხვა ორგანოების ოპტიმალურ სისხლმიმოქცევას უზრუნველყოფს. ხელოვნური მოპულსირე ნაკადი განსაკუთრებით ეფექტურია სასიცოცხლო ორგანოების მწვავე უკმარისობის ან ფუნქციის შეწყვეტის გამო მიმდინარე რეანიმაციული ღონისძიებების დროს. გულგაჩერებულ პაციენტებში კარდიორეანიმაციის პროცესში გასათვალისწინებელია, რომ ხელოვნური პერფუზია აღადგენს არა მარტო სისტემურ სისხლმიმოქცევას, არამედ ნაყოფიერად ალაგზნებს მაგისტრალური არტერიების ბარორეცეპტორებს და ხელს უწყობს ოპტიმალური სისტემური ცირკულაციის გამოცოცხლებას. პორტატული ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატების გამოყენებით ამგვარი ექსტრაკორპორული რეანიმაციის მეთოდი დღეს გამოიყენება ამერიკის, იაპონიის და ევროპის რიგი განვითარებული ქვეყნების კარდიორეანიმაციის სამსახურში. ამ მეთოდის დანერგვამ გამოიწვია ზოგადად რეანიმაციის შედეგების სტატისტიკური მაჩვენებლების მკვეთრი გაუმჯობესება მსოფლიო მასშტაბით 5-10 %-დან 40-45 % -მდე. მიუხედავად იმისა, რომ ნახევარ საუკუნეზე მეტია, რაც ექსპერიმენტატორები განუწყვეტლივ მუშაობენ სისხლის ახალი ტუმბოების შესაქმნელად და დღეს კლინიკაში სხვადასხვა პათოლოგიის სამკურნალოდ და ტრანსპლანტაციის მიზნით მრავალი სხვადასხვა კონსტრუქციის ტუმბო გამოიყენება, მაინც არ არსებობს უნაკლო, უნივერსალური ტუმბო, რომელიც ფიზიოლოგიურ სისხლნაკადთან და მის პარამეტრებთან მაქსიმალურად მიახლოებულ ნაკადს უზრუნველყოფს. გარდა ამისა, თვით ჯანმრთელი გულის მუშაობის პარამეტრების შენარჩუნებით ორგანიზმის და სისხლძრღვევის, მიკროცირკულატორული წრის სტრუქტურების უკუპასუხების გათვალისწინებით, სისხლის ფორმიანი ელემენტების დაზიანების გარეშე, სისხლის საჭირო რაოდენობას (წუთში 8-10 ლიტრამდე) გადატუმბავს. სწორედ ამიტომ კვლევები ამ მიმართულებით კვლავაც გრძელდება.

ერთ-ერთი ასეთი ტუმბო შექმნილია მორფოლოგიის ინსტიტუტში მომუშავე მეცნიერთა ჯგუფის მიერ შ. რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საგრანტო პროექტის „ხელოვნური სისხლმიმოქცევის პორტატული აპარატის ექსპერიმენტული შემუშავება საველე პირობებში გამოყენებისთვის“ ფარგლებში, რომელიც აპრობირებულია სასტენდო ექსპერიმენტებში და მწვავე თუ ქრონიკულ ცდებში

ექსპერიმენტულ ცხოველებზე (Khodeli et al., 2014). სისხლის ამ ტუმბოს ბაზაზე შექმნილია საპერფუზიო სისტემა ოქსიგენატორის გამოყენებით, რომელიც 2016-19 წლების შ. რუსთაველის სამეცნიერო ფონდის ახალ საგრანტო პროექტში „საპერფუზიო სისტემით ორგანოთა “in situ” კონსერვაციის ახალი მეთოდი (ექსპერიმენტული კვლევა)“ გამოყენებულ იქნა მუცლის ღრუს ორგანოების კონსერვაციის მიზნით (Khodeli et al., 2017). აღნიშნული საპერფუზიო სისტემით შესაძლებელია როგორც საპერფუზიო ხსნარებით, ისე ნატიური ოქსიგენირებული სისხლით განსხვავებული ტემპერატურის დიდ მოცულობიანი, მოპულსირე ხასიათის, ხანგრძლივი სისტემური სისხლმიმოქცევის განხორციელება. სწორედ ამ სისტემის გამოყენებით ჩატარდა ექსპერიმენტები ცხოველებზე მუცლის ღრუს ორგანოთა მანქანით პრეზერვაციის მიზნით.

### **2.3. ორგანოთა მანქანური მოპულსირე ნაკადით პრეზერვაციის წინაპირობები და უპირატესობები**

ტრანსპლანტოლოგიის განვითარება, როგორც მედიცინის უმნიშვნელოვანესი მიმართულების პროგრესი, თანამედროვე ისტორიულ ეტაპზე, დიდწილადაა დამოკიდებული გადასანერგ ორგანოთა მოძიებისა და ხანგრძლივ პერიოდში მათი დაზიანებისგან დაცვის, ანუ პრეზერვაციის საკითხების განვითარებაზე. ლიტერატურის ექსკურსი მიუთითებს მკვლევართა ლტოლვაზე გადასანერგ ორგანოთა შენახვის ისეთი მეთოდის მოძიებაზე, რომლის დროსაც ორგანო ბუნებრივ პირობებთან მიახლოებულ, ფიზიოლოგიურად აქტიურ პირობებში იმყოფება. ამიტომ დღეს სულ უფრო ფართედ იყენებენ ორგანოთა პრეზერვაციის მანქანურ, შესაბამისად მართვადი პერფუზიის მეთოდებს, რომლებიც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს და ახანგრძლივებს პრეზერვაციის დროს. ტვინით მკვდარი დონორების პულის შესაძლებლობების ამოწურვის შემდეგ, დიდი ყურადღება მიექცა გულით მკვდარი დონორების გარკვეულ ჯგუფს, სადაც არაკონტროლირებად პაციენტთა შორის შესაძლებელი გახდა პოტენციური დონორების მოძიება. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით გულგაჩერებულ პაციენტთა რეანიმაციის და მათ შორის ექსტრაკორპორული, მანქანური გულ-ფილტვის

ხელოვნური შემოვლის მეთოდით ჩატარებული რეანიმაციების შედეგები, ბოლო წლების მანძილზე, მნიშვნელოვან პროგრესზე მეტყველებს (ექსტრაკორპორული რეანიმაცია ჰოსპიტალის პირობებში - დადებითი შედეგების 40-45%, ექსტრაკორპორული რეანიმაცია ჰოსპიტალის გარეთ - დადებითი შედეგების 20-35%). ამიტომ ეს შედეგებით ძვირადღირებული რეანიმაციის მეთოდი დღეს მხოლოდ მძლავრი ეკონომიკის მქონე ქვეყნების ჯანდაცვის სამსახურებში ინერგება. ამავდროს სახეზეა გულგაჩერებული პაციენტების 55-60 %, სადაც მიუხედავად ჩატარებული რიგი, თანმიმდევრული სარეანიმაციო ღონისძიებებისა ექსტრაკორპორული რეანიმაციის ჩათვლით, გულის ფუნქციის აღდგენა ვერ მოხერხდა. ამ შემთხვევაში პაციენტი იღუპება ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატის გამორთვისთანავე. მასტრიხტის კლასიფიკაციით ასეთი პაციენტები II არაკონტროლირებად, ეგრეთწოდებულ „გულით მკვდარი დონორების“ (CDD) ჯგუფს მიეკუთვნებიან და სწორედ ამ ჯგუფზე ამახვილებენ ყურადღებას და „ამყარებენ იმედებს“ ტრანსპლანტოლოგები სასურველი ტრანსპლანტატის ძიების პროცესში (Gok et al., 2005). ეს გარემოება გამოწვეულია იმით, რომ ტრანსპლანტოლოგიის საბოლოოდ გადაუჭრელ პრობლემად დღესაც რჩება წლიდან წლამდე მზარდი ჩამორჩენა ტრანსპლანტაციის მსურველთა (მოლოდინის რიგში მყოფი პაციენტების) და მოძიებულ ტრანსპლანტატთა რაოდენობას შორის, იმდენად, რომ უამრავი პაციენტი მოლოდინის პერიოდშივე მძიმდება და იღუპება. არსებული კონცეპციის თანახმად პაციენტები, რომლებსაც გულის გაჩერების გამო ჩაუტარდა რეანიმაცია ექსტრაკორპორული ხელოვნური აპარატის გამოყენებით, მაგრამ გულის მუშაობის აღდგენა ვერ დაფიქსირდა, მიიჩნევიან პოტენციურ დონორებად. ექიმ ტრანსპლანტოლოგების, იურისტების და ნათესავების კონსილიუმით თანხმობის მიღწევის შემდეგ ნებადართული ხდება გარკვეული ეთიკის ფარგლებში რეგლამენტირებული ღონისძიებების ჩატარება, პროცესში ტრანსპლანტოლოგების ჩართვა, ორგანოთა „in situ“ სხვადასხვა მეთოდით პრეზერვირება, ან ორგანოთა ექსპლანტაცია, ცივ ხსნარში მოთავსება და მათი გადანერგვამდე პრეზერვირების დაწყება. როგორც ცნობილია მუცლის ღრუს ორგანოთა „in situ“ პრეზერვირების დროს გამოიყენება სხვადასხვა კონსტრუქციის სპეციალური კანულები, რომლებიც განკუთვნილია რეგიონული პერფუზიის წარსამართავად. ასე

გულმკერდის და მუცლის ღრუს ორგანოთა პერფუზიისთვის განსხვავებული საპერფუზიო აპარატები, კანულები, საპერფუზიო სქემები და კონტურების შემადგენელი აქსესუარები გამოიყენება (Clark et al., 1976; Van Raemdonck et al., 2015) სპეციალური მრავალსანათურიანი კანულები სელდინგერის მეთოდით შეყავთ ბარდაყის სისხლძარღვებიდან (ბარდაყის არტერიიდან და ვენიდან) და ათავსებენ აორტასა და ქვემო ღრუ ვენაში. აორტა და ქვემო ღრუ ვენა დიაფრაგმის დონეზე იხშობა ან იკვანძება, ქვემო კიდურებისკენ მიმავალი მაგისტრალური სისხლძარღვები კანულირების ადგილის დისტალურად იკვანძება ისე, რომ საპერფუზიო ხსნარი ცირკულირებს მხოლოდ მუცლის ღრუს ორგანოებში. კანულები კონექტორებით უკავშირდება საპერფუზიო მანქანის შემსვლელ და გამომსვლელ ხაზებს და ხორციელდება მუცლის ღრუს “in situ” იზოლირებული პოლიორგანული პერფუზია. როგორც ვიცით, პრეზერვირებული, გადასანერგი ორგანოები მათი ფუნქციური ნიშნით, პირობითად ჰომოვიტალური (გული, თირკმელები, ღვიძლი, პანკრეასი) და ჰომოსტატიკური (ძვალი, რქოვანა) ქსოვილებისგან შედგებიან. ჰომოვიტალურ ქსოვილებს ფუნქციურად აქტიური უჯრედები შეადგენენ, რომლებიც ინარჩუნებენ სეკრეტორულ აქტივობას და რეპროდუქციის უნარს. ამიტომ ისინი სისხლის მეშვეობით, მუდმივად გარემოსთან პროდუქტების აქტიურ მიმოცვლაში იმყოფებიან. შესაბამისად, ასეთი ქსოვილების და უჯრედების ენერგომომარაგება პრეზერვირების დროს ხელოვნურ, მაგრამ ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებულ პირობებში უნდა მიმდინარეობდეს, სადაც გათვალისწინებული უნდა იყოს რაოდენობრივი, ხარისხობრივი და ხასიათობრივი კომპონენტები. მართალია, უჯრედებს ცხოველქმედებისთვის აუცილებელი ნივთიერებების გარკვეული მარაგი გააჩნიათ, მაგრამ არ გააჩნიათ მათ გადასამუშავებლად აუცილებელი ჟანგბადის მარაგი. ამიტომ, უჯრედის ცხოველქმედების დარღვევაში უპირატესი როლი ანოქსიას ეკუთვნის. ამიტომ, ანოქსიის პირობებში უჯრედის მიერ ენერჯის მოპოვება გლუკოზის ანაერობული გადამუშავების გზით მიმდინარეობს, რაც თავის მხრივ მყავე პროდუქტების დაგროვების და აციდოზის მიზეზი ხდება. ეს უკანასკნელი აზიანებს უჯრედულ მემბრანებს და უჯრედშიდა სტრუქტურებს. ხდება აუტოლიზის ტრიგერი ფერმენტების გამოთავისუფლება, რაც

საბოლოოდ ამ ქსოვილის და მთლიანად ორგანოს დაღუპვას განაპირობებს. ამ მიდგომის გათვალისწინებით ბოლო პერიოდში სულ მეტი ავტორი იყენებს ჟანგბადს სხვადასხვა საპრეზერვაციო ხსნარებში მინარევების სახით, როგორც ორგანოს ცივ ხსნარში პრეზერვაციის დროს, ისე სხვადასხვა სახის პერფუზიატ-კოკტილებში (Ambiru et al., 2004; Johansen et al., 2006; Kaizu et al., 2008; McAnulty et al., 2002). ამ საკითხში მთავარია ხსნარში ჩართული იყოს ჟანგბადის მაფიქსირებელი და გადამტანი კომპონენტი. მაგალითად ისეთი, როგორცაა პერფტორნახშირბადი (Matsumoto & Kuroda, 2002; Minor et al., 2011). დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ხსნარის ტემპერატურას, რომელიც დიდწილად განაპირობებს უჯრედული გლიკოლიზის სახეობას. ბოლო პერიოდში მატულობს ნორმოთერმული პერფუზიის მომხრე ავტორები, რომლებიც თვლიან, რომ ასეთი პერფუზია მეტ ენერგეტიკულ შესაძლებლობებს ავლენს (Brockmann et al., 2009; Luer et al., 2010). ექსპერიმენტული კვლევის და პირველი კლინიკური აპრობაციის პირობებშია ოპტიმალური საპერფუზიო პარამეტრების - ნაკადის მოცულობის, წნევის და ხასიათის (მუდმივი თუ პულსური) ძიების საკითხი. van der Plaats და თანაავტორები (2004) ანალოგიურად თვლიან, რომ ღვიძლის მანქანური პერფუზია უფრო ფიზიოლოგიურია მითუმეტეს თუ ტარდება ორი განსხვავებული არტერიული და პორტული ნაკადებითა და მახასიათებლებით. აქვე აღნიშნავენ, რომ პერფუზიის დროს სასურველია ნაკადების წნევა უნდა იმართებოდეს და შეირჩეოდეს იმ ფარგლებში, რომ არ დაზიანდეს ტრავმირებული ენდოთელიური უჯრედები. გარდა ამისა გარკვეული მოცულობით მისაწოდებელია ჟანგბადი. საბოლოოდ, ღვიძლის მანქანური პერფუზიის პროცესში ამ პარამეტრების დამატებით სტანდარტულ მოთხოვნებთან ერთად შესაძლებელია კლინიკურად დადებითი პრეზერვაციის შედეგების მიღწევა. დღეს თამამად შეიძლება ითქვას, რომ მუცლის ღრუს ორგანოთა პრეზერვირება ჯერ კიდევ შორსაა იდეალურისგან. ამიტომ, ყველა მცდელობა კონცეპტუალურად ახალი, თანამედროვე ტექნოლოგიებზე დაფუძნებული, დინამიური, საპრეზერვაციო მეთოდის შემოთავაზებისა, რომელიც ექსპერიმენტულად სარწმუნო დადებით შედეგებს შემოგვთავაზებს, პირველ რიგში ტრანსპლანტოლოგიის განვითარების კიდევ ერთი დაძლეული საფეხური იქნება, მეორეს მხრივ ორგანოთა ბანკის შევსებას შეუწყობს ხელს.

## თავი III. მასალა და მეთოდები

### 3.1. ექსპერიმენტული ცხოველების შერჩევა, მასალის განაწილება და წინასაოპერაციო პროცედურები

ექსპერიმენტებში ვიყენებდით ქართული ჯიშის ორივე სქესის ცხვრებს, წონით 18-20 კგ., რომლებიც ცდებში შეგვყავდა მათი გამოყენების საერთაშორისო მოთხოვნების და გაიდლაინების გათვალისწინებით [Standards Relating to the Care and Management. Etc. of Experimental Animals (Notification #6), March 27, 1980; National Institutes of Health, Office of Laboratory Animal Welfare, RKL 1 Suite 360, MSC 7982, 6705 Rockledge Drive, Bethesda, MD 20892-7982, revised 1986, reprinted 2002]. ცხვრებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების ნაწილი დაფინანსდა შ. რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საგრანტო პროექტით, რომელშიც ავტორი მონაწილეობდა, ახალგაზრდა მეცნიერის პოზიციაში, გამოყენებულ იქნა, როგორც სადისერტაციო ექსპერიმენტული მასალა. მწვავე ცდები ჩატარდა არასტერილურ პირობებში, როდესაც ექსპერიმენტის დასრულების დროს ანესთეზია გადაგვყავდა ცხოველის ეფთანაზიაში. ექსპერიმენტის წინ, 1 დღით ადრე, ვადგენდით ცხოველის ანიმომეტრულ მონაცემებს (წონა, სიმაღლე ქეჩოში, სხეულის სიგრძე, სხეულის ფართობი). კეთდებოდა სისხლის საერთო, კოაგულოლოგიური და ბიოქიმიური ანალიზები. ექსპერიმენტებში კონკრეტულად აღნიშნული ცხოველის გამოყენება რამდენიმე გარემოებამ განაპირობა:

- აღნიშნული ცხოველის ექსპერიმენტში გამოყენება, სათანადო ბიოეთიკური მოთხოვნების დაცვით, კანონმდებლობას არ ეწინააღმდეგება;
- ცხოველის ანატომია და ფიზიოლოგია ვრცლადაა შესწავლილი ვეტერინარიაში;
- ანიმომეტრიული მონაცემები (სხეულის ზომა, წონა, სხეულის ფართობი) შესაძლებელს ხდის ხელმისაწვდომი ზომისა და გაბარიტების ოქსიგენატორების,

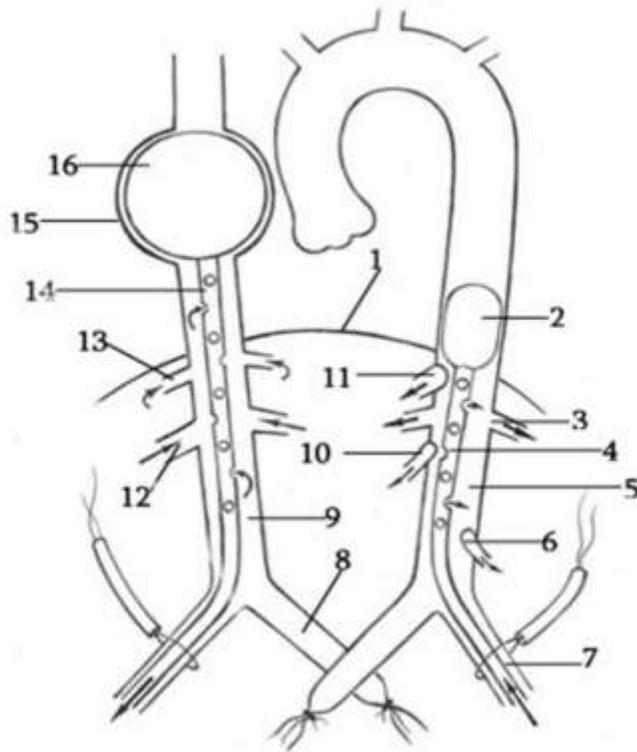
კანულებისა და სხვა საპერფუზიო აქსესუარების გამოყენებას და თანხვედბა ექსპერიმენტებში გამოსაყენებელი აპარატურის და ხელსაწყოების ზომებსა და შინაარსს;

- ცხოველი წყნარი ხასიათის გამო ადვილად მოსავლელია.

ლაბორატორიაში ამ ცხოველის ექსპერიმენტებში გამოყენების მრავალწლიანი გამოცდილება არსებობს ზოგადად და იმ ლაბორატორიასაც გააჩნია, სადაც ნაშრომი შესრულდა. ცხოველების შეძენა და მორფოლოგიის ინსტიტუტის ვივარიუმში კარანტინში დაყოვნება ჯგუფურად ხდებოდა (4-5 ცხოველი). კარანტინში ხდებოდა სისხლში საერთო, ბიოქიმიური და კოაგულაციური სისტემის მაჩვენებლების ნაწილის გამოკვლევა. ვაწარმოებდით ცხოველის დეზინსექციას, დეჰელმინტიზაციას სტანდარტული წესებით. ექსპერიმენტებში ცხოველების განაწილება ჯგუფებად მოყვანილია ცხრილში 1. ოპერაციამდე 12 საათით ადრე ცხოველს ეზღუდებოდა კვება, წყალთან თავისუფალი დაშვებით. 2 საცდელი ექსპერიმენტის დროს ნარკოტიზირებულ ცხოველზე განხორციელდა თორაკო-ლაპაროტომია. გაიზომა საძილე, ბარძაყის, ელენთის, ღვიძლის საერთო და საკუთარი არტერიის, ფაშვის ღეროს, მუცლის აორტის (თირკმელების და ბიფურკაციის დონეზე), ბარძაყის, კისრის ზედაპირული და ღრმა ვენის, კაუდალური ღრუ და კარის ვენის დონეზე (ცხრილი 2). ამ ჯგუფში სისხლძარღვთა კანულირების შემდეგ ჩატარდა 3 საათიანი მანქანური პერფუზია (პერფუზატის ტემპერატურა 34°C) მუდმივი ნაკადით საპერფუზიო აპარატში გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული ტუმბოს გამოყენებით. ორივე ცხოველის ღვიძლის მორფოლოგიის შესასწავლად აღებულ იქნა ბიოფსიური მასალა მე-3 და მე-5 საათის ბოლოს. სისხლძარღვების კანულირებისთვის შეირჩა შესაბამისი ზომის კანულები. ყველა სასურველი ზომის ობტურატორიანი კანულები ვერ მოიძებნა. ამიტომ ისინი დამზადდა თანაზომიერი სისხლძარღვოვანი კანულებიდან მათ კედელზე წვრილი კათეტერით დამატებითი საჭაერო არხის და ბოლოში პოლიურეთანის გასაბერი ბალონის მონტაჟით. კანულების ნაირსახეობა და მათი განლაგების სქემა ნაჩვენებია სურათზე 1.

პირველ ძირითად ჯგუფში - „in situ“ რეგიონული პერფუზია გაერთიანდა 2 ქვეჯგუფი. თბური იშემიის ხანგრძლივობა ანალოგიური იყო ყველა ქვეჯგუფში და შეადგენდა 60 წუთს. სულ ამ ჯგუფში ჩატარდა 10 ექსპერიმენტი ცხვარზე მათგან:

- ქვეჯგუფში ა (4) - გულგაჩერებულ ცხოველში განხორციელდა „in situ“ რეგიონული მანქანური სუბნორმოთერმული პერფუზია მუდმივი ნაკადით (2 ცდაში გორგოლაჭოვანი და 2-ში ცენტრიფუგული ტუმბოს გამოყენებით);
- ქვეჯგუფში ბ (6) - გულგაჩერებულ ცხოველში განხორციელდა „in situ“ რეგიონული მანქანური სუბნორმოთერმული პერფუზია მოპულსირე ნაკადით;  
მეორე ძირითად ჯგუფში, გულგაჩერებულ ცხვარში (40 წუთიანი ხანგრძლივობის თბური იშემიის პირობებში) „in situ“ სისტემური სისხლმიმოქცევა განხორციელდა ღვიძლის პრეზერვირების მიზნით და აქაც გამოიყო 2 ქვეჯგუფი, რომელთაგანა თითოში გაკეთდა:
  - ქვეჯგუფში ა (4) - გულგაჩერებულ ცხვარში ჩატარდა პერფუზია სუბნორმოთერმული სისხლით და მუდმივი ნაკადით (2 ცდაში გორგოლაჭოვანი და 2- ში ცენტრიფუგული ტუმბოს გამოყენებით);
  - ქვეჯგუფში ბ (6) - გულგაჩერებულ ცხვარში ჩატარდა პერფუზია სუბნორმოთერმული სისხლით და მოპულსირე ნაკადით.



**სურათი 1. მუცლის ღრუს ორგანოების „in situ“ იზოლირებული პერფუზიის სქემა:**

1. შუასაბგიდი; 2. აორტის კანულის ბალონი-ობტურატორი მოთავსებული და გაბერილი შუასაბგიდის დონეზე; 3. თირკმლის არტერია; 4. აორტის კანულა; 5. აორტა; 6. ჯორჯლის ქვემო არტერია; 7. მარცხენა ბარძაყის არტერია; 8. მარცხენა ბარძაყის ვენა; 9. ქვემო ღრუ ვენა; 10. ჯორჯლის ზემო არტერია; 11. ფაშვის ღერო; 12. თირკმლის ვენა; 13. ღვიძლის ვენა; 14. ქვემო ღრუ ვენის კანულა; 15. მარჯვენა წინაგული; 16. ქვემო ღრუ ვენის კანულის ბალონი-ობტურატორი გაბერილი მარჯვენა წინაგულში.

ამრიგად სულ ჩატარებულია 22 ექსპერიმენტი ცხვარზე გულის გაჩერების მოდელირებით და ღვიძლის პრეზერვირების მიზნით ორგანოთა „in situ“ რეგიონული (I ჯგუფი) ან სისტემური (II ჯგუფი) პერფუზიით. საცდელ ჯგუფში 18-20 კილოგრამიანი ცხვრის თორაკოლაპაროტომიის შემდეგ გავზომეთ კანულირებისთვის გამიზნული ზოგიერთი სისხლძარღვის დიამეტრი და ეს შედეგები მოცემულია ცხრილში #2.

**ცხრილი 2. ექსპერიმენტების განაწილება ჯგუფებსა და ქვეჯგუფებში**

| ცხოველი | ჯგუფი | ძირითადი   |         |   |         | სულ |
|---------|-------|--|---------|---|---------|-----|
|         |       | I ჯგუფი<br>„in situ“ რეგიონული<br>სისხლმიმოქცევა |         | II ჯგუფი<br>„in situ“ სისტემური<br>სისხლმიმოქცევა |         |     |
| ცხვარი  | 2     | ა  | ბ       | ა   | ბ       | 22  |
|         |       | მუდმივი  | პულსური | მუდმივი   | პულსური |     |
|         |       | 4  | 6       | 4   | 6       |     |

ცხრილში #3 მოცემულია ჩამოთვლილ სისხლძარღვებში გაზომილი სისხლის წნევის (MINDRAY ფირმის BeneViewT5 აპარატით) და სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარის სიდიდეები (Transonic Systems Inc. ფირმის აპარატით - Hugo Sachs Electronik Harvard Apparatus).

**ცხრილი 3. 18-20 კგ ცხვრის ზოგიერთი სისხლძარღვის ზომები.**

| არტერიები (გარეთა დიამეტრი მმ) |          |         |             |              | ვენები (გარეთა დიამეტრი მმ) |            |                |               |            |
|--------------------------------|----------|---------|-------------|--------------|-----------------------------|------------|----------------|---------------|------------|
| ბარძაყის                       | სამილე   | ელენთის | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა | ბარძაყის                    | საულლე     | კრანიალური ღრუ | კაუდალური ღრუ | კარის      |
| 2.5                            | 6,0 -6,5 | 2,5-3.0 | 4,5         | 8,5-8        | 4.0                         | 4,2<br>5,5 | 8,5 მ<br>7,5   | 9,5 მ<br>8    | 7,0<br>მმ6 |

**ცხრილი 4. სისხლის წნევა და სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარე ცხვრის სპლანქნურ სისხლძარღვებში.**

| საკვლევი სისხლძარღვი  | არტერიები    |          |            |             |              | ვენები   |           |                |               |            |
|-----------------------|--------------|----------|------------|-------------|--------------|----------|-----------|----------------|---------------|------------|
|                       | ბარძაყის     | სამილე   | ელენთის    | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა | ბარძაყის | საულლე    | კრანიალური ღრუ | კაუდალური ღრუ | კარის      |
| საშუალო წნევა (mm Hg) | 86.8<br>±3,5 | 92<br>±5 | 89<br>±3,8 | 90<br>±3,2  | 94<br>±2,5   | 2±0,3    | 3<br>±0,1 | 2±0,2          | 5±0,4         | 10<br>±0,2 |

|                                |            |             |          |             |             |            |             |       |              |             |
|--------------------------------|------------|-------------|----------|-------------|-------------|------------|-------------|-------|--------------|-------------|
| მოცულობითი<br>სიჩქარე (ml/min) | 18<br>±1,2 | 126<br>±4.6 | 98<br>±4 | 271<br>±7,8 | 954<br>±8,2 | 11<br>±0,8 | 112<br>±4,2 | 298±6 | 802<br>±11,6 | 188<br>±5,2 |
|--------------------------------|------------|-------------|----------|-------------|-------------|------------|-------------|-------|--------------|-------------|

ამ პარამეტრებს ვიყენებდით ძირითად ჯგუფებში ჩატარებული პერფუზიების დროს, როგორც ფიზიოლოგიურ ნორმასთან შესადარებელ სიდიდეებს. მაგალითად რეგიონული პერფუზიის დროს სუბნორმოთერმიის პირობებში აპარატიდან სისხლნაკადი მუცლის ღრუს იზოლირებულ ორგანოებში და მათ შორის ღვიძლში მიეწოდებოდა ნაკლები საერთო მოცულობით ვიდრე ეს ნორმის პირობებში ნატიური სისხლმიმოქცევის დროს ფიქსირდება. მაგრამ ამავდროს, სისხლნაკადის წნევას და მოცულობით სიჩქარეს ფაშვის ღეროსა და კარის ვენაში საცდელ ექსპერიმენტებში შესაბამის სისხლძარღვებში მიღებული სიდიდეების ფარგლებში ვინარჩუნებდით. ხელოვნური სისტემური პერფუზიის დროს კი მაკორექტირებელ გარემოებად მხოლოდ სუბნორმოთერმიას მივიჩნევდით, რომლის პირობებშიც ორგანოთა პერიფერიული სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობა იზრდებოდა.

წნევების საზომად და ცხვრის სისხლძარღვებთან კომპუტაციისთვის სულ დამზადდა ორი ზომის კათეტერები, როგორც არტერიული ისე ვენური სისხლძარღვებისთვის, განსხვავებული სიგრძით, როგორც ბარძაყის, ისე კისრის სისხლძარღვებისთვის. ქვემოთ მოყვანილია სისხლძარღვების შესაბამისი კანულების ზომები (ცხრილი 5) და კანულების საერთო ხედი (სურათი 2.)

**ცხრილი 5 კანულების ზომები (FR) რეგიონული და სისტემური სისხლმიმოქცევისთვის**

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| არტერიული კანულები | ვენური კანულები |
|--------------------|-----------------|

| ბარბაყის | საძილე | ელენთის | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა | ბარბაყის | საუღლე საუღლე | კრანიალური ღრუ | კაუდალური ღრუ | კარის  |
|----------|--------|---------|-------------|--------------|----------|---------------|----------------|---------------|--------|
| 6        | 10-12  | 8       | 12-14       | 20           | 6-8      | 14            | 18             | 20            | 18- 10 |



სურათი 2. საპერფუზიო კანულები და წნევის გასაზომი ინვაზიური კათეტერები

ა) კანულები რეგიონული პერფუზიისთვის ; ბ) კანულები სისტემური პერფუზიისთვის

### 2.1.1. ცხოველის ანესთეზია და ექსპერიმენტიდან გამოყვანა (ევთანაზია)

ყველა ექსპერიმენტი ცხოველზე ჩატარდა, როგორც მწვავე ცდა არასტერილურ პირობებში, ამიტომ, ყველა მათგანი დავამთავრეთ ევთანაზიით. სტანდარტული პრემედიკაცია ფარმაკოპრეპარატის კილოგრამ წონაზე გათვლით უკეთდებოდა ყველა ცხოველს (ქსილაზინი 0,3 მლ). ყველა ოპერაცია შესრულდა კომბინირებული ინტრავენური (სომნოპოლი 5მლ ბოლუსად ყოველ 30-40 წუთში ან პროლონგირებულად ინფუზიით) და ინჰალაციური (ჰალოტანი) ნარკოზით. ამისთვის ვაკეთებდით ტრაქეის ინტუბაციას და ფილტვების მექანიკურ ვენტილაციას აპარატით - Ranger

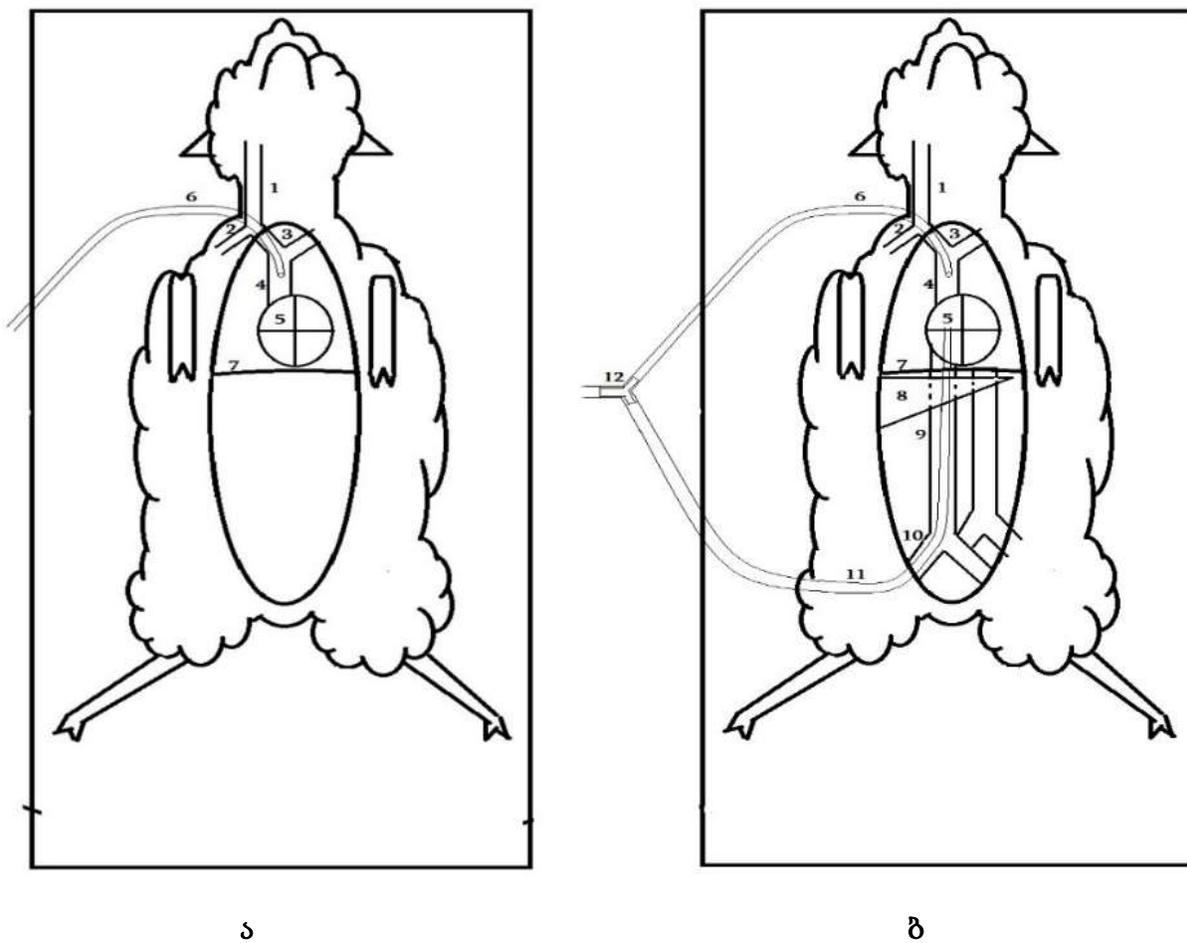
Anaesthesia Workstation EXUS-710. ინტუბაციის დროს ვიყენებდით პედიატრიულ ლარინგოსკოპს, ვხმარობდით ორი ზომის საინტუბაციო მილს (№26 და №28). ექსპერიმენტებში, რომლებშიც განხორციელდა ხანგრძლივი პერფუზია, მის მსვლელობაში გამოყენებულ იქნა აგრეთვე კეტანოლი 0,5მლ/60წთ მეზატონი 0,5 წვეთოვნად 0,9% ფიზიოლოგიურ ხსნარში. ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციას ვწყვეტდით გულის გაჩერების და თბური იშემიის პერიოდის დაწყების მომენტში. განხორციელდა ყველა ექსპერიმენტის ამ მონაცემების პროტოკოლირება. გულგაჩერებულ ცხოველში ორგანოთა მანქანური პერფუზიის დასრულებისას ხდებოდა აპარატის გამორთვა. ეს ბიოტექნიკური სისტემის ფუნქციონირების დასრულებას ნიშნავდა, სადაც მის ბიოლოგიურ ნაწილს ჩატარებული ოპერაციული ჩარევების გამო დამოუკიდებელი სასიცოცხლო ფუნქციები არ გააჩნდა (ძირითადი ექსპერიმენტების I ჯგუფი). ამ შემთხვევაში ცხოველის სიკვდილი დგებოდა მისი ნარკოზში ყოფნის სტადიაზე. რაც შეეხება ექსპერიმენტების II ჯგუფს აქ სისტემური ნორმოთერმული პერფუზია გაჩერებული გულის პირობებში არა მარტო ორგანოების არამედ მთელი ორგანიზმისთვის დადებით ეფექტებს ქმნიდა (რამდენიმე შემთხვევაში გულის ელექტროაქტივობაც დაფიქსირდა). ამ ჯგუფშიც ექსპერიმენტის დასრულება საპერფუზიო აპარატის გაჩერებით ხდებოდა.

### 2.1.2. მაგისტრალური სისხლძარღვების კანულირება

საცდელ ოპერაციებში მოხდა აღნიშნული, დიამეტრში განსხვავებული სისხლძარღვების შესაბამისი ზომის კანულების შერჩევა და სისხლძარღვების კანულირება, როგორც ექსტრაკორპორული, ტრანსკუტანული (სელდინგერის მეთოდით), ისე ინტრაკორპორული მიდგომით ლაპაროტომიის და თორაკოტომიის პირობებში (ქისისებრი ნაკერიდან შეყვანით). ბარძაყის სისხლძარღვები გამოიყო, ირგვლივ პერივასკულურად შეყვანილ იქნა ნოვოკაინის 0.25%-ანი ხსნარი მათი სპაზმის მოსახსნელად. მაგრამ, სისხლძარღვების სანათურის დიამეტრი საშუალებას არ იძლეოდა ადექვატური პერფუზიისთვის საჭირო შერჩეული ზომის კანულების შესაყვანად. კანულების ზომები კი, როგორც ზემოთ ითქვა, შერჩეულ იქნა აპარატით სისხლისა და ხსნარების გათვლილი მოცულობით ოპტიმალური ცირკულაციის ჩასატარებლად.

ამიტომ, პირველი ჯგუფის ექსპერიმენტებში ლაპაროტომიის პირობებში კანულები შეყვანილ იქნა თემოს მარჯვენა საერთო ვენიდან და თემოს მარცხენა არტერიიდან. ვენური კანულის გატარება კაუდალურ ღრუ ვენაში მოხდა ხელის კონტროლით სუპრაჰეპატურ მონაკვეთამდე და გულგაჩერებულ ცხოველში მარჯვენა წინაგულში მოხდა ბალონ ობტურატორის გაბერვა ისე, რომ იხშობოდა წინაგულის სანათური, ხოლო თავისუფალი და ფუნქციური რჩებოდა ღვიძლის ვენები. ამ პოზიციაში ვენური კანულის სიგრძემ შეადგინა 48 სმ. თემოს საერთო არტერიიდან შეყვანილი, აორტისეულ ბოლოში დახშული და გვერდებზე მრავლად პერფორირებული კანულა გატარდა ისე, რომ მისმა ბოლომ დიაფრაგმის დონეს მიაღწია და ამ ბოლოზე არსებული ბალონ-ობტურატორი გაიბერა აორტიდან ფაშვის ღეროს გამოსვლის ზემოთ. კანულებიდან ამოღებულ იქნა გამტარებელი სტილეტები. მუცლის ღრუს მხრიდან გადაიკვანძა უკანა კიდურების დანარჩენი მაგისტრალური სისხლძარღვები. მოდენა აპარატში ხდებოდა კაუდალური ღრუ ვენიდან, რომელიც ღებულობდა სპლანქნურ სისხლს ღვიძლის ვენებით, თირკმელების და მენჯის კედლების სისხლს. ხოლო აორტული კანულიდან ანტეგრადულად დაწნეხილი პერფუზატი ახდენდა სპლანქნური ორგანოების და თირკმელების ირიგაციას. მეორე ჯგუფის ექსპერიმენტებში, სადაც იგეგმებოდა შედარებით დიდმოცულობიანი სისტემური სისხლმიმოქცევა არტერიული სისხლის ანტეგრადული მიწოდების მიზნით თორაკოტომიის პირობებში კანულას აორტის ასწვრივ მონაკვეთში ქისისებრი ნაკერიდან ვათავსდებდით, როგორც გულ-ფილტვის სტანდარტული ხელოვნური შემოვლის დროს. ხოლო გათვლილი ზომის (18 Fr) ვენური ორსანათურიანი კანულა მარჯვენა წინაგულის ყურიდან შეგვყავდა და მის წვერს ქვემო ღრუ ვენის ხვრელში ვატარებდით. ასეთი სქემით ღრუ ვენების, კორონალური და სპლანქნური კალაპოტის მაქსიმალური მოცულობის დრენირებას ვახდენდით. კანულაციის ორივე ვარიანტის სქემა მოცემულია სურათზე 3. პირველი ჯგუფის ექსპერიმენტებში, სადაც პერფუზიას სუბნორმოთერმული სისხლითა და შედარებით დაბალი მოცულობითი სიჩქარით წარვმართავდით, ბარდაყის მაგისტრალური სისხლძარღვების კანულირებას საკმარისად მივიჩნევდით. მეორე ჯგუფში ექსპერიმენტების მსვლელობისას, გულგაჩერებული ცხოველის მოდელში სისტემური

ცირკულაციის ჩასატარებლად კანულაცია პირველი ჯგუფის ანალოგიური ოპერაციული მიდგომებით განხორციელდა, რადგან საპერფუზიო კანულების ზომები ანალოგიურია. მაგრამ, ამ შემთხვევაში საპერფუზიოდ ნატიურ ნორომოთერმულ სისხლს ვიყენებდით და სისხლძარღვთა კანულირება სარეანიმაციო კანულირების მსგავსი (ანუ გათვლილი ვარიანტებიდან მაქსიმალური ზომის) უნდა ყოფილიყო. ეს გულისხმობდა მარჯვენა წინაგულის მთელი სისხლის დრენირებას და სისხლის დასაბრუნებლად აორტის რომელიმე მონაკვეთის კანულირებას (სურათი 4).

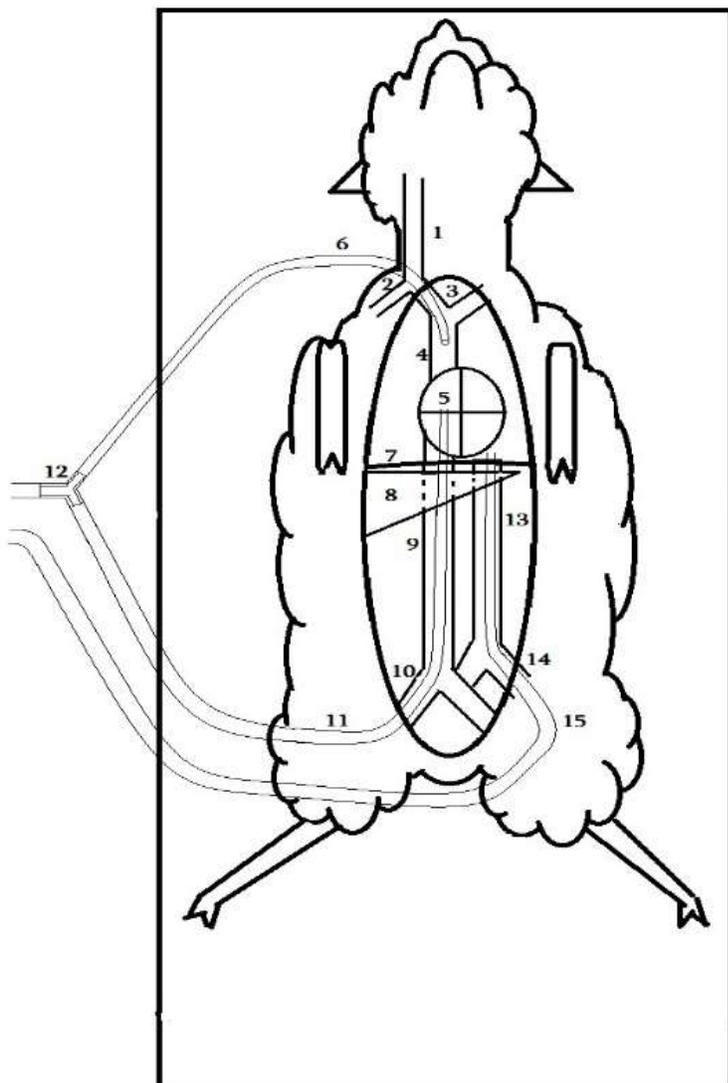


ა) კისრის ვენების კანულირება;

ბ) კისრისა და ბარძაყის ვენების კანულირება.

სურათი 3. მაგისტრალური ვენების კანულირების სქემები: საუღლე ვენა; 2. ლავიწქვეშა ვენა; 3. მხარ-თავის ვენა; 4. კრანიალური ღრუ ვენა; 5. მარჯვენა წინაგული; 6. კანულა

მარჯვენა საულლე ვენაში; 7. შუასაბგიდი; 8. ღვიძლი; 9. კაუდალური ღრუ ვენა; 10. თემოს მარჯვენა საერთო ვენა; 11. კანულა ჩადგმული თემოს საერთო ვენიდან; 12. სამკაპა კონექტორი საულლე ვენისა და თემოს საერთო ვენის სისხლის დასაკავშირებლად.



**სურათი 4. სისხლძარღვების კანულირება რეგიონული პერფუზიისთვის:** 1.საულლე ვენა; 2. ლავიწქვემა ვენა; 3. მხარ-თავის ვენა; 4. კრანიალური ღრუ ვენა; 5. მარჯვენა წინაგული; 6. კანულა მარჯვენა საულლე ვენაში; 7. შუასაბგიდი; 8. ღვიძლი; 9. კაუდალური ღრუ ვენა; 10. თემოს მარჯვენა საერთო ვენა; 11. კანულა ჩადგმული თემოს საერთო ვენიდან; 12. სამკაპა კონექტორი საულლე ვენისა და თემოს საერთო ვენის სისხლის დასაკავშირებლად;

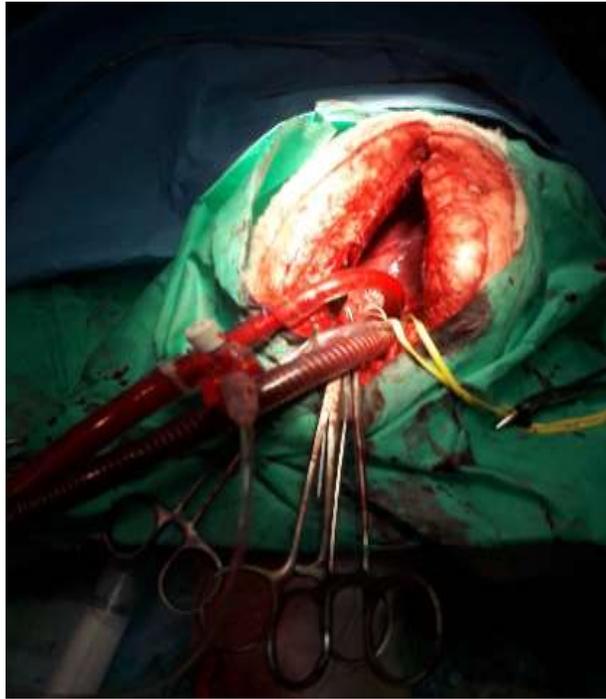
13. მუცლის აორტა; 14. მარცხენა თემოს საერთო არტერია; 15. კანულა თემოს საერთო არტერიაში.

### 3.1.3. მანქანური პერფუზიების წინა მოსამზადებელი პროცედურები

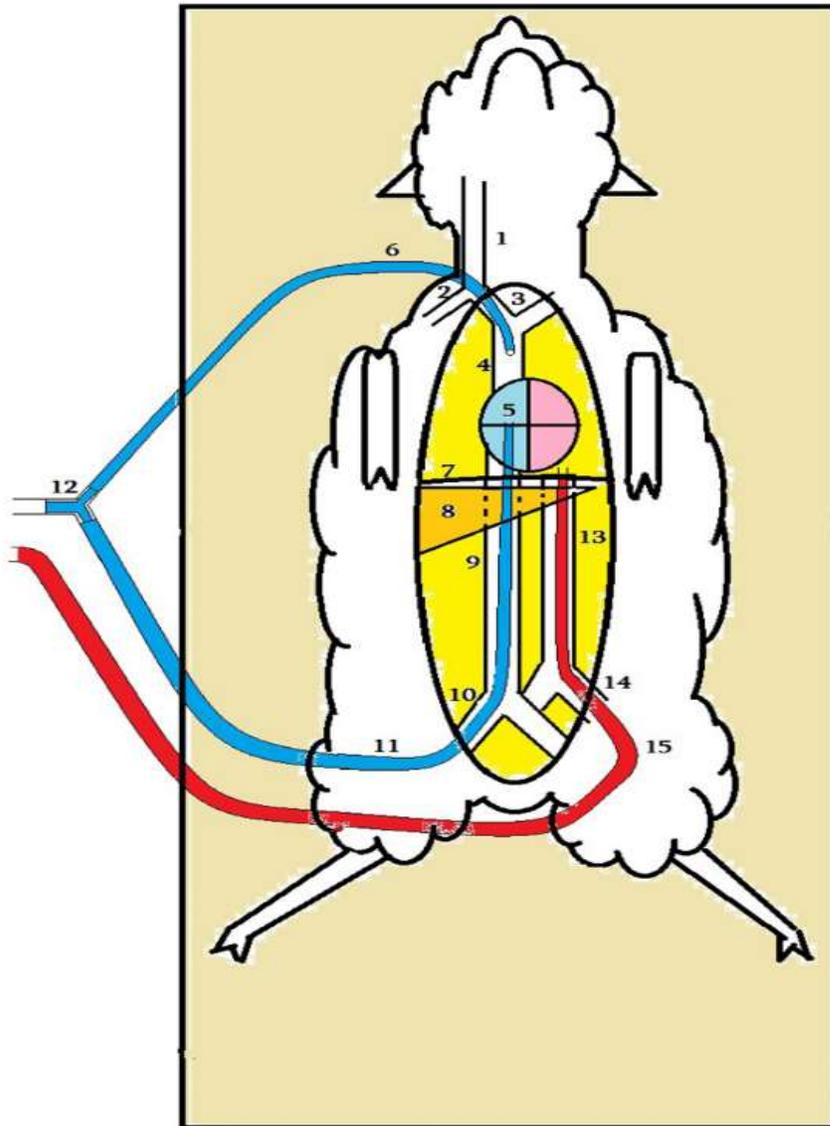
ცხოველში მწვავე, კრიტიკული ცირკულატორული უკმარისობის მოდელირებისთვის ოთხი ვარიანტიდან (სისხლკარგვა, აორტის ოკლუზია, მუდმივი დენის მუხტის ზემოქმედება, ან გვირგვინოვანი სისხლძარღვების აღმავალი ეტაპობრივი ლიგირება) შეირჩა მუდმივი დენის მუხტის (5 V) შეირჩა გულის გაჩერების ოპტიმალური მეთოდი. კერძოდ: ექსპერიმენტების პირველ ძირითად ჯგუფში ხორციელდებოდა დენის ზემოქმედება გულის კედელზე დოზირებული სისხლკარგვის ფონზე, ხოლო მეორე ძირითად ჯგუფში ამის გარდა ვიყენებდით კორონარების აღმავალ ეტაპობრივ ლიგირებას მიოკარდიუმში მწვავე, მყარი, შეუქცევადი მორფოლოგიური ცვლილებების მოდელირების მიზნით. გარდა ამისა საცდელ ექსპერიმენტებში მუდმივი დენის ზემოქმედებით გულის გაჩერების მოდელირების შემდეგ პირველი ან მეორე მცდელობით მიიღწეოდა დეფიბრილაცია სრულყოფილი სინუსური რითმის აღდგენით. საპერფუზიო სითხის შემადგენლობის განსაზღვრისას ვხელმძღვანელობდით (Harper et al., 2006; Tolboom, 2012; Watson et al., 2019) და სხვათა ნაშრომებში გამოთქმული მოსაზრებით, რომ თბური იშემიის დასაწყისიდანვე მცირე ზომის სისხლძარღვების, პრეკაპილარებისა და კაპილარების სანათურში ხდება სისხლის ფორმიანი ელემენტების აგრეგაცია და მიკროსისხლძარღვოვანი ტრომბოზები, უჯრედთაშორის სივრცეში იწყებს დაგროვებას მავნე საუტილიზაციო პროდუქტები, რომლებიც ნორმალურ პირობებში კაპილარების სანათურში ხვდება და გამოიტანება. ამ მოლეკულების სტაზი და ზეზღვრული კუმულირება ტოქსიურად მოქმედებს უჯრედულ მეტაბოლიზმზე, რომელიც იშემიის პირობებში კიდევ უფრო ითრგუნება. ასეთ პირობებში ჩვენი მოსაზრებით, დაბალმოლეკულური საპერფუზიო სითხეები ნატიური სისხლის გაზავებით, იძულებითი ხელოვნური სუბნორმოთერმული პერფუზიის შემთხვევაში,

კაპილარის კედლის სათანადო განვლადობას, ჟანგბადის გარკვეული დოზით მიწოდებას, უჯრედთაშორის სივრციდან მავნე პროდუქტების ელიმინაციას და ამ სივრცის მეტაბოლური მოწესრიგების ბიძგს უზრუნველყოფენ. ამიტომ, დონორის სხეულში საპერფუზიო რეგიონის ქსოვილების „გამოსარეცხად“ და გულის გაჩერების მოდელირებისთვის ბარძაყის არტერიიდან ან კისრის ღრმა ვენიდან ვახდენდით ცხოველის მაცირკულირებელი სისხლის მოცულობის (მსმ - დაახლოებით 1600 მლ) 1/5 სისხლის (250-300 მლ) ჩამოცლას ჰეპარინიზებულ ციტრატთან ჭურჭელში. ამრიგად პირველ და მეორე საცდელ ექსპერიმენტში გრავიტაციული დინებით შეგროვდა 300 მლ-მდე სისხლი, მაგრამ ამის შემდეგაც გულის გაჩერება შესაბამისად კიდევ 8 და 13 წუთი არ დაფიქსირდა. ანუ ამ პერიოდის განმავლობაში სახეზე იყო გულის მწვავე ცირკულატორული უკმარისობა, რომლის დროსაც უკვე იწყება ორგანული ჰიპოცირკულატორული დარღვევები და პრაქტიკულად თბური იშემიის დაწყების წინა ქსოვილოვანი ჰიპოპერფუზია ფიქსირდება. ექსპერიმენტში მწვავე ცირკულატორული კრიზის სიღრმისა და ხანგრძლივობის განსაზღვრა კონკრეტულ შემთხვევაში ძნელია. ასეთ სიტუაციაში თბური იშემიის დაწყების ზუსტი პერიოდის დასაფიქსირებლად ჩვენ გადავწყვიტეთ გულის გაჩერების კომბინირებული მეთოდის გამოყენება, მაგრამ თბური იშემიის დაწყების კონკრეტული დროის ათვლა კარდიოგრამაზე სინუსური რითმის გაქრობის მომენტიდან იწყებოდა. გარდა ამისა მნიშვნელოვნად მივიჩნიეთ რეგიონული პერფუზიის დროს სუბნორმოთერმული პერფუზატის გამოყენება. ჟანგბადის ტრანსპორტერების (ერიტროციტების) ფარდობითი ნაკლებობა ზომიერი ჰიპოთერმიის დროს მეტაბოლიზმის გარკვეულ გამაწონასწორებელ გარემოებად შეიძლება მივიჩნიოთ. ამიტომ, ქსოვილების ჰიპოთერმული დაცვისთვის პერფუზატის ტემპერატურა 34°C ფარგლებში შეირჩა. პერფუზიის ოპტიმალურ წუთმოცულობას ვსაზღვრავდით სპეციალური ცხრილით: „სხეულის წონის გადამყვანი ცხრილი სხეულის ფართობში ცხოველებისთვის ქიმიოთერაპიული სამკურნალო საშუალებების დოზების გამოსათვლელად“ (<https://www.allvet.ru/articles/article75/>). ამრიგად, საშუალოდ 20 კგ მასის ცხვრის სხეულის ფართობი განისაზღვრა - 0,74 მ<sup>2</sup>. ამავე საცდელ ექსპერიმენტებში მოხდა წინასწარ შემუშავებული საპერფუზიო სქემების აწყობა კანულების ერთმანეთთან

დაკავშირებით, როგორც იზოლირებულად არტერიული ნაკადების ანტეგრადული ან რეტროგრადული სვლის იმიტირებით (საძილე არტერიის კანულაცია, მისი წვერის გატარებით მუცლის აორტაში და დიაფრაგმის დონეზე ბალონ-ობტურატორის გაბერვით და კისრის ღრმა ვენის კანულაცია მარჯვენა წინაგულიდან კაუდალურ ღრუ ვენაში მისი ბოლოს გატარებით და წინაგულში ბალონ-ობტურატორის გაბერვით). თავდაპირველად ეს პროცედურა, როგორც არტერიის ისე ვენის კანულაზე, რომლებიც კუსტარულად იყო დამზადებული, ტრანსკუტანულად ძნელდებოდა, ამიტომ გადაწყდა, კანულაციის ამ ვარიანტის გამოყენების დროს მისი თორაკოტომიის პირობებში თვალის უშალო კონტროლით განხორციელება. თავდაპირველად 40-50 სმ სიგრძის, შედარებით წვრილი კანულები, დამაკმაყოფილებელ სისხლმომცულობას ვერ უზრუნველყოფდა. ამიტომ ამ კანულების შემდგომი ზომის, უფრო მეტი დიამეტრის კანულების განთავსება გადაწყდა ლაპაროტომიის პირობებში, თემოს არტერიების (და არა ბარძაყის არტერიების) კანულირებით. ასეთ შემთხვევაში უზრუნველყოფილი იყო რეტროგრადული არტერიული ნაკადი, საპერფუზიო აპარატიდან მუცლის ღრუს ორგანოების პერფუზიით და შემდგომ, სპლანქნური ნაკადის ღვიძლის ვენებში გავლის შემდეგ (ისე რომ პერფუზატი მარჯვენა წინაგულში არ ხვდებოდა) კვლავ რეტროგრადულად, კაუდალურ ღრუ ვენაში ჩადგმული კანულით (სურათი 6) აიწოვებოდა საპერფუზიო აპარატში.



სურათი 5. გულგაჩერებულ ცხოველში კანულების განთავსების მომენტი.



6 – 12 ვენური უკუქცევის ხაზი;            15 – 13 სისხლის დაწნეხვის ხაზი.

**სურათი 6. პერფუზიის სქემა სისხლის სისტემური ცირკულაციის პირობებში:** 1.საულლე ვენა; 2. ლავიწქვეშა ვენა; 3. მხარ-თავის ვენა; 4. კრანიალური ღრუ ვენა; 5. მარჯვენა წინაგული; 6. კანულა მარჯვენა საულლე ვენაში; 7. შუასამბიდი; 8. ღვიძლი; 9. კაუდალური ღრუ ვენა; 10. თეძოს მარჯვენა საერთო ვენა; 11. კანულა ჩადგმული თეძოს საერთო ვენიდან; 12. სამკაპა კონექტორი საულლე ვენისა და თეძოს საერთო ვენის სისხლის დასაკავშირებლად; 13. მუცლის აორტა; 14. მარცხენა თეძოს საერთო არტერია; 15. კანულა თეძოს საერთო არტერიაში.

### 3.2. მართვადი პერფუზიის ჩასატარებელი აპარატი

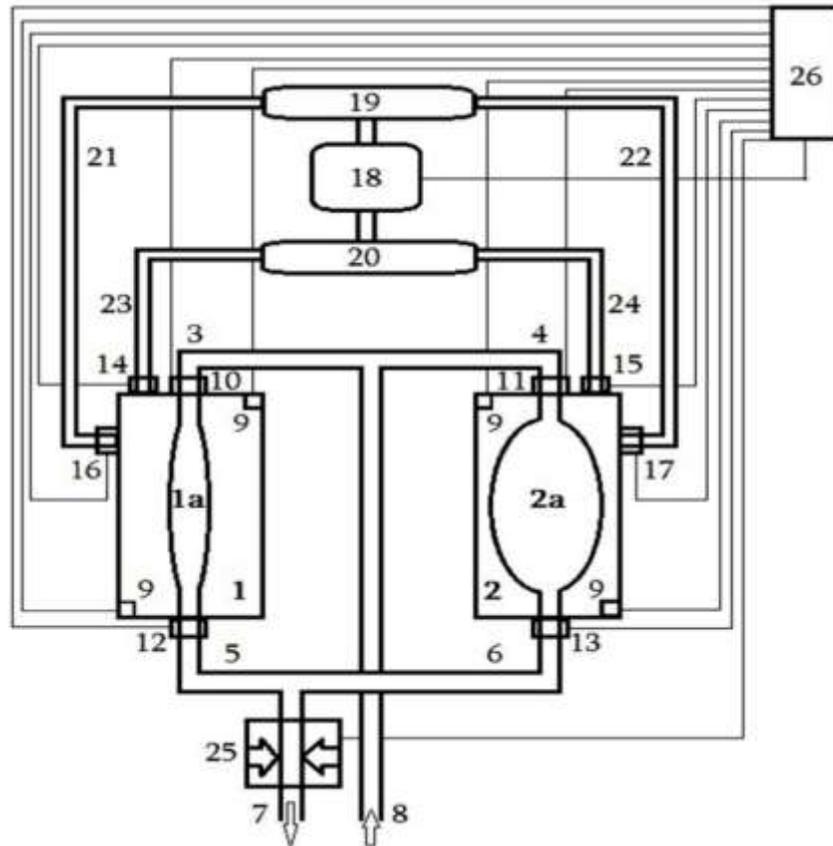
დღეს კლინიკაში არაერთი დაავადება, განსაკუთრებით კი ტერმინალურ სტადიაში, ხელოვნური აპარატებით ჩასატარებელ სამკურნალო პროცედურას საჭიროებს. ბიოლოგიური და ტექნიკური სისტემების ამგვარი სიმბიოზი ეგრეთ წოდებულ „ბიოტექნიკურ სისტემას“ (ბტს) წარმოადგენს და მის შიგნით მიმდინარე პროცესები დამოკიდებული ხდება ტექნიკური სისტემის მართვად პარამეტრებზე და ბიოლოგიური ორგანიზმის პასუხებზე. ასეთი ბიოტექნიკური სისტემა ძირითადად წარმოიქმნება მაშინ, როდესაც ორგანიზმის რომელიმე სასიცოცხლო ორგანოს მწვავე ან ქრონიკული დაავადების გამო ტექნიკური სისტემის გამოყენება ხდება გარდაუვალი, დროებითი თერაპიის ან მუდმივი პროთეზირების სახით. დაახლოებით მსგავსი სისტემა შეიქმნება იმ შემთხვევაშიც, როდესაც უკვე დადასტურებულად გარდაცვლილ ორგანიზმში, რომელიც აღიარებულია დონორად, ორგანოთა ამა თუ იმ ხანგრძლივობის თბური იშემიის დაზიანებების მინიმიზაციის მიზნით ტექნიკური აპარატის მიერთება ხდება საჭირო და სხვადასხვა ხასიათის, ორგანოთა შემანარჩუნებელი პერფუზია ხორციელდება. ჩვენს ნაშრომში ორგანოთა მანქანური პერფუზიების ჩასატარებლად გამოყენებულ იქნა სპეციალური მოწყობილობა, რომელიც აგებულია მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული სისხლის ტუმბოს ბაზაზე. სისხლის გადასაწნეხი მოწყობილობა წარმოადგენს ორსაკნიან ტუმბოს, რომელიც პნევმომძრავის მეშვეობით წუთში 6-8 ლიტრ სითხეს (სისხლს) გადატუმბავს. იგი წარმოადგენს პორტატულ, მობილურ აპარატს, რომელიც შემუშავებული იყო გულგაჩერებული პაციენტების რეანიმაციის მიზნით კლინიკურ თუ საველე პირობებში გამოსაყენებლად და მისი ორიგინალური კონსტრუქცია დაცულია საქართველოს ორი პატენტით (P 3975. 2004 და U1888. 2016). ტუმბოს ჰემოდინამიკური მახასიათებლები, როგორცაა წარმადობა (სითხის მოცულობა, რომელსაც იგი გადატუმბავს 1 წუთში, ანუ წუთმოცულობა), წნევა, ნაკადის ხასიათი (მუდმივი თუ პულსური) არაერთგზის იქნა აპრობირებული სტენდებზე და ექსპერიმენტებში ცხოველებზე და აჩვენა ისეთი ჰემოდინამიკური პარამეტრები, რომლებიც მაქსიმალურად კორელირებს ორგანიზმის ნატიური გულის მიერ რეალიზებულ პარამეტრებთან. ამ ტუმბოს მეშვეობით შესაძლებელია

განსხვავებული ხასიათის (მუდმივი ან მოპულსირე) ნაკადის მიღება კონკრეტული საპერფუზიო მოთხოვნებიდან გამომდინარე. კერძოდ, ტუმბოს ბაზაზე აგებული აპარატებით შესაძლებელია, როგორც სრული სისტემური მიმოქცევის ჩატარება, ისე სხვადასხვა მოცულობის და სქემის დამხმარე თუ იზოლირებული ორგანული პერფუზიების ჩატარება. ტუმბოს კონსტრუქციაში გათვალისწინებულია ის ნაკლოვანებები, რომლებიც გააჩნია დღეს ყველაზე ფართედ გამოყენებულ სისხლის გორგოლაჭოვან და ცენტრიფუგულ ტუმბოებს. ესენია მუდმივი ნაკადი, ნაკადის სიხისტე, ენერჯის წარმომქმნელი დეტალების ზემოქმედება სისხლის ფორმიან ელემენტებზე ან მათთან უშუალო კონტაქტი და შედეგად სისხლის ტრავმა (ჰემოლიზი), თრომბოზი, სისხლმიმოქცევის ცენტრალიზაცია. აღნიშნული გარემოებები ხელს უშლის აღნიშნული ტუმბოების უსაფრთხო გამოყენებას დიდმოცულობიანი და ხანგრძლივი პერფუზიების დროს. ამიტომ ხანგრძლივი და დიდმოცულობიანი პერფუზიებისთვის შერჩეულ იქნა საკუთარი კონსტრუქციის, ექსპერიმენტებში აპრობირებული მოპულსირე ნაკადის მქონე ტუმბო, რომლის ბაზაზე აიგო საპერფუზიო აპარატი.

### **3.2.1. ორსაკნიანი ტუმბო - საპერფუზიო აპარატის ძირითადი ნაწილი**

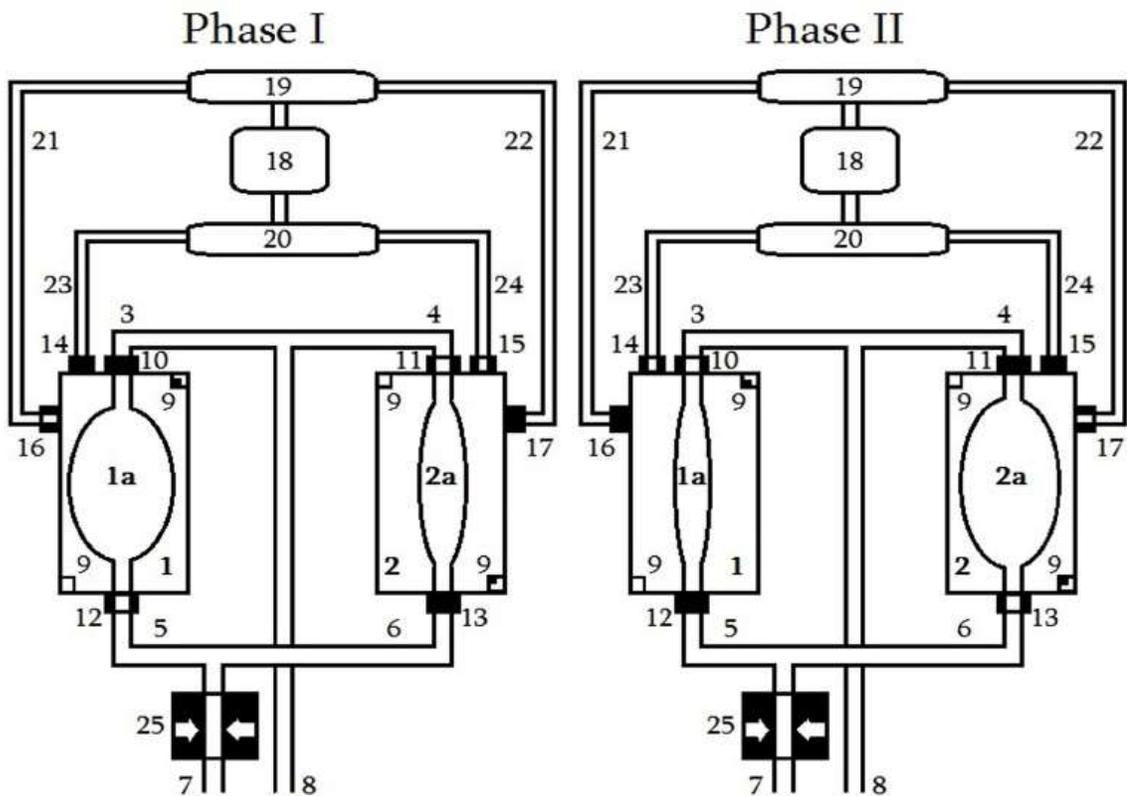
მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული, დაპატენტებული, მრავალ ექსპერიმენტში აპრობირებული და საცდელი ნიმუშის სახით დამზადებული ორსაკნიანი ტუმბოს უპირატესობას, კლინიკაში ამჟამად გამოყენებად ტუმბოებთან შედარებით, წარმოადგენს ის, რომ მას კონსტრუქციულად არ გააჩნია სისხლთან კონტაქტში მყოფი, სისხლნაკადისთვის ენერჯის მიმნიჭებელი დეტალები. ამიტომ, სისხლნაკადში მბრუნავი მექანიკური ნაწილების არარსებობის შედეგად სისხლის უჯრედების ტრავმირება, ჰემოლიზი და თრომბოზი გამოირიცხება, ინტენსიური ნაკადების წარმოქმნისა და ხანგრძლივი პერფუზიების დროსაც. ტუმბოში სისხლმოდენა ხორციელდება სისხლის საკანში ან მართვადი ვაკუუმის მიწოდებით ან გრავიტაციულად, თვითდინებით (ამ შემთხვევაში სისხლის მიძღები საკანი საოპერაციო მაგიდის დონეზე დაახლოებით 60 სანტიმეტრით უფრო დაბლა უნდა მდებარეობდეს). ხოლო სისხლის დაჭირხვნა მიმდინარეობს აირის მართვადი წნევის გამოყენებით

კომპრესორის რესივერიდან. ამიტომ, როგორც მოდენა, ისე დაჭირხვნა სისხლზე ხისტ ზემოქმედებას და შესაბამისად, ფორმიანი ელემენტების ტრავმასაც გამოიცხავს. სურათზე 7. ნაჩვენებია პნევმატურ პრინციპზე მომუშავე, პორტატული კონსტრუქციის ორსაკნიანი ტუმბოს და მისი მართვის სისტემის პრინციპული სქემა.



სურათი 7. ორსაკნიანი სისხლის ტუმბოს სქემა პნევმატურად, პულსატორით და მართვის პულტით: 1 - პირველი მკვრივი საჰაერო საკანი; 1ა - პირველი ელასტიური სისხლის საკანი; 2 - მეორე მკვრივი საჰაერო საკანი; 2ა - მეორე ელასტიური სისხლის საკანი; 3, 4 - სისხლის შემსვლელი კონექტორები; 5, 6 - სისხლის გამომსვლელი კონექტორები; 7, 8 - ტუმბოს დაჭირხვნის (არტერიული) და მოდენის (ვენური) ხაზები; 9 - დონეების სენსორები; 10, 11 - საკნებში სისხლის შემშვები ჩამკეტები; 12, 13 - საკნებში სისხლის გამომშვები ჩამკეტები; 14, 15 - საკნების აირის წნევის ხაზები; 16, 17 - აირის ვაკუუმის ხაზები; 18 - კომპრესორი; 19 - ვაკუუმის რესივერი; 20 - წნევის რესივერი; 21, 22 - ვაკუუმის ხაზები; 23, 24 - წნევის ხაზები; 25 - პულსატორი; 26 - სისხლის დონეებისა და ტუმბოს ჩამკეტების მართვის პულტი.

ორსაკნიანი ტუმბოს ფუნქციონირების სქემა ნაჩვენებია (სურათზე 8): პირველ და მეორე მკვრივ საკანში რიგრიგობით მიეწოდება აირი ხან დადებითი, ხან უარყოფითი წნევით. ამიტომ, ხან ერთ ელასტიურ საკანში (პარკში) შემოედინება სისხლი შემომშვები ხაზით ხან მეორეში (გრავიტაციულად ან აიწოვება უარყოფითი წნევით), როდესაც ამ საკნის გამომშვები ჩამკეტი ჩაკეტილია ხოლო შემშვები - ღია. ამ დროს მეორე საკნიდან, რომლის შემშვები ჩამკეტი ჩაკეტილია, აირის დადებითი წნევით სისხლი განიდევნება ტუმბოს ღია გამომშვები ჩამკეტიდან გამომშვებ ხაზში. ტუმბოს საკნები ორ ერთმანეთის საწინააღმდეგო ფაზებში მუშაობენ და ბიოობიექტიდან უზრუნველყოფენ სისხლის როგორც მუდმივ მიღებას ისე მიწოდებას.



სურათი 8. ორსაკნიანი სისხლის ტუმბოს მუშაობის ფაზები: I ფაზა - საკანი 1a ვაკუუმის პირობებში ან გრავიტაციულად ივსება; საკანი 2a აირის წნევით ტუმბავს და იცლება. II ფაზა - საკანი 1a აირის წნევით ტუმბავს და იცლება; საკანი 2a ვაკუუმის პირობებში ან გრავიტაციულად ივსება.

ტუმბოების მკვრივი ნაწილები დამზადებულია გამჭვირვალე ორგინის მასალისგან და სხვადასხვა ზომის ექსპერიმენტულ ცხოველებზე გამოსაყენებლად სხვადასხვა ტევადობისაა (სურათი 9). მკვრივი ტუმბოები წარმოადგენს 30 – 40 სმ სიგრძის ორგანული მინისგან დამზადებულ ცილინდრებს, რომლებიც ორივე მხრიდან დახშულია ხრახნიანი თავებით, რომელთა ხვრელებში ფიქსირდება ელასტიური საკნებისა და აირის შემსვლელი და გამომსვლელი კონექტორები. 500 მილილიტრიან საკანში ვათავსებდით 350 - 400 მილილიტრიან ელასტიურ პოლიურეთანისგან დამზადებულ სისხლის საკანს და მისი შემშვები და გამომშვები ჩამკეტების დონეზე ვუკეთებდით ჰერმეტიზაციას. ასეთ საკნებს ვიყენებდით საშუალო მასის ექსპერიმენტულ ცხოველებზე, მათ შორის 15 – 20 კგ მასის ცხვრებზე, რომელთა მოცირკულირე სისხლის რაოდენობა 1,6 ლიტრს აღწევს.



ა - საკნები მოცულობით 400 -500 მლ

ბ - საკნები მოცულობით 20 -30 მლ

სურათი 9. სისხლის ტუმბოს ექსპერიმენტული მკვრივი საკნები

### 3.2.2. სისხლის ტუმბოს მუდმივი ნაკადის მოპულსირე ნაკადად გარდამქმნელი მოწყობილობა (პულსატორი)

ორსაკნიან სისხლის ტუმბოში საკნების მონაცვლეობითი მუშაობა საერთო გამომსვლელ მილში წარმოქმნის მუდმივ ლამინარულ ნაკადს. ხოლო მილზე დამონტაჟებული პულსატორი ნაკადს გარდაქმნის პულსურად. მუდმივი ნაკადის იმ ტუმბოებითაც (გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული), რომლებსაც კლინიკურ საპერფუზიო აპარატებში ხმარობენ შესაძლებელია პულსური ნაკადის მიღება. მაგრამ, ამ ტუმბოებში პულსური ნაკადი წარმოიქმნება სისხლნაკადში ლილვის ბრუნვის მკვეთრი აჩქარებითა და მკვეთრი შენელებით, რაც მისი ტექნიკური ელემენტების სისხლზე ზემოქმედებით ტრავმულ დაზიანებას იწვევს, განსაკუთრებით დიდმოცულობიანი და ხანგრძლივი პერფუზიების დროს. გარდა ამისა ექსპერიმენტების დაგეგმარების დროს გავითვალისწინეთ ის გარემოება, რომ მუდმივი ნაკადის ტუმბოების მიერ წარმოქმნილი წნევის მრუდები საგრძნობლად განსხვავდება ნატიური გულის მიერ წარმოქმნილი წნევის მრუდებისგან,



სურათი 10. ცენტრიფუგული სისხლის ტუმბოს საფუძველზე აგებული ექსპერიმენტული საპერფუზიო აპარატი.

რაც სავარაუდოდ განსხვავებულ ზეგავლენას მოახდენს მაგისტრალური და ორგანული სისხლძარღვების ბარორეცეპტორებზე და უარყოფით ზეგავლენას გამოამჟღავნებს ხანგრძლივი ხელოვნური პერფუზიის დროს სისხლძარღვთა ტონუსზე, ორგანოთა შორის სისხლნაკადების გადაღებაზე და ქსოვილოვან მიკროცირკულაციაზე.



**სურათი 11. გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული ტუმბოების მრუდები მონიტორზე** ამ და კიდევ სხვა რამოდენიმე უარყოფითი ეფექტის გამო, ასევე ხანგრძლივი და დიდმოცულობიანი პერფუზიის დაგეგმვის გათვალისწინებით, გადავწყვიტეთ ლაბორატორიაში შემუშავებული და შექმნილი, სისხლის ტუმბოს მუდმივი ნაკადის გარდამქმნელის - პულსატორის გამოყენება სწორედ ხანგრძლივი პერფუზიების დროს.



სურათი 12. პულსატორის გამორთვის მომენტი გორგოლაჭოვანი ტუმბოს მუშაობის პროცესში.

ცნობილია, რომ სისხლის ნაკადების შემწყვეტი სარქველების უამრავი მექანიკური ან ბიოლოგიური, ქსენო- სარქველები არსებობს, რომლებიც სისხლის ხელოვნურ ტუმბოებში გამოიყენება. მათ შორის ხელოვნურ გულში ან ხელოვნურ პარკუჭებში, რომლებიც ციკლურად ანუ სისტოლო-დიასტოლურად მოქმედებენ. მრავალი მათგანის კონსტრუქცია (სარქველების ჩათვლით) სისხლთან კონტაქტს ითვალისწინებს და შესაბამისად თრომბოზარმოქმნისგან დაცვას საჭიროებს. ეს გარემოება მნიშვნელოვნად ართულებს და აძვირებს აპარატებს, რომლებშიც ეს სარქველები გამოიყენება და მაინც მათი გამოყენება საბოლოოდ ვერ გვიცავს თრომბოზებისგან. მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული პულსატორის მოქმედების პრინციპი გაცილებით მარტივია და შესაბამისად ამგვარ აპარატებში გამოყენებისას შედარებით იაფი: სისხლნაკადის წნევის ზრდა და ვარდნა გამოწვეულია გარედან ელასტიური კედლის მქონე სილიკონის მილის პერიოდული, წამიერი გადაკეტვით. გადაკეტვის დროს მილში ტუმბოს მიერ წარმოქმნილი სისხლის წნევა მატულობს, გახსნის დროს კი სისხლი გადაიჭირხნება

დისტალურად გამომშვებ ხაზში. გასაგებია, რომ ასეთი სარქველი, რომელიც პულსურ ნაკადს წარმოქმნის უნდა იმართებოდეს და სწორედ ამჯერად ეს გარემოება შეიძლება ჩაითვალოს სარქველის გართულების კომპონენტად. მაგრამ, ნამდვილად შესაფასებელი და შესადარებელია ერთმანეთს ის დადებითი ეფექტები, რაც ამ გართულების მიუხედავად ასეთ პულსატორს გააჩნია. ლაბორატორიაში ამ პრინციპზე მომუშავე რამოდენიმე, სხვადასხვა ამძრავის საფუძველზე შემუშავებული პულსატორია დამზადებული და ექსპერიმენტებში წარმატებით გამოიყენება. ჩვენს ექსპერიმენტებში ვხმარობდით პულსატორს ელექტროამძრავზე, რომელშიც მართვის პულტიდან რეგულირდებოდა:

- პულსაციის სიხშირე ასინქრონული (იმპერატიული) რეჟიმი დიაპაზონში 20-250 დარტყმა/წთ;
- კარდიოსინქრონული (კარდიოგრამის არსებობის პირობებში) რეჟიმი;
- სინქრონიზაციის დროს სინპულსაციის და კონტრპულსაციის რეჟიმი;
- კონტრპულსაციის დროს კარდიოგრამის R-R კბილებს შორის ინტერვალში აპარატის სისტოლის იმპულსის დაწყების მომენტის და მისი ხანგრძლივობის მართვა.



სურათი 13. საპერუზიო ნაკადის გარდამქმნელი, სერვოამძრავზე მომუშავე პულსატორი და მისი ციფრული ტექნოლოგიით სამართავი პულტი.

### 3.2.3. საპერფუზიო აპარატი (სქემა და ექსპერიმენტული ნიმუში)

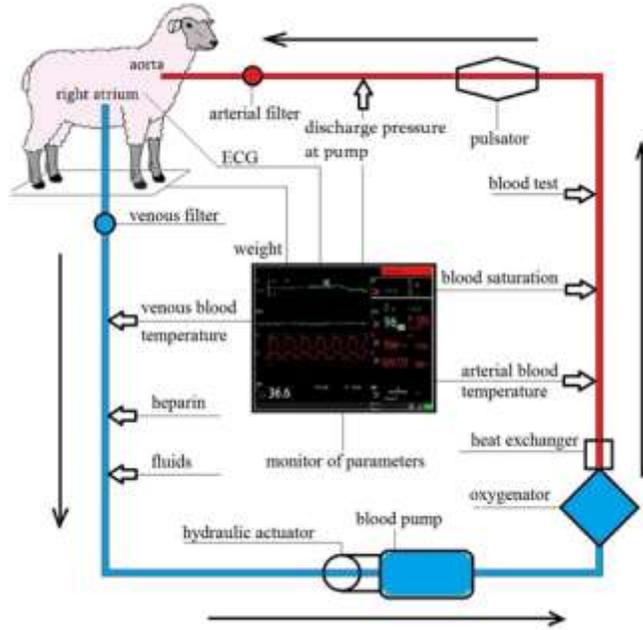
ორგანოთა როგორც “ex vivo”, ისე “in situ” პერფუზიისთვის გასული საუკუნის 80-ანი წლებიდან მრავალი აპარატი იქნა აპრობირებული, მაგრამ მხოლოდ უკანასკნელი წლების პუბლიკაციებში იქნა აღწერილი აპარატები, რომელთა მეშვეობითაც ექსპერიმენტში ცხოველებზე იქნა მიღებული სატრანსპლანტაციოდ გამოსადეგი ღვიძლის ჯერ 20 საათიანი (Vogel et al., 2010), შემდეგ 24 საათიანი (Liu et al., 2014; Liu et al., 2016), შემდეგ 48 საათიანი (Vogel et al., 2017), შემდეგ 86 საათიანი (Liu et al., 2018) და ბოლოს 1 კვირიანი (Eshmuminov et al., 2020) “ex vivo” შენახვის დამაკმაყოფილებელი შედეგები. ექსპლანტირებული ორგანოს ხანგრძლივი შენახვის შესაძლებლობა მიღწეულ იქნა ხელოვნურად, მანქანური პერფუზიის გამოყენებით, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული პარამეტრების პირობებში. გარდა ოპტიმალური პარამეტრების მქონე საპერფუზიო ტუმბოსი ასეთ პარამეტრებში გათვალისწინებული იყო ორი განსხვავებული სისხლნაკადი: როგორც ვენური (სპლანქნური) მუდმივი ხასიათის ნაკადი, ისე არტერიული, ოქსიგენირებული სისხლით მოპულსირე ხასიათის ნაკადი. ამიტომ აპარატის სქემაში ჩართული იყო ოქსიგენატორი თბომომცვლელით, ვენური და არტერიული ფილტრები. ზოგ შემთხვევებში “ex vivo” პერფუზიების დროს ავტორები იყენებენ სისხლის დიალიზატორს. პერფუზიის ვენურ და არტერიულ ხაზებზე (ღვიძლის პერფუზიის დროს ორივე ვენურ ხაზზე - სპლანქნურსა და დიალიზატორის) ხდება სისხლის ბიოქიმიური, კოაგულოლოგიური კონტროლი. ისინჯება სისხლის ფორმიანი ელემენტების დაზიანების ხარისხი (ჰემოლიზი) და სისხლის ტემპერატურა. მიმდინარეობს აგრეთვე ჰემოდინამიკური პარამეტრების უწყვეტი მონიტორინგი (პულსი, ნაკადების წუთმოცულობა). ღვიძლის მდგომარეობა, მისი ფიზიოლოგია მასის ცვლილებები, ტემპერატურა, აგრეთვე ნაღვლის გამოყოფის ინტენსივობა ფასდება პერიოდულად, დროის გარკვეულ მონაკვეთებში. ყველა ამ პარამეტრის ფიქსირებისთვის საპერფუზიო აპარატის პრინციპულ სქემაში ითვალისწინებენ ამ პარამეტრების აღმქმელ/გადამცემ სენსორებს, რომლებიც ინფორმაციას აწვდიან კომპიუტერს. დროთა განმავლობაში, ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოცდილების დაგროვების შედეგად ტრანსპლანტატის მომსახურე საპერფუზიო აპარატები კონსტრუქციულად იხვეწება,

რთულდება, კომპიუტერიზაციას განიცდის, ციფრული ტექნოლოგიებით იმართება, რათა ამ აპარატების მიერ ტრანსპლანტატისთვის შექმნილი ცხოველქმედების პირობები მაქსიმალურად მიუახლოვდეს ნატიურ, ფიზიოლოგიურ პირობებს და ამავდროს ორგანოს ყველა სასიცოცხლო პარამეტრი კომპიუტერულად დამუშავდეს და მანიფესტირებულ იქნას ეკრანზე.

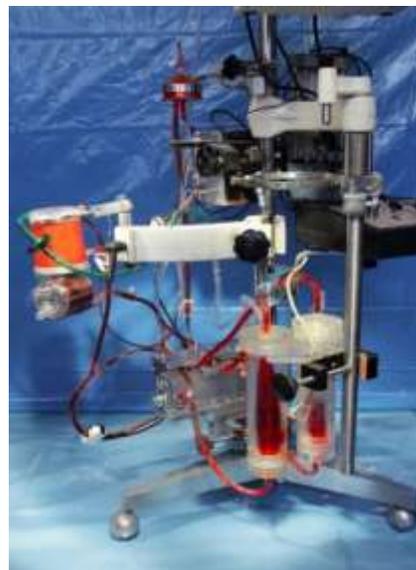
თსუ მორფოლოგიის ინსტიტუტის ექსპერიმენტული ქირურგიის ცენტრში შემუშავებული საპერფუზიო აპარატის აგებულების და მისი შემადგენელი ნაწილების ურთიერთგანლაგების სქემა მოცემულია სურათზე 14. ვენური მოდენის ხაზი, რომელიც იწყებოდა ცხოველის კაუდალური ღრუ ვენის სუპრაჰეპატურ მონაკვეთში აქ მოთავსებული კანულით და გრძელდებოდა შემდეგ უკვე აპარატში, ითვალისწინებდა ვენურ (ლეიკოციტარულ) ფილტრს (LeukoGuard-6, Pall GmbH, Dreieich, Germany), ვენური სისხლის ტემპერატურის სენსორს, ჰეპარინის შესაყვან პორტს (ინფუზომატით) და ცალკე ტრანსფუზიის ხაზს. ვენური მოდენის ხაზზე, ჩამოთვლილის შემდეგ ვათავსებდით საკუთარი კონსტრუქციის ორსაკნიან ტუმბოს პნევმოამძრავით, რომელსაც სისხლგამტარი მილებით ვუკავშირებდით ოქსიგენატორს თბომომცვლელით (CAPIOX®FX25, TERUMO). ოქსიგენატორის შემდგომ არტერიულ ხაზზე ვათავსებდით ტემპერატურულ და სატურაციის სენსორებს და აგრეთვე სისხლის ანალიზის ასაღებ პორტს. არტერიული ხაზის დასასრულს თავსდებოდა საკუთარი კონსტრუქციის პულსატორი და არტერიული ფილტრი. საპერფუზიო აპარატი აწყობილი იყო მოძრავ გორგოლაჭებიან ურიკაზე პორტატული მოწყობილობის სახით. საპერფუზიო აპარატში აქსესუარებად ვიყენებდით გულ-ფილტვის ხელოვნური შემოვლის აპარატის ერთჯერადი გამოყენების კარდიოქირურგიულ ნაკრებებს (სეტებს), ოქსიგენატორის, არტერიული და ვენური ფილტრების და სისხლგამტარი პოლივინილქლორიდის ან სილიკონის მილების ჩათვლით. აღწერილი სქემით აწყობილმა აპარატმა გაიარა სტენდური 48 საათიანი გამოცდები (სურათი 15, 16). დაფიქსირდა დამაკმაყოფილებელი ჰიდროდინამიკური მაჩვენებლები და ხანგრძლივი გამოყენების რესურსი:

- უწყვეტ რეჟიმში ხანგრძლივი მრავალსაათიანი მუშაობა უცვლელი ჰიდროდინამიკური მაჩვენებლებით;

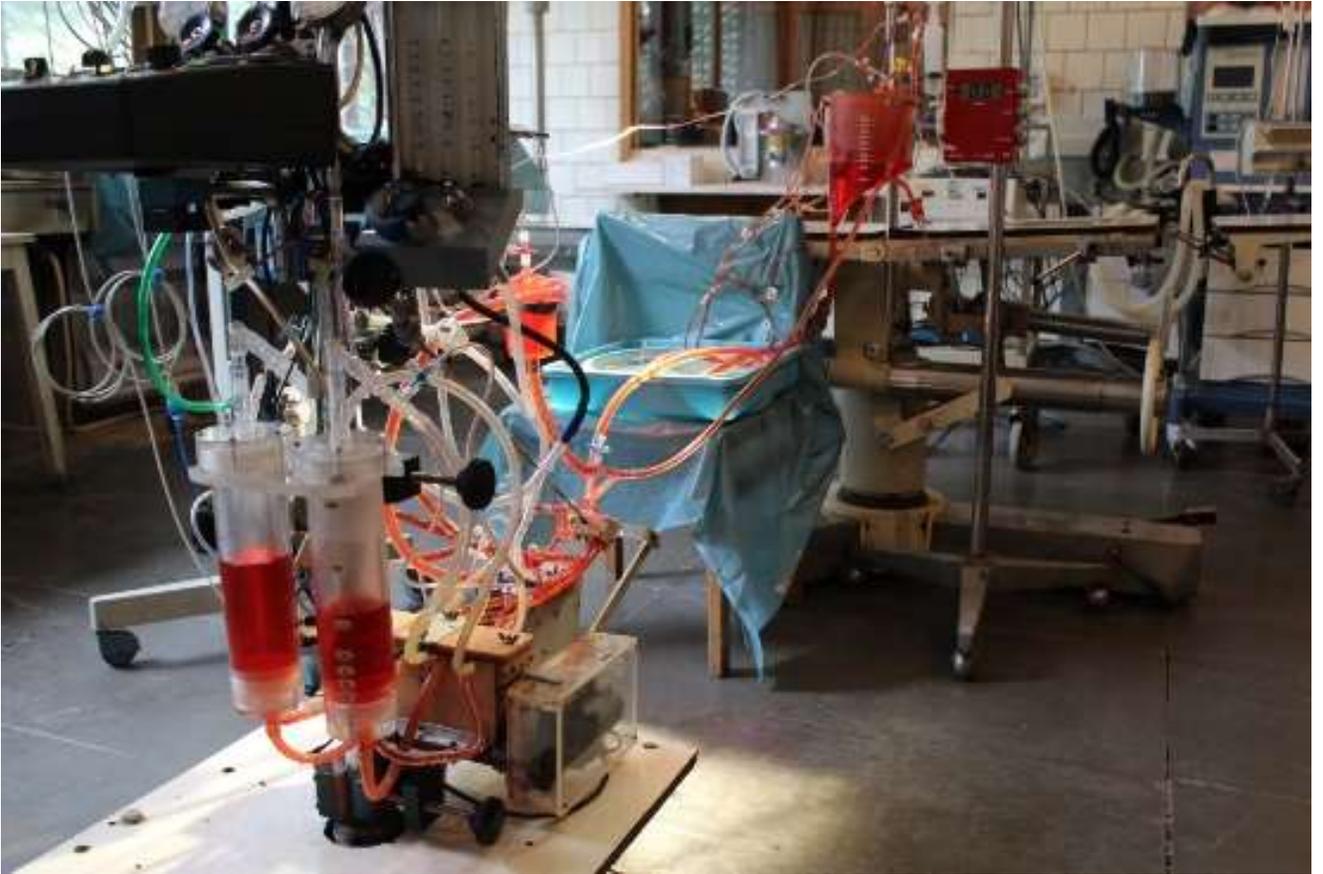
- მაქსიმალური ნაკადი არტერიულ ხაზზე 6,5 ლ/წთ;
- მკაფიო პულსაცია მაქსიმალურად მიახლოებული წნევის ფიზიოლოგიურ მრუდთან, სიხშირის დიაპაზონით 10-250 დარტყმა/წთ.
- პულსური წნევა 0-220 მმ Hg დიაპაზონში.



სურათი 14. მანქანური “in situ” ორგანოთა საპრეზერვაციო პერფუზიის სქემა.



სურათი 15. პორტატული საპრეფუზიო აპარატი სისტემური სისხლმიმოქცევისთვის



სურათი 16. საპერფუზიო აპარატის სტენდური გამოცდა.

### 3.3. გულგაჩერებული ცხვის მოდელში (40 წუთიანი თბური იშემია) ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაცია რეგიონული პერფუზიის პირობებში.

ლიტერატურაში განხილული კლინიკური მაგალითებიდან გამომდინარე „in situ“ მანქანური პერფუზიები, უმეტესწილად 2 შემთხვევაში ხორციელდება. პირველ შემთხვევაში ესაა კონტროლირებადი დონორები, რომლებსაც სიკვდილი უდგინდება კლინიკურ პირობებში და მათი ორგანოების დონორულ ორგანოებად გამოყენება წინასწარაა განსაზღვრული ყველა საამისო პროცედურების გავლის შედეგად. აღწერილის მოდელირება განვახორციელეთ პირველი ძირითადი ჯგუფის ექსპერიმენტებში.

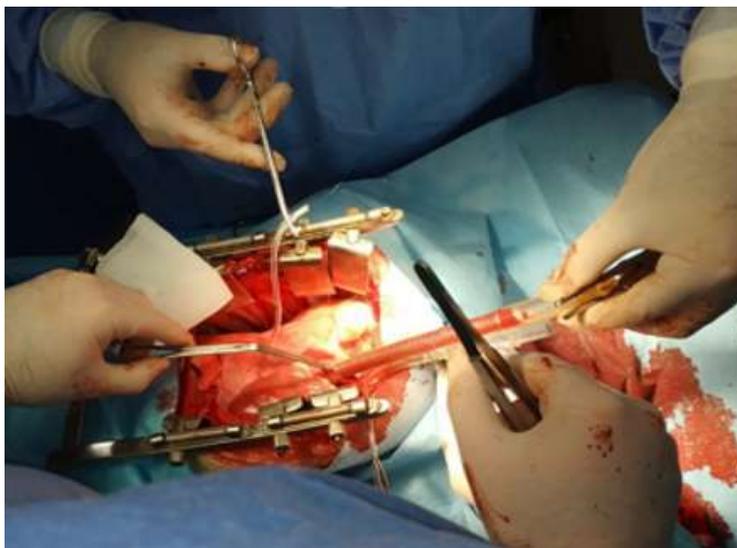
მეორე შემთხვევა ეხება ჰოსპიტლის გარეთ გულგაჩერებულ პაციენტებს, რომლებსაც რეანიმაციის მიზნით ჩაუტარდა ღონისძიებათა კომპლექსი, მათ შორის გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული რეანიმაცია სპეციალური პორტატული საპერფუზიო სისტემითა და ხელოვნური ოქსიგენაციით, მაგრამ დადებითი შედეგი არ დადგა. ლიტერატურაში

აღიარებული კონცეპციის თანახმად ასეთი პაციენტები მასტრიხტის საერთაშორისო კლასიფიკაციით არაკონტროლირებად პოტენციურ დონორებს მიეკუთვნებიან. ჩვენს მიერ შემუშავებული კონცეპციის თანახმად იმისთვის, რომ დადგინდეს მათი დონორებად გამოყენების შესაძლებლობა და ამავდროს ორგანოთა თბური იშემიის გადასავადებლად, საჭიროა მანქანური პერფუზიის გახანგრძლივება, პაციენტის კლინიკაში ტრანსპორტირება და მხოლოდ კლინიკურ პირობებში, ექიმ-სპეციალისტთა კონსილიუმის, ნათესავების და იურისტების ჩართლობით პაციენტის ბედის გადაწყვეტა. ამ შემთხვევაშიც პაციენტის დონორად ცნობის მომენტიდან ხდება აპარატის გამორთვა და ასისტოლიის ფიქსირებიდან 5 წუთიანი “don’t touch” ინტერვალის ათვლა. ხოლო ამის შემდეგ რეანიმატოლოგების ჯგუფს ანაცვლებს ტრანსპლანტოლოგების ჯგუფი და იგივე აპარატი და ჩადგმული კანულებით იწყება რეპერფუზია უკვე ორგანოთა ექსპლანტაციამდე (და ექსპლანტაციის პროცესშიც) თბური იშემიისგან დაცვის მიზნით. აღწერილის მოდელირება განვახორციელეთ მეორე ძირითადი ჯგუფის ექსპერიმენტებში. კლინიკურ რეალობაში, პაციენტის დონორად ცნობის შემდეგ, თბური იშემიის გახანგრძლივებას განაპირობებს დრო, რაც ჭირდება ორგანოების ექსპლანტაციას და ექსპლანტაციის პერიოდში მათ ანტიიშემიურ დაცვას. ეს უკანასკნელი კი მით უფრო ეფექტურია, რაც ნაკლებია სამზადისი და სისხლძარღვთა კანულირების პერიოდი პერფუზიის დაწყებამდე. ამ კლინიკური სიტუაციის მოდელირებისას პირველი ძირითადი ჯგუფის ყველა ექსპერიმენტში პერფუზატის როლს ასრულებდა ნატიური, სუბნორმოთერმული (32-34°C) სისხლი. ექსტრაკორპორული პერფუზიის დროს ვიყენებდით ღვიძლის ანტიიშემიური დაცვის შემდეგ ძირითად კომპონენტებს:

- საპერფუზიო კონტურის ჰეპარინიზაცია;
- ჰემოპერფუზატის დილუცია;
- ექსტრაკორპორული მემბრანული ოქსიგენაცია;
- მართვადი პერფუზიის მუდმივი და პულსური ნაკადები;
- პერფუზატიდან აქტივირებული ლეიკოციტების ელიმინაცია;
- პერფუზატის ტემპერატურის მართვა 32-34° C ფარგლებში.

ღვიძლის „in situ“ რეგიონული (მუცლის ღრუს) მულტიორგანული პრეზერვაცია განხორციელდა 10 ექსპერიმენტულ ცხოველში. ყველა შემთხვევაში მოხდა გულის გაჩერების მოდელირება, ერთნაირი ხანგრძლივობის თბური იშემიის პერიოდის დაცვით, რომელსაც აღვრიცხავდით ელექტროკარდიოგრამაზე ასისტოლიის დაფიქსირების მომენტიდან და ეს პერიოდი ყველა შემთხვევაში შედგებოდა ორი ეტაპისგან. პირველი - “don't touch” - 5 წუთი და მეორე- კანულების განთავსების დრო 25-30 წუთი. იმის გათვალისწინებით, რომ სისხლძაღვთა კანულირებას, სქემებიდან გამომდინარე, სხვადასხვა დრო ჭირდებოდა თბური იშემიის საერთო დრო ექსპერიმენტებში განსხვავებული იყო, მაგრამ არც ერთში არ აღემატებოდა 40 წუთს. ყველე ოპერაციის დასაწყისში ხდებოდა ვენიდან დაახლოებით 300 მლ სისხლის აღება, რომელსაც ვაგროვებდით სისხლის ასაღებ სპეციალურ სატრანსფუზიო პოლივინილქლორიდის პაკეტებში ციტრატზე და 0,5 მლ ჰეპარინზე, ხოლო იმავე მოცულობით ტრანსფუზიით ვანაცვლებდით ფიზიოლოგიურ ხსნარს. აღნიშნულ პროცედურას ვასრულებდით გულის გაჩერების მოდელირების დროს, ხოლო პროლონგირებული პერფუზიის პროცესში, ამ სათადარიგო სისხლის მოცულობას პერიოდულად მცირე (10-20 მლ) ბოლუსების სახით ვაბრუნებდით მანქანით მიწოდებულ ნაკადთან ერთად. სისხლიანი პერფუზატის ტემპერატურა კონტროლდებოდა თბომცვლელით და მერყეობდა სუბნორმოთერმულ (32-34°C) დონეზე. აღწერილი პარამეტრები დაცული იყო ამ ჯგუფის ათივე ექსპერიმენტში. განსხვავებას ზ და გ ქვეჯგუფებში წარმოადგენდა პერფუზატის ნაკადი, რომელსაც ემნიდა აპარატი და მისი ტუმბო. 4 ექსპერიმენტში ნაკადის ფორმირება ტუმბოებით და მუდმივი ნაკადით განხორციელდა, ხოლო 6 ცდაში ორსაკნაიანი ტუმბოს ნაკადი იყო მოდულირებული, მკაფიოდ პულსური, მრუდით, რომელიც მაქსიმალურად მიახლოებული იყო ცხოველის გულის პულსაციის მრუდთან (საწყისი პულსური მრუდი, რომელსაც ყველა ექსპერიმენტში გულის გაჩერების მოდელირების წინ ვიწერდით). ამ ჯგუფში პერფუზიის ხანგრძლივობა განისაზღვრა 6 საათით, რადგან კლინიკურ შემთხვევებში ეს შესაძლოა მაქსიმალური დრო იყოს ორგანოთა ექსპლანტაციისთვის და მისი გახანგრძლივება ეთიკური მოსაზრებებით მიზანშეწონილი არ არის. ა ქვეჯგუფში გულგაჩერებულ ცხოველში „in situ“ რეგიონული მანქანური სუბნორმოთერმული

პერფუზია გაზავებული სისხლითა და მუდმივი ნაკადით (თითო ცდაში გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული ტუმბოს გამოყენებით) განხორციელდა. ძირითადი ჯგუფების ყველა ქვეჯგუფში პერფუზირებული ღვიძლის ფუნქციური შეფასებისთვის გავაკეთეთ სანაღვლე გზების დრენირება კათეტერის გარეთ გამოტანით (სურათი 17).



სურათი 17. სანაღვლე გზების დრენირება და ჭრილობაში გამოტანა

### 3.3.1. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაცია (სუბნორმოთერმული პერფუზია მუდმივი ნაკადით).

ამ ქვეჯგუფის 2 ექსპერიმენტში გულის გაჩერების მოდელირებას კომბინირებული მეთოდით ვახდენდით, კერძოდ ნარკოტიზირებული ცხვრის ბარძაყის ვენაში ჩადგმული კათეტრიდან სისხლის დასაგროვებელ, ციტრატთან ელასტიურ პარკებში (დაახლოებით 300 მლ) სისხლს ვაგროვებდით. ამის შემდეგ მუდმივი დენის (5V) მუხტის გამოყენებით ვაჩერებდით გულს და სისხლმიმოქცევას, კარდიოგრამაზე მყარი იზოხაზის გამოსახვით, რის შემდეგაც თბური იშემიის დროის ათვლა იწყებოდა. შუა ლაპაროტომიული განაკვეთით ვხსნიდით მუცლის ღრუს. თემოს საერთო სისხლძარღვებიდან ვახდენდით აორტის და კაუდალური ღრუ ვენის კანულირებას ბალონ-ობტურატორების გაბერვით, ხელის და ვიზუალური კონტროლის მეშვეობით (იხ. სურათი 1). ნაღვლის ბუშტში ჩადგმული სადრენაჟო კათეტერის ბოლო ჭრილობაში გამოგვყავდა. თემოს დანარჩენ საერთო სისხლძარღვებს ვკვანძავდით მუცლის ღრუს მხრიდან კვანძებში წნევის

მონიტორინგის კატეტერების ვტოვებდით და მუცლის ღრუს სიტუაციური ნაკერით ვხურავდით ისე, რომ დაცული ყოფილიყო ღრუს ტემპერატურა. გარეთ გამოყვანილ კატეტერების დახშულ ბოლოებს ჰერმეტიულად ვუკავშირებდით საპერფუზიო აპარატის დამწნებ და ამწოვ ხაზებს. 1 ექსპერიმენტში აპარატის ტუმბო წარმოდგენილი იყო სისხლის გორგოლაჭოვანი ტუმბოთი [გულ-ფილტვის ხელოვნური შემოვლის აპარატიდან “American Optical”. მეორე ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ TERUMO, Sarns Centrifugal Module კონფიგურაციის ტუმბო. პერფუზატის ოქსიგენაციისთვის ვიყენებდით Baby-FX კონფიგურაციის ოქსიგენატორებს TERUMO CAPIOX FX05. სისტემა წინასწარ იყო შევსებული პირველადი შევსების ხსნარით, რომელიც შედგებოდა ჩამოცლილი, კონსერვირებული სისხლის ნაწილისა (150-200 მლ) და ფიზიოლოგიური ხსნარის (630-680 მლ) ნაზავით (900 მლ) და გათვლილ ტემპერატურამდე დაყვანილი (ხსნარის ტემპერატურა 34°C) იმყოფებოდა რეცირკულაციის პირობებში. პერფუზიას ვიწყებდით სითხის წინასწარი უპირატესი მიწოდებით ორგანოებში გაზავებული სისხლნარევი ხსნარის კუმულირების და ორგანოთა სისხლძარღვოვანი აუზის შევსებისა და გამორეცხვის მიზნით. პირველი 30-60 წუთის განმავლობაში პერფუზია მიმდინარეობდა სისხლნაკადის გათვლილი მოცულობით და გათვლილზე დაბალი წნევით ენდოთელიოციტების დაზიანების პროგრესირების გამოსარიცხავად. მეორე საათიდან პერფუზიის პარამეტრები გათვლილი სიდიდეების ფარგლებში მერყეობდა (იხ. ცხრილი 4). პერფუზატის ოქსიგენირების მიზნით ოქსიგენატორში მიეწოდებოდა ჟანგბადი 2 ლ/წთ მოცულობით. პერფუზატის მუდმივ ტემპერატურას ვინარჩუნებდით სითხიანი თბომომცვლელის მეშვეობით, ხოლო ტემპერატურა მუცლის ღრუში მერყეობდა 33.8-34.2 ფარგლებში. ყველა საკონტროლო ჰემოდინამიკური პარამეტრი აღიქმებოდა გადამცემებით და ფიქსირდებოდა მონიტორზე (Bedside Monitor – Mindray 5) და კომპიუტერზე.

პერფუზიის მე-3 (მეორე ძირითადი ჯგუფის ექსპერიმენტებში მე-6) საათისთვის და დასრულების წინ მე-6 საათზე (მეორე ძირითად ჯგუფის ექსპერიმენტებში მე-8 საათზე) ვიღებდით ღვიძლის ზოგიერთ ფუნქციურ სინჯებს (ალტ, ასტ, კრეატინინი). იზომებოდა

გამოყოფილი ნაღვლის და შარდის რაოდენობა. ღვიძლის ქსოვილს მორფოლოგიური კვლევითვის ვიდეზდით ბიოპსიური პუნქციის აპარატით „Magnum“ BARD (სურათი 16).



სურათი 18. ღვიძლის კანგავლითი ბიოპსია აპარატით „Magnum“ BARD.

### 3.3.2. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაცია (სუბნორმოთერმული პერფუზია მოპულსირე ნაკადით).

ამ ქვეჯგუფის 4 ექსპერიმენტში გულის გაჩერების მოდელირებას შემუშავებული მეთოდით ვახდენდით, კერძოდ 300 მლ სისხლის ჩამოცლით და მუდმივი დენის ზემოქმედებით. შუა ლაპაროტომიული განაკვეთით ვხსნიდით მუცლის ღრუს. თემოს საერთო სისხლძარღვებში ვათავსებდით კანულებს. ვახდენდით ნაღვლის ბუშტის დრენირებას, მუცლის ღრუს მხრიდან თემოს დანარჩენი სისხლძარღვების ლიგირებას და მუცლის ღრუს დახურვას. კანულებს ვუკავშირებდით საპერფუზიო აპარატის შემსვლელ და გამომსვლელ ხაზებს. ამჯერად აპარატის შემადგენლობაში მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული, ორსაკნიანი ტუმბო [საქპატენტი U 1800] გამოვიყენეთ. პირველადი შეზავებული ხსნარით ტუმბოს შევსების შემდეგ აპარატის შიდა საპერფუზიო კონტურის სქემით ვიწყებდით რეცირკულაციას და პერფუზატის გაცივებას სასურველ ტემპერატურამდე. მზადყოფნაში მყოფ აპარატს ვუკავშირებდით ცხოველის

გვამის კანულებს და ვიწყებდით 6 საათიან პერფუზიას მოპულსირე ნაკადით. პულსაციას ახორციელებდა მუდმივი ნაკადის პულსურ ნაკადად გარდამქმნელი მოწყობილობა - პულსატორი, რომელსაც ვათავსებდით აპარატიდან გამომსვლელ სისხლგამტარ მილზე მაქსიმალურად ახლოს აორტის კანულასთან. როგორც პირველ ქვეჯგუფში პერფუზიას ვიწყებდით სითხის წინასწარი უპირატესი მიწოდებით, ორგანოებში გაზავებული სისხლნარევი ხსნარით. პირველი საათის განმავლობაში პერფუზია მიმდინარეობდა ჯერ გათვლილზე დაბალი წნევითა და მოცულობითი სიჩქარით ხოლო შემდგომ საათებში - გათვლილი სტაბილური პარამეტრებით (იხ. ცხრილი 4). პერფუზატის ოქსიგენირების მიზნით ოქსიგენატორში მიეწოდებოდა ჟანგბადი 2,5-3 ლ/წთ ოდენობით. პერფუზატის მუდმივ ტემპერატურას ვინარჩუნებდით სითხიანი თბომომცვლელის მეშვეობით. პერფუზიის დაწყების წინ და მის მსვლელობაში ვიღებდით სისხლის ანალიზს და აპარატით „i-Stat“ ვსაზღვრავდით კოლტის წარმოქმნის სიჩქარეს (ACT), სისხლში აირებს (pO<sub>2</sub>), მჟავა ტუტტოვანი წონასწორობის (pH) პარამეტრებს. პერფუზიის მე-3 საათისთვის და დასრულების წინ მე-5 საათზე ვიღებდით სისხლს ღვიძლის ფუნქციური სინჯებისთვის და ღვიძლის ქსოვილის ბიოფსიურ მასალას მორფოლოგიური კვლევისთვის საპუნქციო აპარატით [Magnum] ღვიძლის სხვადასხვა მონაკვეთებიდან. პერფუზიის ყოველ საათში იზომებოდა გამოყოფილი შარდის და ნაღვლის რაოდენობა.

### **3.4. გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში (40 წუთიანი თბური იშემია) „in situ“ ღვიძლის პრეზერვაცია სისტემური სისხლმომოქცევის პირობებში.**

საერთაშორისოდ მიჩნეული მასტრიხტის კლასიფიკაციით კლინიკის გარეთ გულგაჩერებული პაციენტები, რომლებსაც რეანიმაციის მიზნით ღონისძიებათა მთელი კასკადი აქვთ ჩატარებული, მაგრამ უშედეგოდ, არაკონტროლირებად ჯგუფში, პოტენციურ დონორებს შორის ხარისხიანი ტრანსპლანტატის მოძიების თვალსაზრისით, ყველაზე საიმედო ქვეჯგუფს შეადგენენ. იმ ქვეყნებში, სადაც სამედიცინო სამსახურს ამის საშუალება გააჩნია და კონკრეტული ჩვენებებიც არსებობს, უშედეგო, კონვენციური რეანიმაცია საბოლოოდ, გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული ხელოვნური, სისხლმომოქცევის ჩატარებით სრულდება. ეს მეთოდი ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში, ამერიკის შეერთებულ შტატებში (სადაც ყოველწლიურად ჰოსპიტლის გარეთ

გულის უეცარი გაჩერების შემთხვევათა სიხშირე 350 000 შეადგენს და მათ შორის სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 90%-ს აღემატება) და იაპონიაში ფეხს იკიდებს და დამაიმედებელ სტატისტიკურ მონაცემებს იძლევა. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით კონვენციური მეთოდებით მთელს მსოფლიოში რეანიმირებულთა რიცხვი 5-15%-ში მერყეობს (Noc et al., 1995; Rea et al., 2003), ხოლო ექსტრაკორპორული რეანიმაციის შედეგი 35-40% აღწევს (Peberdy et al., 2003). შესაბამისად, იმ პაციენტებში, რომლებსაც სამედიცინო ჩვენებით უტარდება აღნიშნული სარეანიმაციო ღონისძიებები უშედეგო შემთხვევების რაოდენობა 60-65% შეადგენს (Caffrey et al., 2002). ლოგიკურია, რომ ექსტრაკორპორული რეანიმაციის უშედეგობა უნდა დგინდებოდეს სიტუაციაში, როდესაც პაციენტს მიერთებული აქვს ხელოვნური სისხლმიმოქცევის სისტემა და ის ანაცვლებს სასიცოცხლო ორგანოების გულისა და ფილტვების ფუნქციას იმ დონეზე, რომ ორგანიზმის ყველა ორგანო ოპტიმალური პერფუზიის პირობებში იმყოფება. მიუხედავად ამისა, გულის ფუნქციის განახლება და დამოუკიდებელი ნატიური სისტემური რეცირკულაცია ვერ ხორციელდება (Pirbodaghi et al., 2012). ასეთ ბიოტექნიკურ სისტემაში გულის ფუნქციის აღდგენის ან მყარი ფუნქციის შენარჩუნების შეუძლებლობა თვალნათლივია, რადგან ხელოვნური სისტემის გამორთვა ან მისი ფუნქციის დაქვეითება (შემცირება) პაციენტის სიკვდილს გამოიწვევს. ამრიგად გულის როგორც სასიცოცხლო ფუნქციის მქონე ორგანოს „სიკვდილის“ დადგენა სავსე პირობებში, ჰოსპიტლის გარეთაც არის შესაძლებელი. მაგრამ თავის ტვინის მორფო-ფუნქციური შეფასება ჰოსპიტლის გარეთ, ურგენტულ სიტუაციაში შეუძლებელია. არსებული ლოგიკური მოსაზრებით ასეთი პაციენტი მომუშავე აპარატით უნდა გადაყვანილ იქნეს კლინიკაში, სადაც მას მრავალფუნქციური ჰოსპიტლის პირობებში დაუდგინდება საბოლოო დიაგნოზი და კლინიკური შესაძლებლობებიდან გამომდინარე განისაზღვრება პაციენტის შემდგომი ბედი (Masseti et al., 2005; Ortega-Deballon et al., 2016). კერძოდ, თუ პაციენტის თავის ტვინი მორფოლოგიურად და ფუნქციურად შენარჩუნებულია, მაშინ შესაძლოა გულის სხვადასხვა დამხმარე ხელოვნური საშუალებების გამოყენება (დროებითი ან მუდმივი პროთეზირება). ხოლო, ტვინის დაზიანების დადასტურებისას დგება საკითხი პაციენტის დონორად ცნობის შესახებ, რაც

წყდება ექიმთა კონსილიუმის პირობებში, ნათესავებისა და იურისტების დასწრებითა და მონაწილეობით. ამ შემთხვევაში პაციენტთან მიერთებული საპერფუზიო მანქანის ფუნქციონირება გამართლებულია უიმედო პაციენტის დონორად ცნობის მომენტამდე და მიზნად ორგანოთა თბური იშემიისგან დაცვას ისახავს (Herreros et al., 2004). ნათესავებისგან უარის მიღების შემთხვევაში აპარატი გამოირთვება და გარდაცვლილი სათანადო რიტუალის დაცვით გადაეცემა ახლობლებს. ხოლო პაციენტის დონორად ცნობის შემთხვევაში რენიმატოლოგთა ბრიგადას ტრანსპლანტოლოგთა ბრიგადა ჩაანაცვლებს, ხოლო ხელოვნური სისხლმიმოქცევა ხანგრძლივდება ორგანოთა საბოლოო ექსპლანტაციამდე. მაგრამ, ეს პროლონგირება ეთიკურად გამართლებულ ზღვარს არ უნდა სცდებოდეს (Burkhoff & Naidu, 2012; Napp et al., 2017). ჩვენს ექსპერიმენტებში ორგანოთა პრეზერვაციის მაქსიმალურ ზღვრად 8 საათი მივიჩნიეთ, რაც კლინიკურ პრაქტიკაში, რეალურად, ამ პერიოდის ნახევარს ან მესამედს შეიძლება შეადგენდეს. ექსპერიმენტების მეორე ძირითად ჯგუფში განხორციელდა სწორედ ამ აღწერილი კლინიკური სიტუაციის ცხოველზე რემოდელირება. უნდა დადგენილიყო გულის გაჩერების შემდგომი, სხვადასხვა ხანგრძლივობის თბური იშემიით დაზიანებული ორგანოს მორფოლოგიური და ფუნქციური რეაბილიტაციის შესაძლებლობა სისტემური, ხელოვნური, მაგრამ ნატიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული სისხლმიმოქცევის პირობებში. ასეთ პირობებში პერფუზიის ეფექტურობას ვადასტურებდით სისხლის საერთო, სისხლის აირების და სისხლის ბიოქიმიური მონაცემებით, პერმანენტული ჰემოდინამიკური (მანქანის საცირკულაციო კონტურის და ცხოველის სისხლმიმოქცევის სისტემის სხვადასხვა მონაკვეთებში) პარამეტრების შეფასებით მათ შორის მოცულობითი სიჩქარის მონიტორინგით, და ბოლოს ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური კვლევებით, რისთვისაც მასალას ექსპერიმენტის მსვლელობაში და დასრულებისას ვიღებდით.

### **3.4.1. გულგაჩერებული ცხვის მოდელში ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაცია (სისტემური, სუბნორმოთერმული პერფუზია მუდმივი ნაკადით).**

როგორც ზემოთ აღინიშნა, სისტემური პერფუზიით ორგანოთა “in situ” პრეზერვაცია კლინიკაში შეიძლება ხდებოდეს ჰოსპიტალში ან მის ფარგლებს გარეთ გულგაჩერებულ პაციენტებში, როდესაც მათ ჩაუტარდა ექსტრაკორპორული კარდიოპულმონური

რეანიმაცია, რომელიც საბოლოოდ შედეგს ვერ აღწევს და ჩნდება ვითარება, როდესაც შესაძლებელი და სავარაუდოა ამ პაციენტის დონორად ცნობა (Napp et al., 2017; Sun et al., 2000). გარდა ამისა ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი წარუმატებელი რეანიმაციისა არის დაგვიანებული მანიპულაციები და პროცედურები, რომლებიც ზოგჯერ არასამედიცინო ხასიათისაა. გასაგებია, რომ ასეთი პაციენტის ორგანოები ჰემოცირკულაციის უკმარისობის ან არარსებობის პირობებში თბური იშემიის გახანგრძლივებულ შემოქმედებას განიცდიან. ზოგადად აღწერილი სიტუაცია კლინიკაში მრავალფეროვანია და პაციენტისთვის საბოლოო ვერდიქტის გამოსატანად, რომელშიც მონაწილეობას უნდა ღებულობდენ ექიმ-სპეციალისტთა კონსილიუმი, დაზარალებულის ნათესავები და იურისტები საჭიროა გარკვეული დრო. ამ პრობლემისადმი ლიტერატურაში არსებული შეხედულებებით აღნიშნული დროის განმავლობაში პაციენტს უნდა შეუნარჩუნდეს ხელოვნური სისხლმიმოქცევა და ოქსიგენაცია (Bhanji et al., 2015; "Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 2: ethical aspects of CPR and ECC," 2000; Maekawa et al., 2013). მაგრამ ეს პროცედურა ერთაზროვნად სრულდება სხვადასხვა მიზეზით პაციენტის დონორად არ ცნობის შემთხვევაში. ხოლო ნათესავების, იურისტების თანხმობის და უკუჩვენებების არარსებობის შემთხვევაში პაციენტი დონორად მიიჩნევა და ამ მომენტისათვის მისი ორგანოები სრული უწყვეტი სისხლმორაგების პირობებში იმყოფება. გასათვალისწინებელია, რომ ზოგჯერ საბოლოო გადაწყვეტილების მიღება შეიძლება სხვადასხვა მიზეზით გახანგრძლივდეს. შესაბამისად გარკვეული დროით უნდა ხანგრძლივდებოდეს ადექვატური ორგანოშემანარჩუნებელი სისხლმიმოქცევა. სწორედ ამ აღწერილი კლინიკური სიტუაციის მოდელირებისთვის ექსპერიმენტების მომდევნო სერიაში დაიგეგმა მეორე ჯგუფის დ, ე და ვ ქვეჯგუფები სადაც თბური იშემიის პერიოდი გავზარდეთ კრიტიკულ დონემდე - 40 წუთი. დ ქვეჯგუფში ჩატარდა 2 საკონტროლო ექსპერიმენტი საპერფუზიო აპარატში მუდმივი ნაკადის, კლინიკაში გამოყენებადი სისხლის ტუმბოს ჩართვით (როგორც წინა სერიების ა ჯგუფში ერთ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ გორგოლაჭოვანი, ხოლო მეორეში - ცენტრიფუგული ტუმბო). პერფუზატის ტემპერატურას ვინარჩუნებდით. დ და ე ქვეჯგუფში პერფუზატის ტემპერატურას ვინარჩუნებდით 34°C

ფარგლებში ხოლო ვ ქვეჯგუფში პერფუზატის ტემპადგენდა. პერატურა 38 C . ყველა დანარჩენი პროცედურა და ქირურგიული მანიპულაცია იყო ანალოგიური წინა ა, ბ და გ ქვეჯგუფთან.

ე ქვეჯგუფის 4 ექსპერიმენტში, გულგაჩერებული ცხოველის მოდელში სისტემური სისხლმიმოქცევა მოპულსირე ნაკადით განვახორციელეთ, სუბნორმოთერმული სისხლის გამოყენებით. ოპერაციული ნაწილი და მონაცემთა მონიტორინგის მანიპულაციები წინა ჯგუფის ანალოგიური იყო. განსხვავებას წარმოადგენდა საპერფუზიო აპარატი რომელშიც სისხლის ტუმბოს ფუნქციას ორსაკნიანი მოპულსირე ნაკადის მქონე ტუმბო ასრულებდა. ტუმბო უზრუნველყოფდა სისტემურ სისხლმიმოქცევას ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული პარამეტრებით. მაცლის ღრუში ტემპერატურას ვინარჩუნებდით 36°C-ის ფარგლებში. რაც შეეხება ბოლო მორფოლოგიური მასალის აღებას, იგი დროით ოდნავ ასწრებდა პერფუზიის დასრულებას და ხორციელდებოდა ექსპერიმენტის დასრულების წინ, კვლავ გახსნილი მუცლის ღრუს პირობებში. ამ სერიაშიც ექსპერიმენტები სისხლძარღვთა დეკანულაციით და დეკატერიზაციით დასრულდა.

### **3.5. სხვადასხვა მეთოდით პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური გამოკვლევა**

გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ღვიძლის “in situ” რეგიონული პრეზერვაციის ჯგუფში, ექსპერიმენტის სხვადასხვა ეტაპზე, კერძოდ პერფუზიის დაწყებამდე, პერფუზიის დაწყების მე-2 და მე-4 საათზე, (მეორე ჯგუფში მე-6 და მე-8 საათზე) ღვიძლის სხვადასხვა წილიდან ვიღებდით ბიოფტატებს „Magnum“ BARD აპარატით (გაუჯის ზომა, ღერძის სიგრძე საშუალოდ 1,0 სმ) ან თითოეულ სეგმენტის სხვადასხვა უბნიდან ღვიძლის ქსოვილის ექსციზიურ ბიოფტატს საშუალოდ 1,5x2,0x2,0 სმ<sup>3</sup> ზომის ანათლის სახი.

რაც შეეხება გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ღვიძლის “in situ” სისტემური პრეზერვაციის ჯგუფს, ბიოფტატი და/ან ექსციზიური მასალის აღება ხდებოდა

პერფუზიის დაწყებამდე, პერფუზიის მე-6 და მე-8 საათზე. ბიოფტატის და ექსციზიური მასალის აღების იგივე მეთოდით.

ქსოვილის ნაჭრებს ვაფიქსირებდით ნეიტრალური ფორმალინის 10%-იან ხსნარში (pH – 7,2-7,4 ფოსფატური ბუფერი), თითოეული ექსციზიური ბიოფტატიდან ვიღებდით 3-3 ნიმუშს, ვაყალიბებდით პარაფინში, ვჭრიდით 3-დან 5 მკმ-მდე სისქის ანათლებად, რომლებსც ვღებავდით ჰემატოქსილინითა და ეოზინით.

### **მიმოხილვითი ჰისტოლოგია**

ჰისტოლოგიური კვლევისთვის ხდებოდა ღვიძლის ქსოვილის 3-4  $\mu\text{m}$  ანათლების აღება და ჰემატოქსილინითა და ეოზინის სტანდარტული მეთოდით შეღებვა. თითოეულ ანათალზე ვიკვლევდით 30 უბანს დიდი გადიდების ველში (ოკ X 20).

### **ჰისტოქიმია**

ღვიძლის ქსოვილი იჭრებოდა 3-5  $\mu\text{m}$  ანათლებად და იღებებოდა მასონის ტრიქრომით (Sigma Aldrich Catalog Number: C970D37) მწარმოებლის მიერ მითითებული ინსტრუქციის შესაბამისად.

### **იმუნოჰისტოქიმია**

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისთვის გამოყენებული იქნა Ki67 (Clone MM1) მარკერი (Leica Biosystems Newcastle Ltd) ის წარმოების, კატალოგის ნომერი #M PA0118; ანტისხეულების კონცენტრაცია -Ready to Use - 1.9 mg/L.

ფორმალინში დაფიქსირებული ქსოვილის ანტიგენის გამოვლენა ხდებოდა ციტრატულ ბუფერში მიკროტალღოვან ღუმელში გაცხელების გზით. პირველადი ანტისხეულის ინკუბაცია ხდებოდა 20 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. მეორად ანტისხეულად და ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებული იქნა პოლიმერული დეტექციის სისტემა Novolink DAB Polymer Detection System (System (Leica Biosystems Newcastle Ltd. GB)). ვიზუალიზაცია ხდებოდა DAB რეაგენტის გამოყენებით.

პრეპარატები შემოწმდა Primo star ZEISS-ის სინათლის მიკროსკოპით (გერმანია), რომელიც აღჭურვილია ციფრული კამერით (ZEN 2.3 SP1).

## მორფომეტრია

მორფომეტრიული ანალიზისათვის ვახდენდით ყველა ზემოაღნიშნული ტიპის ჰისტოლოგიური პრეპარატების დასკანერებას MoticEasyScan Pro 6-FS სკანერით და ციფრული გამოსახულების დამუშავებას, მათ შორის, სხვადასხვა სტრუქტურების გაზომვას (მორფომეტრიას) Motic Digital Scanner Assistant Software Motic VM 3.0.-ის საშუალებით. სამუშაო არე დიდდებოდა 40-ჯერ, რაც შეესაბამება სინათლის მიკროსკოპის 1000x გადიდებას (რაც, როგორც წესი, მიიღწევა იმერსიული მეთოდით კვლევისას). მაღალი რეზოლუციის ციფრული გამოსახულებით დანახვა შესაძლებელი იყო DS დამხმარე პროგრამის მეშვეობით, რომელიც გამოსახულების გაანალიზებას უზრუნველყოფს სხვადასხვა ტიპის საზომი და მორფომეტრიული პროგრამული ვერსიებით („ოფციებით“).

### შეფასების კრიტერიუმები:

ჰისტოლოგიური ანათლები შევღებეთ H&E მეთოდით და შევაფასეთ (Choi et al., 2017) მიერ მოწოდებული სტანდარტული კრიტერიუმების მიხედვით:

- პორტული ტრაქტის ანთებითი ინფილტრაცია მონონუკლეური უჯრედებით;
- ნაღვლის სადინრების პროლიფერაცია/პერიდუქტური ფიბროზი;
- ქოლესტაზი;
- ვენური შეგუბება;
- სტეატოზის ტიპი (მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური [ld-MaS] და/ან წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური [sd-MaS]);
- ჰეპატოცელულური ნეკროზი (Cagle et al., 2015; Choi et al., 2017; Markin et al., 1993) უჯრედების მარკირება, პერიმეტრების შემოსაზღვრა და დათვლა განხორციელდა Photoshop CS4 პროგრამით, Nativ et al.-ის რეკომენდაციების გათვალისწინებით (Nativ et al., 2014)

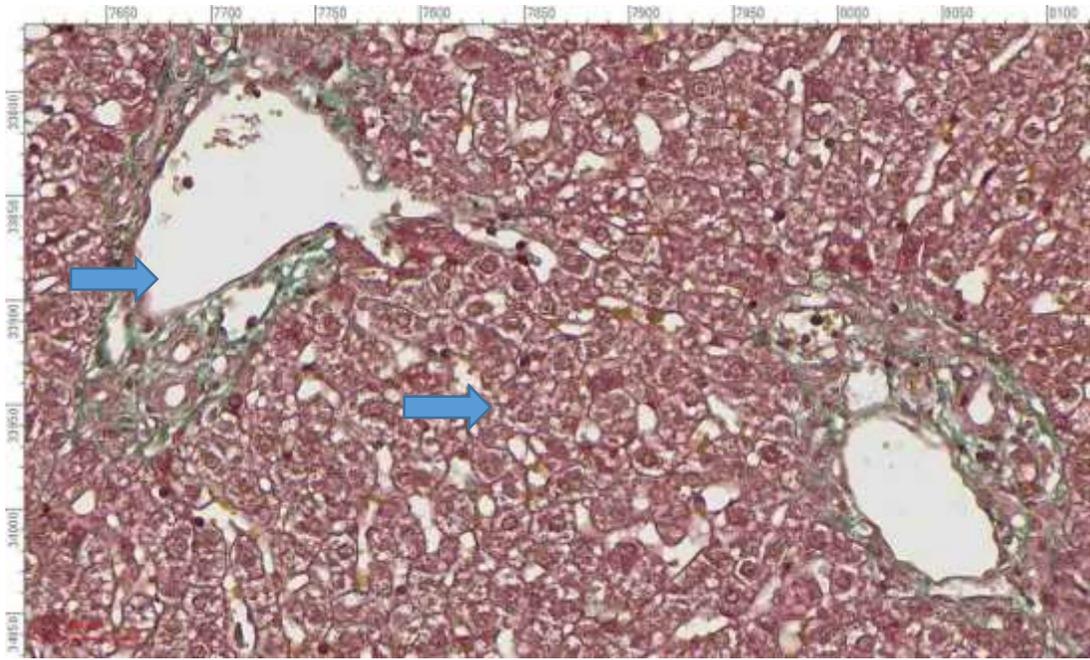
აღნიშნულ კრიტერიუმებს ჩვენ დავამატეთ ღვიძლის ხარისხების და ფირფიტების დისკომპლექსაციის შეფასება და სინუსოიდთა დილატაცია, რაც ხშირი თანამდევნი გამოვლინებაა ღვიძლის სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესისათვის.

#### თავი 4. კვლევის შედეგები

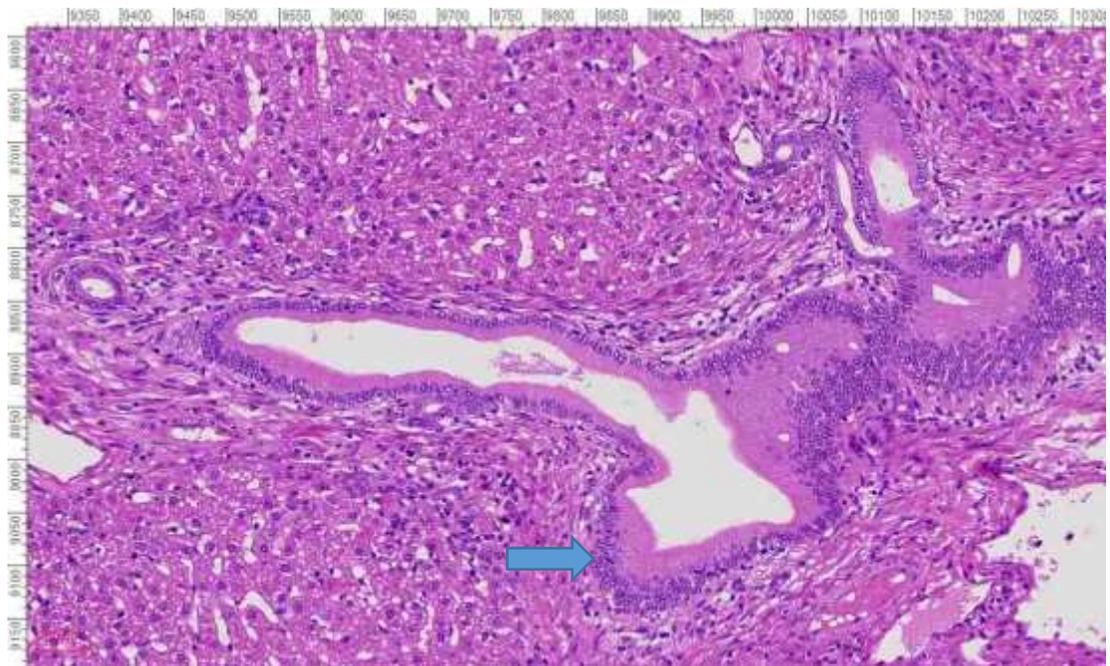
##### 4.1 გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში ღვიძლის in situ პრეზერვაციის მორფოლოგიური კვლევის შედეგები.

##### 4.1.1 გულგაჩერებული ცხვრის მოდელში პერფუზიის დაწყებამდე აღებული ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური კვლევა.

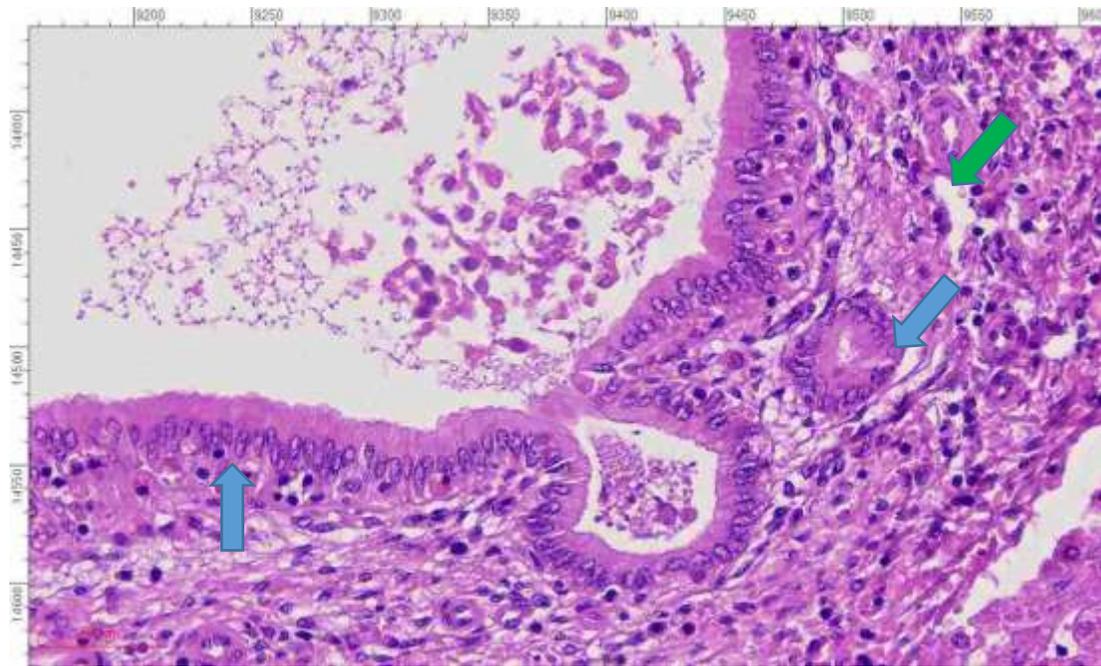
ძირითადი ჯგუფების ყოველ ექსპერიმენტში პერფუზიის დაწყებამდე, საკონტროლოდ აღებული ღვიძლის ქსოვილის გამოკვლევით დგინდება, რომ ცხვრის ღვიძლის ზოგადი ჰისტოლოგიური სურათი წააგავს ადამიანის ღვიძლის ჰისტოლოგიურ სურათს. ასევე მსგავსია მღრღნელების (თაგვების, ვირთაგვების) ღვიძლის ჰისტოლოგიური სურათისა, იმ განსხვავებით, რომ ცხვრის ღვიძლში, მღრღნელების ღვიძლთან შედარებით, უფრო მკვეთრადაა გამოხატული პორტული ტრაქტების შემაერთებელქსოვილოვანი კომპონენტები (სურ. N19); ნაღვლის სადინარების პროფილი უფრო მეტადაა შენაოჭებული. ეს შენაოჭება ზოგჯერ იმდენად აშკარად არის გამოხატული, რომ ნაღვლის სადინარს განაკვეთზე ვარსკვლავისებური ფორმა გააჩნია. ადამიანის ღვიძლის მსგავსად და მღრღნელების ღვიძლისაგან განსხვავებით, ცხვრის ღვიძლის ნაღვლის სადინარები მომარაგებულია ინტრამურული და ექსტრამურული ლორწოვანი ჯირკვლებით (სურ. N20; სურ. N21). ამასთანავე, ზემოაღნიშნული შემაერთებელქსოვილოვანი კომპონენტი (კოლაგენის ბოჭკოები) განსაკუთრებით რელიეფურად არის წარმოდგენილი ნაღვლის სადინარების გარშემო (სურ N22).



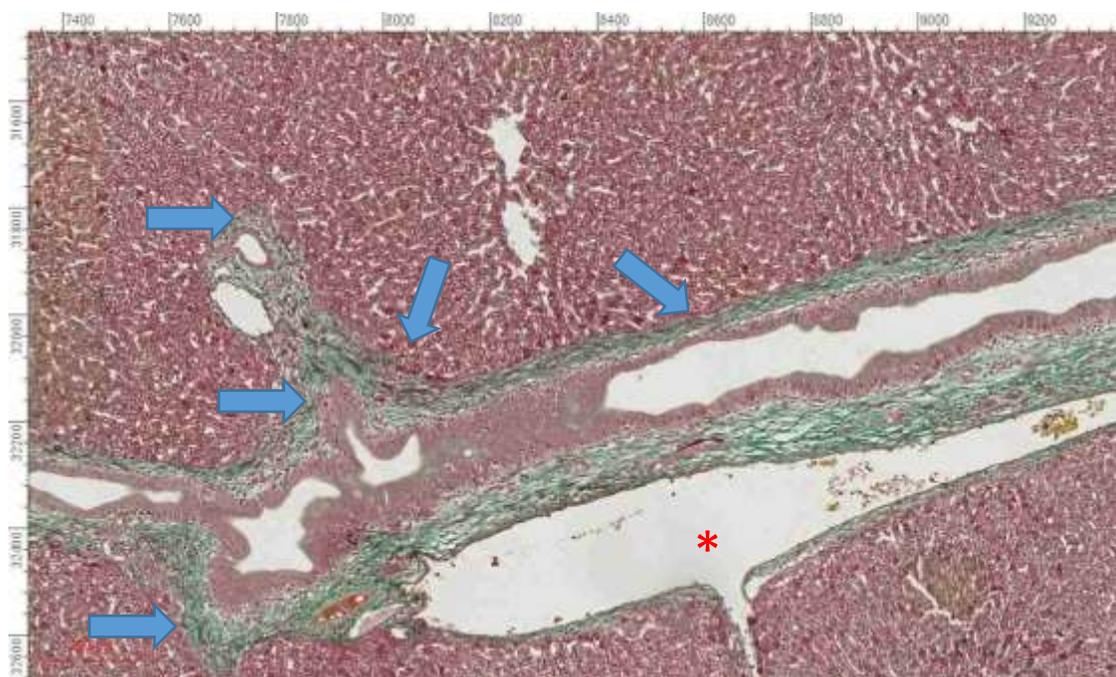
სურათი 19. ცხვრის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით). ლურჯი ისარი მიუთითებს პორტული ტრაქტების შემაერთებელუსოვილოვან კომპონენტებზე - შეღებილია მწვანე ფერით ოკ. X20



სურათი 20. ცხვრის ღვიძლი - H&E, ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნადვლის სადინარები ინტრამურული და ექსტრამურული ლორწოვანი ჯირკვლებით ოკ. X2



სურათი 21. ცხვრის ღვიძლი- H&E ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნაღვლის სადინარები .  
 მწვანე ისრით - სინუსოიდი. ოკ. X40

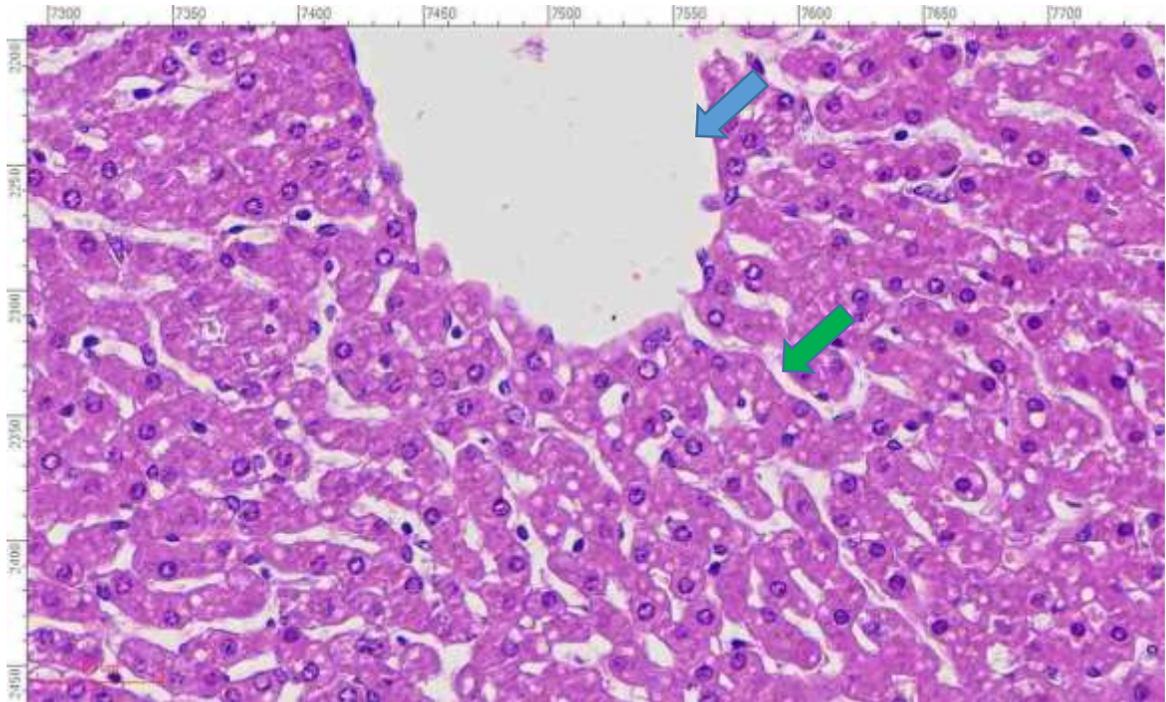


სურათი 22. ცხვრის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით),  
 ლურჯი ისარი მიუთითებს კოლაგენის ბოჭკოებზე, ნაღვლის სადინარების გარშემო -  
 შეღებილია მწვანე ფერით; \* პორტული ვენის ტოტის სანათური ოკ. X10

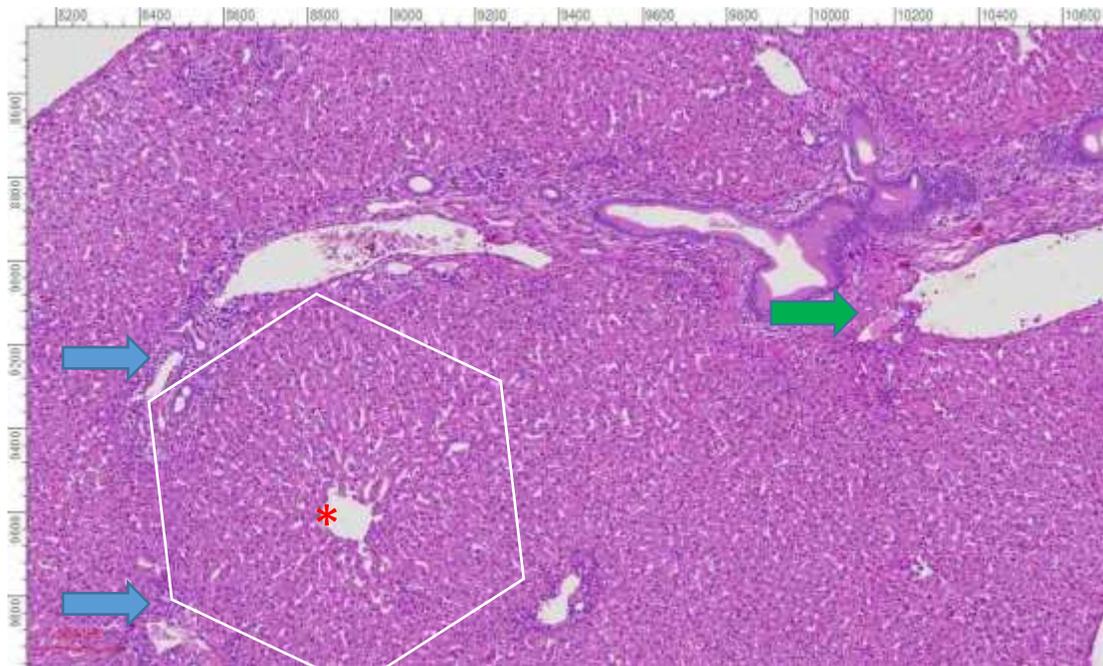
ღვიძლის პარენქიმა წარმოდგენილია ტიპური (როგორც ადამიანის ისე მღრღნელის ღვიძლისთვის დამახასიათებელი) ჰეპატოციტთა ხარიხებით და ფირფიტებით, რომელიც ცენტრალური ვენის (ღვიძლის ვენის წვრილი შენაკადის) მიმართ რადიალურადაა განლაგებული (სურ. N23). სინუსოიდები მეტ-ნაკლებად თანაბარი ზომისაა, მათი დიამეტრი მერყეობს  $10 \pm 3$  მიკრომეტრის ფარგლებში. მიტოზური ფიგურები იშვიათია (გვხვდება ერთეული სახით), რაც ასევე დასტურდება Ki-67 იმუნოჰისტოქიმიური მარკერით მონიშნული პრეპარატის შესწავლითაც.

განირჩევა ღვიძლის წილაკები, რომელთა ცენტრშიც განთავსებულია ცენტრალური ვენა (ან ღვიძლის ვენის წვრილი კალიბრის შენაკადი - სუბლობულური ვენა) , ხოლო პერიფერიაზე - რამოდენიმე პორტული ტრაქტი (სურ. N24). იშვიათად აღინიშნება სუსტად გამოხატული ძგიდეები (სეპტები), რომლებიც ერთმანეთთან აკავშირებენ მეზობელ პორტულ ტრაქტებს. ასეთი შემაერთებელქსოვილოვანი სეპტების არსებობის პირობებში უფრო ადვილად შეიძლება ცალკეული წილაკების იდენტიფიკაცია (სურ N25).

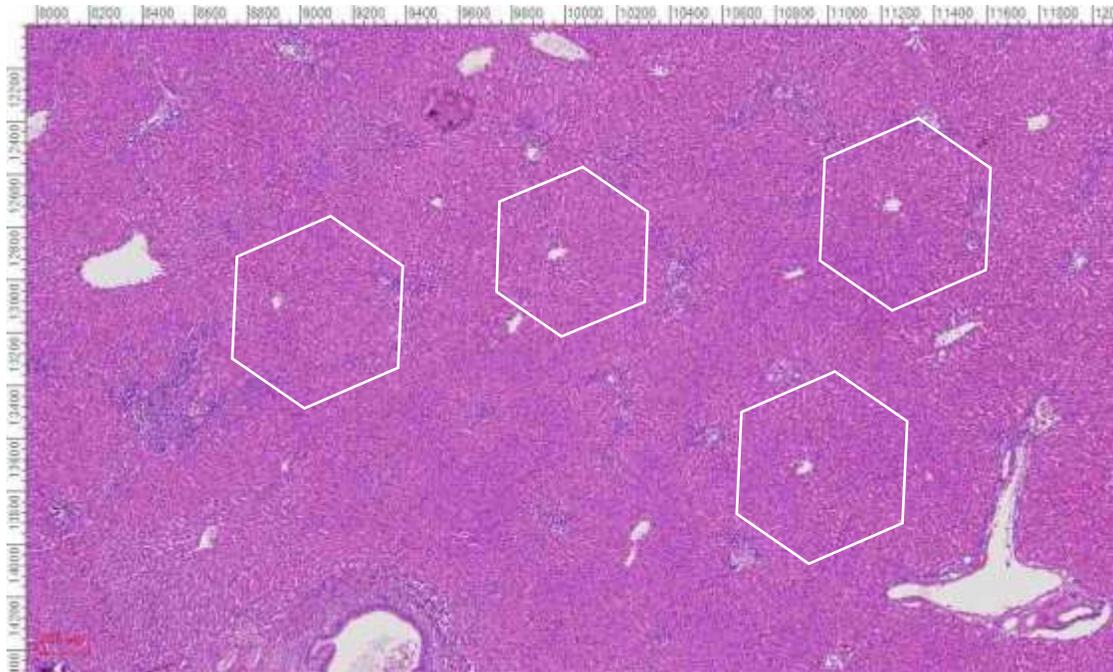
ღვიძლის პერფუზიამდე არც ვენური შეგუბება, არც ჰეპატოცელულური ნეკროზი და არც მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (Id-MaS) არ იქნა ნანახი. წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (sd-MaS) გამოვლინდა უჯრეთთა 3% -ზე ნაკლებში (სურ N26, სურ. N27).



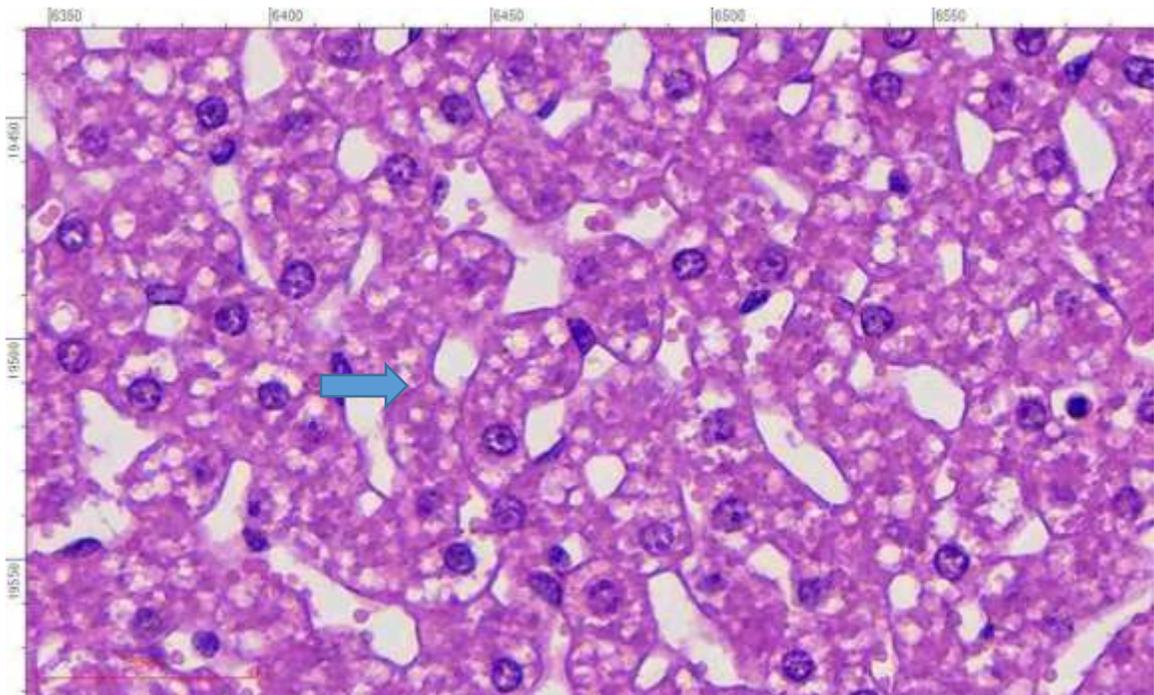
სურათი 23. ცხვრის ღვიძლი - H&E, ლურჯი ისარი მიუთითებს ცენტრალური ვენაზე; მწვანე ისრით ნაჩვენებია სინუსოიდები. ოკ x 20



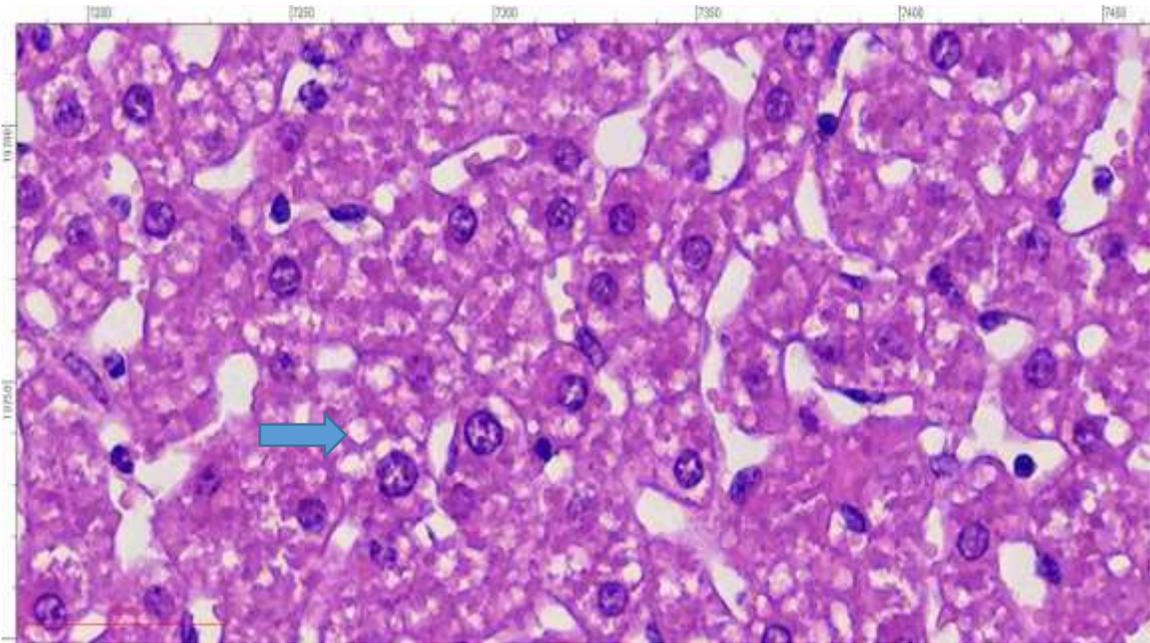
სურათი 24. ცხვრის ღვიძლი - H&E ღვიძლის წილაკები, რომელთა ცენტრშიც განთავსებულია ცენტრალური ვენა (\*) (ან ღვიძლის ვენის წვრილი კალიბრის შენაკადი - სუბლობულური ვენა), ხოლო პერიფერიაზე - რამოდენიმე პორტული ტრაქტი (ლურჯი ისარი), მწვანე ისარი- ცენტრალური ვენა.



სურათი 25. ცხვის ღვიძლი - H&E შეიძლება ცალკეული წილაკების იდენტიფიკაცია.



სურათი 26. ცხვის ღვიძლი - H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტრუქტურა



სურათი 27. ცხვის ღვიძლი - H&E . ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (sd-MaS)

#### 4.2. რეგიონული პერფუზიის პირობებში ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები.

ძირითადი ჯგუფების თითო ქვეჯგუფში ექსპერიმენტების მსვლელობაში გამოვლენილი შედეგები ქვემოთ მოცემული იქნება ტექსტურ მასალაში, ცხრილებში.

##### 4.2.1. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია მუდმივი ნაკადით).

მუდმივი ნაკადის ტუმბოებით სისხლგამტარ მილში წარმოქმნილი წნევების მრუდები თვალნათლივ განსხვავდება ორგანიზმში ნატიური სისხლმიმოქცევის წნევითი მრუდებისგან, რაც განსაკუთრებით კარგად მაგისტრალურ სისხლძარღვებში მოსჩანს. გარდა ამისა თვით კლინიკაში ხმარებადი მუდმივი ნაკადის ტუმბოების (გორგოლაჭოვანი და ცენტრიფუგული) მიერ წარმოქმნილი წნევითი მრუდებიც ვიზუალურად განსხვავდება.

პირველი ძირითადი ჯგუფის ა ქვეჯგუფში მუცლის ღრუს ორგანოთა რეგიონული „in situ“ პერფუზიის შედეგები მოიცავს ბ ქვეჯგუფთან შესადარებელ მონაცემებს. რადგან საპერფუზიო მანქანის და ცხვის სხეულის ერთობლიობა ბიოტექნიკურ კომპლექსად

განიხილება. ცალკე მოცემულია ჰემოდინამიკური პარამეტრები, რომლებსაც ავითარებს მართვადი აპარატი და ცალკე ცხრილში განიხილება ცხოველის ორგანიზმის შიგნით მიმდინარე პროცესები. ცხრილში 6. მოყვანილია ტექნიკური აპარატის შიდა წრედის სხვადასხვა წერტილში დაფიქსირებული ჰემოდინამიკური პარამეტრები, იმის გათვალისწინებით, რომ საპერფუზიო მანქანის შემადგენელი სხვადასხვა აქსესუარი განსხვავებულ წინააღმდეგობას უქმნის სისხლნაკადს.

**ცხრილი 6. მუდმივი ნაკადის საპერფუზიო მანქანის ჰემოდინამიკური პარამეტრები**

| პერფუზიის დრო | მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ) | მაქსიმალური წნევა არტ. ხაზზე (მმ Hg) | მინიმალური წნევა არტ. ხაზზე (მმ Hg) | ნაკადის ხასიათი |
|---------------|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| პირველი 30 წთ | 100±8,8                    | 25±1,8                               | -                                   | მუდმივი         |
| 3 სთ          | 1200±13.5                  | 45±2,2                               | -                                   | მუდმივი         |
| 6 სთ          | 1100±10,3                  | 40±2                                 | -                                   | მუდმივი         |

ცხრილში 7. მოყვანილია ბიომოდელის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრი მუდმივი ნაკადით „in situ“ მუცლის ღრუს ორგანოთა რეგიონული პერფუზიის დროს.

ჰემოდინამიკური პარამეტრების გარდა ვაფიქსირებდით პერფუზატის ტემპერატურას. აგრეთვე ტემპერატურას მუცლის ღრუში, პირის ღრუში და სწორ ნაწლავში. გარდა ამისა ეტაპობრივად (ექსპერიმენტის დასაწყისში, შუა პერიოდში და ექსპერიმენტის დასასრულს) აღირიცხებოდა გამოყოფილი შარდის რაოდენობა და ნაღვლის რაოდენობა. აღნიშნული პარამეტრები მოყვანილია ცხრილში #8.

ცხრილი 7. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, მუდმივი ნაკადით პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხვარში.

| პერფუზიის დრო | მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ) |             | საშუალო არტერიული წნევა (მმ Hg) |                        |                |                  | ვენური წნევა (მმ Hg) |                    |               |
|---------------|----------------------------|-------------|---------------------------------|------------------------|----------------|------------------|----------------------|--------------------|---------------|
|               | მუცლის აორტა               | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა                    | ღვიძლის საერთო არტერია | საძილე არტერია | ზარბაყის არტერია | კარის ვენა           | კაუდალური ღრუ ვენა | ზარბაყის ვენა |
| 30 წთ         | 155±8                      | 30±2.7      | 15±3                            | 10±1.8                 | -              | 10±0,5           | 2±0.2                | 0                  | 0             |
| 3 სთ          | 1200±17,8                  | 133±6       | 80±5.5                          | 40±2                   | -              | 20±2.5           | 4±0,3                | 5±0,3              | 3±0,1         |
| 6 სთ          | 1100±9.4                   | 92±9,7      | 70±3.5                          | 35±1.8                 | -              | 15±1,3           | 3±0,2                | 2±0,2              | 2±0,1         |

ცხრილი 8. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, მუდმივი ნაკადით პერფუზიის მსვლელობაში დაფიქსირებული ფიზიოლოგიური მონაცემები.

| პერფუზიის დრო | ტემპერატურა (°C) |            |           |               | ნაღვლის წვენი (მლ) | შარდი (მლ) |
|---------------|------------------|------------|-----------|---------------|--------------------|------------|
|               | პერფუზატი        | მუცლის ღრუ | პირის ღრუ | სწორი ნაწლავი |                    |            |
| 30 წთ         | 34±0,3           | 37,5±0.6   | 37,2±0,5  | 37,6±0.6      | 5±0.02             | 12±2       |
| 3 სთ          | 33,4±0,4         | 34,3±0,4   | 33,9±0,2  | 34,2±0.4      | 12±3               | 55±9       |
| 6 სთ          | 33,9±0,4         | 32,8±0,2   | 31,1±0,1  | 32±0.2        | 8±2                | 10±2       |

**4.2.2. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია მოპულსირე ნაკადით).**

ამ თავში მოცემულია პირველი ძირითადი ჯგუფის 8 ქვეჯგუფის 6 ექსპერიმენტის შედეგები, სადაც საპერფუზიო მანქანის პარამეტრები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ა ქვეჯგუფის შედეგებისგან, რადგან წარმოადგენს საპერფუზიო მანქანაში შემავალი ძირითადი ბლოკის - სისხლის ორსაკნიანი, მოპულსირე ნაკადის მქონე ტუმბოს ჰემოდინამიკურ პარამეტრებს. აღნიშნული აპარატის მიერ გამოვლენილი ჰემოდინამიკური თავისებურებები მოცემულია ცხრილში 9.

**ცხრილი 9. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, პულსური ნაკადის მქონე საპერფუზიო მანქანის ჰემოდინამიკური პარამეტრები.**

| პერფუზიის დრო | მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ) | მაქსიმალური წნევა არტ. ხაზზე (მმ Hg) | მინიმალური წნევა არტ. ხაზზე (მმ Hg) | ნაკადის ხასიათი |
|---------------|----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 30 წთ         | 100±5                      | 22±2.5                               | 5±0.2                               | პულსური         |
| 3 სთ          | 1232±17                    | 144±9                                | 55±2.5                              | პულსური         |
| 6 სთ          | 1180±9.8                   | 122±5                                | 50±1.8                              | პულსური         |

ცხრილში 10. მოცემულია მუცლის ღრუს ორგანოების პულსური ნაკადით სუბნორმოთერმული პერფუზიის დროს დაფიქსირებული პარამეტრები.

**ცხრილი 10. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, პულსური, სუბნორმოთერმული ნაკადით პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხვარში.**

| პერფუზიის დრო | მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ) |             | საშუალო არტერიული წნევა M ±Std (მმ Hg) |                |                |                  | ვენური წნევა (მმ Hg) |                    |               |
|---------------|----------------------------|-------------|--|----------------|----------------|------------------|----------------------|--------------------|---------------|
|               | მუცლის აორტა               | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა                           | ღვიძლის საერთო | სამილე არტერია | ბარძაყის არტერია | კარის ვენა           | კაუდალური ღრუ ვენა | ბარძაყის ვენა |
| 30 წთ         | 95±3                       | 28 ±0.5     | 25±1                                   | 5±0,2          | -              | 5±0.2            | 3±02                 | 2±0,1              | 2±0,1         |
| 3 სთ          | 815±7                      | 250±2       | 55±3                                   | 40±1           | -              | 35±1,2           | 6±0,3                | 5±0,25             | 4±0,13        |
| 6 სთ          | 772±8                      | 113±2       | 40±2                                   | 33±2           | -              | 10±0,8           | 4±0,2                | 4±0,22             | 3±0,21        |

მუცლის ღრუს და ღვიძლის ზოგიერთი ფიზიოლოგიური პარამეტრი, რომელიც ანალოგიურად სამ ეტაპად ფიქსირდებოდა წარმოდგენილია ცხრილში #11.

**ცხრილი 11. ღვიძლის „in situ“ რეგიონული, პულსური, სუბნორმოთერმული ნაკადით პერფუზიის მსვლელობაში დაფიქსირებული ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მონაცემები.**

| პერფუზიის დრო | ტემპერატურა (°C) |            |           |               | ნღვლის წვენი (მლ) | შარდი (მლ) |
|---------------|------------------|------------|-----------|---------------|-------------------|------------|
|               | პერფუზატი        | მუცლის ღრუ | პირის ღრუ | სწორი ნაწლავი |                   |            |
| 30 წთ         | 34±1,1           | 37,5±1.2   | 37,2±0,8  | 37,5±0,5      | 0                 | 10±0,12    |
| 3 სთ          | 33,9±1,12        | 34,6±1,2   | 34±0.9    | 34,4±0,6      | 25±0,34           | 100±2,8    |
| 6 სთ          | 33,9±1,3         | 33,4±0,8   | 32,1±0,34 | 32±0,5        | 10±0,12           | 35±0,7     |

#### 4.2.3. გულგაჩერებული ცხვის მოდელში ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის მორფოლოგიური შედეგები.

როგორც მუდმივი, ისე პულსური ნაკადის ხელოვნური სისხლმიმოქცევით ღვიძლის „in situ“ რეგიონული პრეზერვაციის პირობებში ორგანოს ქსოვილის ცვლილებას ვსწავლობდით პერფუზიის დაწყებიდან 3 და 6 საათის შემდეგ. ჰისტოლოგიური პრეპარატების შეფასება ხდებოდა შემდეგი კრიტერიუმით: წარმოქმნილი ნეკროზების უბნების რაოდენობრივი შეფასებით; სტეატოზის ფორმისა და ხარისხის შეფასებით; დუქტულური პროლიფერაციის გამოხატულების და მონონუკლეარული ლეიკოციტარული ინფილტრაციის ხარისხის შეფასებით (იხ. მასალა და მეთოდები), ასევე ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების დისკომპლექსაციის და სინუსოიდთა დილატაციის შეფასებით. ღვიძლის რეგიონული პერფუზიის როგორც პულსური, ასევე არაპულსური მეთოდებით პერფუზიის შემთხვევაში ექსპერიმენტიდან 3 საათის შემდეგ გამოკვლეული ღვიძლის ქსოვილის ზოგადი არქიტექტონიკა, ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების კონსტრუქცია არ ავლენს რაიმე პრინციპულ განსხვავებას საკონტროლო ნიმუშებისაგან. არ აღინიშნება ამ სტრუქტურების დისკომპლექსაცია/დისოციაცია (სურ. N10). ამასთანავე, ღვიძლის ქსოვილის ცალკეულ უბნებში არაპულსური პერფუზიის დროს, განსხვავებით პულსური პერფუზიისაგან, აღინიშნება სინუსოიდთა დიამეტრების არათანაბრობა. თუმცა, ეს უკანასკნელი არ არის ასოცირებული არც სტაზის და არც ჰეპატოციტების დაზიანების გამოხატულ სურათთან (სურ. N28).

არაპულსური პერფუზიის ა ქვეჯგუფში 3 საათის შემდეგ წვრილმაცვლოვანი (sd-MaS) მაკროსტეატოზის სურათი ვლინდება უჯრედთა 12%-ში, რასაც თან ახლავს ზოგიერთი პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია მონონუკლეარული უჯრედებით (სურ. N29, სურ. N30)

მსგავსი ცვლილებები პულსური პერფუზიის პირობებში ნაკლებად არის გამოხატული, რაც მიუთითებს, რომ ექსპერიმენტის დაწყებიდან 3 საათის შემდეგ ღვიძლის ქსოვილი პრაქტიკულად ინარჩუნებს სტაბილურ სტრუქტურას.

არაპულსური/მუდმივი პერფუზიიდან 6 საათის შემდეგ წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი წარმოდგენილია დიფუზურად ყველა უბანში.

ამასთანავე, ცალკეულ უბნებში სტეატოზი წარმოდგენილია მსხვილმარცვლოვანი ფორმის სახით. ასეთი სტეატოზის უბნების საერთო მოცულობა აღწევს პარენქიმის შესწავლილი უბნების 18%-სა (სურ. N31)

სტეატოზის ინტენსიფიკაცია თანხვედნილია ჰეპატოციტთა ფირფიტების და ხარიხების დისკომპლექსაციით, სინუსოიდთა დილატაციით და ერთეულ შემთხვევებში ნეკროზული უბნების გაჩენით. აღინიშნება პორტული ტრაქტის მიდამოების არათანაბარი ინფილტრაცია პლაზმური მონონუკლეური უჯრედებით. ცალკეულ უბნებში ინფილტრაცია გავრცელებულია პარენქიმის პერიპორტულ არეებში (სურ. N32, სურ. N33)

López Panqueva -ს შეფასებით (López Panqueva, 2016), აღნიშნული ცვლილებები არ წარმოადგენს მოცემული ღვიძლის ტრანსპლანტაციისათვის გამოყენების უკუჩვენებას. აღნიშნულის გათვალისწინებით, უნდა დავასკვნათ, რომ 6-საათიანი რეგიონული პერფუზია არაპულსურ რეჟიმში, ჩვენს მიერ კონსტრუირებული აპარატის გამოყენებით, საკმაო წარმატებით ართმევს თავს ღვიძლის პრეზერვაციას.

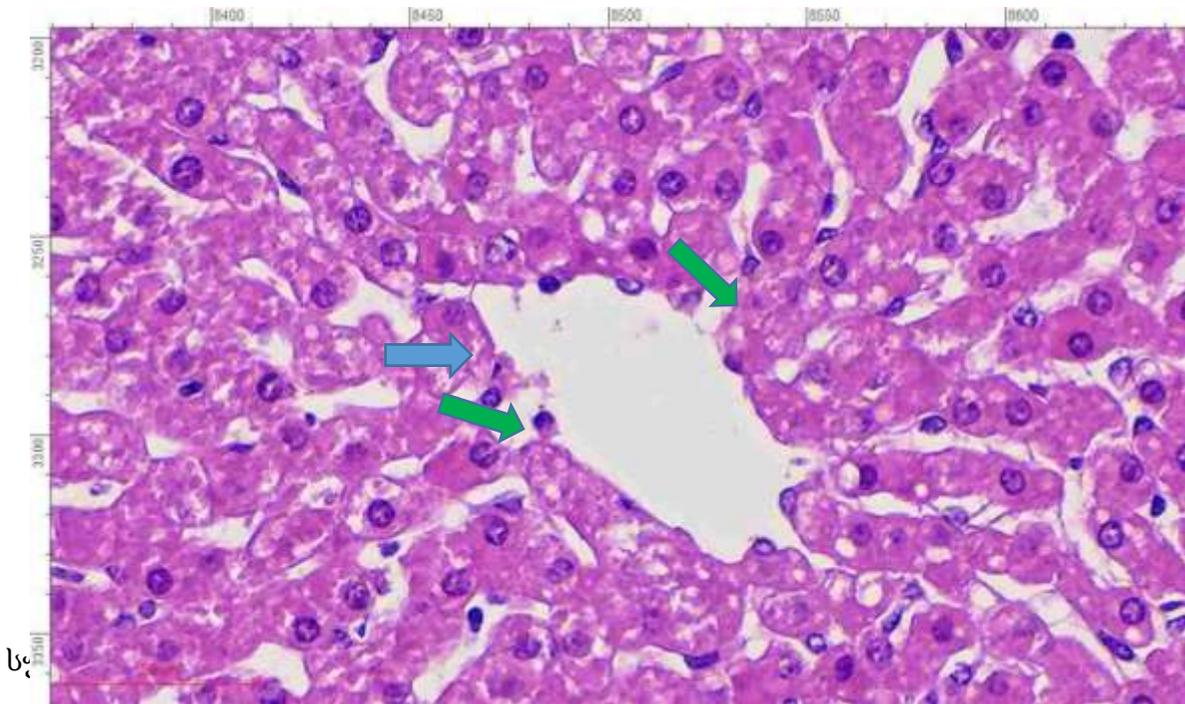
განსხვავებული ვითარებაა პულსური რეჟიმით რეგიონული პერფუზიის შემთხვევაში. პერფუზიიდან 6 საათის შემდგეგაც, ღვიძლი პრაქტიკულად სრულად ინარჩუნებს ხარიხებისა და ფირფიტების არქიტექტონიკას; არაპულსური რეჟიმით პერფუზიისაგან განსხვავებით ნაკლებია როგორც წვრილმარცვლოვანი, ისე მსხვილმარცვლოვანი სტეატოზის გამოხატულება. ამ უკანასკნელის შემცველი უბნები არ აღემატება ღვიძლის შესწავლილი ქსოვილის 9%-ს. მუდმივი ნაკადით პერფუზიასთან შედარებით, ნაკლებია როგორც ინფილტრაციის ინტენსივობა, ისე ნეკროზული დაზიანებები (ნეკროზული დაზიანების უბნები პრაქტიკულად არ აღინიშნება) თუ არ ჩავთვლით 2-3 ნეკროზულად შეცვლილი ჰეპატოციტებისაგან შეცვლილ უბნებს). აღნიშნული მიუთითებს, რომ რეგიონული პერფუზია პულსაციის რეჟიმში ჩვენს მიერ კონსტრუირებული აპარატით წარმატებით ართმევს თავს ღვიძლის პრეზერვაციას 6 საათის განმავლობაში, ხოლო პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის ხარისხი მნიშვნელოვნად აღემატება არამოპულსირე რეჟიმით ანალოგიური დროით პრეზერვაციის შედეგს.

ციტოკერატინებით და Ki67-ით მონიშნული პრეპარატები რაიმე განსხვავებას საკონტროლო ჯგუფის ღვიძლის ცხრილი 12.

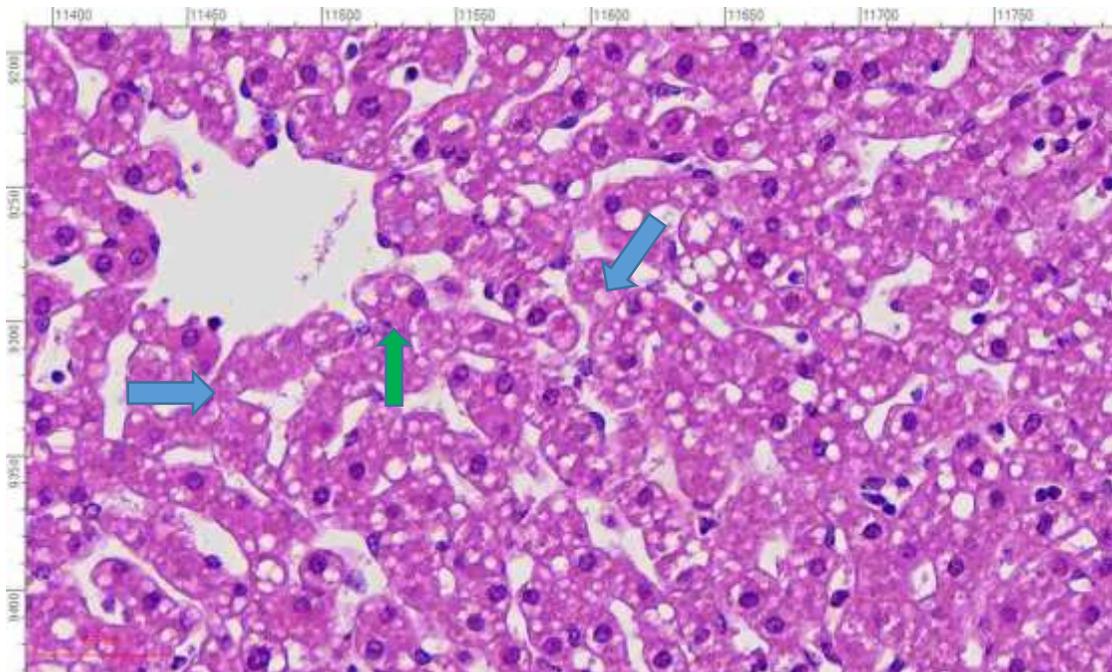
ქსოვილებისაგან არ ავლენს. პულსური და არაპულსური ნაკადებით რეგიონული ცირკულაციით ღვიძლის პრეზერვაციის ხარისხის შეფასების კრიტერიუმების რაოდენობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში N12 მორფოლოგიური შეფასების კრიტერიუმები რეგიონული სისხლმიმოქცევის პირობებში.

**ცხრილი N12. მორფოლოგიური შეფასების კრიტერიუმები რეგიონული სისხლმიმოქცევის პირობებში.**

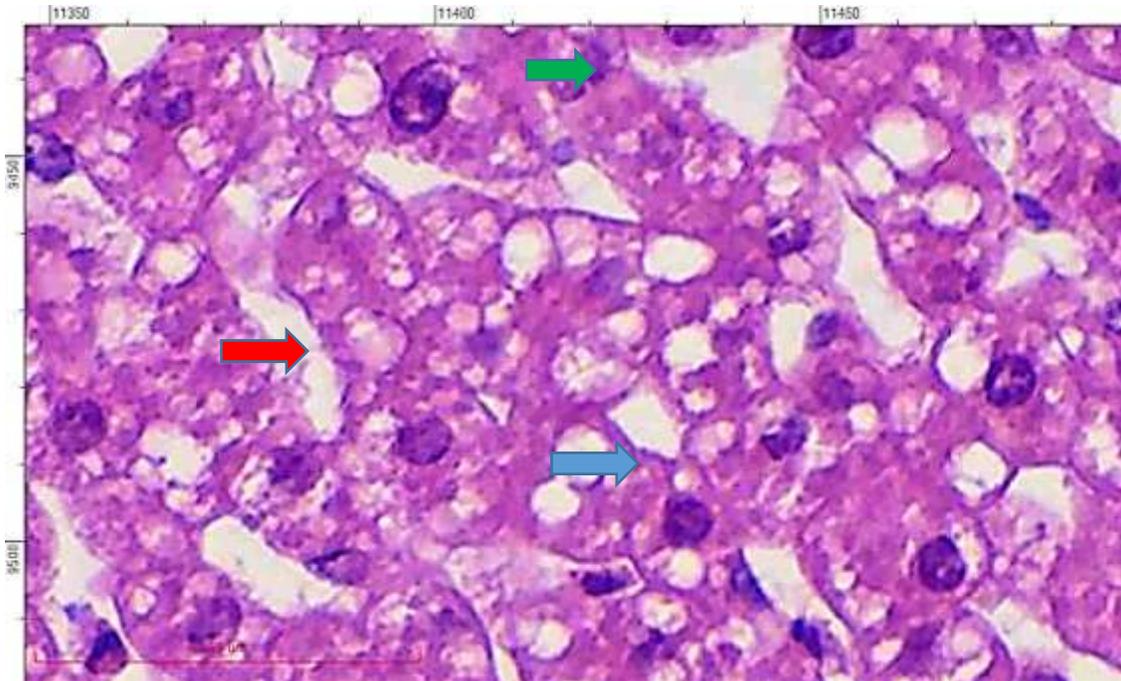
| შეფასების კრიტერიუმები                   | I ჯგუფი - რეგიონული სისხლმიმოქცევა |                                  |  |                                  |   |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|---|
|  | დრო<br>N                           | მუდმივი                          |  | პულსური                          |   |
|  |                                    | 3 სთ                             | 6 სთ   | 3 სთ                             | 6 სთ  |
| ვენური შეგუბება, სინუსოიდების დილატაცია  | -                                  | 1 ცხოველში 4-დან                 | 2 ცხოველში 4-დან                               | 1 ცხოველში 6-დან                 | 1 ცხოველში 6-დან  |
| ხარისხების და ფირფიტების დისკომპლექსაცია | -                                  | -                                | ერთეულ უბნებში                                 | -                                | -   |
| ნეკროზები                                | -                                  | -                                | ერთეული  | -                                | ერთეული   |
| SdMaS (% m±SD)                           | <3 %                               | <15%                             | დიფუზურად                                      | <10%                             | <38%  |
| IdMaS                                    | -                                  | <12%                             | <18%   | ერთეული                          | <9% mix   |
| მონონუკლეური ინფილტრაცია                 | -                                  | მსუბუქი ხარისხის ცალკეულ უბნებში | პორტული ტრაქტების და ნეკროზული უბნების ირგვლივ | მსუბუქი ხარისხის ცალკეულ უბნებში | მსუბუქი ხარისხის პორტული ტრაქტების და ნეკროზული უბნების ირგვლივ |



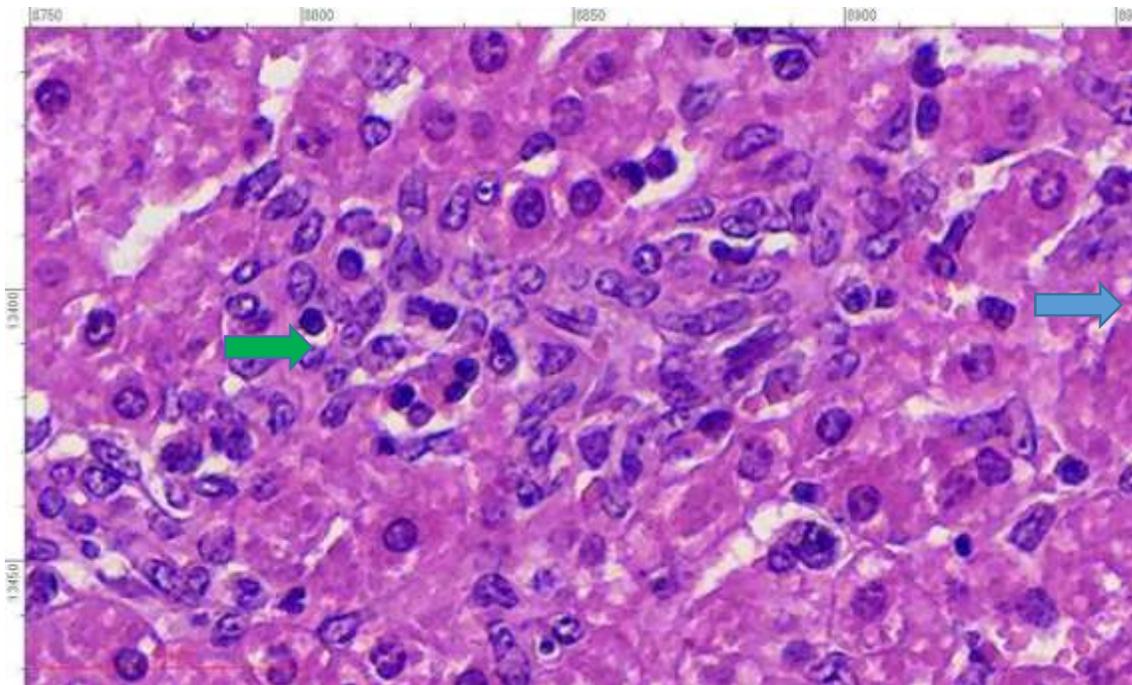
სურათი 28. ცხვრის ღვიძლი - H&E ღვიძლის ქსოვილის ზოგადი არქიტექტონიკა, ლურჯი ისარი მიუთითებს ცენტრალურ ვენაზე; მწვანე ისრით ნაჩვენებია სინუსოიდები.



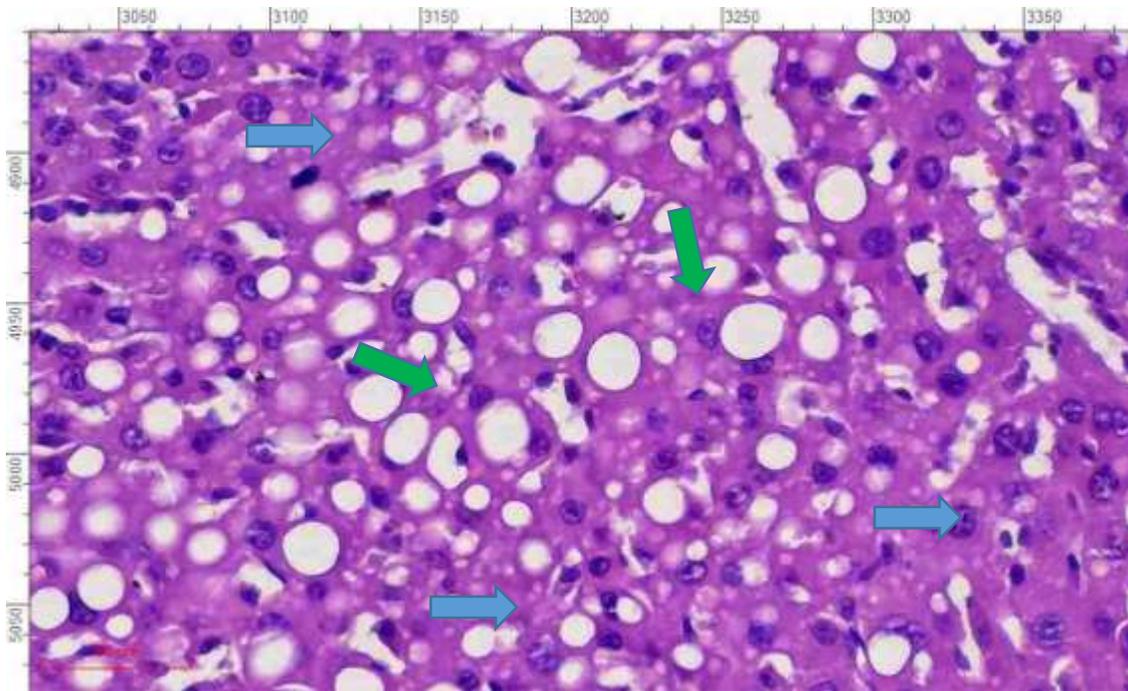
სურათი 29. ცხვრის ღვიძლი - H&E აღინიშნება სინუსოიდთა (ლურჯი ისრები) დიამეტრების არათანაბრობა. მწვანე ისარი მიუთითებს ცენტრალურ ვენაზე.



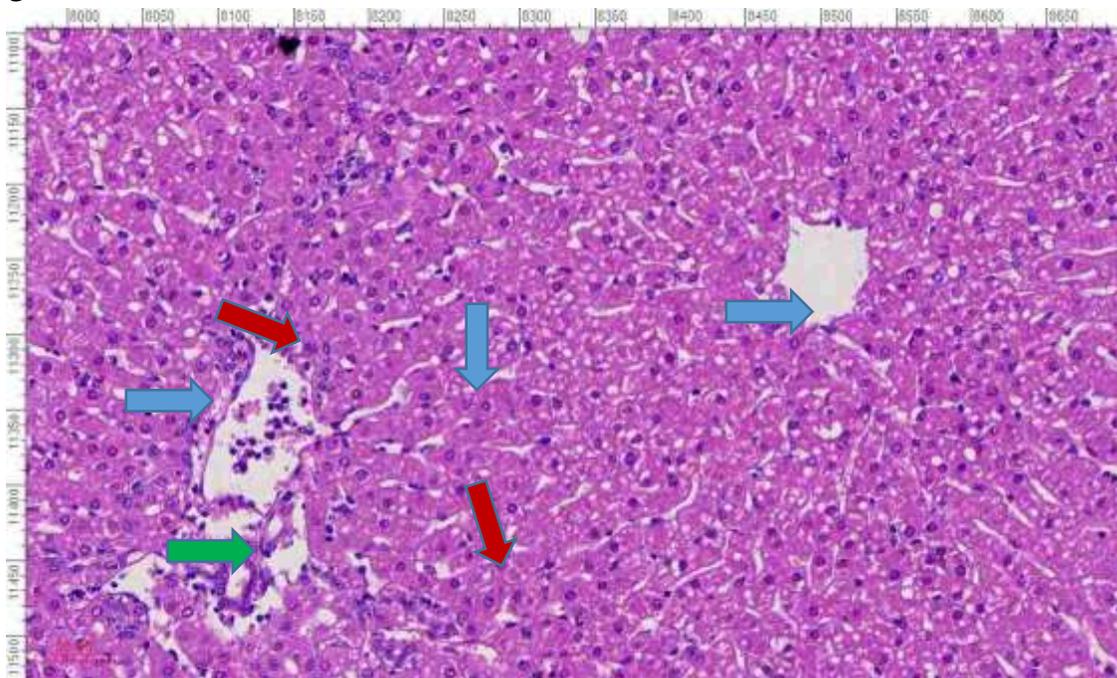
სურათი 30. ცხვრის ღვიძლი - შეღებილია H&E -ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმაცვლოვანი (sd-MaS) სტეატოზი, მწვანე ისრით ნაჩვენებია პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია.



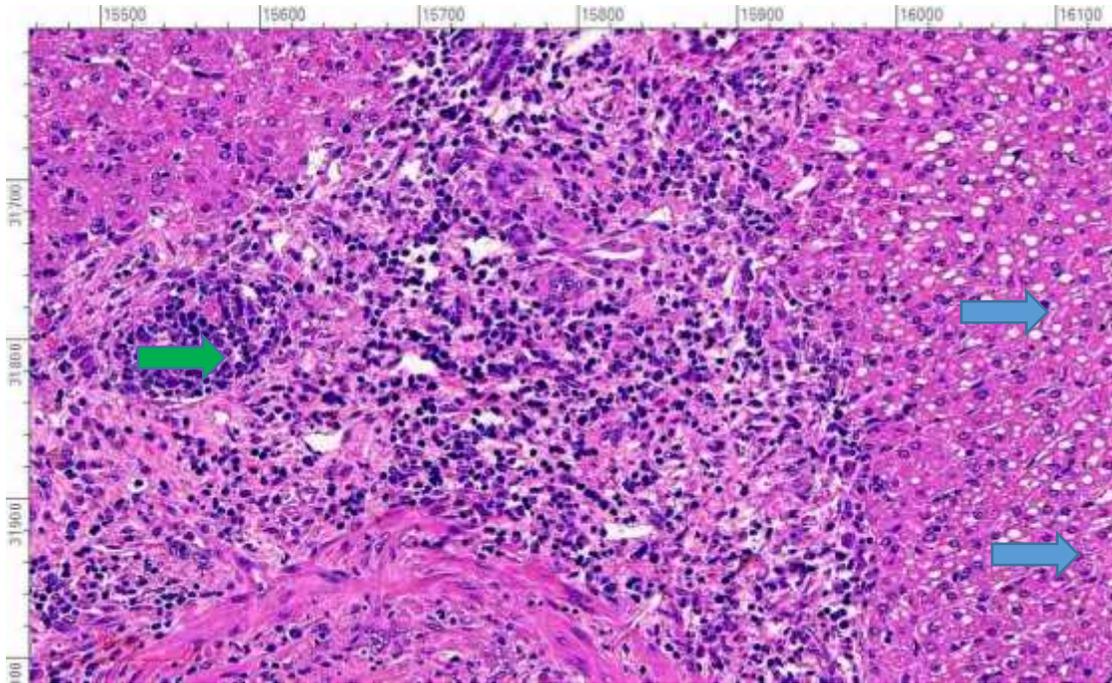
სურათი 31. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H&E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმაცვლოვანი სტეატოზი. მწვანე ისრით - პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია .



სურათი 32. ცხვრის ღვიძლი. შერევილი H & E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენები წვრილმარცვლოვანი სტეატოზის სურათი წარმოდგენილია დიფუზურად ყველა უბანში. ამასთანავე, ცალკეულ უბნებში სტეატოზი წარმოდგენილია მსხვილმარცვლოვანი ფორმის სახით.



სურათი 33. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H & E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია სინუსოიდთა დილატაცია. მწვანე ისრით - ერთეული ნეკროზული უბნები. წითელი ისრით - პორტული ტრაქტის მიმდებარედ არათანაბარი ინფილტრაცია .

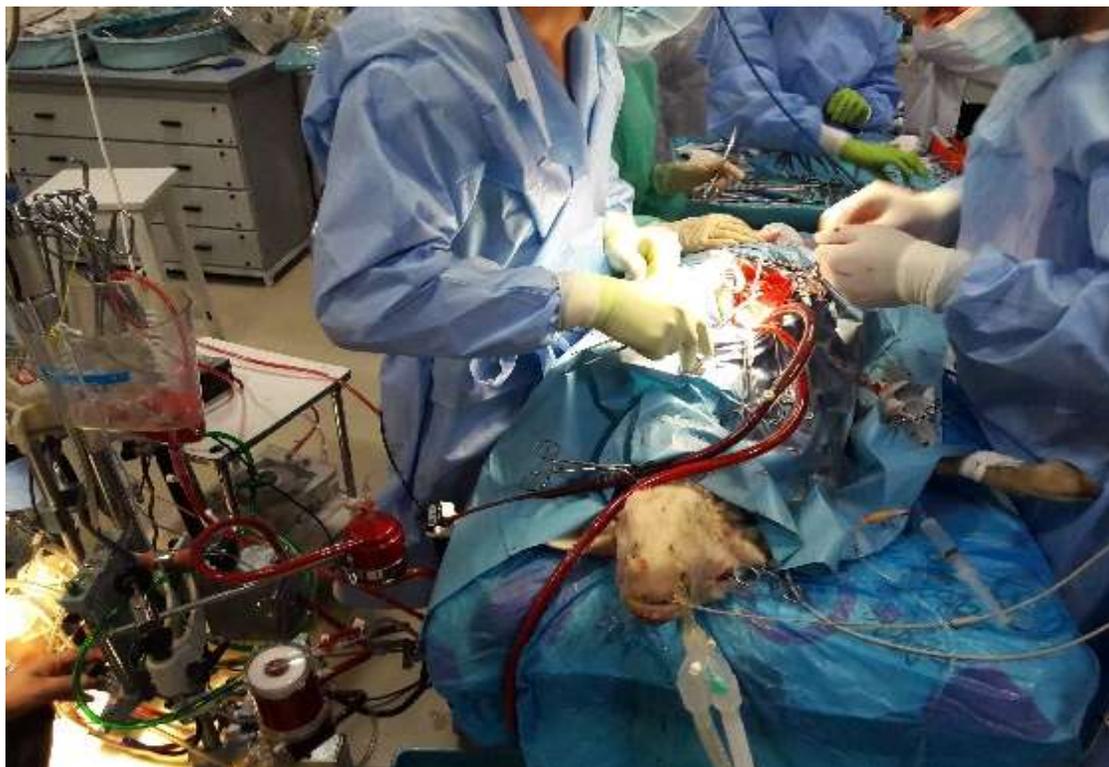


სურათი 34. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H & E-ით. მწვანე ისარი მიუთითებს ნეკროზულ უბანზე. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მაკროსტეატოზის სურათი.

#### 4.3. სისტემური სისხლმიმოქცევის პრობებში ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, სისტემური სისხლმიმოქცევით ორგანოთა „in situ“ პრეზერვირება შესაძლოა განხორციელდეს გულგაჩერებულ პაციენტებში უშედეგო ექსტრაკორპორული რენიმაციის შემდეგ, როდესაც რენიმატოლოგთა ბრიგადას ტრანსპლანტოლოგთა ბრიგადა ანაცვლებს და მომუშავე გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული შემოვლის მანქანა აგრძელებს პაციენტის მთელი სხეულის დიდმოცულობიან პერფუზიას. ამ დროს მისი დანიშნულება განისაზღვრება, როგორც „in situ“ პოლიორგანული პრეზერვირების მანქანა. ასეთ შემთხვევებში მაგისტრალურ სისხლძარღვებში (და ზოგჯერ, გულის საკნებშიც) განსხვავებული კანულები იდგმება და ბიოლოგიური ობიექტის გულსისხლძარღვთა სისტემის უფრო ვრცელი კალაპოტი მონაწილეობს სისხლმიმოქცევაში. ეს კი ჩვეულებრივ საპერფუზიო აპარატის

ფორსირებულ მუშაობას (მოცულობითი სიჩქარე და წნევა) მოითხოვს. ამიტომ, კლინიკური სიტუაციის მოდელირების და შემდგომი პერფუზიის დროს ჩვენს ექსპერიმენტებში ვინარჩუნებდით რეგიონულ პერფუზიებთან შედარებით მაღალ მოცულობით სიჩქარეებსა და წნევებს.



სურათი 35. გულგაჩერებულ ცხვარში სისტემური პერფუზიის მესამე საათი. რელაპაროტომიის პირობებში ღვიძლის ბიოპტატის აღების მომენტი.

#### 4.3.1. სისტემური სისხლმიმოქცევით ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია მუდმივი ნაკადით)

ამ ა ქვეჯგუფის ექსპერიმენტებში მანქანური პარფუზიის პარამეტრები განსხვავდებოდა პირველი ძირითადი ჯგუფის თანამოსახელე ქვეჯგუფის მონაცემებისგან. ამ სერიაში (4 ექსპერიმენტი) ძირითად განსხვავებას წარმოადგენდა საპერფუზიო აპარატის გაზრდილი მოცულობითი სიჩქარე, რომელიც იმართებოდა აპარატის მართვის პულტიდან. გაზრდილი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ზეგავლენას ახდენდა ცხვრის

სისხლძარღვოვან სისტემაზე ისევე, როგორც ქსოვილოვან და ორგანულ პერფუზიაზე. აღნიშნული პარამეტრების საშუალო მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილში #13. ამ მაჩვენებლებიდან მნიშვნელოვანია წნევის დინამიკა ღვიძლის საერთო არტერიაში, რომელიც პროპორციულად თანხვედრილია აორტაში ანალოგიური პარამეტრის ცვლილებებთან. პერფუზიის მე-4 საათზე დაფიქსირებული მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები თანხვედრილია ამ პარამეტრის საწყის მაჩვენებლებთან გულის გაჩერების წინ, რაც ხელოვნური პერფუზიის სტაბილურობაზე და ოპტიმალურობაზე მიუთითებს. “in situ” პერფუზიის მნიშვნელოვანი პარამეტრია აგრეთვე სპლანქნური სისხლის მოცულობის და წნევის მაჩვენებლები კარის ვენაში.

**ცხრილი N 13. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი, მუდმივი ნაკადით ღვიძლის „in situ“ სისტემური, სუბნორმოთერმული პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხოველში.**

| პერფუზიის დრო | მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ) |             | საშუალო არტერიული წნევა (მმ Hg) |                |                |                  | ვენური წნევა (მმ Hg) |                    |               |
|---------------|----------------------------|-------------|---------------------------------|----------------|----------------|------------------|----------------------|--------------------|---------------|
|               | მუცლის აორტა               | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა                    | ღვიძლის საერთო | საძილე არტერია | ზარბაყის არტერია | კარის ვენა           | კაუდალური დრუ ვენა | ზარბაყის ვენა |
| 30 წთ         | 152±7                      | 27±2        | 11 ± 1,9                        | 5±0,7          | 10 ±1,2        | 5 ±0,66          | 3±0,3                | 2± 0,32            | 0             |
| 4 სთ          | 1253±13,5                  | 240 ±5      | 40 ±2                           | 35±2           | 40 ±2,2        | 35± 1,9          | 8±1,2                | 5±0,5              | 3±0,2         |
| 8 სთ          | 1161±9.8                   | 200 ± 3,7   | 37± 2,12                        | 32± 2,13       | 35 ±2,11       | 20 ±1,91         | 5±0,56               | 3 ±0,41            | 2 ±0,27       |

**4.3.2. სისტემური სისხლმომოქცევით ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაციის შედეგები (პერფუზია პულსური ნაკადით)**

კიდევ უფრო მაღალი ჰემოდინამიკური მაჩვენებლები გამოავლინა ექსპერიმენტებმა მეორე ძირითადი ჯგუფის მეორე - ბ ქვეჯგუფში, სადაც ხანგრძლივი პრეზერვაციის პროცესში გათვლილ ოპტიმალურ მოცულობით სიჩქარესთან მიმართებაში რეალურად მაქსიმალური მოცულობითი სიჩქარე დაფიქსირდა და თითქმის 3 საათის განმავლობაში შენარჩუნდა. ეს მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილში #14.

**ცხრილი N14. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი, მუდმივი ნაკადით ღვიძლის „in situ“ სისტემური, სუბნორმოთერმული პერფუზიის მსვლელობაში შეგროვებული ფიზიოლოგიური მონაცემები.**

| პერფუზიის დრო | ტემპერატურა (°C) |            |           |               | ნაღვლის წვენი (მლ) | შარდი (მლ) |
|---------------|------------------|------------|-----------|---------------|--------------------|------------|
|               | პერფუზიატი       | მუცლის ღრუ | პირის ღრუ | სწორი ნაწლავი |                    |            |
| 30 წთ         | 34±0.9           | 37,7±1     | 37,5±0,8  | 37,6±0,78     | 0                  | 5±0.2      |
| 4 სთ          | 33,7±0,7         | 34,3±0,6   | 33,9±0,5  | 34,2±0,5      | 10±2               | 40±5       |
| 7 სთ          | 33±0,6           | 33,7±1     | 31,2±0,8  | 32±0,9        | 12± 2,2            | 20±4       |



სურათი 36. გულგაჩერებულ ცხვარში სისტემური სუბნორმოთერმული პერფუზიით ღვიძლის „in situ“ პრეზერვირების მეხუთე საათი.

ცხრილი N15. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი, სისტემური სუბნორმოთერმული პერფუზიის ძირითადი ჰემოდინამიკური პარამეტრები ცხოველში.

| პერფუზიის დრო | მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ) |             | საშუალო არტერიული წნევა (მმ Hg) |                |                |                  | ვენური წნევა (მმ Hg) |                    |              |
|---------------|----------------------------|-------------|---------------------------------|----------------|----------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------|
|               | მუცლის აორტა               | ფაშვის ღერო | მუცლის აორტა                    | ღვიძლის საერთო | საძილე არტერია | ბარძაყის არტერია | კარის ვენა           | კაუდალური ღრუ ვენა | ბარძაყი ვენა |
| 30 წთ         | 306±27                     | 61±5        | 71±6                            | 35±4           | 62±5           | 20±2             | 3±0,7                | 2±0,5              | 2±0,45       |
| 4 სთ          | 1552±72                    | 265±19      | 65±6                            | 52±5           | 61±4,8         | 40±3             | 12±2                 | 7±1                | 5±0,7        |
| 8 სთ          | 1400±52                    | 150±13      | 54±4                            | 40±4           | 50±4,5         | 35±3             | 8±1                  | 4±0,6              | 2±0,3        |

ცხრილი 16. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი მუცლის ღრუს ორგანოთა სუბნორმოთერმული პერფუზიის მსვლელობაში შეგროვებული ფიზიოლოგიური მონაცემები.

| პერფუზიის დრო | ტემპერატურა (°C) |            |           |               | ნაღვლის წვენი (მლ) | შარდი (მლ) |
|---------------|------------------|------------|-----------|---------------|--------------------|------------|
|               | პერფუზატი        | მუცლის ღრუ | პირის ღრუ | სწორი ნაწლავი |                    |            |
| 30 წთ         | 34±1,2           | 38±1,5     | 37,4±1,4  | 37,8±1,6      | 5±3                | 10±5       |
| 4 სთ          | 33,6±1           | 34,9±1,3   | 33,9±0,5  | 34,1±0,9      | 20±10              | 70±23      |
| 8 სთ          | 33,3±0,8         | 32,8±0,6   | 33,1±0,2  | 32±0,4        | 12±8               | 12±3       |



სურათი 37. 40 წუთიანი თბური იშემიის შემდგომი მუცლის ღრუს ორგანოთა „in situ“ სისტემური ნორმოთერმული პერფუზიის მეშვიდე საათი.

**4.3.3. ღვიძლის მორფოლოგიური ცვლილებები გულგაჩერებული ცხვის მოდელში ღვიძლის „in situ“ სისტემური სისხლმიმოქცევით პრეზერვაციის დროს.**

როგორც პულსური, ისე მუდმივი საპერფუზიო ნაკადით ღვიძლის პრეზერვაციიდან 4 სთ-ის შემდეგ არ აღინიშნება ვენური შეგუბება, არც სინუსოიდების დიამეტრის ცვლილება, რაც ადასტურებს მანქანური სისტემური პერფუზიის ორივე მოდელის „ფიზიოლოგიურობას“ და ამგვარ საპერფუზიო პარამეტრებზე ღვიძლის ქსოვილის ადექვატურ რეაქციას.

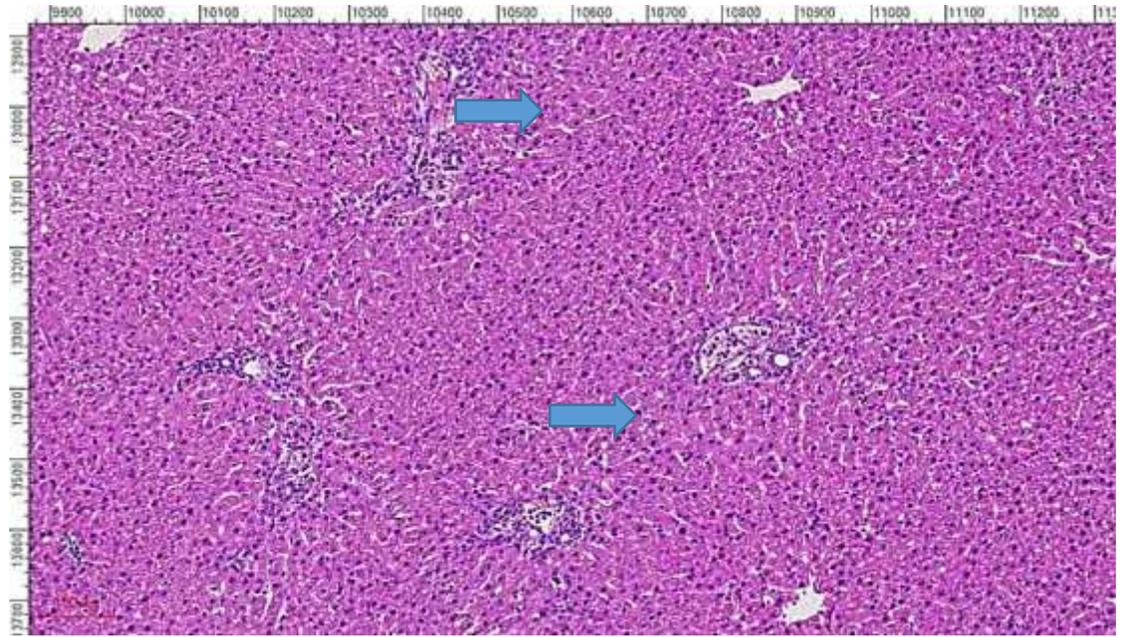
არც ერთ საკვლევ ნიმუშზე არ იქნა აღმოჩენილი ნეკროზის უბნები. შესაბამისად, პერფუზიის ორივე მოდელით პრეზერვაციის პირობებში 4 სთ-ის განმავლობაში არ

ვლინდება ჰეპატოციტებისგან შემდგარი ხარიხებისა და ფირფიტების კონსტრუქციის ცვლილება და მიმოხილვით ჰისტოგრამებზე ღვიძლის ქსოვილი საკონტროლო ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის კონგრუენტულია. მუდმივი ნაკადით პერფუზიიდან 4 სთ-ის შემდეგ ზოგიერთი პორტული ტრაქტის გარშემო აღინიშნება მსუბუქად გამოხატული მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია. ამასთანავე, ამ ლეიკოციტური ინფილტრატების გავრცელება შემოსაზღვრულია უშუალო პერიპორტული არით. ინფილტრაციის მიდამოში ლეიკოციტების კონცენტრაცია არ არის მაღალი იმდენად, რომ შესაძლებელი ხდება ე.წ. ჰეპატოციტების მოსაზღვრე ფირფიტის იდენტიფიკაცია (სურათი 38, 39). პულსური ნაკადით პერფუზიის შემთხვევაში კი, მსგავსი, მსუბუქი ინფილტრაციებიც კი არ ვლინდება, რაც პულსური ნაკადით პერფუზიის უპირატესობის ერთ-ერთ დამატებით არგუმენტად შეიძლება იქნეს გამოყენებული. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი ვლინდება ღვიძლის ქსოვილის 3%-მდე ფართობზე ჯერ კიდევ პრეზერვაციის დაწყებამდე. როგორც მუდმივი (არაპულსური), ისე პულსური ნაკადით პერფუზიის პირობებში, 4 სთ-ის განმავლობაში, აღნიშნული მახასიათებელი ღვიძლის ქსოვილის 12 %-ში და 5%-ში ვლინდება შესაბამისად (სურათი 40). 8-საათიანი პერფუზიის შემდეგ კი, წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის გამოვლინება მუდმივი ნაკადის პირობებში დიფუზურია, მაშინ, როდესაც პულსური ნაკადით პერფუზიის პირობებში მისი გამოვლინების ჯამური ფართობი არ აღემატება შესწავლილი ღვიძლის ქსოვილის 32 % (სურათი 41). მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი საკონტროლო ნიმუშებში არ გვხვდება. ამასთანავე, მისი წილი მუდმივი ნაკადით სისტემური პერფუზიიდან 4 სთ-ის შემდეგ აღწევს 9 % (სურათი 42). ხოლო პულსური პერფუზიის პირობებში, ამავე ვადაზე, მხოლოდ ერთეულ უბნებში ვლინდება. მუდმივი ნაკადით 8-საათიანი სისტემური პერფუზიის შემდეგ, ღვიძლის ქსოვილის ერთეულ უბნებში ვლინდება სინუსოიდების დილატაცია, ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დისკომპლექსაცია, რაც თანხვედნილია ნეკროზების ერთეული კერების გამოვლინებით (სურათი 43, 44). ამავე პერიოდში ნეკროზული უბნების გარშემო აღინიშნება მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია. მსგავსი ინფილტრაციის ხარისხი

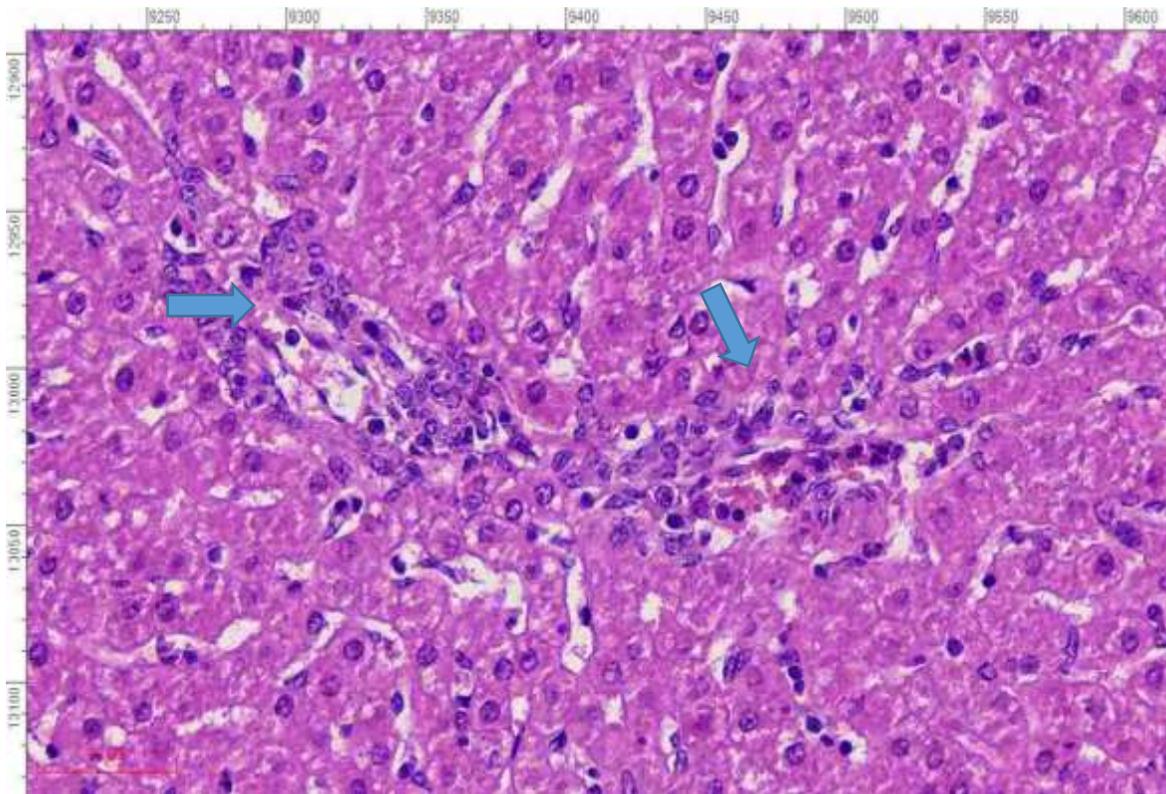
რამდენადმე მატულობს პორტული ტრაქტების ირგვლივ სივრცეშიც (სურათი 45). მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი ვლინდება ღვიძლის ქსოვილის 18 %-ში (სურ46, 47). აღწერილისგან განსხვავებით, პულსური ნაკადით 8-საათიანი სისტემური პერფუზიის შემდეგ არ დასტურდება არც სინუსოიდების დილატაცია, არც ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დეზორგანიზაცია და დისკომპლექსაცია (რაც დასტურდება ჰეპატოციტების მოსაზღვრე ფირფიტების იდენტიფიკაციის შესაძლებლობით - სურათი 48), არც ნეკროზული უბნების განვითარება. მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი ვლინდება მხოლოდ შესწავლილი უბნების 5%-ში. მონონუკლეური ლეიკოციტებით მსუბუქი ხარისხის ინფილტრაცია მხოლოდ ცალკეულ უბნებში აღინიშნება. პულსური და არაპულსური ნაკადების სისტემური ცირკულაციით ღვიძლის პრეზერვაციის ხარისხის შეფასების კრიტერიუმების რაოდენობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში N 17.

**ცხრილი N17. მორფოლოგიური შეფასების კრიტერიუმები სისტემური სისხლმიმოქცევის პირობებში.**

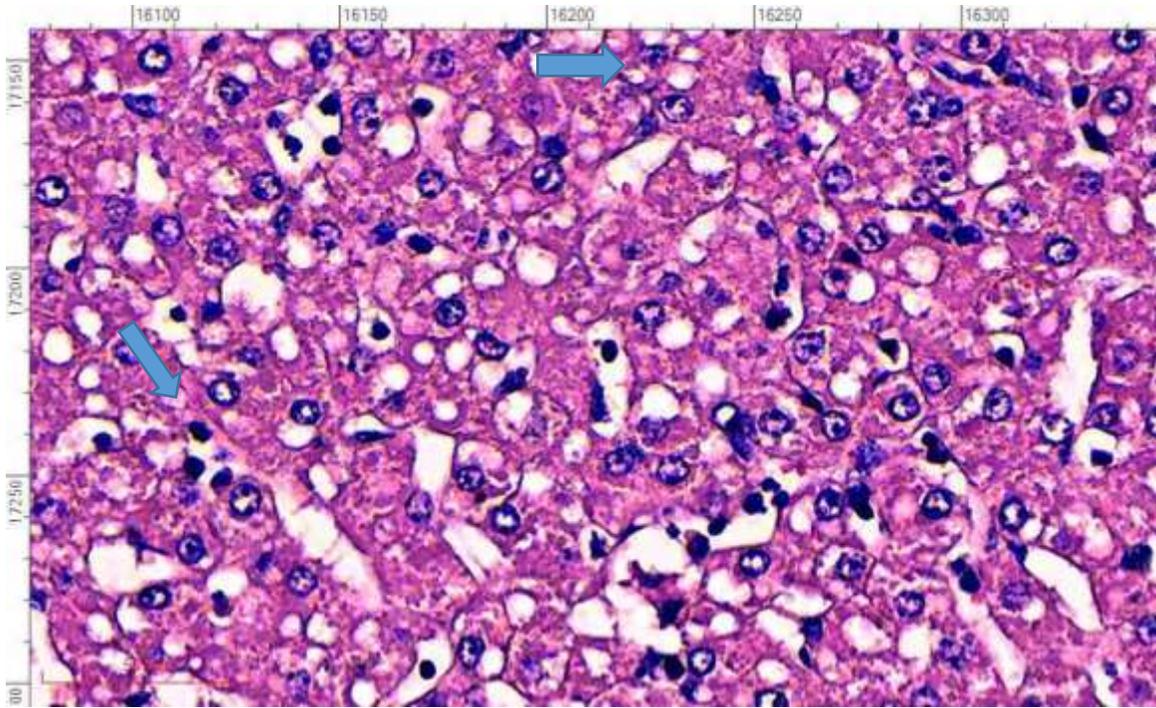
| შეფასების კრიტერიუმები                  | დრო<br>N | II ჯგუფი - სისტემური სისხლმიმოქცევა |   |         |                                  |
|---|----------|-------------------------------------|---|---------|----------------------------------|
|   |          | მუდმივი                             |   | პულსური |                                  |
|   |          | 4 სთ                                | 8 სთ  | 4 სთ    | 8 სთ                             |
| ვენური შეგუბება, სინუსოიდების დილატაცია | -        | -                                   | ერთეულ უბნებში  | -       | -                                |
| ხარიხების და ფირფიტების დისკომპლექსაცია | -        | -                                   | ერთეულ უბნებში  | -       | -                                |
| ნეკროზები                               | -        | -                                   | ერთეული   | -       | -                                |
| SdMaS                                   | <3%      | < 12 %                              | დიფუზურად   | < 5%    | < 32%                            |
| IdMaS                                   | -        | < 9%                                | <18%  | ერთეული | < 5% mix                         |
| მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია   | -        | მსუბუქი ხარისხის ცალკეულ უბნებში    | მსუბუქი ხარისხის პორტული ტრაქტების და ნეკროზული უბნების ირგვლივ | -       | მსუბუქი ხარისხის ცალკეულ უბნებში |



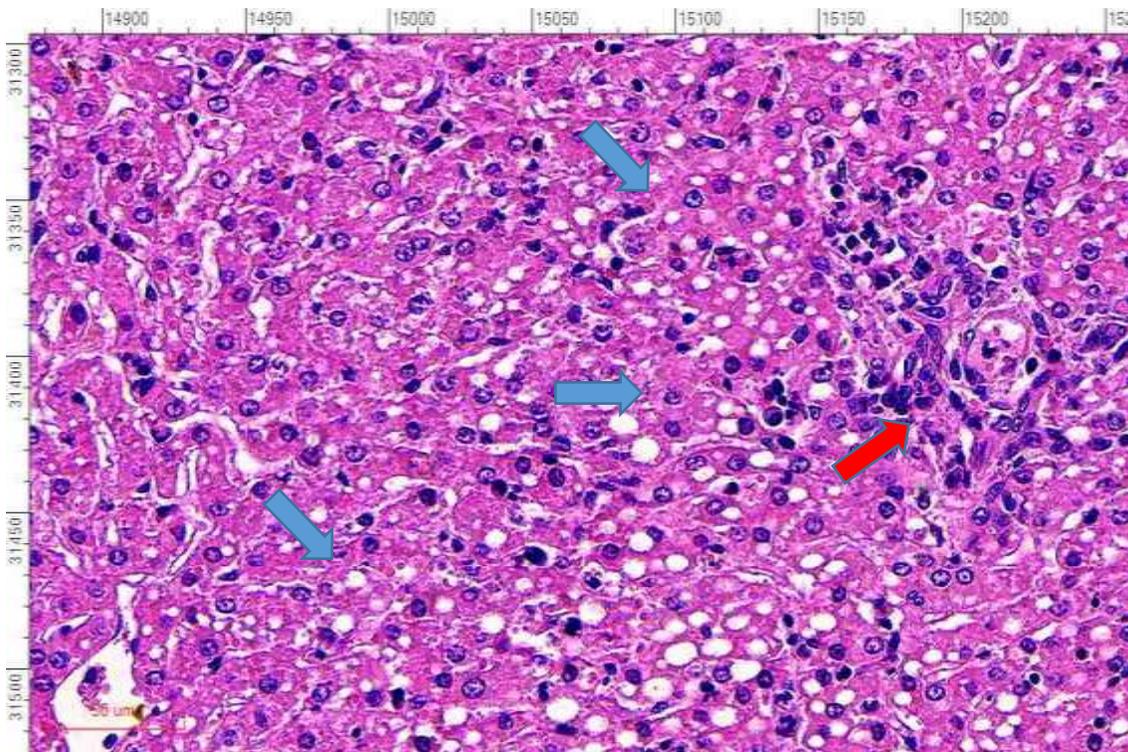
სურათი 38. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრაციის სურათი.



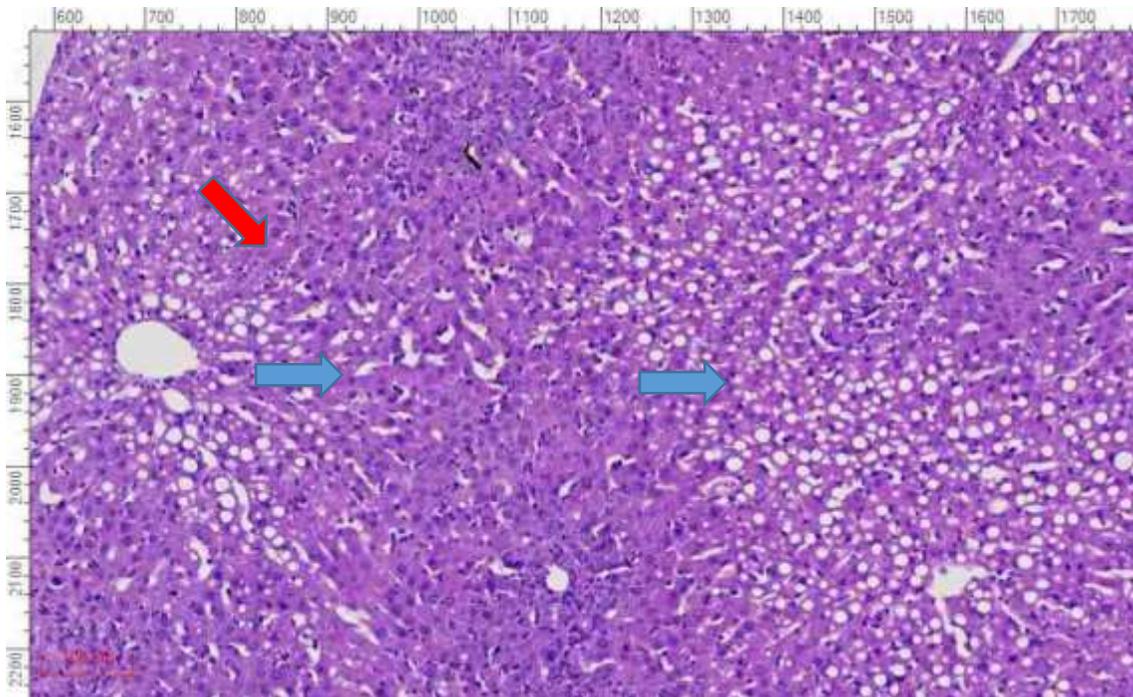
სურათი 39. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილია H & E . ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრატების გავრცელება.



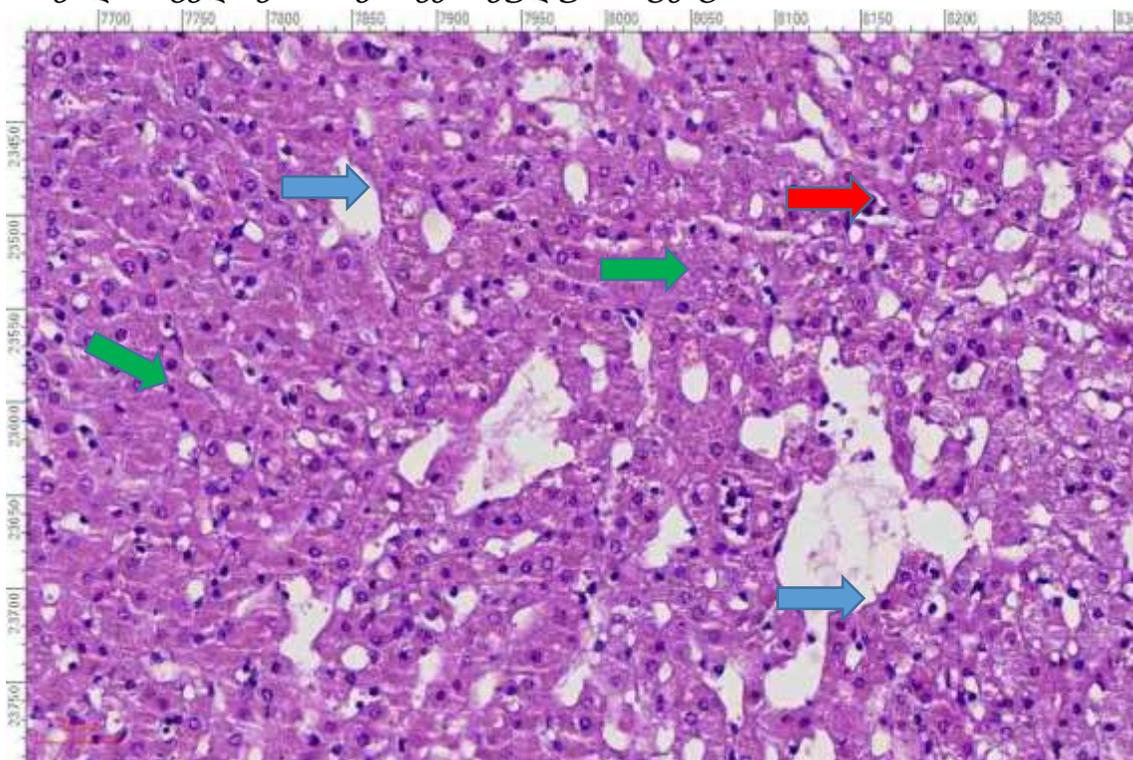
სურათი 40. ცხვის ღვიძლი. შეღებილი H & E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი. ოკ X 40.



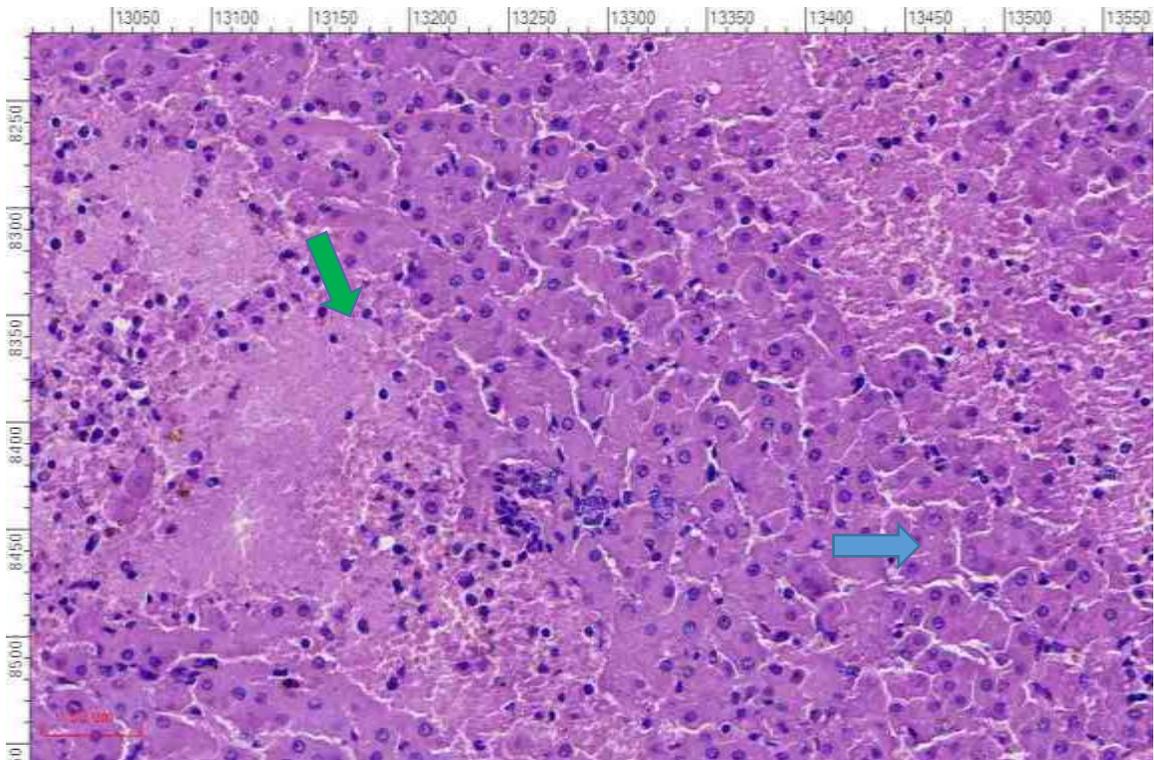
სურათი 41. ცხვის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით მითითებულია წრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი. წითელი ისრით - მსუბუქი ანთებითი ინფილტრაცია.



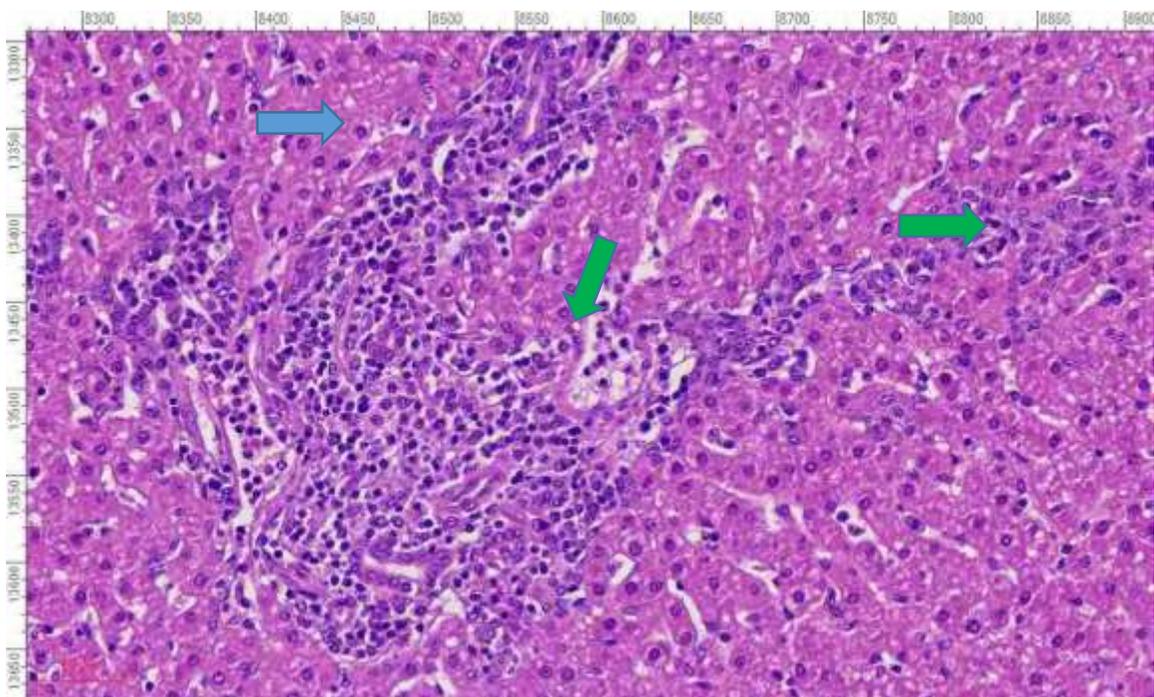
სურათი 42. ცხვის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მსვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტრუქტურა



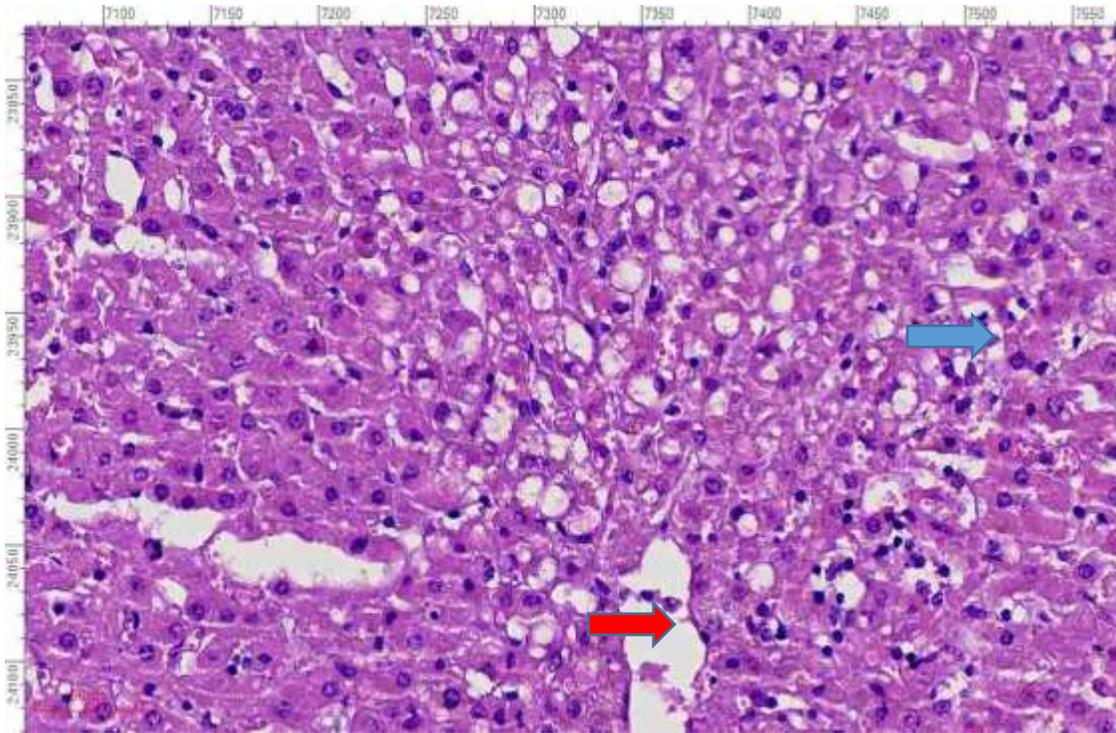
სურათი 43. ცხვის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია დილატირებული სინუსოიდები. მწვანე ისრით - ნეკროზების ერთეული კერები. წითელი ისრით - ინფილტრაციის უბნები.



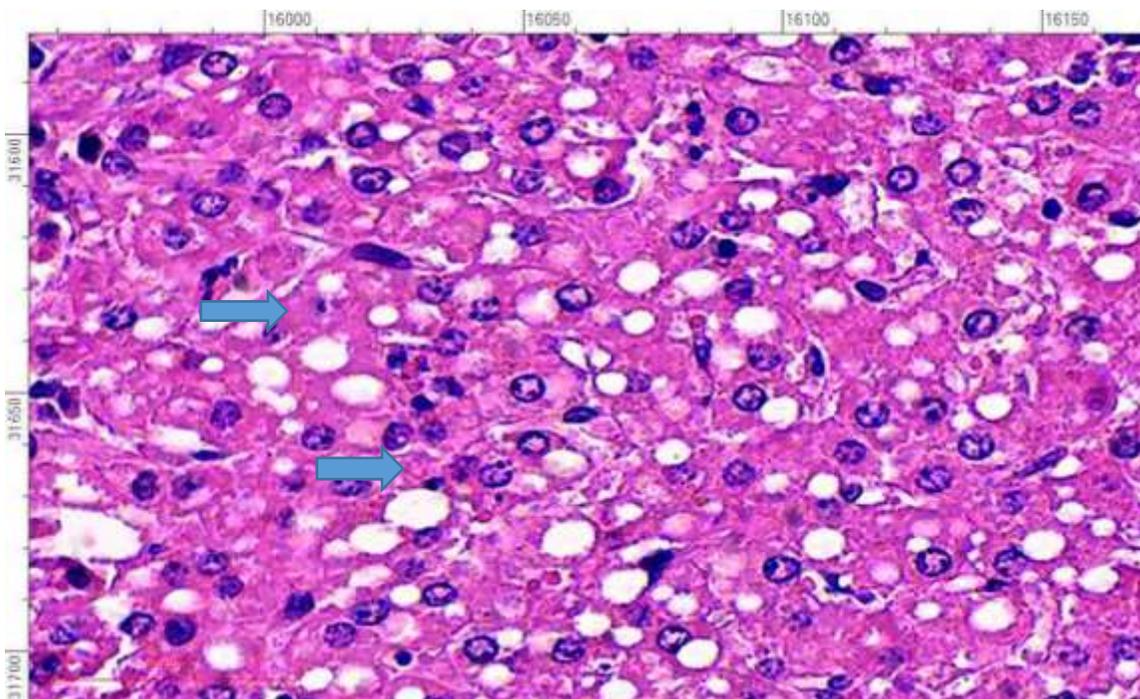
სურათი 44. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფორფიტების დისკომპლექსაცია, მწვანე ისრით - ნეკროზების ერთეული კერები.



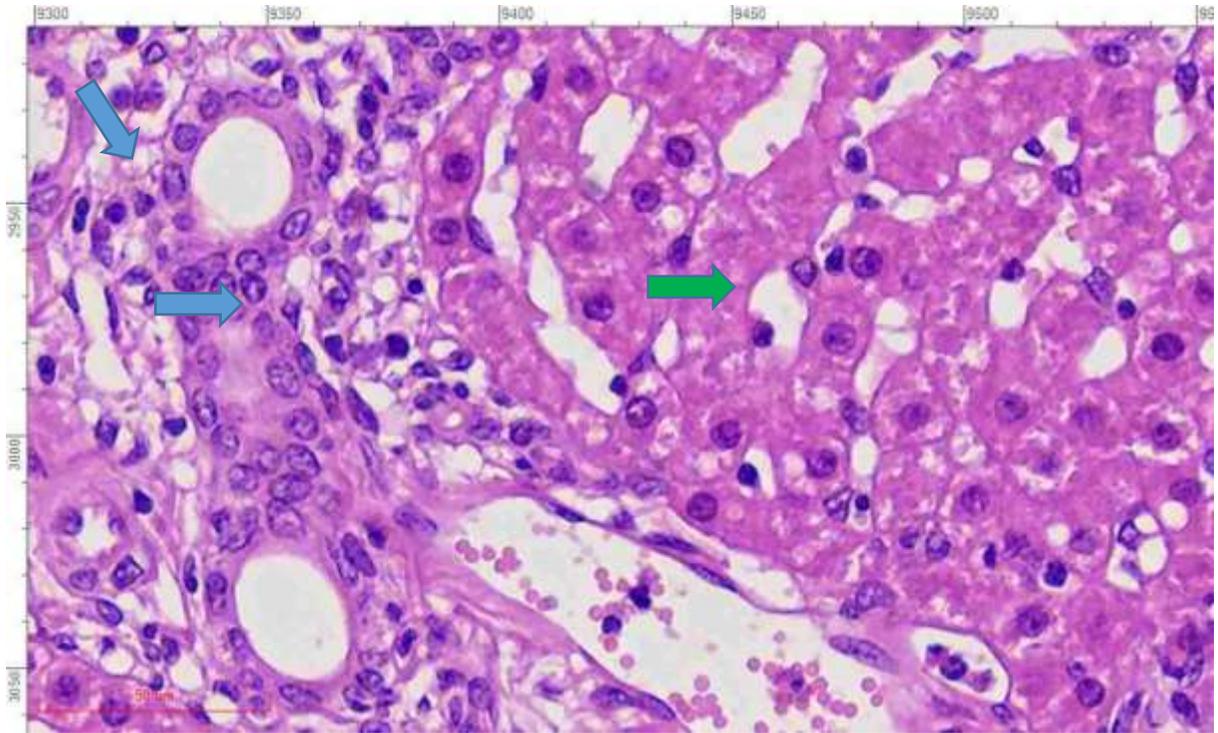
სურათი 45. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნეკროზული უბნები. მწვანე ისრით- მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია.



სურათი 46. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია. წითელი ისრით- სისხლძარღვის სანათური.



სურათი 47. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი



სურათი 48. ცხვრის ღვიძლი. შეღებილი H&E. მწვანე ისრით ნაჩვენებია მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი. ლურჯი ისრით - მონონუკლეური ლეიკოციტებით მსუბუქი ხარისხის ინფილტრაცია.

## თავი 5. შედეგების განსჯა და ანალიზი

წინამდებარე ნაშრომში ღვიძლის ქსოვილის მრავალმხრივი მორფოლოგიური კვლევის შედეგები დაფიქსირებულია ცხოველის ორგანიზმში სისხლმომოქცევის უეცარი გაჩერების შემდგომ “in situ” ამ ორგანოს პრეზერვაციის დროს გახანგრძლივებული პერფუზიით სხვადასხვა ჰემოდინამიკური პარამეტრების პირობებში. ბოლო წლებში ღვიძლის პერფუზიული პრეზერვაციის სხვადასხვა მეთოდის ექსპერიმენტულმა და შემდგომ კი კლინიკურმა აპრობაციამ ამ მეთოდის საინტერესო და დამაიმედებელი ეფექტები გამოავლინა. მან არა მარტო უჯრედულ დონეზე გვიჩვენა ქსოვილების იშემია/რეპერფუზიული დაცვის გახანგრძლივების შესაძლებლობები, არამედ ამავდროულად, შექმნა წინაპირობა საყოველთაოდ მიღებულ პარამეტრებს გაცდენილი ორგანოების (მარგინალური დონორებისგან უკვე მოძიებული ტრანსპლანტატების) ვარგისიანობის აღდგენის თვალსაზრისით. ამ ძირითად უპირატესობას ორგანოს ცივ ხსნარში შენახვასთან შედარებით ემატება პრეზერვაციის პროცესში ორგანოს ფიზიოლოგიური მონიტორინგის შესაძლებლობა, რაც უდაოდ მნიშვნელოვანია ამ ორგანოს ტრანსპლანტაციის შემდგომი ფუნქციური ვარგისიანობის პროგნოზირებისთვის.

კვლევის ძირითადი მიზნის შესაბამისად კონცეპტუალურად სწორად განისაზღვრა პირობები, რომლებშიც დაიგეგმა გულგაჩერებულ ორგანიზმში ღვიძლის პრეზერვაციის მიზნით ქსოვილებისთვის ოპტიმალური, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული საპერფუზიო პირობების შექმნა. მათ შორის ღვიძლის “in situ” პერფუზიის დროს გამოყენებულ იქნა:

- სუსტი ჰიპოთერმიის მქონე ნატიური, ოქსიგენირებული სისხლი;
- ღვიძლის საკუთარ არტერიაში ოპტიმალური მოცულობითი სისხლნაკადი;
- ნაკადის ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული პულსური ხასიათი;
- კარის ვენაში ნაკადის შენარჩუნება ფიზიოლოგიური პარამეტრების ფარგლებში.

აღწერილ პირობებში განხორციელდა “in situ” მუცლის ღრუს რეგიონული პერფუზია (პირველი ჯგუფი) და სისტემური სისხლმომოქცევა (მეორე ჯგუფი). ორივე ჯგუფის ქვეჯგუფებში პერფუზია ჩატარდა მუდმივი და პულსური ნაკადით პულსაციის

ეფექტების გამოსავლენად. როგორც აღინიშნა ღვიძლის რეგიონული პერფუზიის პროცესში როგორც პულსური, ასევე მუდმივი ნაკადის გამოყენების დროს აღებულ მასალაში გამოკვლეული ღვიძლის ქსოვილის ზოგადი არქიტექტონიკა, ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების კონსტრუქცია არ ავლენს რაიმე პრინციპულ განსხვავებას პერფუზიის დაწყებამდე აღებულ საკონტროლო ნიმუშებისაგან. აგრეთვე არ ვლინდება ამ სტრუქტურების დისკომპლექსაცია/დისოციაცია. ამ პერიოდისთვის სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარე, რომელსაც უზრუნველყოფს საპერფუზიო აპარატი 1200 მლ/წთ აღწევს, რაც მიღწეულია ნაკადის მოცულობის თანდათანობითი ზრდით 100 მლ/წთ-დან ნახევარი საათის განმავლობაში. ამასთანავე, ღვიძლის ქსოვილის ცალკეულ უბნებში მუდმივი ნაკადით პერფუზიის დროს, განსხვავებით პულსური პერფუზიისაგან, აღინიშნება სინუსოიდთა დიამეტრების არათანაბრობა. თუმცა, თუ გავითვალისწინებთ პერფუზატის დილუციას ეს უკანასკნელი არ არის ასოცირებული არც სტაზის და არც ჰეპატოციტების დაზიანების გამოხატულ სურათთან (სურათი 10 და 11). მუდმივი ნაკადის პერფუზიის ა ქვეჯგუფში 3 საათის შემდეგ იწყებს გამოვლინებას წვრილმარცვლოვანი (sd-MaS) მაკროსტეატოზი (უჯრედთა 12%-ში) და ზოგიერთი პორტული ტრაქტის მონონუკლეარული უჯრედებით იოლი ინფილტრაცია (სურათი 12, 13). მიუხედავად იმისა, რომ მუდმივი ნაკადით პერფუზიის დროს მოცულობით სიჩქარეს აორტასა და ღვიძლის საერთო არტერიაში ნორმის ფარგლებში ვინარჩუნებდით ამ სისხლძარღვებში წნევა ვერ აღწევდა ნორმის ფარგლებს და განსაკუთრებით დაბალი იყო სპლანქნური ნაკადი კარის ვენაში. ეს განსხვავება მძაფრდებოდა პრეზერვაციის გახანგრძლივების პროცესში. საბოლოოდ ეს გარემოება ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიურ ცვლილებებში გამოვლინდა. კერძოდ, მუდმივი ნაკადით პერფუზიის 6 საათის შემდეგ დიფუზურად, ყველა უბანში იხატება წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი (სურათი 14). ზოგჯერ სტეატოზი მსხვილმარცვლოვანი ფორმის სახითაა წარმოდგენილი (შესწავლილი პარენქიმის 18%). გარდა ამისა ამ უბნებში სტეატოზის ინტენსიფიკაცია მძაფრდება ჰეპატოციტთა ფირფიტების და ხარიხების დისკომპლექსაციით, სინუსოიდთა დილატაციით და ერთეულ შემთხვევებში ნეკროზული უბნების გაჩენით, რაც ნატიური სისხლის

ქანგბადით ოპტიმალური მომარაგების ფონზე არაპულსური, მუდმივი ნაკადის შედარებით დაბალი ენერგეტიკით უნდა აიხსნებოდეს (van der Plaats, t Hart, Verkerke, et al., 2004; Wight et al., 2003). გარდა ამისა აღინიშნება პორტული ტრაქტის მიდამოების არათანაბარი ინფილტრაცია პლაზმური მონონუკლეური უჯრედებით. ცალკეულ უბნებში ინფილტრაცია ვრცელდება პარენქიმის პერიპორტულ არეებშიც (სურათი 15, 16). ამასთანავე ზოგი ავტორის (López Panqueva, 2016) შეფასებით, აღნიშნული ცვლილებები არ წარმოადგენს ამგვარი მორფოლოგიის მქონე ღვიძლის ტრანსპლანტაციისათვის გამოყენების უკუჩვენებას. მითუმეტეს დღეს არსებულ პირობებში, მარგინალური დონორებისგან მოძიებული ორგანოების პერფუზიული კონდიციონების შესაძლებლობით.

რაც შეეხება პირველი ძირითადი ჯგუფის ბ ქვეჯგუფის ექსპერიმენტებს, სადაც რეგიონული პერფუზია პულსური ნაკადით წარიმართა, იგივე აპარატით სხეულში მიწოდებული ანალოგიური მოცულობითი სიჩქარის შემთხვევაში, განსხვავებული მორფოლოგიური სურათი დაფიქსირდა. პერფუზიის დაწყებიდან 6 საათის შემდეგაც, ღვიძლის ქსოვილი პრაქტიკულად სრულად ინარჩუნებს ხარიხებისა და ფირფიტების არქიტექტონიკას; ნაკლებია როგორც წვრილმარცვლოვანი, ისე მსხვილმარცვლოვანი სტეატოზის გამოხატულება. ასეთი უბნები არ აღემატება ღვიძლის შესწავლილი ქსოვილის 9%-ს. აღნიშნულ ქვეჯგუფში 6 ექსპერიმენტიდან ერთ შემთხვევაში პერფუზია წარუმატებლად დასრულდა, რადგან პულსატორის მართვის ბლოკის მწყობრიდან გამოსვლის გამო პულსური ნაკადის გაგრძელება შეუძლებელი აღმოჩნდა (ტექნიკური ხარვეზი) და პერფუზია სასურველი პარამეტრებით ვერ წარიმართა. დანარჩენ 5 ექსპერიმენტში შედარებით მაღალი ენერგეტიკის მქონე პულსური ნაკადი მუდმივ ნაკადთან შედარებით უზრუნველყოფდა უკეთეს ორგანულ სისხლმომარაგებას და ქსოვილოვან მიკროცირკულაციას, რაც სხვადასხვა ავტორის მიერ პულსური ნაკადების გამოყენებით მიღებული ეფექტებითაც დასტურდება (Gu, 2009; Soucy et al., 2015). ორსაკნაანი ტუმბო და საპერფუზიო სისტემა ღვიძლის საერთო არტერიაშიც და კარის ვენაშიც სარწმუნოდ უფრო მაღალ მოცულობით სიჩქარეს და ერთდროულად ორივე სისხლძარღვში უფრო მაღალ საშუალო წნევას უზრუნველყოფდა (იხილე ცხრილი 8-10),

ვიდრე მუდმივი ნაკადით პერფუზიის დროს. საბოლოოდ, მორფოლოგიური კვლევით დასტურდება, რომ ჩვენს მიერ კონსტრუირებული აპარატით პულსურ რეჟიმში ჩატარებული რეგიონული პეფუზია წარმატებით ართმევს თავს ღვიძლის პრეზერვაციას 6 საათის განმავლობაში, ხოლო პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის ხარისხი აღემატება მუდმივი ნაკადით ღვიძლის ანალოგიური დროით პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის ხარისხს. მნიშვნელოვანია ის გარემოებაც, რომ სუბნორმოთერმული პერფუზიის პირობებში და სუბოპტიმალური, პულსური სისხლნაკადის მართვით შესაძლებელი იყო ღვიძლის ფიზიოლოგიის შენარჩუნება და მისი მონიტორინგი პრეზერვაციის პერიოდის განმავლობაში. ასე ნაღვლის საშუალო რაოდენობა მუდმივი ნაკადით პერფუზიის პირობებში, დრენირებული სადინრიდან მე-3 საათზე იყო 12 მლ, ხოლო 6 საათისთვის 8 მლ-მდე შემცირდა, ხოლო შარდის საშუალო რაოდენობა შესაბამისად იმავე პერიოდში იყო - 55 მლ და 10 მლ (ცხრილი 7). პულსური ნაკადის შემთხვევებში ნაღვლის საშუალო რაოდენობა მე-3 საათზე ორჯერ მეტი იყო (25 მლ), ხოლო შარდის საშუალო რაოდენობამ 100 მლ მიაღწია (ცხრილი 10).

რეგიონულ პერფუზიასთან შედარებით სისტემური პერფუზიის დროს სისხლძარღვთა კანულირება და პერფუზიის სქემა მკვეთრად განსხვავებულია, რადგან განსხვავებულ მიზანს ემსახურება. ასეთი კანულირება გულის მწვავე უკმარისობის ან გულის გაჩერების შემდეგ ექსტრაკორპორული სიცოცხლისუზრუნველყოფის სისტემის (ან ეკმო-ს აპარატის) ორგანიზმთან მიერთების დროს გამოიყენება. იგი წარმოადგენს ვენო-არტერიული მიერთების მეთოდს რეტროგრადული პერფუზიისთვის დამხმარე ან სრული ხელოვნური სისხლმიმოქცევის ჩასატარებლად. ასეთი პერფუზიის დროს ოქსიგენირებული სისხლი დიდი წრის ყველა სისხლძარღვში ცირკულირებს გარდა მცირე წრის კალაპოტისა. ჰემოცირკულაცია ამ დროს ოპტიმალურს უახლოვდება მაშინ, როდესაც ნატიური გული გაჩერებულია. როგორც ზემოთაც აღინიშნა, ასეთი სისტუაციის მოდელირებით ცხოველზე შესაძლებელი ხდება "in situ" იმ ორგანოების პრეზერვაცია, რომლებსაც დიდი წრის სისხლძარღვები ამარაგებენ სისხლით. ოღონდ, კლინიკაში ასეთ პაციენტებში სარეანიმაციოდ დაწყებული ხელოვნური სისხლმიმოქცევა უწყვეტად უნდა გრძელდებოდეს პაციენტის დონორად გამოცხადებამდე და მისი

დონორად ცნობის შემდეგ ასევე უწყვეტად გადაიზრდებოდეს ექსტრაკორპორულ, მანქანურ, პერფუზიულ, პოლიორგანულ პრეზერვაციაში ისე, რომ სხეულში ორგანოების თბური იშემია ჯერ არ იქნება დამდგარი. ასეთი მეთოდით ღვიძლის პრეზერვაციისთვის არსებული კლინიკური აპარატები მუდმივი ნაკადის მქონე ტუმბოების გამოყენებით არის აგებული. ამიტომ უმეტესად, პერფუზიები მუდმივი ნაკადის გამოყენებით ხორციელდება. პროლონგირებული პერფუზიული პრეზერვაციით შესაძლებელი ხდება არა მარტო ორგანოში რეანიმაციის პერიოდში იშემია-რეპერფუზიული დარღვევების გამოსწორება, არამედ ორგანოს სრული რეაბილიტაცია და სატრანსპლანტაციოდ მისი კონდიციის ამაღლება (Karangwa et al., 2020; Koti et al., 2003; Schon et al., 2001). ამას ადასტურებს ექსპერიმენტების მეორე ჯგუფში გულგაჩერებული ცხვრის მოდელზე ჩატარებული ცდების ჰემოდინამიკური და მორფოლოგიური კვლევების შედეგები. ამ ცდებში საპერფუზიო აპარატით მივალწიეთ რეგიონულ მიმოქცევასთან შედარებით უფრო მაღალ მოცულობით სიჩქარეებს და ორგანოთა პრეზერვაციის ამ მეთოდის მეტი ეფექტების გამოსავლენად გამოვიყენეთ პერფუზიის მართვადი პულსური ნაკადი, რომელსაც ბოლო წლების მანძილზე მკვლევართა შორის სულ უფრო მეტი მიმდევარი ჰყავს (Wang et al., 2017). ისინი პულსური ნაკადის უპირატეს ენერგეტიკულ ექვივალენტურ წნევაზე მიუთითებენ, რომლის დროსაც სარწმუნოდ უმჯობესდება ქსოვილოვანი მიკროცირკულაცია. ამ ავტორთა მოსაზრება გამაგრებულია ექსპერიმენტული მტკიცებულებებით, რომ გულგაჩერებულ ორგანიზმებში სისხლძაღვთა ტონუსი გარკვეული პერიოდის განმავლობაში შენარჩუნებულია და სიმპატიკო-ადრენალური სისტემა, განსაკუთრებით ხელოვნურად შენარჩუნებული ადექვატური სისტემური და ორგანული სისხლმიმოქცევის პირობებში, საკმაოდ ეფექტურად აგრძელებს ფუნქციონირებას და ადექვატურად რეაგირებს პერიფერიულ სისხლძარღვთა კედლებზე, მაგისტრალური და ორგანული სისხლძარღვები ხანგრძლივად ინარჩუნებენ ტონუსს, უზრუნველყოფენ დამაკმაყოფილებელ ქსოვილოვან პერფუზიას, მიკროცირკულატორულ დონეზე გამორიცხავენ კაპილარულ სპაზმს, ინარჩუნებენ ოპტიმალურ სისხლძარღვოვან წინააღმდეგობას. ეს გარემოება კი გამორიცხავს სისხლის ფორმიანი ელემენტებით კაპილარულ და პერიკაპილარულ

ინფილტრაციას, მეტაბოლურ დისფუნქციას, ქსოვილოვან აციდოზს. აღწერილი ჰემოცირკულატორული პერიპეტიები მკაფიოდ გამოვლინდა მორფოლოგიურ კვლევებში. კერძოდ, ა ქვეჯუფში პერფუზიიდან 4 სთ-ის შემდეგ, რომელიც მიმდინარეობდა მუდმივი ნაკადით და მოცულობითი სიჩქარით 1250 მლ/წთ, ზოგიერთი პორტული ტრაქტის გარშემო აღინიშნა მსუბუქი ლეიკოციტური ინფილტრაცია. ამ ინფილტრატების გავრცელება შემოისაზღვრება მხოლოდ პერიპორტული არით. ინფილტრაციის ზონაში ლეიკოციტების აგრეგაცია იმდენად დაბალია, რომ შესაძლებელია ჰეპატოციტების მოსაზღვრე ფირფიტის გამორჩევა (სურათი 38, 39). საპირწონედ ბ ქვეჯუფში მართვადი პულსური ნაკადით პერფუზიის პირობებში, რომელიც მიმდინარეობდა მოცულობითი სიჩქარით 1550 მლ/წთ მსუბუქი ინფილტრაციებიც კი არ გამოვლინდა. ზემოთ აღინიშნა, რომ წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი პერფუზიის დაწყებამდე ღვიძლის ქსოვილის 3%-მდე ფართობზე გამოვლინდა. ა ქვეჯუფში 4 სთ-ის განმავლობაში, ეს მახასიათებელი ღვიძლის ქსოვილის 12 %-ში გამოვლინდა, ხოლო ბ ქვეჯუფში 5%-ში შესაბამისად (სურათი 40). მუდმივი ნაკადით პერფუზიის პირობებში ექსპერიმენტის დასრულების ფაზაში (8 სთ), როდესაც მოცულობითი სიჩქარე 1160 მლ/წთ-მდე ქვეითდებოდა წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი გამოვლინდა დიფუზურად, მაშინ, როდესაც პულსური ნაკადით პერფუზიის პირობებში მისი გამოვლინების ჯამური ფართობი არ აღემატებოდა შესწავლილი ღვიძლის ქსოვილის მხოლოდ 32 % (სურათი 41). მსგავსი ტენდენცია გვხვდება მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის გამოვლინებაში (სურათი 42). მუდმივი ნაკადით 8-საათიანი სისტემური პერფუზიის შემდეგ, ღვიძლის ქსოვილის ერთეულ უბნებში სახეზეა სინუსოიდების დილატაცია, ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დისკომპლექსაცია (სურათი 43, 44). აღწერილისგან განსხვავებით, პულსური ნაკადით 8-საათიანი სისტემური პერფუზიის შემდეგ არ დასტურდება არც სინუსოიდების დილატაცია, არც ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დეზორგანიზაცია და დისკომპლექსაცია (სურათი 48), არც ნეკროზული უბნების განვითარება. უნდა ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნული ეფექტები პერფუზიის პულსური ნაკადის გამოვლინებაა, რომელიც „ზექარბი ჰემოდინამიკური

ენერგიით“ ხასიათდება (Undar et al., 2006). სისტემური ცირკულაციის მუდმივი და პულსური ნაკადებით ღვიძლის პრეზერვაციის ხარისხის შეფასების კრიტერიუმების რაოდენობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში N 16. მეორე ჯგუფის ბ ქვეჯგუფში ჩატარებული ცდების შედეგად მიღებული საშუალო ფუნქციური მაჩვენებლები ნათლად მეტყველებს ადეკვატურ სისხლმიმოქცევაზე პრეზერვაციის დროს, რადგან გამოყოფილი შარდის რაოდენობაც და ღვიძლის მიერ პროდუცირებული ნალვლის რაოდენობაც აღემატება ა ჯგუფის ექსპერიმენტებში ანალოგიური დროის მონაკვეთებში დაფიქსირებულ შესაბამის მაჩვენებლებს. კერძოდ, ნალვლის წვენი დასაწყის ფაზაში საშუალოდ 5 მლ-ს აღწევდა შემდეგ, 4 საათისთვის 20 მლ-მდე გაიზარდა და პერფუზიის დასრულების მომენტისთვის (8 სთ) შემცირდა 12 მლ-მდე. გამოყოფილი შარდის რაოდენობა შესაბამის დროის მონაკვეთებში იყო 10 მლ, 70 მლ, 50 მლ. ამრიგად, ზემოთ განხილული მტკიცებულებებისა და მოყვანილი არგუმენტების საფუძველზე შესაძლებელია შემდეგი დასკვნების გამოტანა.

### დასკვნები:

1. თსუ მორფოლოგიის ინსტიტუტის ექსპერიმენტული ქირურგიის ცენტრში შემუშავებული საპერფუზიო აპარატის საცდელი ნიმუში როგორც სტენდურ ცდებში, ისე ცხოველებზე ექსპერიმენტებში უზრუნველყოფს ორგანოთა “in situ” პრეზერვაციისთვის საჭირო, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებულ საპერფუზიო ნაკადებს, როგორც რეგიონული ისე სისტემური პერფუზიის მოდელის პირობებში .
2. შემუშავებულია ღვიძლის პრეზერვაციის ორიგინალური კონცეპცია და განხორციელებულია მისი ექსპერიმენტული აპრობაცია, რაც ადასტურებს გულგაჩერებულ ცხოველზე რეანიმაციის მიზნით დაწყებული, მაგრამ უშედეგო გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული შემოვლის პროლონგირების და ორგანოთა მრავალსაათიან პრეზერვაციაში მისი ტრანსფორმირების ეფექტურობას;
3. სხვადასხვა საპერფუზიო ნაკადებით ღვიძლის “in situ” ხანგრძლივი პრეზერვაციის შემდეგ ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური კონდიცია სარწმუნოდ უფრო მაღალია პულსური ნაკადის გამოყენებისას, ვიდრე მუდმივი ნაკადის გამოყენების დროს.
4. დონორის სხეულში ღვიძლის “in situ” სისტემური, დიდმოცულობიანი ოქსიგენირებული სისხლნაკადის გამოყენების დროს შენარჩუნებულია ორგანოს ოპტიმალური პერფუზია, როგორც არტერიული სისხლით, ისე სპლანქნური ნაკადით კარის ვენაში, რაც მეთოდის მეტ ფიზიოლოგიურობაზე მიუთითებს.
5. ღვიძლის “in situ” როგორც რეგიონული, ისე სისტემური პერფუზიის პირობებში კონსერვაციის დროს შესაძლებელია ორგანოს პროლონგირებული, უწყვეტი, მრავალმხრივი, როგორც ფიზიოლოგიური, ისე მორფოლოგიური კონდიციის მონიტორინგი.
6. მორფოლოგიური კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ ჩვენს მიერ კონსტრუირებული პერფუზიული მანქანით ჩატარებული სუბნორმოთერმული, როგორც რეგიონული, ისე სისტემური პერფუზია, წარმატებით უზრუნველყოფს ღვიძლის პრეზერვაციას: როგორც უწყვეტი, ისე პულსური ნაკადით პრეზერვირებული ღვიძლი ვარგისია გადასანერგად მინიმუმ 8 საათის განმავლობაში. ამასთანავე, პულსური ნაკადით პერფუზირებული

ღვიძლის მდგომარეობა სარწმუნოდ სჯობს არაპულსური პერფუზიით პრეზერვირებული ღვიძლის მდგომარეობას. ასევე, სისტემური პერფუზიის შედეგი უკეთესია რეგიონული პერფუზიით მიღებულ შედეგთან შედარებით.



## ბიბლიოგრაფია

- Abouna, G. M. (2008). Organ shortage crisis: problems and possible solutions. *Transplant Proc*, 40(1), 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.11.067>
- Adham, M., Ducerf, C., Vernet, M., Rigal, D., de la Roche, E., Bizollon, T., Taibi, A., Pouyet, M., & Baulieux, J. (1997). Changes in serum proteins during isolated pig liver xenoperfusion. *Transplant Proc*, 29(7), 3015. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(97\)00765-3](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(97)00765-3)
- Akamatsu, N., Sugawara, Y., & Kokudo, N. (2015). Budd-Chiari syndrome and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*, 4(1), 24-32. <https://doi.org/10.5582/irdr.2014.01031>
- Ali, F., Dua, A., & Cronin, D. C. (2015). Changing paradigms in organ preservation and resuscitation. *Curr Opin Organ Transplant*, 20(2), 152-158. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000180>
- Ambiru, S., Uryuhara, K., Talpe, S., Dehoux, J. P., Jacobbi, L., Murphy, C. J., McAnulty, J. F., & Gianello, P. (2004). Improved survival of orthotopic liver allograft in swine by addition of trophic factors to University of Wisconsin solution. *Transplantation*, 77(2), 302-319. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000100468.94126.AF>
- Arav, A., Gavish, Z., Elami, A., Natan, Y., Revel, A., Silber, S., Gosden, R. G., & Patrizio, P. (2010). Ovarian function 6 years after cryopreservation and transplantation of whole sheep ovaries. *Reprod Biomed Online*, 20(1), 48-52. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.10.019>
- Attia, M., Silva, M. A., & Mirza, D. F. (2008). The marginal liver donor--an update. *Transpl Int*, 21(8), 713-724. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00696.x>
- Baertschiger, R. M., Berney, T., & Morel, P. (2008). Organ preservation in pancreas and islet transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 13(1), 59-66. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3282f44a63>
- Baicu, S. C., & Taylor, M. J. (2002). Acid-base buffering in organ preservation solutions as a function of temperature: new parameters for comparing buffer capacity and efficiency. *Cryobiology*, 45(1), 33-48. [https://doi.org/10.1016/S0011-2240\(02\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0011-2240(02)00104-9)

Doi 10.1016/S0011-2240(02)00104-9

- Balaz, P., Matia, I., Jackanin, S., Rybarova, E., Kron, I., Pomfy, M., Fronek, J., & Ryska, M. (2004). Preservation injury of jejunal grafts and its modulation by custodiol and university of wisconsin perfusion solutions in wistar rats. *Eur Surg Res*, *36*(4), 192-197. <https://doi.org/10.1159/000078852>
- Balupuri, S., Buckley, P., Mohamad, M., Chidambaram, V., Gerstenkorn, C., Sen, B., Kirby, J., Manas, D. M., & Talbot, D. (2000). Early results of a non-heartbeating donor (NHBD) programme with machine perfusion. *Transpl Int*, *13 Suppl 1*(S1), S255-258. <https://doi.org/10.1007/s001470050336>
- Belzer, F. O. (1973). Evaluation of kidney-preservation methods. *Lancet*, *1*(7811), 1063-1065. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)90701-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)90701-0)
- Belzer, F. O., Ashby, B. S., & Dunphy, J. E. (1967). 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*, *2*(7515), 536-538. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)90498-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90498-9)
- Belzer, F. O., & Southard, J. H. (1988). Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*, *45*(4), 673-676. <https://doi.org/10.1097/00007890-198804000-00001>
- Bessems, M., t Hart, N. A., Tolba, R., Doorschodt, B. M., Leuvenink, H. G., Ploeg, R. J., Minor, T., & van Gulik, T. M. (2006). The isolated perfused rat liver: standardization of a time-honoured model. *Lab Anim*, *40*(3), 236-246. <https://doi.org/10.1258/002367706777611460>
- Best, B. P. (2008). Scientific justification of cryonics practice. *Rejuvenation Res*, *11*(2), 493-503. <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0661>
- Bhanji, F., Donoghue, A. J., Wolff, M. S., Flores, G. E., Halamek, L. P., Berman, J. M., Sinz, E. H., & Cheng, A. (2015). Part 14: Education: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, *132*(18 Suppl 2), S561-573. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000268>
- Biro, P., Haase-Kromwijk, B., Andersson, T., Asgeirsson, E. I., Baltsova, T., Boletis, I., Bolotinha, C., Bond, G., Bohmig, G., Burnapp, L., Cechlarova, K., Di Ciaccio, P., Fronek, J., Hadaya, K., Hemke, A., Jacquelinet, C., Johnson, R., Kieszek, R., Kuypers, D. R., . . . Action, E. C. (2019). Building Kidney Exchange Programmes in Europe-An Overview of Exchange

- Practice and Activities. *Transplantation*, 103(7), 1514-1522.  
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002432>
- Bond, M., Pitt, M., Akoh, J., Moxham, T., Hoyle, M., & Anderson, R. (2009). The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 13(38), iii-iv, xi-xiv, 1-156. <https://doi.org/10.3310/hta13380>
- Brettschneider, L., Bell, P. R., Martin, A. J., Jr., Tarr, J. S., Taylor, P. D., & Starzl, T. E. (1969). Conservation of the liver. *Transplant Proc*, 1(1), 132-137.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4944209>
- Brettschneider, L., Daloze, P. M., Huguet, C., Groth, C. G., Kashiwagi, N., Hutchison, D. E., & Starzl, T. E. (1967). Successful Orthotopic Transplantation of Liver Homografts after Eight to Twenty-Five Hours Preservation. *Surg Forum*, 18, 376-378.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572893>
- Brockmann, J., Reddy, S., Coussios, C., Pigott, D., Guirriero, D., Hughes, D., Morovat, A., Roy, D., Winter, L., & Friend, P. J. (2009). Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg*, 250(1), 1-6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a63c10>
- Bruinsma, B. G., Yeh, H., Ozer, S., Martins, P. N., Farmer, A., Wu, W., Saeidi, N., Op den Dries, S., Berendsen, T. A., Smith, R. N., Markmann, J. F., Porte, R. J., Yarmush, M. L., Uygun, K., & Izamis, M. L. (2014). Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant*, 14(6), 1400-1409.  
<https://doi.org/10.1111/ajt.12727>
- Bruix, J., Sherman, M., & American Association for the Study of Liver, D. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3), 1020-1022.  
<https://doi.org/10.1002/hep.24199>
- Burkhoff, D., & Naidu, S. S. (2012). The science behind percutaneous hemodynamic support: a review and comparison of support strategies. *Catheter Cardiovasc Interv*, 80(5), 816-829.  
<https://doi.org/10.1002/ccd.24421>

- Busuttil, R. W., & Goss, J. A. (1999). Split liver transplantation. *Ann Surg*, *229*(3), 313-321.  
<https://doi.org/10.1097/00000658-199903000-00003>
- Byam, J., Renz, J., & Millis, J. M. (2013). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*, *2*(1), 22-30. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2012.11.03>
- Caffrey, S. L., Willoughby, P. J., Pepe, P. E., & Becker, L. B. (2002). Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med*, *347*(16), 1242-1247.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020932>
- Cagle, P. T., Yerian, L., & Truong, L. D. (2015). Liver Donor Organ Evaluation. In *Atlas of transplant pathology-PUB 124* (pp. 145-148). College of American Pathologists.
- Cameron, A. M., & Barandiaran Cornejo, J. F. (2015). Organ preservation review: history of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant*, *20*(2), 146-151.  
<https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000175>
- Cardillo, M., Lombardini, L., Sparacino, V., Fiaschetti, P., & Filippetti, M. (2019). [Editorial]. *G Ital Nefrol*, *36*(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31373462>
- Cavallari, A., Cillo, U., Nardo, B., Filipponi, F., Gringeri, E., Montalti, R., Vistoli, F., D'Amico, F., Faenza, A., Mosca, F., Vitale, A., & D'Amico, D. (2003). A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl*, *9*(8), 814-821. <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50161>
- Cecka, J. M., & Terasaki, P. I. (1995). The UNOS scientific renal transplant registry. United Network for Organ Sharing. *Clin Transpl*, 1-18.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8794251>
- Chedid, M. F., Pinto, M. A., Juchem, J. F. G., Grezzana-Filho, T. J. M., & Krueel, C. R. P. (2019). Liver preservation prior to transplantation: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg*, *11*(3), 122-125. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i3.122>
- Choi, W. T., Jen, K. Y., Wang, D., Tavakol, M., Roberts, J. P., & Gill, R. M. (2017). Donor Liver Small Droplet Macrovesicular Steatosis Is Associated With Increased Risk for Recipient Allograft Rejection. *American Journal of Surgical Pathology*, *41*(3), 365-373.  
<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000802>

- Clark, R., Grove, G., & Hall, J. (1976). *Organ Perfusion Sistem.* . U. S. Patent.
- Clavien, P. A., Harvey, P. R., & Strasberg, S. M. (1992). Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*, *53*(5), 957-978. <https://doi.org/10.1097/00007890-199205000-00001>
- Corps, C. L., Shires, M., Crellin, D., Smolenski, R., Potts, D., Pratt, J., & Lodge, J. P. (2009). Influence on energy kinetics and histology of different preservation solutions seen during cold ischemia in the liver. *Transplant Proc*, *41*(10), 4088-4093. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.07.107>
- Daemen, J. H., de Vries, B., Oomen, A. P., DeMeester, J., & Kootstra, G. (1997). Effect of machine perfusion preservation on delayed graft function in non-heart-beating donor kidneys--early results. *Transpl Int*, *10*(4), 317-322. <https://doi.org/10.1007/s001470050063>
- Dalton, M. L., Jr., Mosley, E. C., Woodward, K. E., & Barila, T. G. (1965). The Effect of Pulsatile Flow of Renal Blood Flow during Extracorporeal Circulation. *J Surg Res*, *5*, 127-131. [https://doi.org/10.1016/s0022-4804\(65\)80007-5](https://doi.org/10.1016/s0022-4804(65)80007-5)
- De Carlis, R., Buscemi, V., Checchini, G., Frassoni, S., Bagnardi, V., Pagnanelli, M., Lauterio, A., & De Carlis, L. (2021). Liver transplantation from brain-dead donors on mechanical circulatory support: a systematic review of the literature. *Transpl Int*, *34*(1), 5-15. <https://doi.org/10.1111/tri.13766>
- Degheili, J. A., Yacoubian, A., Abu Dargham, R., Rkein, G., & Khaulil, R. (2020). Cadaveric Organ Donation in Lebanon: Proposed Suggestions for Improvement. *Transplant Proc*, *52*(1), 37-41. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.022>
- Dubay, D., Gallinger, S., Hawryluck, L., Swallow, C., McCluskey, S., & McGilvray, I. (2009). In situ hypothermic liver preservation during radical liver resection with major vascular reconstruction. *Br J Surg*, *96*(12), 1429-1436. <https://doi.org/10.1002/bjs.6740>
- Dutkowski, P., Guarrera, J. V., de Jonge, J., Martins, P. N., Porte, R. J., & Clavien, P. A. (2019). Evolving Trends in Machine Perfusion for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, *156*(6), 1542-1547. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.037>

- Dutkowski, P., Schonfeld, S., Odermatt, B., Heinrich, T., & Junginger, T. (1998). Rat liver preservation by hypothermic oscillating liver perfusion compared to simple cold storage. *Cryobiology*, *36*(1), 61-70. <https://doi.org/10.1006/cryo.1997.2066>
- Elbers, P. W., Wijbenga, J., Solinger, F., Yilmaz, A., van Iterson, M., van Dongen, E. P., & Ince, C. (2011). Direct observation of the human microcirculation during cardiopulmonary bypass: effects of pulsatile perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *25*(2), 250-255. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.06.014>
- Elflein, J. (2021, 2021). *Liver transplants worldwide number by region 2019*. <https://www.statista.com/statistics/398685/liver-transplants-by-world-region/>
- Elshamy, M., Aucejo, F., Menon, K. V., & Egtesad, B. (2016). Hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Management and transplant selection criteria. *World J Hepatol*, *8*(21), 874-880. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i21.874>
- Eshmuminov, D., Becker, D., Bautista Borrego, L., Hefti, M., Schuler, M. J., Hagedorn, C., Muller, X., Mueller, M., Onder, C., Graf, R., Weber, A., Dutkowski, P., Rudolf von Rohr, P., & Clavien, P. A. (2020). An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol*, *38*(2), 189-198. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0374-x>
- Eurotransplant. (2020). *Annual Report 2020*. <https://www.eurotransplant.org/statistics/annual-report/>
- Farrant, J., & Woolgar, A. E. (1972a). Human red cells under hypertonic conditions; A model system for investigating freezing damage. *Cryobiology*, *9*(1), 9-15. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(72\)90003-x](https://doi.org/10.1016/0011-2240(72)90003-x)
- Farrant, J., & Woolgar, A. E. (1972b). Human red cells under hypertonic conditions; A model system for investigating freezing damage. *Cryobiology*, *9*(1), 16-21. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(72\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0011-2240(72)90004-1)
- Fondevila, C., Busuttil, R. W., & Kupiec-Weglinski, J. W. (2003). Hepatic ischemia/reperfusion injury--a fresh look. *Exp Mol Pathol*, *74*(2), 86-93. [https://doi.org/10.1016/s0014-4800\(03\)00008-x](https://doi.org/10.1016/s0014-4800(03)00008-x)

- Forbes, S. J., Gupta, S., & Dhawan, A. (2015). Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory. *J Hepatol*, *62*(1 Suppl), S157-169. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.040>
- Fuller, B. J., & Lee, C. Y. (2007). Hypothermic perfusion preservation: the future of organ preservation revisited? *Cryobiology*, *54*(2), 129-145. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2007.01.003>
- Gautier, S. V., & Khomyakov, S. M. (2019). Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*, *21*(3), 7-32. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2019-3-7-32>
- Ghinolfi, D., Melandro, F., Torri, F., Martinelli, C., Cappello, V., Babboni, S., Silvestrini, B., De Simone, P., Basta, G., & Del Turco, S. (2021). Extended criteria grafts and emerging therapeutics strategy in liver transplantation. The unstable balance between damage and repair. *Transplant Rev (Orlando)*, *35*(4), 100639. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100639>
- Ghods, A. J. (2004). Governed financial incentives as an alternative to altruistic organ donation. *Exp Clin Transplant*, *2*(2), 221-228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859932>
- Ghods, A. J. (2009). Ethical issues and living unrelated donor kidney transplantation. *Iran J Kidney Dis*, *3*(4), 183-191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841520>
- Gok, M. A., Bhatti, A. A., Asher, J., Gupta, A., Shenton, B. K., Robertson, H., Soomro, N. A., & Talbot, D. (2005). The effect of inadequate in situ perfusion in the non heart-beating donor. *Transpl Int*, *18*(10), 1142-1146. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00164.x>
- Goldaracena, N., Barbas, A. S., & Selzner, M. (2016). Normothermic and subnormothermic ex-vivo liver perfusion in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, *21*(3), 315-321. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000305>
- Goss, J. A., Yersiz, H., Shackleton, C. R., Seu, P., Smith, C. V., Markowitz, J. S., Farmer, D. G., Ghobrial, R. M., Markmann, J. F., Arnaout, W. S., Imagawa, D. K., Colquhoun, S. D., Fraiman, M. H., McDiarmid, S. V., & Busuttil, R. W. (1997). In situ splitting of the

- cadaveric liver for transplantation. *Transplantation*, *64*(6), 871-877.  
<https://doi.org/10.1097/00007890-199709270-00014>
- Gu, Y. J. (2009). Clinical effectiveness and requirements of pulsatile flow per - fusion with a centrifugal pump.
- Guarrera, J. V., Henry, S. D., Samstein, B., Odeh-Ramadan, R., Kinkhabwala, M., Goldstein, M. J., Ratner, L. E., Renz, J. F., Lee, H. T., Brown, R. S., Jr., & Emond, J. C. (2010). Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*, *10*(2), 372-381. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x>
- Guibert, E. E., Petrenko, A. Y., Balaban, C. L., Somov, A. Y., Rodriguez, J. V., & Fuller, B. J. (2011). Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, *38*(2), 125-142.  
<https://doi.org/10.1159/000327033>
- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 2: ethical aspects of CPR and ECC. (2000). *Circulation*, *102*(8 Suppl), I12-21.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966661>
- Gulyaev, N. I., Galenko, A. S., Kozlov, K. L., Lubimov, A. I., Oleksyuk, I. B., Sizenko, V. V., Solovyev, M. A., & Mikheeva, N. A. (2018). [Actuality of pathomorphogenesis investment in calcific aortic valve stenosis.]. *Adv Gerontol*, *31*(3), 374-378.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30584877>
- Hachicha, J., Yaich, S., Charfeddine, K., Masmoud, M., Jarraya, F., Kharrat, M., Kammoun, K., Hmida, M. B., Mhiri, M. N., Hmida, M. J., Karoui, A., Ben Ammar, M. S., Abdallah, T. B., & Chebil, M. (2013). Living and cadaver donor transplant programs in the Maghreb. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, *24*(1), 150-156. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.106316>
- Hackl, C., Schlitt, H. J., Kirchner, G. I., Knoppke, B., & Loss, M. (2014). Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. *World J Gastroenterol*, *20*(18), 5331-5344. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5331>

- Hameed, A. M., Laurence, J. M., Lam, V. W. T., Pleass, H. C., & Hawthorne, W. J. (2017). A systematic review and meta-analysis of cold in situ perfusion and preservation of the hepatic allograft: Working toward a unified approach. *Liver Transpl*, *23*(12), 1615-1627. <https://doi.org/10.1002/lt.24829>
- Harper, S., Hosgood, S., Kay, M., & Nicholson, M. (2006). Leucocyte depletion improves renal function during reperfusion using an experimental isolated haemoperfused organ preservation system. *Br J Surg*, *93*(5), 623-629. <https://doi.org/10.1002/bjs.5324>
- Henry, S. D., Nachber, E., Tulipan, J., Stone, J., Bae, C., Reznik, L., Kato, T., Samstein, B., Emond, J. C., & Guarrera, J. V. (2012). Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation. *Am J Transplant*, *12*(9), 2477-2486. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04086.x>
- Herreros, J., Berjano, E. J., Sola, J., Vlaanderen, W., Sales-Nebot, L., Mas, P., Padros, C., Diaz, P., Rabago, G., & Merce, S. (2004). Injury in organs after cardiopulmonary bypass: a comparative experimental morphological study between a centrifugal and a new pulsatile pump. *Artif Organs*, *28*(8), 738-742. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00071.x>
- Herrmann, T. J., & Turcotte, J. G. (1969). Preservation of canine kidneys by hypothermia and low flow perfusion with bloodless perfusate. *Arch Surg*, *98*(1), 121-127. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1969.01340070139033>
- Hessheimer, A. J., Billault, C., Barrou, B., & Fondevila, C. (2015). Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes? *Transpl Int*, *28*(6), 700-707. <https://doi.org/10.1111/tri.12344>
- Hornick, P., & Taylor, K. (1997). Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *11*(3), 310-315. [https://doi.org/10.1016/s1053-0770\(97\)90100-2](https://doi.org/10.1016/s1053-0770(97)90100-2)
- Jamieson, N. V., Sundberg, R., Lindell, S., Southard, J. H., & Belzer, F. O. (1988). A comparison of cold storage solutions for hepatic preservation using the isolated perfused rabbit liver. *Cryobiology*, *25*(4), 300-310. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(88\)90038-7](https://doi.org/10.1016/0011-2240(88)90038-7)

- Jochmans, I., Akhtar, M. Z., Nasralla, D., Kocabayoglu, P., Boffa, C., Kaisar, M., Brat, A., O'Callaghan, J., Pengel, L. H., Knight, S., & Ploeg, R. J. (2016). Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. *Am J Transplant*, *16*(9), 2545-2555. <https://doi.org/10.1111/ajt.13778>
- Johansen, D., Ytrehus, K., & Baxter, G. F. (2006). Exogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury--Evidence for a role of K ATP channels. *Basic Res Cardiol*, *101*(1), 53-60. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0569-9>
- Johnson, R., Collett, D., Birch, R., Fuggle, S., & Rudge, C. (2008). Kidney donation and transplantation in the UK from 1998 to 2007. *Clin Transpl*, 75-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708447>
- Jomaa, A., Gurusamy, K., Siriwardana, P. N., Claworthy, I., Collier, S., de Muylder, P., Fuller, B., & Davidson, B. (2013). Does hypothermic machine perfusion of human donor livers affect risks of sinusoidal endothelial injury and microbial infection? A feasibility study assessing flow parameters, sterility, and sinusoidal endothelial ultrastructure. *Transplant Proc*, *45*(5), 1677-1683. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.01.011>
- Kaizu, T., Ikeda, A., Nakao, A., Tsung, A., Toyokawa, H., Ueki, S., Geller, D. A., & Murase, N. (2008). Protection of transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury with carbon monoxide via MEK/ERK1/2 pathway downregulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, *294*(1), G236-244. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00144.2007>
- Karangwa, S. A., Lisman, T., & Porte, R. J. (2020). Anticoagulant Management and Synthesis of Hemostatic Proteins during Machine Preservation of Livers for Transplantation. *Semin Thromb Hemost*, *46*(6), 743-750. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715452>
- Khan, A. S., Fowler, K. J., & Chapman, W. C. (2014). Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. *World J Gastroenterol*, *20*(41), 15007-15017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15007>
- Khodeli, N., Chkhaidze, Z., Partsachashvili, J., & Pilishvili, O. (2017). Development of an Experimental Model for Machine-perfusion Organ Preservation "in situ" on Sheep. . Eighth International Medical Congress of the Southeast European Medical Forum,

- Khodeli, N. G., Shengelia, O. S., & Chkhaidze, Z. A. (2014). New type of pump for the heart-lung bypass system. *E Journal of Cardiovascular Medicine*, *2*(2), 29-32. <https://doi.org/10.15511/ejcm.14.00129>
- Kim, W. R., Lake, J. R., Smith, J. M., Schladt, D. P., Skeans, M. A., Noreen, S. M., Robinson, A. M., Miller, E., Snyder, J. J., Israni, A. K., & Kasiske, B. L. (2019). OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*, *19* Suppl 2, 184-283. <https://doi.org/10.1111/ajt.15276>
- Klein, A. S., Messersmith, E. E., Ratner, L. E., Kochik, R., Baliga, P. K., & Ojo, A. O. (2010). Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant*, *10*(4 Pt 2), 973-986. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03008.x>
- Ko, J. S., Gwak, M. S., Kim, G. S., Shin, Y. H., Ryu, S., Kim, J. S., Kim, S. J., & Kim, S. T. (2013). The protective effect of ischemic preconditioning against hepatic ischemic-reperfusion injury under isoflurane anesthesia in rats. *Transplant Proc*, *45*(5), 1704-1707. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.08.026>
- Koti, R. S., Seifalian, A. M., & Davidson, B. R. (2003). Protection of the liver by ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. *Dig Surg*, *20*(5), 383-396. <https://doi.org/10.1159/000072064>
- Kute, V., Ramesh, V., Shroff, S., Guleria, S., & Prakash, J. (2020). Deceased-Donor Organ Transplantation in India: Current Status, Challenges, and Solutions. *Exp Clin Transplant*, *18*(Suppl 2), 31-42. <https://doi.org/10.6002/ect.rlgnsymp2020.L6>
- Lee, J. M. (2020). Effect of COVID-19 on liver transplantation in Korea. *Transpl Infect Dis*, *22*(5), e13384. <https://doi.org/10.1111/tid.13384>
- Linfert, D., Chowdhry, T., & Rabb, H. (2009). Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury. *Transplant Rev (Orlando)*, *23*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2008.08.003>
- Liu, Q., Nassar, A., Buccini, L., Grady, P., Soliman, B., Hassan, A., Pezzati, D., Iuppa, G., Diago Uso, T., Miller, C., & Quintini, C. (2018). Ex situ 86-hour liver perfusion: Pushing the boundary of organ preservation. *Liver Transpl*, *24*(4), 557-561. <https://doi.org/10.1002/lt.25007>

- Liu, Q., Nassar, A., Farias, K., Buccini, L., Baldwin, W., Mangino, M., Bennett, A., O'Rourke, C., Okamoto, T., Uso, T. D., Fung, J., Abu-Elmagd, K., Miller, C., & Quintini, C. (2014). Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transpl*, *20*(8), 987-999. <https://doi.org/10.1002/lt.23906>
- Liu, Q., Nassar, A., Farias, K., Buccini, L., Mangino, M. J., Baldwin, W., Bennett, A., O'Rourke, C., Iuppa, G., Soliman, B. G., Urcuyo-Llanes, D., Okamoto, T., Uso, T. D., Fung, J., Abu-Elmagd, K., Miller, C., & Quintini, C. (2016). Comparing Normothermic Machine Perfusion Preservation With Different Perfusates on Porcine Livers From Donors After Circulatory Death. *Am J Transplant*, *16*(3), 794-807. <https://doi.org/10.1111/ajt.13546>
- Locke, F. S., & Rosenheim, O. (1907). Contributions to the physiology of the isolated heart: The consumption of dextrose by mammalian cardiac muscle. *J Physiol*, *36*(4-5), 205-220. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1907.sp001229>
- Loor, G., & Gonzalez-Stawinski, G. (2012). Pulsatile vs. continuous flow in ventricular assist device therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, *26*(2), 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.03.004>
- López Panqueva, R. D. P. (2016). Aspectos histopatológicos de la evaluación del donante en trasplante hepático, una aproximación a la consulta intraoperatoria. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, *30*(4). <https://doi.org/10.22516/25007440.14>
- Lovelock, J. E. (1953a). The haemolysis of human red blood-cells by freezing and thawing. *Biochim Biophys Acta*, *10*(3), 414-426. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(53\)90273-x](https://doi.org/10.1016/0006-3002(53)90273-x)
- Lovelock, J. E. (1953b). Het mechanism of the protective action of glycerol against haemolysis by freezing and thawing. *Biochim Biophys Acta*, *11*, 28-36. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(53\)90005-5](https://doi.org/10.1016/0006-3002(53)90005-5)
- Lovelock, J. E., & Bishop, M. W. (1959). Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulphoxide. *Nature*, *183*(4672), 1394-1395. <https://doi.org/10.1038/1831394a0>

- Luer, B., Koetting, M., Efferz, P., & Minor, T. (2010). Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int*, 23(9), 944-950. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01067.x>
- Madsen, M., Asmundsson, P., Brekke, I. B., Grunnet, H. N., Persson, H. N., Salmela, K., & Tufveson, G. (1998). Scandiatransplant: thirty years of cooperation in organ transplantation in the Nordic countries. *Clin Transpl*, 121-131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10503091>
- Maekawa, K., Tanno, K., Hase, M., Mori, K., & Asai, Y. (2013). Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis. *Crit Care Med*, 41(5), 1186-1196. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827ca4c8>
- Markin, R. S., Wisecarver, J. L., Radio, S. J., Stratta, R. J., Langnas, A. N., Hirst, K., & Shaw, B. W., Jr. (1993). Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation*, 56(6), 1403-1409. <https://doi.org/10.1097/00007890-199312000-00025>
- Martin, J., Yerebakan, C., Goebel, H., Benk, C., Krause, M., Derjung, G., Lutter, G., Siegenthaler, M., & Beyersdorf, F. (2003). Viability of the myocardium after twenty-four-hour heart conservation--a preliminary study. *Thorac Cardiovasc Surg*, 51(4), 196-203. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42262>
- Massetti, M., Tasle, M., Le Page, O., Deredec, R., Babatasi, G., Buklas, D., Thuaudet, S., Charbonneau, P., Hamon, M., Grollier, G., Gerard, J. L., & Khayat, A. (2005). Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg*, 79(1), 178-183; discussion 183-174. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.095>
- Matevossian, E., Kordzaia, D., Chkhaidze, Z., Khodeli, N., Partsakashvili, J., Khachiperadze, Z., Doll, D., & Lobzhanidze, G. (2015). Abdominal organ donation: surgical aspects and recommended practice guidelines for controlled donation of brain-dead donor. *Georgian Med News*(239), 81-89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25802455>

- Mathieson, P. W., Jolliffe, D., Jolliffe, R., Dudley, C. R., Hamilton, K., & Lear, P. A. (1999). The spouse as a kidney donor: ethically sound? *Nephrol Dial Transplant*, *14*(1), 46-48. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.1.46>
- Mathur, A. K., Heimbach, J., Steffick, D. E., Sonnenday, C. J., Goodrich, N. P., & Merion, R. M. (2010). Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *Am J Transplant*, *10*(11), 2512-2519. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03293.x>
- Matsumoto, S., & Kuroda, Y. (2002). Perfluorocarbon for organ preservation before transplantation. *Transplantation*, *74*(12), 1804-1809. <https://doi.org/10.1097/00007890-200212270-00030>
- Mazzaferro, V., Chun, Y. S., Poon, R. T., Schwartz, M. E., Yao, F. Y., Marsh, J. W., Bhoori, S., & Lee, S. G. (2008). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, *15*(4), 1001-1007. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9559-5>
- McAnulty, J. F. (2010). Hypothermic organ preservation by static storage methods: Current status and a view to the future. *Cryobiology*, *60*(3 Suppl), S13-19. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.06.004>
- McAnulty, J. F., Reid, T. W., Waller, K. R., & Murphy, C. J. (2002). Successful six-day kidney preservation using trophic factor supplemented media and simple cold storage. *Am J Transplant*, *2*(8), 712-718. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20805.x>
- Minor, T., Koetting, M., Koetting, M., Kaiser, G., Efferz, P., Luer, B., & Paul, A. (2011). Hypothermic reconditioning by gaseous oxygen improves survival after liver transplantation in the pig. *Am J Transplant*, *11*(12), 2627-2634. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03731.x>
- Moench, C., Heimann, A., Foltys, D., Schneider, B., Minouchehr, S., Schwandt, E., Knaak, M., Kempfski, O., & Otto, G. (2007). Flow and pressure during liver preservation under ex situ and in situ perfusion with University of Wisconsin solution and histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Eur Surg Res*, *39*(3), 175-181. <https://doi.org/10.1159/000100800>
- Monbaliu, D., Vekemans, K., Liu, Q., Heedfeld, V., Wylin, T., Van Breussegem, A., & Pirenne, J. (2008). Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future

- prospects in an experimental model. *Acta Chir Belg*, 108(1), 45-51.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411572>
- Moreau, R., Bataller, R., Berg, T., Zucman-Rossi, J., & Jalan, R. (2018). From the Editor's desk. *J Hepatol*, 68(1), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.002>
- Muiesan, P., Vergani, D., & Mieli-Vergani, G. (2007). Liver transplantation in children. *J Hepatol*, 46(2), 340-348. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.11.006>
- Napp, L. C., Kuhn, C., & Bauersachs, J. (2017). ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock [ECMO bei Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiogenem Schock]. *Herz*, 42(1), 27-44. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4523-4> (ECMO bei Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiogenem Schock.)
- Nativ, N. I., Chen, A. I., Yarmush, G., Henry, S. D., Lefkowitz, J. H., Klein, K. M., Maguire, T. J., Schloss, R., Guarrera, J. V., Berthiaume, F., & Yarmush, M. L. (2014). Automated image analysis method for detecting and quantifying macrovesicular steatosis in hematoxylin and eosin-stained histology images of human livers. *Liver Transpl*, 20(2), 228-236. <https://doi.org/10.1002/lt.23782>
- Noc, M., Weil, M. H., Tang, W., Turner, T., & Fukui, M. (1995). Mechanical ventilation may not be essential for initial cardiopulmonary resuscitation. *Chest*, 108(3), 821-827. <https://doi.org/10.1378/chest.108.3.821>
- Noguchi, H., Levy, M. F., Kobayashi, N., & Matsumoto, S. (2009). Pancreas preservation by the two-layer method: does it have a beneficial effect compared with simple preservation in University of Wisconsin solution? *Cell Transplant*, 18(5), 497-503. <https://doi.org/10.1177/096368970901805-603>
- O'Callaghan, J. M., Morgan, R. D., Knight, S. R., & Morris, P. J. (2013). Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. *Br J Surg*, 100(8), 991-1001. <https://doi.org/10.1002/bjs.9169>

- Obara, H., Matsuno, N., Shigeta, T., Hirano, T., Enosawa, S., & Mizunuma, H. (2013). Temperature controlled machine perfusion system for liver. *Transplant Proc*, *45*(5), 1690-1692. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.01.087>
- Olschewski, P., Gass, P., Ariyakhagorn, V., Jasse, K., Hunold, G., Menzel, M., Schoning, W., Schmitz, V., Neuhaus, P., & Puhl, G. (2010). The influence of storage temperature during machine perfusion on preservation quality of marginal donor livers. *Cryobiology*, *60*(3), 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2010.03.005>
- Ortega-Deballon, I., Hornby, L., Shemie, S. D., Bhanji, F., & Guadagno, E. (2016). Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: A systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation*, *101*, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.01.018>
- Paden, M. L., Conrad, S. A., Rycus, P. T., Thiagarajan, R. R., & Registry, E. (2013). Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J*, *59*(3), 202-210. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182904a52>
- Palmes, D., Wolters, H. H., Brockmann, J., Senninger, N., Spiegel, H. U., & Dietl, K. H. (2004). Strategies for compensating for the declining numbers of cadaver donor kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*, *19*(4), 952-962. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh043>
- Parente, A., Osei-Bordom, D. C., Ronca, V., Perera, M., & Mirza, D. (2020). Organ Restoration With Normothermic Machine Perfusion and Immune Reaction. *Front Immunol*, *11*, 565616. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.565616>
- Peberdy, M. A., Kaye, W., Ornato, J. P., Larkin, G. L., Nadkarni, V., Mancini, M. E., Berg, R. A., Nichol, G., Lane-Trullt, T., & Investigators, N. (2003). Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: A report of 14 720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*, *58*(3), 297-308. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(03\)00215-6](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(03)00215-6)
- Petrosillo, G., Ruggiero, F. M., & Paradies, G. (2003). Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria. *FASEB J*, *17*(15), 2202-2208. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0012com>

- Pirbodaghi, T., Axiak, S., Weber, A., Gempp, T., & Vandenberghe, S. (2012). Pulsatile control of rotary blood pumps: Does the modulation waveform matter? *J Thorac Cardiovasc Surg*, *144*(4), 970-977. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.02.015>
- Polge, C., Smith, A. U., & Parkes, A. S. (1949). Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*, *164*(4172), 666. <https://doi.org/10.1038/164666a0>
- Potapov, E. V., Loebe, M., Nasser, B. A., Sinawski, H., Koster, A., Kuppe, H., Noon, G. P., DeBakey, M. E., & Hetzer, R. (2000). Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation*, *102*(19 Suppl 3), III183-187. [https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl\\_3.iii-183](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-183)
- Putnam, C. W., Beart, R. W., Jr., Bell, R. H., Jr., & Starzl, T. E. (1976). Hepatic transplantation, 1975. *Postgrad Med J*, *52*(5 Suppl), 104-108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/792843>
- Rauen, U., & de Groot, H. (2004). New insights into the cellular and molecular mechanisms of cold storage injury. *Journal Of Investigative Medicine*, *52*(5), 299-309. <https://doi.org/10.2310/6650.2004.00025>
- Rayya, F., Harms, J., Martin, A. P., Bartels, M., Hauss, J., & Fangmann, J. (2008). Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in adult liver transplantation. *Transplant Proc*, *40*(4), 891-894. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.03.044>
- Rea, T. D., Eisenberg, M. S., Becker, L. J., Murray, J. A., & Hearne, T. (2003). Temporal trends in sudden cardiac arrest: a 25-year emergency medical services perspective. *Circulation*, *107*(22), 2780-2785. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000070950.17208.2A>
- Redmond, N., Harker, L., Bamps, Y., Flemming, S. S. C., Perryman, J. P., Thompson, N. J., Patzer, R. E., Williams, N. S. D., & Arriola, K. R. J. (2017). Implementation of a Web-Based Organ Donation Educational Intervention: Development and Use of a Refined Process Evaluation Model. *J Med Internet Res*, *19*(11), e396. <https://doi.org/10.2196/jmir.8501>

- Rega, F. R., Jannis, N. C., Verleden, G. M., Lerut, T. E., & Van Raemdonck, D. E. (2003). Long-term preservation with interim evaluation of lungs from a non-heart-beating donor after a warm ischemic interval of 90 minutes. *Ann Surg*, *238*(6), 782-792; discussion 792-783. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000098625.24363.d9>
- Rocha-Santos, V., Waisberg, D. R., Pinheiro, R. S., Nacif, L. S., Arantes, R. M., Ducatti, L., Martino, R. B., Haddad, L. B., Galvao, F. H., Andraus, W., & Carneiro-D'Albuquerque, L. A. (2021). Living-donor liver transplantation in Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava complete thrombosis: A case report and review of the literature. *World J Hepatol*, *13*(1), 151-161. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i1.151>
- Schlegel, A., & Dutkowski, P. (2018). Impact of Machine Perfusion on Biliary Complications after Liver Transplantation. *Int J Mol Sci*, *19*(11), 3567. <https://doi.org/10.3390/ijms19113567>
- Schlegel, A., Muller, X., & Dutkowski, P. (2018). Hypothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Current transplantation reports*, *5*(1), 93-102. <https://doi.org/10.1007/s40472-018-0183-z>
- Schon, M. R., Kollmar, O., Wolf, S., Schrem, H., Matthes, M., Akkoc, N., Schnoy, N. C., & Neuhaus, P. (2001). Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg*, *233*(1), 114-123. <https://doi.org/10.1097/00000658-200101000-00017>
- Sharma, A., Bischof, J. C., & Finger, E. B. (2019). Liver Cryopreservation for Regenerative Medicine Applications. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, *7*(1), 57-65. <https://doi.org/10.1007/s40883-019-00131-4>
- Soucy, K. G., Giridharan, G. A., Choi, Y., Sobieski, M. A., Monreal, G., Cheng, A., Schumer, E., Slaughter, M. S., & Koenig, S. C. (2015). Rotary pump speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure. *J Heart Lung Transplant*, *34*(1), 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.017>
- Southard, J. H., & Belzer, F. O. (1995). Organ preservation. *Annu Rev Med*, *46*, 235-247. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.46.1.235>

- Spetzler, V. N., Goldaracena, N., Knaak, J. M., Louis, K. S., Selzner, N., & Selzner, M. (2015). Technique of porcine liver procurement and orthotopic transplantation using an active porto-caval shunt. *J Vis Exp*(99), e52055. <https://doi.org/10.3791/52055>
- St Peter, S. D., Imber, C. J., & Friend, P. J. (2002). Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet*, *359*(9306), 604-613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07749-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07749-8)
- Stegall, M. D., Dean, P. G., & Gloor, J. M. (2004). ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*, *78*(5), 635-640. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000136263.46262.0d>
- Stewart, C. (2021). *Liver transplant rate in Europe 2020*. <https://www.statista.com/statistics/537940/liver-transplant-rate-in-europe/>
- Stewart, C. (2021). *Organ transplantation activity in Russia in 2020*. <https://www.statista.com/statistics/940189/organ-transplantation-activity-in-russia/>
- Sun, B. C., Adams, J., Orav, E. J., Rucker, D. W., Brennan, T. A., & Burstin, H. R. (2000). Determinants of patient satisfaction and willingness to return with emergency care. *Ann Emerg Med*, *35*(5), 426-434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10783404>
- Takagi, H. (2004). Cadaveric & living organ donation. Asian experience. *Ann Transplant*, *9*(1), 74-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478898>
- Tisone, G., Manzia, T. M., Zazza, S., De Liguori Carino, N., Ciceroni, C., De Luca, I., Toti, L., & Casciani, C. U. (2004). Marginal donors in liver transplantation. *Transplant Proc*, *36*(3), 525-526. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.02.022>
- Tokalak, I., Emiroglu, R., Karakayali, H., Bilgin, N., & Haberal, M. (2005). The importance of continuing education for transplant coordination staff. *Prog Transplant*, *15*(2), 106-111. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16013458>
- Tokalak, I., Karakayali, H., Moray, G., Bilgin, N., & Haberal, M. (2005). Coordinating organ transplantation in Turkey: effects of the National Coordination Center. *Prog Transplant*, *15*(3), 283-285. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16252636>
- Tolboom, H. (2012). *Normothermic machine perfusion for donor liver preservation* [Utrecht University].

- Uchiyama, M., Matsuno, N., Nakamura, Y., Iwamoto, H., Hama, K., Narumi, K., Kikuchi, K., Kubota, K., Takeuchi, H., Sakurai, E., & Nagao, T. (2003). Usefulness of preservation by machine perfusion of liver grafts from non-heart-beating donors-a porcine model. *Transplant Proc*, *35*(1), 105-106. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)03801-0](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)03801-0)
- Undar, A., Ji, B., Lukic, B., Zapanta, C. M., Kunselman, A. R., Reibson, J. D., Weiss, W. J., Rosenberg, G., & Myers, J. L. (2006). Quantification of perfusion modes in terms of surplus hemodynamic energy levels in a simulated pediatric CPB model. *ASAIO J*, *52*(6), 712-717. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000249013.15237.5e>
- Vairetti, M., Ferrigno, A., Carlucci, F., Tabucchi, A., Rizzo, V., Boncompagni, E., Neri, D., Gringeri, E., Freitas, I., & Cillo, U. (2009). Subnormothermic machine perfusion protects steatotic livers against preservation injury: a potential for donor pool increase? *Liver Transpl*, *15*(1), 20-29. <https://doi.org/10.1002/lt.21581>
- Vairetti, M., Ferrigno, A., Rizzo, V., Boncompagni, E., Carraro, A., Gringeri, E., Milanesi, G., Barni, S., Freitas, I., & Cillo, U. (2008). Correlation between the liver temperature employed during machine perfusion and reperfusion damage: role of Ca<sup>2+</sup>. *Liver Transpl*, *14*(4), 494-503. <https://doi.org/10.1002/lt.21421>
- van der Plaats, A., t Hart, N. A., Morariu, A. M., Verkerke, G. J., Leuvenink, H. G., Ploeg, R. J., & Rakhorst, G. (2004). Effect of University of Wisconsin organ-preservation solution on haemorheology. *Transpl Int*, *17*(5), 227-233. <https://doi.org/10.1007/s00147-004-0705-8>
- van der Plaats, A., t Hart, N. A., Verkerke, G. J., Leuvenink, H. G., Ploeg, R. J., & Rakhorst, G. (2004). Hypothermic machine preservation in liver transplantation revisited: concepts and criteria in the new millennium. *Ann Biomed Eng*, *32*(4), 623-631. <https://doi.org/10.1023/b:abme.0000019181.18194.51>
- Van Raemdonck, D., Neyrinck, A., Cypel, M., & Keshavjee, S. (2015). Ex-vivo lung perfusion. *Transpl Int*, *28*(6), 643-656. <https://doi.org/10.1111/tri.12317>
- Vekemans, K., Liu, Q., Pirenne, J., & Monbaliu, D. (2008). Artificial circulation of the liver: machine perfusion as a preservation method in liver transplantation. *Anat Rec (Hoboken)*, *291*(6), 735-740. <https://doi.org/10.1002/ar.20662>

- Vekemans, K., van Pelt, J., Komuta, M., Wylin, T., Heedfeld, V., Detry, O., Monbaliu, D., & Pirenne, J. (2011). Attempt to rescue discarded human liver grafts by end ischemic hypothermic oxygenated machine perfusion. *Transplant Proc*, *43*(9), 3455-3459. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.09.029>
- Vogel, T., Brockmann, J. G., & Friend, P. J. (2010). Ex-vivo normothermic liver perfusion: an update. *Curr Opin Organ Transplant*, *15*(2), 167-172. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328337349d>
- Vogel, T., Brockmann, J. G., Pigott, D., Neil, D. A. H., Muthusamy, A. S. R., Coussios, C. C., & Friend, P. J. (2017). Successful transplantation of porcine liver grafts following 48-hour normothermic preservation. *PLoS One*, *12*(11), e0188494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188494>
- Walker, S. R., Parsons, D. A., Coplestons, P., Fenton, S. S., & Greig, P. D. (1996). The Canadian Organ Replacement Register. *Clin Transpl*, 91-107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286560>
- Wang, S., Spencer, S. B., Kunselman, A. R., & Ündar, A. (2017). Novel ECG-synchronized pulsatile ECLS system with various heart rates and cardiac arrhythmias: an in vitro study. *Artificial Organs*, *41*(1), 55-65.
- Watson, C. J. E., Hunt, F., Messer, S., Currie, I., Large, S., Sutherland, A., Crick, K., Wigmore, S. J., Fear, C., Cornateanu, S., Randle, L. V., Terrace, J. D., Upponi, S., Taylor, R., Allen, E., Butler, A. J., & Oniscu, G. C. (2019). In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*, *19*(6), 1745-1758. <https://doi.org/10.1111/ajt.15241>
- Weledji, E. P., Enow Orock, G., Ngowe, M. N., & Nsagha, D. S. (2014). How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann Med Surg (Lond)*, *3*(3), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.06.006>
- Wight, J. P., Chilcott, J. B., Holmes, M. W., & Brewer, N. (2003). Pulsatile machine perfusion vs. cold storage of kidneys for transplantation: a rapid and systematic review. *Clin Transplant*, *17*(4), 293-307. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.2003.00077.x>

- Yamazaki, F., Yokomise, H., Keshavjee, S. H., Miyoshi, S., Cardoso, P. F., Slutsky, A. S., & Patterson, G. A. (1990). The superiority of an extracellular fluid solution over Euro-Collins' solution for pulmonary preservation. *Transplantation*, *49*(4), 690-694. <https://doi.org/10.1097/00007890-199004000-00007>
- Yan, J. Q., Becker, T., Peng, C. H., Li, H. W., & Klempnauer, J. (2005). Split liver transplantation: a reliable approach to expand donor pool. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, *4*(3), 339-344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109512>
- Zhai, Y., Petrowsky, H., Hong, J. C., Busuttil, R. W., & Kupiec-Weglinski, J. W. (2013). Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *10*(2), 79-89. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.225>
- Багненко, С., Мойсюк, Я., & Резник, О. (2003). Асистолические доноры—полноценный ресурс ренальной трансплантации. Оптимальный протокол мероприятий. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, *4*, 3-12.
- Скворцов, А. Е., Багненко, С., Комедев, С., Теплов, В., Колачев, И., Щуров, А., Меркулов, А., Филатов, В., Бойков, А., & Резник, О. (2019). Первый в Российской Федерации случай успешной трансплантации печени и почек от донора с внегоспитальной необратимой остановкой сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, *21*(1), 88-95.