



ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПАТТЕРН И СОМАТИЧЕСКАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

П.А. Ермолаев¹, Т.П. Храмых¹, Д.А. Филимонов², Р.В. Ищенко², И.В. Эманулиди¹,
М.Л. Хавандеев², Д.Г. Беляков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 12, Омск, Российская Федерация, 644099; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, просп. Ленинский, 47, Донецк, Российская Федерация, 283045

Основные положения

• Представлены данные о патогенезе смерти мозга у потенциальных доноров органов, в частности сведения о динамике гемодинамических нарушений и их вкладе в соматическую выживаемость потенциальных доноров, что составляет научную новизну исследования.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Изучить развитие ранних нарушений центральной гемодинамики и оценить соматическую выживаемость животных-доноров органов на экспериментальной модели смерти мозга.
Материалы и методы	Эксперименты проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах (n = 50). Животных из экспериментальной группы № 1 (n = 20, нормотензивные особи, оптимальные доноры) наркотизировали диэтиловым эфиром, у особей регистрировали инвазивное среднее артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Смерть мозга моделировали путем создания интракраниальной пневмопрессии. Для кондиционирования потенциального донора со смертью мозга в течение 3 ч продолжали регистрацию среднего АД и ЧСС, при среднем АД ниже 75 мм рт. ст. проводили инфузию раствора «Гелофузин» (B. Braun Medical, AG, Швейцария). Животных из экспериментальной группы № 2 (n = 20, гипотензивные особи, маргинальные доноры) наркотизировали, далее моделировали у них смерть мозга и проводили мониторинг среднего АД и ЧСС таким же образом, как и в экспериментальной группе № 1, но без коррекции развивающихся гемодинамических нарушений. Контролем служили интактные наркотизированные интубированные животные (n = 10), у которых регистрировали гемодинамические показатели.
Результаты	Через 30 мин от начала эксперимента и далее на всех сроках наблюдения в группах нормо- и гипотензивных животных наблюдалось снижение среднего АД и ЧСС по сравнению с контролем. К концу третьего часа эксперимента, несмотря на волемическую поддержку, у нормотензивных животных среднее АД снижалось до 60 [61; 67] мм рт. ст. (p = 0,01 по сравнению с контролем), ЧСС – до 250 [248; 260] уд/мин (p = 0,03 по сравнению с контролем). В группе гипотензивных животных динамика снижения среднего АД была более выраженной и к концу третьего часа показатель составил 45 [41; 46] мм рт. ст. (p = 0,01 по сравнению с контролем и нормотензивными животными), ЧСС – 230 [224; 237] уд/мин (p = 0,03 по сравнению с контролем и нормотензивными животными). В группе нормотензивных животных смерть вследствие прогрессирования недостаточности кровообращения наступила у 8 особей, летальность составила 40% (p = 0,02 по сравнению с контролем). В группе гипотензивных животных смерть наступила у 14 особей, летальность составила 60% (p = 0,01 по сравнению с контролем и нормотензивными животными).
Заключение	Результаты изучения ранних нарушений центральной гемодинамики в эксперименте на модели смерти мозга свидетельствуют о развитии более выраженной недостаточности кровообращения у маргинальных доноров,

Для корреспонденции: Павел Александрович Ермолаев, yermol@inbox.ru; адрес: ул. Ленина, 12, Омск, Российская Федерация, 644099

Corresponding author: Pavel A. Ermolaev, yermol@inbox.ru; address: 12, Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644099

что сопровождается увеличением их летальности в течение трех часов после индукции смерти мозга в сравнении с оптимальными донорами. Коррекция нарушений системной перфузии путем волемической нагрузки приводит к улучшению гемодинамических показателей и соматической выживаемости потенциальных доноров.

Ключевые слова Гемодинамика • Эксперимент • Смерть мозга • Донор • Биомодель

Поступила в редакцию: 01.10.2024; поступила после доработки: 18.11.2024; принята к печати: 05.12.2024

HEMODYNAMIC PATTERN AND SOMATIC SURVIVAL OF POTENTIAL ORGAN DONORS IN THE BRAIN DEATH ANIMAL MODEL

P.A. Ermolaev¹, T.P. Khramykh¹, D.A. Filimonov², R.V. Ishchenko², I.V. Emanulidi¹, M.L. Khavandeev², D.G. Belyakov¹

¹ Omsk State Medical University, 12, Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644099; ² Federal State Budgetary Institution “V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 47, Leninsky Ave., Donetsk, Russian Federation, 283045

Highlights

- The article deepens the understanding of the pathogenesis of brain death in potential organ donors and, in particular, clarifies information on the dynamics of hemodynamic disorders and their contribution to the somatic survival of potential donors, which constitutes the scientific novelty of the study.

Aim

To study the development of early central hemodynamic disturbances and evaluate the somatic survival of experimental organ donor animals using an experimental model of brain death.

Methods

The experiments were carried out on mature outbred male rats (n = 50). The experimental animals of experimental group №1 (n = 20, normotensive individuals, optimal donors) were anesthetized, invasive mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded. Brain death was modeled by creating intracranial pneumopression. For conditioning the potential donor with brain death mean BP and HR were recorded for 3 hours; when mean BP dropped below 75 mm Hg, Gelofusin solution (B. Braun medical, AG, Switzerland) was infused. Animals from experimental group №2 (n = 20, hypotensive individuals, “marginal” donors) were anesthetized, then brain death was modeled in them, and mean BP and HR were monitored in the same way as in experimental group №1, but without correction of developing hemodynamic disorders. Intact anesthetized intubated animals (n = 10), whose hemodynamic parameters were recorded, served as controls.

Results

After 30 minutes from the beginning of the experiment and further at all observation periods, a decrease in mean BP and HR was observed in the groups of normotensive and hypotensive animals compared to the control. By the end of the third hour of the experiment, despite volemic support, in normotensive animals, mean BP decreased to 60 [61; 67] mm Hg (p = 0.01 compared to the control), HR to 250 [248; 260] beats/min (p = 0.03 compared to the control). In the group of hypotensive animals, the dynamics of the decrease in mean BP was more pronounced and by the end of the third hour of the experiment, mean BP was 45 [41; 46] mm Hg (p = 0.01 compared to the control and normotensive animals), HR – 230 [224; 237] beats/min (p = 0.03 compared to the control and normotensive animals). In the normotensive group of animals, death due to progression of circulatory failure occurred in 8 individuals, the mortality rate was 40%, p = 0.02 compared with the control. In the hypotensive group of animals, death occurred in 14 individuals, the mortality rate was 60%, p = 0.01 compared with the control and normotensive animals.

Conclusion

The results of the study of early central hemodynamic disturbances in an experiment on a brain death model indicate the development of more pronounced circulatory failure in marginal donors, which is accompanied by an increase in their mortality

within 3 hours after the induction of brain death in comparison with optimal donors. Correction of systemic perfusion disturbances by volemic loading leads to an improvement in hemodynamic parameters and somatic survival of potential donors.

Keywords

Hemodynamics • Experiment • Brain death • Donor • Animal model

Received: 01.10.2024; received in revised form: 18.11.2024; accepted: 05.12.2024

Список сокращений

АД – артериальное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

Введение

Дефицит донорских органов и непрерывно растущее число пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, обуславливают необходимость все более широкого использования в клинической практике неоптимальных органов от доноров с расширенными критериями пригодности к трансплантации [1, 2]. Принципиальными недостатками, ограничивающими широкое использование органов от маргинальных доноров, являются высокий риск как их первичной дисфункции, так и реакции острого отторжения с последующим развитием хронической структурной и функциональной недостаточности, что в целом определяет их сниженную, по сравнению с органами оптимального качества, отдаленную выживаемость [1]. Как известно, первичная дисфункция трансплантата зачастую ассоциирована с развитием жизнеугрожающих осложнений и увеличением летальности реципиентов органов, а также с потребностью в проведении ретрансплантации органов [3]. Среди множества молекулярных механизмов, лежащих в основе развития первичной дисфункции трансплантата, несомненно, центральная роль отводится ишемическому и последующему реперфузионному повреждению клеточных структур органа как в организме потенциального донора, так и на этапе консервации [4].

Показано, что смерть мозга потенциального донора органов, как необратимое прекращение всех его функций, сопровождается мощной стрессорной нейроэндокринной реакцией и активацией системного воспалительного ответа, а также периодами гемодинамической нестабильности и последующими дисрегуляторными и метаболическими нарушениями [5]. Смерть мозга является свидетельством необратимого прекращения функций организма как целого, эквивалентна смерти индивидуума и позволяет рассматривать его в качестве потенциального донора органов. Протезирование витальных функций и интенсивная терапия для поддержания сердечной и дыхательной деятельности в организме донора определяют так называемую соматическую выживаемость потенциального до-

нора, продолжительность которой определяют как сама возможность изъятия органов, так и качество получаемых трансплантатов. Следует отметить, что сроки формирования и степень выраженности органной дисфункции, развивающейся в организме потенциального донора, а также степень ее обратимости остаются малоизученными. По некоторым данным, от 25 до 50% пригодных для трансплантации органов может быть потеряно, а значит, не использовано ввиду наступления необратимой остановки кровообращения на фоне ненадлежащей и/или недостаточной коррекции нарушений гомеостаза и прежде всего гемодинамических нарушений, вызванных смертью головного мозга [6].

Цель данной работы – изучить развитие ранних нарушений центральной гемодинамики и оценить соматическую выживаемость животных-доноров органов на экспериментальной модели смерти мозга.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на кафедрах топографической анатомии и оперативной хирургии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), и положений международных рекомендаций ARRIVE [7]. Исследование одобрено этическим комитетом университета (протокол № 4 от 24.11.2023).

Эксперименты проведены на половозрелых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г ($n = 50$). Минимальное достаточное количество экспериментальных животных в группе, необходимое для получения достоверных результатов, было рассчитано по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [8] и составило 8 особей. С учетом прогнозируемой высокой летальности для получения необходимой мощности и статистической значимости число особей в экспериментальных группах было увеличено до 20.

Животные были разделены на три группы. Животных из экспериментальной группы № 1 ($n = 20$,

нормотензивные особи, оптимальные доноры) наркотизировали диэтиловым эфиром, особям катетеризировали левую общую сонную артерию для регистрации среднего артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Смерть мозга моделировали оригинальным способом путем создания интракраниальной пневмопрессии [9], после чего прекращали подачу диэтилового эфира в дыхательный контур. Через 30 мин проводили констатацию смерти мозга у экспериментальных животных на основании следующих общепринятых критериев [10]: отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ), подтвержденное положительным тестом апноэтической оксигенации, полное и устойчивое отсутствие сознания (кома), отсутствие фотореакции зрачков и роговичных рефлексов. Для кондиционирования потенциального донора в течение 3 ч эксперимента продолжали искусственную вентиляцию легких, мониторинг среднего АД и ЧСС, поддерживали температуру тела на уровне 37 °С и проводили инфузию раствора «Гелофузин» (B. Braun Medical, AG, Швейцария) со скоростью 0,04 мл/мин для обеспечения адекватной перфузии потенциальных донорских органов.

Животных из экспериментальной группы № 2 ($n = 20$, гипотензивные особи, «маргинальные» доноры) наркотизировали, моделировали у них смерть мозга, проводили искусственную вентиляцию легких и мониторинг среднего АД и ЧСС таким же образом, как и в экспериментальной группе № 1, но без волемической поддержки.

Контролем служили интактные наркотизированные интубированные животные ($n = 10$), которым катетеризировали левую общую сонную артерию для регистрации среднего АД и ЧСС.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределения полученных данных использовали критерий Шапиро – Уилка. В связи с тем, что гипотеза о нормальном распределении данных была отклонена, далее использовали непараметрические критерии. Для оценки различий между показателями гемодинамики контрольной и экспериментальной групп применяли критерий Манна – Уитни. Различия между показателями гемодинамики до и после моделирования смерти мозга оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (HQ) квартилей: Me [LQ; HQ]. Анализ соматической выживаемости экспериментальных животных проведен методом Каплана – Майера. Критический уровень значимости при тестировании статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В группах нормо- и гипотензивных животных смерть мозга была констатирована у всех экспериментальных животных ($n = 40$), что свидетельствует о патогенетической адекватности и воспроизводимости биомодели.

Оценка нарушений гемодинамики

Исходные показатели среднего АД и ЧСС в группах нормо- и гипотензивных животных и в группе контроля до индукции смерти мозга не отличались: 102–105 мм рт. ст. и 310–322 уд./мин соответственно ($p > 0,05$). Через 30 мин от начала эксперимента и далее на всех сроках наблюдения в группах нормо- и гипотензивных животных отмечено снижение среднего АД и ЧСС по сравнению с контролем. К концу третьего часа эксперимента, несмотря на волемическую поддержку, у нормотензивных животных среднее АД снижалось до 60 [61; 67] мм рт. ст. ($p = 0,01$ по сравнению с контролем), ЧСС – до 250 [248; 260] уд./мин ($p = 0,03$ по сравнению с контролем). В группе гипотензивных животных динамика снижения среднего АД была более выраженной и к концу третьего часа эксперимента показатель составлял 45 [41; 46] мм рт. ст. ($p = 0,01$ по сравнению с контролем и нормотензивными животными), ЧСС зарегистрирована на уровне 230 [224; 237] уд./мин ($p = 0,03$ по сравнению с контролем и нормотензивными животными), что свидетельствовало о развитии декомпенсации гемодинамических расстройств (рис. 1, 2).

Анализ соматической выживаемости

Данные кумулятивной выживаемости экспериментальных животных, полученные методом Каплана – Майера, представлены на рис. 3. В контрольной группе летальных исходов среди экспериментальных животных не обнаружено. В группе нормотензивных животных биологическая смерть

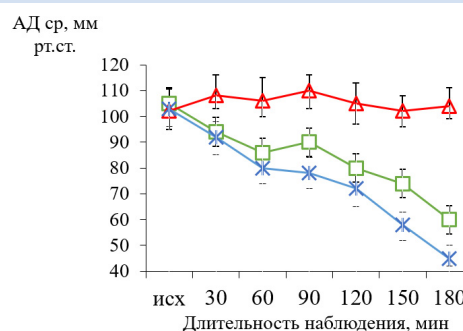


Рисунок 1. Динамика среднего АД у экспериментальных животных при моделировании смерти мозга

Примечание: Δ – контроль, □ – нормотензивные животные, × – гипотензивные животные.

Figure 1. Dynamics of mean blood pressure in animals after brain death

Note: Δ – control, □ – normotensive animals, × – hypotensive animals.

вследствие прогрессирования недостаточности кровообращения наступила у 8 особей (у 2 животных ко второму часу наблюдения и еще у 6 – к третьему), общая летальность составила 40% ($p = 0,02$ по сравнению с контролем).

В группе гипотензивных животных переход смерти мозга в биологическую смерть также вследствие прогрессирования недостаточности кровообращения был констатирован у 14 особей (у 4 животных ко второму часу наблюдения и еще у 10 – к третьему), общая летальность составила 60% ($p = 0,01$ по сравнению с контролем и нормотензивными животными).

Обсуждение

В проведенном нами экспериментальном исследовании на модели смерти мозга представлены результаты оценки ранних нарушений центральной гемодинамики и соматической выживаемости оптимальных (нормотензивных) и маргинальных (гипотензивных) потенциальных доноров. Показано, что развивающиеся в организме потенциально-го донора нарушения системного кровообращения в виде прогрессирующего снижения среднего АД

и ЧСС носят типовой характер и составляют гемодинамический паттерн смерти мозга. Формирование гипокINETической реакции системы кровообращения после наступления смерти мозга может быть объяснено вклиниванием стволовых структур головного мозга и последующей декомпенсацией адаптивных реакций центральной нервной системы, направленных на обеспечение церебральной перфузии, а также симпатической денервацией сердца и сосудов [11, 12]. Гемодинамические нарушения, развившиеся в рассмотренной экспериментальной модели смерти мозга, тесно соотносятся с клинической ситуацией черепно-мозговой травмы, травматического шока и нестабильности гемодинамики, наблюдаемой у потенциальных доноров органов [13–15], что свидетельствует о релевантности рассматриваемой биомодели.

Важно подчеркнуть, что смерть мозга следует рассматривать не как статическое патологическое состояние, а как динамический патологический процесс, течение которого напрямую влияет на качество донорских органов. Агональная фаза в развитии смерти мозга является пусковым фактором для целого каскада нейроэндокринных, гемодинамических, провоспалительных и метаболических реакций, степень выраженности которых выходит за рамки собственно компенсаторных для организма донора, замыкает порочный круг необратимых патологических изменений, приводя в конечном итоге к биологической смерти [16–18]. Период между моментом констатации смерти мозга и эксплантацией органов является «терапевтическим окном» для применения патогенетически обоснованных методов коррекции патологических последствий смерти мозга, потенциального улучшения морфофункционального состояния донорских органов (кондиционирования), что в свою очередь может способствовать увеличению выживаемости, улучшению отсроченной функции трансплантатов и уменьшению числа осложнений. Следует отметить, что после наступления смерти мозга введение тех или иных медикаментозных

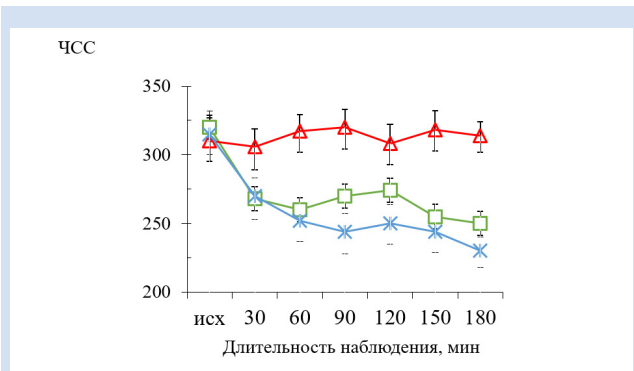


Рисунок 2. Динамика ЧСС у экспериментальных животных при моделировании смерти мозга
Примечание: Δ – контроль, $\square$ – нормотензивные животные, $\times$ – гипотензивные животные.
Figure 2. Dynamics of heart rate in animals after brain death
Note: Δ – control, $\square$ – normotensive animals, $\times$ – hypotensive animals.

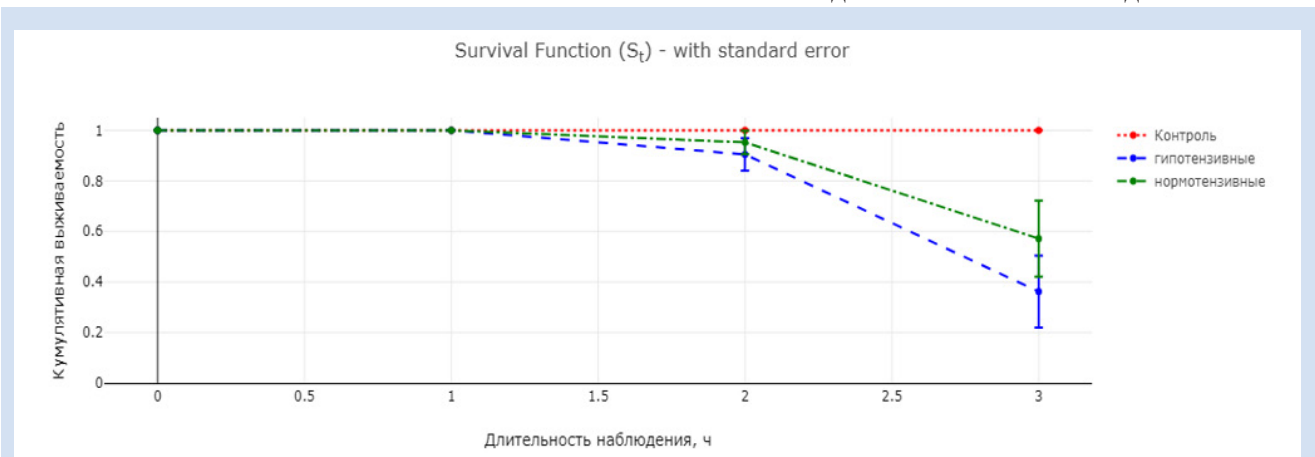


Рисунок 3. Кумулятивная выживаемость экспериментальных животных при моделировании смерти мозга методом Каплана – Майера
Figure 3. Cumulative survival of animals after brain death by Kaplan–Meier

средств не всегда эффективно, поскольку разрушены основные точки приложения действия лекарственных препаратов [19–21].

Полученные нами на биомодели данные о динамике недостаточности кровообращения в организме донора демонстрируют потенциальные временные рамки для эксплантации органов в эксперименте, предшествующие развитию декомпенсированных нарушений системной перфузии и последующей первичной тепловой ишемии. Экспериментально подтверждено, что волевическая коррекция сопровождается улучшением гемодинамических показателей и соматической выживаемости потенциальных животных-доноров со смертью мозга.

Заключение

Результаты изучения ранних нарушений центральной гемодинамики в эксперименте на модели смерти мозга свидетельствуют о развитии у маргинальных доноров более выраженной недоста-

точности кровообращения, что сопровождается увеличением их летальности в течение трех часов после индукции смерти мозга в сравнении с оптимальными донорами, получавшими волевическую поддержку.

Конфликт интересов

П.А. Ермолаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.П. Храмых заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Филимонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.В. Ищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Эманулиди заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Л. Хавандеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Г. Беляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ермолаев Павел Александрович, кандидат медицинских наук ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8733-6102

Храмых Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, доцент заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5508-6679

Филимонов Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук заместитель директора по научной работе, заведующий отделом экспериментальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4542-6860

Ищенко Роман Викторович, доктор медицинских наук директор федерального государственного бюджетного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7999-8955

Эманулиди Иван Васильевич, ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Хавандеев Максим Леонидович, кандидат медицинских наук заведующий отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4293-0524

Author Information Form

Ermolaev Pavel A., PhD, Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8733-6102

Khramykh Tatyana P., PhD, Head of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5508-6679

Filimonov Dmytry A., PhD, Deputy Director for Research, Head of the Department of experimental surgery of the Federal State Budgetary Institution “V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Donetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4542-6860

Ishchenko Roman V., PhD, Director of the Federal State Budgetary Institution “V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Donetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7999-8955

Emanulidi Ivan V., Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Khavandeev Maxim L., PhD, Head of the Department of Cardiac Surgery of the Federal State Budgetary Institution “V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Donetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4293-0524

Беляков Денис Григорьевич, клинический ординатор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Belyakov Denis G., resident of Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Вклад авторов в статью

ЕПА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХТП – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ФДА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИРВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЭИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХМЛ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БДГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

EPA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhTP – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FDA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IRV – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

EIV – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhML – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

BDG – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cicek S.K., Akinc. O., Ergun S., Hüseyinov A., Tuncer M. Comparison of Survival in Recipients of Marginal and Standard Cadaveric Donor Kidneys. *Transplant Proc.* 2023; 55(1): 87-92. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.052.
2. Serban M., Balescu I., Petrea S., Gaspar B., Pop L., Varlas V., Hasegan A., Gorecki G.P., Martac C., Stoian M., Bacalbasa N. Is Marginal Donor an Efficient Solution for Expanding the Donor Pool for Liver Transplant? *Chirurgia (Bucur).* 2024; 119 :1-10. doi: 10.21614/chirurgia.2963.
3. Criner R.N., Clausen E., Cantu E. Primary graft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021; 26(3): 321-327. doi: 10.1097/MOT.0000000000000876.
4. Chen-Yoshikawa T.F. Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation. *Cells.* 2021; 28;10(6) :1333. doi: 10.3390/cells10061333.
5. Feng D., Lewis A. Brain Death: Ethical and Legal Challenges. *Neurol Clin.* 2023;41(3): 469-483. doi: 10.1016/j.ncl.2023.03.004.
6. Brahmabhatt D.H., Blitzer D., Billia F., Copeland H. Acute complication posttransplant: primary allograft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant.* 2023; 1;28(5): 376-383. doi: 10.1097/MOT.0000000000001091.
7. Percie du Sert N., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol* 2020; 18(7): e3000411. doi: 10.1371/journal.pbio.3000411.
8. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos // *Rev. Invest. Clin.* 1998; 50: 435-440.
9. Ермолаев П.А., Храмых Т.П. Патент РФ RU 2798902 C1 / Способ моделирования смерти головного мозга в эксперимен-

те Опубликовано: 28.06.2023 Бюл. № 19

10. Zens T.J., Danobeitia J.S., Chlebeck P.J., Zitur L.J. et al. Guidelines for the management of a brain death donor in the rhesus macaque: A translational transplant model. *PLoS ONE.* 2017; 12(9): e0182552. doi:10.1371/journal.pone.0182552
11. Spitaleri G., Mendieta G., Farrero M. Translating animal models of brain death into clinical knowledge for heart transplantation. *Clin Transplant.* 2021; 35(4): e14232. doi: 10.1111/ctr.14232.
12. Drost G., Absalom A.R., Kuiper M.A. Brain death/death by neurologic criteria determination: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022; 35(5): 570-576. doi: 10.1097/ACO.0000000000001173.
13. Yoshikawa M.H., Rabelo N.N., Welling L.C., Telles J.P.M., Figueiredo E.G. Brain death and management of the potential donor. *Neurol Sci.* 2021;42(9): 3541-3552. doi: 10.1007/s10072-021-05360-6/
14. Kalra S., Malik R., Singh G., Bhatia S., Al-Harrasi A., Mohan S., Albratty M., Albarrati A., Tambuwala M.M. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology.* 2022; 30(4): 1153-1166. doi: 10.1007/s10787-022-01017-8.
15. Visser K., Koggel M., Blaauw J., van der Horn H.J., Jacobs B., van der Naalt J. Blood-based biomarkers of inflammation in mild traumatic brain injury: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 132: 154-168. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.036.
16. Dai J., Chen Y., Dai R., Jiang Y., Tian J., Liu S., Xu M., Li M., Zhou J., Liu C., Chen C. Agonal Factors Distort Gene-Expression Patterns in Human Postmortem Brains. *Front Neurosci.*

2021; 25;15: 614-642. doi: 10.3389/fnins.2021.614142.

17. Walweel K., Boon A.C., See Hoe L.E., Obonyo N.G., Pedersen S.E., Diab S.D., Passmore M.R., Hyslop K., Colombo S.M., Bartnikowski N.J., Bouquet M., Wells M.A., Black D.M., Pimenta L.P., Stevenson A.K., Bisht K., Skeggs K., Marshall L., Prabhu A., James L.N., Platts D.G., Macdonald P.S., McGiffin D.C., Suen J.Y., Fraser J.F. Brain stem death induces pro-inflammatory cytokine production and cardiac dysfunction in sheep model. *Biomed J.* 2022; 45(5): 776-787. doi: 10.1016/j.bj.2021.10.007.

18. Alsbrook D.L., Di Napoli M., Bhatia K., Biller J., Andalib S., Hinduja A., Rodrigues R., Rodriguez M., Sabbagh S.Y., Selim M., Farahabadi M.H., Jafarli A., Divani A.A. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci*

Rep. 2023; 23(8): 407-431. doi: 10.1007/s11910-023-01282-2.

19. Petersen A., Soderstrom M., Saha B., Sharma P. Animal models of traumatic brain injury: a review of pathophysiology to biomarkers and treatments. *Exp Brain Res.* 2021; 239(10): 2939-2950. doi: 10.1007/s00221-021-06178-6.

20. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 14. doi: 10.3390/ijms23010014.

21. Ng S.Y., Lee A.Y.W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528.

REFERENCES

1. Cicek S.K., Akıncı O., Ergun S., Hüseyinov A., Tuncer M. Comparison of Survival in Recipients of Marginal and Standard Cadaveric Donor Kidneys. *Transplant Proc.* 2023; 55(1): 87-92. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.10.052.

2. Serban M., Balescu I., Petrea S., Gaspar B., Pop L., Varlas V., Hasegan A., Gorecki G.P., Martac C., Stoian M., Bacalbasa N. Is Marginal Donor an Efficient Solution for Expanding the Donor Pool for Liver Transplant? *Chirurgia (Bucur).* 2024; 119 :1-10. doi: 10.21614/chirurgia.2963.

3. Criner R.N., Clausen E., Cantu E. Primary graft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021; 26(3): 321-327. doi: 10.1097/MOT.0000000000000876.

4. Chen-Yoshikawa T.F. Ischemia-Reperfusion Injury in Lung Transplantation. *Cells.* 2021; 28;10(6) :1333. doi: 10.3390/cells10061333.

5. Feng D., Lewis A. Brain Death: Ethical and Legal Challenges. *Neurol Clin.* 2023;41(3): 469-483. doi: 10.1016/j.ncl.2023.03.004.

6. Brahmabhatt D.H., Blitzer D., Billia F., Copeland H. Acute complication posttransplant: primary allograft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant.* 2023; 1;28(5): 376-383. doi: 10.1097/MOT.0000000000001091.

7. Percie du Sert N., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLoS Biol* 2020; 18(7): e3000411. doi: org/10.1371/journal.pbio.3000411.

8. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos // *Rev. Invest. Clin.* 1998; 50: 435-440.

9. Ermolaev P.A., Khramykh T.P. Patent of the Russian Federation No 2798902 C1. A method for experimental modeling of brain death. Date of publication: 28.06.2023 *Bull. № 19*

10. Zens T.J., Danobeitia J.S., Chlebeck P.J., Zitur L.J. et al. Guidelines for the management of a brain death donor in the rhesus macaque: A translational transplant model. *PLoS ONE.* 2017; 12(9): e0182552. doi.org/10.1371/journal.pone.0182552

11. Spitaleri G., Mendieta G., Farrero M. Translating animal models of brain death into clinical knowledge for heart transplantation. *Clin Transplant.* 2021; 35(4): e14232. doi: 10.1111/ctr.14232.

12. Drost G., Absalom A.R., Kuiper M.A. Brain death/death by neurologic criteria determination: an update. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022; 35(5): 570-576. doi: 10.1097/ACO.0000000000001173.

13. Yoshikawa M.H., Rabelo N.N., Welling L.C., Telles J.P.M., Figueiredo E.G. Brain death and management of the potential donor. *Neurol Sci.* 2021;42(9): 3541-3552. doi: 10.1007/s10072-021-05360-6/

14. Kalra S., Malik R., Singh G., Bhatia S., Al-Harrasi A., Mohan S., Albratty M., Albarrati A., Tambuwala M.M. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology.* 2022; 30(4): 1153-1166. doi: 10.1007/s10787-022-01017-8.

15. Visser K., Koggel M., Blaauw J., van der Horn H.J., Jacobs B., van der Naalt J. Blood-based biomarkers of inflammation in mild traumatic brain injury: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 132: 154-168. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.036.

16. Dai J., Chen Y., Dai R., Jiang Y., Tian J., Liu S., Xu M., Li M., Zhou J., Liu C., Chen C. Agonal Factors Distort Gene-Expression Patterns in Human Postmortem Brains. *Front Neurosci.* 2021; 25;15: 614-642. doi: 10.3389/fnins.2021.614142.

17. Walweel K., Boon A.C., See Hoe L.E., Obonyo N.G., Pedersen S.E., Diab S.D., Passmore M.R., Hyslop K., Colombo S.M., Bartnikowski N.J., Bouquet M., Wells M.A., Black D.M., Pimenta L.P., Stevenson A.K., Bisht K., Skeggs K., Marshall L., Prabhu A., James L.N., Platts D.G., Macdonald P.S., McGiffin D.C., Suen J.Y., Fraser J.F. Brain stem death induces pro-inflammatory cytokine production and cardiac dysfunction in sheep model. *Biomed J.* 2022; 45(5): 776-787. doi: 10.1016/j.bj.2021.10.007.

18. Alsbrook D.L., Di Napoli M., Bhatia K., Biller J., Andalib S., Hinduja A., Rodrigues R., Rodriguez M., Sabbagh S.Y., Selim M., Farahabadi M.H., Jafarli A., Divani A.A. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023; 23(8): 407-431. doi: 10.1007/s11910-023-01282-2.

19. Petersen A., Soderstrom M., Saha B., Sharma P. Animal models of traumatic brain injury: a review of pathophysiology to biomarkers and treatments. *Exp Brain Res.* 2021; 239(10): 2939-2950. doi: 10.1007/s00221-021-06178-6.

20. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injuries: From Pathophysiology to Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 14. doi: 10.3390/ijms23010014.

21. Ng S.Y., Lee A.Y.W. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 528. doi: 10.3389/fncel.2019.00528.

Для цитирования: Ермолаев П.А., Т.П. Храмых, Филимонов Д.А., Ищенко Р.В., Эманулиди И.В., Хавандеев М.Л., Беляков Д.Г. Гемодинамический паттерн и соматическая выживаемость потенциальных доноров органов со смертью мозга в эксперименте. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(1): 213-220. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-213-220

To cite: Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Filimonov D.A., Ishchenko R.V., Emanulidi I.V., Khavandeev M.L., Belyakov D.G. Hemodynamic pattern and somatic survival of potential organ donors in the brain death animal model. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2025;14(1): 213-220. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-213-220