

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

ოთარ ფილიშვილი

ორიგინალური საპერფუზიო აპარატით ღვიძლის
„ex situ“ პროლონგირებული პრეზერვაცია
(ექსპერიმენტული კვლევა)

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ზურაბ ჩხაიძე - მედიცინის დოქტორი,
თსუ ასოცირებული პროფესორი
ნოდარ ხოდელი - მედიცინის დოქტორი,
თსუ ასოცირებული პროფესორი

თბილისი 2025 წ

აბსტრაქტი

შესავალი: ბოლო ათწლეულში ღვიძლის ტრანსპლანტაციის პროცედურებში დიდი ყურადღება დაეთმო ე.წ. „მარგინალური“ დონორებისგან მიღებული ორგანოების მორფო-ფუნქციური გაუმჯობესების მეთოდებს. დაბალი კონდიციის მქონე ღვიძლის „გამოსწორება“ ცივ ხსნარში პრეზერვაციით შეუძლებელია. კვლევებმა აჩვენა, რომ ღვიძლის „ex vivo“ მანქანური, პროლონგირებული პრეზერვაცია შესაძლებელს ხდის ორგანოსთვის ისეთი პირობების შექმნას, რომლებიც ამ ორგანოს სრულიად ორგანიზმში გააჩნია. გარდა ამისა პროლონგირებული, ხელოვნურად მართვადი, ნორმოთერმული სისხლმიმოქცევა ტრანსპლანტატის მკურნალობის, ამით მისი კონდიციის ამაღლების, ფუნქციური შესაძლებლობების შესწავლის და ტრანსპლანტაციისშემდგომი სიცოცხლისუნარიანობის პროგნოზირების საშუალებას იძლევა. დღეს ეს მეთოდი ჯერ კიდევ ექსპერიმენტული და კლინიკური აპრობაციისა და შეფასების სტადიაში იმყოფება.

კვლევის მიზანია ღვიძლის „ex situ“ პრეზერვაციისთვის ორიგინალური მანქანის, საპერფუზიო სქემის და პროლონგირებული კონდიცირების მეთოდის შემუშავება და არსებულ მეთოდებთან უპირატესობების გამოვლენა.

მასალა და მეთოდები: საკუთარი კონსტრუქციის სისხლის ტუმბოს ბაზაზე შეიქმნა ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანის ექსპერიმენტული მოდელი და შემუშავდა ორგანოს ორიგინალური საპერფუზიო სქემა. ექსპერიმენტებში გამოვიყენეთ 20 კილოგრამიანი 30 ღორი. 2 ცხოველზე ჩატარდა საცდელი ოპერაციები ღვიძლისა და თირკმლის ერთიან სისხლძარღვოვან ფეხზე ექსპლანტაციის მიზნით. დანარჩენი ცხოველები გაიყო 4 ჯგუფად, რომლებშიც ჩატარდა ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია სტანდარტული მანქანითა და მეთოდით (II ჯგუფი - n=6), 12 საათიანი პრეზერვაცია საკუთარი კონსტრუქციის მანქანითა და საპერფუზიო სქემით (III ჯგუფი - n=6). ღვიძლისა და თირკმლის 12-საათიანი პრეზერვაცია ჩატარდა საკუთარი კონსტრუქციის მანქანითა და საპერფუზიო სქემით (IV ჯგუფი - n=6) და ჩატარდა პროლონგირებული (24 სთ) პრეზერვაცია საკუთარი კონსტრუქციის მანქანით და სპეციალურ კონტეინერში მოთავსებული ორგანოებით (V ჯგუფი - n=10). ღვიძლის პრეზერვაციის ხარისხს ვაფასებდით ნაღვლის გამომუშავების დინამიკით (მლ/სთ);

სისხლში ცილების პროდუქციით; პანკრეასის ჰორმონებსა (ინსულინი) და ვაზოაქტიურ პრეპარატებზე შესაბამისი პასუხებით და ქსოვილების ჰისტოლოგიური კვლევით. IV-V ჯგუფებში თირკმლის შენარჩუნებულ ფუნქციაზე ვმსჯელობდით კრეატინინის და შარდოვანას დინამიკით სისხლში და ცილების შემცველობით შარდში.

შედეგები და განხილვა: II და III ჯგუფების ექსპერიმენტების შედეგების შეფასებით დადგინდა ღვიძლის არტერიის პერფუზიისას პულსური ნაკადის უპირატესობა არაპულსურ ნაკადთან შედარებით. საპერფუზიო ორიგინალური სქემის გამოყენებით დადგინდა კარის ვენის პერფუზიის შესაძლებლობა გრავიტაციული წნევით, ტუმბოს გარეშე. IV-V ჯგუფებში ექსპერიმენტების შედეგების შეფასებით დადგინდა პრეზერვაციის შედეგად დაგროვილი მეტაბოლური პროდუქტების საპერფუზიო წრედიდან გამოტანის შესაძლებლობა არა ხელოვნური დიალიზატორის მეშვეობით, არამედ აუთენტური დონორული თირკმლის გამოყენებით. ორგანოთა კონტეინერის ჩართვამ საპრეზერვაციო წრედში მაქსიმალურად დაახლოვა ორგანოთა ირგვლივ არსებული ხელოვნური გარემო ბუნებრივ, ფიზიოლოგიურ გარემოსთან ტენიანობის, ტემპერატურის და სინტოპიურად მდებარე ორგანოების ზეწოლა-ზემოქმედების თვალსაზრისით. ყველა ზემოთ ჩამოთვლილმა გააუმჯობესა ღვიძლის საპრეზერვაციო ჰემოდინამიკური და მეტაბოლური პირობები და შექმნა ხელოვნურ გარემოსა და პირობებში ორგანოს ხანგრძლივი შენახვის წინაპირობა. გარდა ამისა შემუშავებულმა აპარატმა არსებულ მსგავს მანქანებთან შედარებით თავისი მარტივი კონსტრუქციული და ეკონომიკური უპირატესობები გამოავლინა.

დასკვნები:

- ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაცია შესაძლებელია ამ ორგანოსთვის ხელოვნურად ისეთი პირობების შექმნის შემთხვევაში, როგორიც მას ცოცხალ (ჯანმრთელ) ორგანიზმში გააჩნია;
- ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციის დროს მნიშვნელოვანია ღვიძლის არტერიის პერფუზიისთვის ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული წნევის მრუდის მქონე პულსური ნაკადის გამოყენება, რისთვისაც ასეთი ნაკადის შემქმნელი მოწყობილობა არტერიული ხაზის ბოლო მონაკვეთზე უნდა მონტაჟდებოდეს;

- ღვიძლის პრეზერვაციის მანქანაში სისხლმომოქცევის წრედიდან კარის ვენაში პერფუზატის მიწოდება შესაძლებელია გრავიტაციულად ორგანოს ზემოთ, მოძრავად განლაგებული რეზერვუარიდან;

- ღვიძლის პრეზერვაციის დროს ნარჩენი მეტაბოლიტების პერფუზატიდან ელიმინაციის მიზნით, დიალიზატორის გამოყენების ნაცვლად, შესაძლებელია ღვიძლთან ერთად ამოკვეთილი დონორული თირკმლის გამოყენება, რომელიც პერფუზიის საერთო წრედში ჩაერთვის, თავის ფუნქციას უზრუნველყოფს და თანაც პრეზერვირებად კიდევ ერთ ორგანოს წარმოადგენს;

- შემუშავებული ორგანოთა კონტეინერი ღვიძლისა და თირკმლისთვის ორგანიზმში არსებულ, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებულ გარემოს უზრუნველყოფს;

- ჩვენს მიერ შემუშავებული ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანა ორგანოებში ოპტიმალური პარამეტრების მქონე პულსურ სისხლნაკადს უზრუნველყოფს, განხილულ კონკურენტ მანქანებთან შედარებით კონსტრუქციულად გაცილებით მარტივი და ეკონომიკურად მომგებიანია, ხოლო შემუშავებული პერფუზიის სქემა და მეთოდი ექსპერიმენტში ადვილად რეპროდუცირებადია.

Abstract

Introduction: The past decade has seen a growing emphasis on improving the morpho-functional quality of livers procured from marginal donors for transplantation. Traditional cold preservation methods are insufficient to restore livers in poor condition. Research indicates that extended ex vivo machine preservation replicates physiological conditions similar to those in a living body. Specifically, long-term, controlled normothermic perfusion with oxygenated blood allows intervention, functional assessment, and prognostication of post-transplant outcomes. Currently, this approach is still undergoing experimental and clinical evaluation.

The study aims to develop an original machine, perfusion scheme, and conditioning method for ex situ liver preservation, and to compare its benefits with current methods.

Materials and methods: An experimental liver preservation machine and a novel perfusion protocol were developed using a custom-designed blood pump. Thirty pigs, each weighing approximately 20 kg, were used in the study. Two animals underwent procedures for simultaneous retrieval of the liver and kidney on a single vascular pedicle. The remaining animals were divided into four groups: Group II (n=6) underwent 12-hour liver preservation using a standard machine and method; Group III (n=6) received 12-hour preservation with the newly designed machine and perfusion scheme; Group IV (n=6) underwent 12-hour preservation of both liver and kidneys using the experimental machine and protocol; and Group V (n=10) underwent prolonged 24-hour preservation with the same machine, with organs placed in a specialized container. Liver preservation quality was evaluated by measuring bile production (ml/h), plasma protein synthesis, responses to pancreatic hormones (insulin) and vasoactive drugs, as well as histological tissue analysis. In Groups IV and V, renal function was assessed by monitoring blood creatinine and urea levels, alongside urinary protein content.

Results and discussion: Evaluation of groups II and III showed that pulsatile flow is superior to non-pulsatile flow for hepatic artery perfusion. Portal vein perfusion by gravity pressure was successfully achieved using an original scheme without a pump. Experiments in groups IV and V demonstrated that metabolic waste can be removed from the perfusion circuit using a donor kidney instead of an artificial dialyzer. Incorporating an organ container recre-

ated physiological conditions of humidity, temperature, and pressure, improving hemodynamic and metabolic preservation. These advances support prolonged organ preservation and offer a simpler, more cost-effective device compared to existing machines.

Conclusions:

- Prolonged liver preservation is achievable by replicating the conditions of a healthy living organism.
- A pulsatile flow with a pressure profile closely matching physiological conditions is essential for hepatic artery perfusion. This requires a flow-generating device installed at the arterial line's end.
- Perfusate is delivered to the portal vein by gravity from a movable reservoir positioned above the organ.
- Instead of a dialyzer, a donor kidney excised with the liver is incorporated into the perfusion circuit to remove metabolites and serve as an additional preserved organ.
- The developed organ container closely mimics the body's physiological environment for both liver and kidneys.
- Our preservation device offers optimal pulsatile flow, a simpler, more cost-effective design, and an easily reproducible perfusion scheme for experimental use.

სარჩევი

აბსტრაქტი.....	I
ABSTRACT	IV
სარჩევი	VI
ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი.....	VIII
ცხრილების ჩამონათვალი:	VIII
გრაფიკების ჩამონათვალი:	VIII
ილუსტრაციების ჩამონათვალი:	IX
აბრევიატურების ჩამონათვალი	XI
თავი I: შესავალი	1
თავი II: ლიტერატურული მიმოხილვა.....	9
2.1. ღვიძლის პრეზერვაცია ცივ ხსნარში.....	9
2.2. ღვიძლის მანქანური პრეზერვაცია	10
2.2.1. ღვიძლის მანქანური პრეზერვაცია ჰიპოთერმული პერფუზაციით.....	13
2.2.2. ღვიძლის მანქანური პრეზერვაცია ნორმოთერმული პერფუზაციით.....	18
2.2.3. ღვიძლის „in situ“ პრეზერვაცია „გულით მკვდარ დონორებში“ (CDD).....	22
2.3. „მარგინალური დონორებისგან“ მოძიებული მუცლის ღრუს ორგანოების „EX SITU“ პრეზერვაცია	25
2.4. ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციისას მიღებული შედეგების შეფასების კლინიკური (ბიოქიმიური და მორფოლოგიური) კრიტერიუმები	31
2.5. მოპულისირე ნაკადის გამოყენება ხელოვნური სისხლმიმოქცევის დროს.....	34
თავი III. მასალა და მეთოდები	42
3.1 მასალა.....	42
3.2. სისხლის ტუმბოს მოდერნიზაცია	42
3.2.1. სისხლის საკუთარი კონსტრუქციის ტუმბო	44
3.2.2. ტუმბოს მუდმივი ნაკადის მოპულისირე ნაკადად გარდამქმნელი მოწყობილობა (პულსატორი) - მუშაობის პრინციპი და მართვა	49
3.2.3. საპრეზერვაციო აპარატის კონსტრუქციის და მასში ორგანოთა განლაგების სქემა	54
3.2.4. საპრეზერვაციო ორგანოთა კონტეინერი	58
3.3. ექსპერიმენტული ცხოველების შერჩევა, მასალის განაწილება და წინასაოპერაციო პროცედურები	61

3.4. ღვიძლის მართვადი ნაკადით პერფუზიის შერჩეული პარამეტრების დასაბუთება.....	65
3.5. ორგანოთა ექსპლანტაცია. ბიო-ტექნიკური კომპლექსის შექმნა და პრეზერვაცია	67
3.6. მორფოლოგიური კვლევის მეთოდები.....	74
3.6.1. მიმოხილვითი ჰისტოლოგია.	75
3.6.2. ჰისტოქიმია.....	75
3.6.3. იმუნოჰისტოქიმია.....	75
3.6.4. მორფომეტრია	76
3.6.5. ფლუორესცენციული მიკროსკოპია.....	76
3.7. შეფასების კრიტერიუმები	77
თავი IV. კვლევის შედეგები.....	78
4.1. სტანდარტული მანქანითა და მეთოდით განხორციელებული ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები	79
4.2. შემუშავებული მანქანითა და მეთოდით განხორციელებული ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები	81
4.3. შემუშავებული მანქანითა და მეთოდით განხორციელებული ღვიძლისა და თირკმლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები	83
4.4. ორგანოთა კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლისა და თირკმლის 24 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები.....	85
4.5. მორფოლოგიური კვლევა.....	88
4.5.1 ღვიძლის ექსპლანტაციამდე აღებული ქსოვილის მორფოლოგია	88
4.5.2 პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური კვლევა.....	91
თავი V. შედეგების განხილვა	96
5.1 საპრეზერვაციო მანქანის შემუშავებული და დანერგილი ტექნიკური ინოვაციების ეფექტურობა და უპირატესობანი.....	97
5.2. ღორის ღვიძლის “EX SITU” პრეზერვაციის პროცესში გამოვლენილი ეფექტები .	105
5.3 მორფოლოგიური კვლევის შედეგების განხილვა	116
თავი VI: დასკვნები და რეკომენდაციები	120
ბიბლიოგრაფია.....	122
დანართები	134
დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი	136
მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	137

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილების ჩამონათვალი:

ცხრილი 1. საცდელ ექსპერიმენტში, 20 კილოგრამიანი ნარკოტიზირებული ღორის ზოგიერთ სისხლძარღვში დაფიქსირებული პულსური წნევის საშუალო და სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარის მაჩვენებლები ორგანოთა ექსპლანტაციის წინ.

ცხრილი 2. ექსპერიმენტული ცხოველების განაწილება ჯგუფებში.

ცხრილი 3. სისხლნაკადის მართვის პარამეტრები ღვიძლის “ex situ” 12 საათიანი პრეზერვაციის განმავლობაში II – III ჯგუფების ექსპერიმენტებში.

ცხრილი 4. სისხლნაკადის მართვის პარამეტრები ღვიძლისა და თირკმლის “ex situ” 12 საათიანი პრეზერვაციის განმავლობაში.

ცხრილი 5. II ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა

ცხრილი 6. III ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა.

ცხრილი 7. IV ჯგუფის ექსპერიმენტებში დაფიქსირებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა

ცხრილი 8. V ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების დინამიკა.

გრაფიკების ჩამონათვალი:

გრაფიკი 1. II ჯგუფის ექსპერიმენტები. გლუკოზის დინამიკა.

გრაფიკი 2. III ჯგუფის ექსპერიმენტები. გლუკოზის დინამიკა.

გრაფიკი 3. პრეზერვაციის ხანგრძლივობა II და III ჯგუფებში.

გრაფიკი 4. V ჯგუფის ექსპერიმენტები. გლუკოზის დინამიკა

გრაფიკი 5. პრეზერვაციის ხანგრძლივობა V ჯგუფის ექსპერიმენტებში

ილუსტრაციების ჩამონათვალი:

სურათი 1. მოწყობილობის მუშაობის პირველი A ფაზა და იგივე მოწყობილობის უწყვეტი მუშაობის მეორე B ფაზა.

სურათი 2. ტუმბოს მკვრივი საკნები

სურათი 3. ტუმბოს რბილი, ჰემოინერტული, პოლიურეთანისგან დამზადებული სისხლის პარკები.

სურათი 4. პულსატორები პნევმო- და ელექტროამძრავზე ციფრული მართვის პულტით და მართვის ინსტალირებული პროგრამით.

სურათი 5. შემუშავებული პულსატორის მიერ რეალიზებული წნევის მრუდი აორტაში არსებულ მრუდთან მაქსიმალურად მიახლოებული, ტიპიური დიკროტული ნაჭდევით, რომელიც აორტული სარქველის დახურვაზე მიუთითებს.

სურათი 6. სტანდარტული აგებულების ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანა აწყობილი გორგოლაჭოვანი ტუმბოს გამოყენებით და სტანდარტული აქსესუარებით. (მანქანა გამოვიყენეთ II ჯგუფის ექსპერიმენტებში).

სურათი 7. საპერფუზიო მანქანის სტანდარტული აქსესუარები: პედიატრიული ოქსიგენატორი TERUMO Capiox FX 05 (გამოვიყენეთ ყველა ექსპერიმენტში).

სურათი 8. არტერიული და ვენური ფილტრები (გამოვიყენეთ ყველა ექსპერიმენტში)

სურათი 9. თბომომომცვლელი STOCKERT Heat Exchanger, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლის ტემპერატურის მართვას ოქსიგენატორში და პარალელურად სპლანქნური სითხის ტემპერატურის მართვას ორგანოთა კონტეინერში.

სურათი 10. პულსატორი და არტერიული ფილტრი პერფუზიის წრედში: 1. ცენტრიფუგული ტუმბო, 2. ქვემო ვენური რეზერვუარი, 3. არტერიული ფილტრი, 4. პულსატორი, 5. არტერიული მაგისტრალი პულსატორში.

სურათი 11. ბიოტექნიკური კომპლექსის სქემა:

სურათი 12. მრავალფუნქციური ორგანოთა კონტეინერი: 1. კონტეინერის ჭურჭელი, 2. სახურავი, 3. კაუდალური ღრუ ვენის, არტერიული და სპლანქნური სისხლის მაგისტრალები, 4. ორგანოთა სარეცელი-ჰამაკი, 5. გასაბერი ლეიბი-მასაჟორი ღვიძლის დიაფრაგმული ზედაპირისთვის, 6. ირიგატორი.

სურათი 13. ჩვენს მიერ შემუშავებული ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანა აწყობის დროს ორგანოთა კონტეინერით: 1. ორსაკნიანი ტუმბოს მკვრივი საკნები, 2. საკნებში

ჩამონტაჟებული რბილკედლიანი სისხლის საკნები, 3. ქვემო ვენური რეზერვუარი, 4. ოქსიგენატორი, 5. არტერიული ფილტრი, 6. ორგანოთა კონტეინერი, 7. ზედა, სპლანქნური ვენური სისხლის რეზერვუარი.

სურათი 14. ა - პერფუზატის არტერიული და ვენური წნევის, პულსის, სატურაციის და ტემპერატურის მონიტორი; ბ - პერფუზატის მოცულობითი სიჩქარის გამზომი მონიტორი.

სურათი 15. წნევის გასაზომი ინვაზიური კათეტერები და საპერფუზიო კანულები. **A** 1. ერთსანათურიანი; 2. სამსანათურიანი, ბალონ-ობტურატორებით. **B** 1. ვენური; 2. არტერიული.

სურათი 16. სისხლის აირების პორტატული ანალიზატორი ABBOTT i=STAT1 Analyser.

სურათი 17. კონტეინერში მოთავსებული ორგანოების კანულაციის ეტაპი.

24 საათიან ექსპერიმენტებში განსხვავებული იყო აგრეთვე ორგანოთა სისხლძარღვების

სურათი 18. აორტის კანულაცია

სურათი 19. ღორის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით). ლურჯი ისარი მიუთითებს პორტული ტრაქტების შემადგენელქსოვილოვან კომპონენტებზე ოკ. X20

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

სურათი 21. ღორის ღვიძლი- H&E ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნაღვლის სადინარები . ოკ. X40

სურათი 22. ღორის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით)., ლურჯი ისარი მიუთითებს კოლაგენის ბოჭკოებზე, ნაღვლის სადინარების გარშემო - შეღებილია მწვანე ფერით. ოკ. X10

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

სურათი 24. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით მიუთითებულია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი. წითელი ისრით - მსუბუქი ანთებითი ინფილტრაცია.

სურათი 25. სხვადასხვა ჯგუფებში ჩატარებული ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციები.

სურათი 26. IV ჯგუფი. ღვიძლისა და თირკმლის პრეზერვაციორი ვენური რეზერვუარის საპერფუზიო სქემით: 1. სისხლის ტუმბო; 2. ოქსიგენატორი; 3. ქვემო (მკვრივი) ვენური რეზერვუარი; 4. ორგანოთა კონტეინერი; 5. თბომომცვლელი; 6. წარმადობის მზომი აპარატი სისხლძარღვზე ჩამოსაცმელი გადამცემებით; 7. ზემო რბილკედლიანი (სპლანქნური ვენური სისხლის) რეზერვუარი; 8. წარმადობის მზომი აპარატი გამდინარე გადამცემით.

სურათი 27. ღორის ღვიძლი - H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი

სურათი 28. ღორის ღვიძლი. შეღებილია H&E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი სტეატოზი. მწვანე ისრით - პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია .

სურათი 29. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H&E-ით. მწვანე ისარი მიუთითებს ნეკროზულ უბანზე. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მაკროსტეატოზის სურათი.

სურათი 30. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით მიუთითებულია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი. წითელი ისრით - მსუბუქი ანთებითი ინფილტრაცია.

სურათი 31. ღორის ღვიძლი. შეღებილია H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრაციის სურათი.

სურათი 32. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრატების გავრცელება.

აბრევიატურების ჩამონათვალი

BDD — Brain-Dead Donor (ტვინით მკვდარი დონორი)

CDD — Circulatory-Dead Donor (გულით მკვდარი დონორი)

ექმო — ექსტრაკორპორული მემბრანული ოქსიგენაცია

UW — University of Wisconsin solution (ვისკონსინის უნივერსიტეტის ხსნარი)

LS — Leeds Solution (ლიდსის ხსნარი)

თავი I: შესავალი

კვლევის აქტუალობა

თანამედროვე მედიცინაში საყოველთაოდ აღიარებულია, რომ სასიცოცხლო მნიშვნელობის ორგანოთა დაავადებების ტერმინალურ სტადიაში პაციენტთა სიცოცხლის შენარჩუნებისათვის ორგანოთა ტრანსპლანტაციას პრაქტიკულად ალტერნატივა არ გააჩნია (Olawade et al., 2025). აღნიშნული მოსაზრება სრულად ვრცელდება ღვიძლის დაავადებებზეც. ერთი მხრივ, მსოფლიოში ღვიძლის ქრონიკული და ტერმინალური პათოლოგიების გავრცელების ზრდა, ხოლო მეორე მხრივ, ღვიძლის ტრანსპლანტაციის შედეგების გაუმჯობესება განაპირობებს ტრანსპლანტაციის მოლოდინში მყოფ პაციენტთა რაოდენობის უწყვეტ მატებას. „ევროტრანსპლანტის“ ოფიციალური სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, 2000–2020 წლებში ღვიძლის ტრანსპლანტაციის მოლოდინთა სიაში ჩართული პაციენტების რაოდენობა დაახლოებით სამჯერ გაიზარდა, მაშინ როდესაც დონორთა რიცხვის ზრდა შედარებით უმნიშვნელო იყო (Eurotransplant International, 2021).

2024 წლის წინასწარი მონაცემების თანახმად, ევროკავშირის წამყვან ქვეყნებში 2181 გარდაცვლილი დონორისგან (2023 წელს — 2079 დონორი) მოპოვებული იქნა სულ 7150 ორგანო (2023 წელს — 6815 ორგანო), რომლებიც „ევროტრანსპლანტის“ მიერ განაწილდა აქტიურად მომლოდინე 13 570 პაციენტზე (2023 წელს — 13 498 პაციენტი). აღნიშნული მონაცემები კიდევ ერთხელ ადასტურებს დონორული ორგანოების, მათ შორის გვამური ღვიძლის, მკვეთრ დეფიციტს, რაც ტრანსპლანტოლოგიის ერთ-ერთ უმთავრეს გამოწვევად რჩება (Eurotransplant International Foundation, 2025).

გვამური ორგანოს ტრანსპლანტაციის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას მისი გადანერგვამდე პრეზერვაციის მეთოდი წარმოადგენს. ამჟამად გადანერგვათა უმეტესობა ჯერ კიდევ “ცივი შენახვის” (Cold Storage) მეთოდით, ან სხვა მოდიფიცირებული მეთოდის კომბინაციით კონსერვირებული ორგანოებით ხორციელდება, რადგან ეს მეთოდები მარტივი და შედარებით, ყველაზე იაფია. ამავე დროს, ცნობილია ცივი შენახვის მეთოდების უარყოფითი მხარეებიც (Guibert et al., 2011a).

- ორგანოში ქსოვილების ანაერობულ გლიკოლიზზე ტრანსფორმირება;

- უჯრედულ დონეზე უცილობელი იშემიური ცვლილებები;
- ორგანოში სისხლმიმოქცევის აღდგენისას რეპერფუზიული დარღვევები;
- ორგანოს ფუნქციური შეფასების შეუძლებლობა პრეზერვაციის პერიოდში და ტრანსპლანტაციის წინ.

უკანასკნელ წლებში, დონორული ორგანოების ზემოაღნიშნულმა მუდმივად მზარდმა მოთხოვნილებამ ტრანსპლანტატების ვარგისიანობის კრიტერიუმების გადახედვა გამოიწვია. ტვინით მკვდარ დონორებს (BDD) შორის ორგანოთა მოძიების წყაროდ ჯერ გამოიყენეს კლინიკებში გულით მკვდარი (CDD), კონტროლირებადი დონორები, განსაკუთრებით კი პაციენტები, რომლებსაც გულის გაჩერების შემდეგ ჩაუტარდათ რეანიმაციული ღონისძიებები ექსტრაკორპორული მემბრანული ოქსიგენაციის (ექმო) გამოყენებით, მაგრამ, გულის მუშაობის აღდგენა ვერ იქნა მიღწეული შემდგომ (Manara et al., 2012).

ლიტერატურულ მონაცემებში სულ უფრო ხშირად აისახება ჰოსპიტალს გარეთ, გულით მკვდარი, არაკონტროლირებადი პაციენტებისგან მიღებული ტრანსპლანტატების წარმატებით გადანერგვის შემთხვევები. ამ დროს, რეანიმაციის მიზნით ჩატარებული, მაგრამ უშედეგო გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული პერფუზიების გახანგრძლივება მიზნად ისახავდა პოტენციურ დონორებში ორგანოთა თბური იშემიის პერიოდის მაქსიმალურ შემცირებას სავარაუდო ექსპლანტაციამდე (Kanani et al., 2025).

ბოლო ათწლეულში კი ტრანსპლანტაციისთვის ვარგისი ორგანოების რიცხვის გასაზრდელად დიდი ყურადღება დაეთმო ე.წ. „მარგინალური“ დონორებისგან მიღებული ორგანოების მორფო-ფუნქციური გაუმჯობესების მეთოდებს (Romic et al., 2025). ასეთი დაბალი კონდიციის მქონე ორგანოს „გამოსწორება“, როგორც ზემოთ აღინიშნა, ცივ ხსნარში შენახვით შეუძლებელია. ამისთვის მიზანშეწონილია ორგანოს მრავალსაათიანი მანქანური პერფუზია. კვლევებმა აჩვენა, რომ ორგანოს “ex vivo” პრეზერვაცია ხანგრძლივი პერიოდით შესაძლებელია მხოლოდ ხელოვნურად შექმნილ ისეთ პირობებში, რომლებიც ამ ორგანოს სრულიად ორგანიზმში გააჩნია. ორგანოსათვის ასეთი ხელოვნური ბიოგარემოს შექმნა, თანაც ხანგრძლივ, ზოგჯერ მრავალდღიან რეჟიმში საკმაოდ ართულებს საპერფუზიო აპარატის კონსტრუქციას და აძვირებს მის ღირებულებას. ღვიძლის პრეზერვაციის შემთხვევაში ამ გარემოს

შექმნაში იგულისხმება სისხლის ნორმოთერმიის, ოქსიგენაციის, ნახშირორჟანგის ელიმინაციის, ჰემატოკრიტის, კოაგულაციის, მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის. სისხლის ნაკადის ხასიათის და წუთმოცულობის, ნარჩენი პროდუქტების ელიმინაციის, საკვები პროდუქტების, ინსულინის და გლუკაგონის მიწოდების და მეტაბოლიზმის სხვა პარამეტრების მონიტორინგი და მართვა. სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილია სხვადასხვა საპერფუზიო მანქანით და პერფუზიული მეთოდების გამოყენებით დაბალი კონდიციის მქონე ორგანოების „მკურნალობის“ (რეკონდიცირების) წარმატებული მცდელობები. ტრანსპლანტაციისთვის უარყოფილი და გადასაგდებად განწირული ორგანოები, რიგ შემთხვევებში ჩატარებული შედარებით ხანმოკლე (10-12 საათამდე) მანქანური კონდიცირების შემდეგ, წარმატებული ტრანსპლანტაციით, კარგი პირველადი ფუნქციით და დამაკმაყოფილებელი სიცოცხლის ხანგრძლივობით გამოირჩეოდა და თანდათან დამაიმედებელ სტატისტიკურ მონაცემებს უზრუნველყოფდა. ორგანოს რეკონდიცირებისთვის იყენებდნენ მანქანური პერფუზიის სხვადასხვა ტემპერატურულ რეჟიმებს და პერფუზიის სქემებს, პერფუზატების შემადგენლობას (მათ შორის ნატიური სისხლის ნაზავებს), სხვადასხვა ფარმაკოლოგიურ სტრატეგიებს და სხვ. (Le Dinh et al., 2014).

ორგანოს „ცივ შენახვასთან“ შედარებით პერფუზიული პრეზერვაცია კიდევ ერთ მნიშვნელოვან უპირატესობას ავლენს, რომლის დროსაც რა ხანგრძლივობისაც არ უნდა იყოს იგი, შეუძლებელია ქსოვილებში უჯრედულ დონეზე მიმდინარე ცვლილებების პერმანენტული მონიტორინგი. ასეთ დროს მორფოლოგიურად დამაკმაყოფილებელი თუ უვარგისი ტრანსპლანტატის ფუნქციური მდგომარეობა მხოლოდ გადანერგვის შემდეგ ვლინდება. ნათელია, რომ თირკმლის გადანერგვის შემდეგ გვიანი პირველადი ფუნქცია დიალიზით შეიძლება გამოსწორდეს, იმ დროს როდესაც ღვიძლის ფუნქციური უკმარისობა, სასიცოცხლო ჩვენებით, ხელმეორე ოპერაციულ ჩარევას და სხვა ტრანსპლანტატის გამოყენებას ითხოვს. ამ დროს, პერფუზიული პრეზერვაციის პირობებში შესაძლებელია როგორც პერფუზატის ხარისხის კონტროლი, ისე ორგანოს ჰისტომორფოლოგიური ექსპრეს-შეფასება და აგრეთვე, მისი ფუნქციური კონდიციის მონიტორინგი პრეზერვაციის მთელი პერიოდის განმავლობაში (Guibert et al., 2011).

კვლევების მიხედვით, ტრანსპლანტატის მიკროცირკულატორული კალაპოტის სანაცია, იშემიის პერიოდში დაგროვილი ლეიკოციტარული კონგლომერატებისგან მისი გათავისუფლება და ენდოთელიუმის ფუნქციური „დეზაქტივაცია“ წარმოადგენს აუცილებელ წინაპირობას ორგანიზმიდან ექსპლანტირებულ ორგანოში ადექვატური პერფუზიისა და სისხლმიმოქცევის აღდგენისთვის (Peralta et al., 2013) . ე.წ. „იშემიური კასკადის“ მიმდინარეობისას კაპილარებსა და ვენულებში ვითარდება აქტივირებული ლეიკოციტების ადჰეზია სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე, მათი ურთიერთაგრეგაცია და აგრეგაცია აქტივირებულ თრომბოციტებთან, რაც იწვევს მიკროცირკულატორული ბლოკადის ჩამოყალიბებას და ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის გაღრმავებას (Jaeschke, 1998; Peralta et al., 2013). ფორმირებული ლეიკოციტარ-თრომბოციტული აგრეგატები იწვევენ მიკროსისხლძარღვების სანათურის ნაწილობრივ ან სრულ ობსტრუქციას, რაც მნიშვნელოვნად ზღუდავს მიკროცირკულაციას (Jaeschke, 1998). აღნიშნული პროცესების გათვალისწინებით, ორგანოში სისხლმიმოქცევის შეწყვეტის შემდეგ კაპილარული განვლადობის აღდგენა უნდა დაიწყოს მაქსიმალურად ადრეულ ეტაპზე, ჯერ კიდევ ორგანოს ექსპლანტაციამდე, რათა შემცირდეს იშემიურ-რეპერფუზიული დაზიანების სიღრმე (D'Alessandro et al., 1994; Peralta et al., 2013)

პერფუზიის თანამედროვე სქემებში აუცილებელ კომპონენტად ითვლება ლეიკოციტარული ფილტრების გამოყენება, რაც ხელს უწყობს მიკროცირკულატორული ბლოკადის შემცირებას და ენდოთელიუმის დაზიანების პრევენციას. ამრიგად, ტრანსპლანტატში „იშემიური კასკადის“ პათოლოგიური გამოვლინებები შესაძლოა იყოს შექცევადი მხოლოდ პრეზერვაციის საწყის ეტაპზე და მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ გამოიყენება აპარატული პერფუზია მართვადი ჰემოდინამიკური და რეოლოგიური პარამეტრებით. საპრეზერვაციო პერფუზიული სისტემის ფარგლებში აღნიშნული პარამეტრების სტაბილურ კონტროლს უზრუნველყოფს სისხლის ტუმბო, რომელიც აპარატის ერთ-ერთ ძირითად და ფუნქციურად კრიტიკულ კომპონენტს წარმოადგენს (Lascaris, de Meijer, et al., 2022; Lascaris, Thorne, et al., 2022).

ცნობილია, რომ XX საუკუნის მეორე ნახევარში სამედიცინო ტექნოლოგიების ინტენსიურმა განვითარებამ კარდიოქირურგიის სწრაფი პროგრესი განაპირობა. აღნიშნულ პერიოდში მნიშვნელოვანი წინსვლა განხორციელდა ხელოვნური

სისხლმიმოქცევისა და ექსტრაკორპორალური ოქსიგენაციის სისტემების შექმნისა და დახვეწის მიმართულებით, მათ შორის, ვითარდებოდა და იხვეწებოდა სისხლის ტუმბოები, ორგანიზმის სისტემური პერფუზიისა და ცალკეული ორგანოების პერფუზიის სქემები (GIBBON, 1954; Hetzer et al., 2021). ხელოვნური ოქსიგენაციის სისტემებმა განვითარების და დახვეწის ხანგრძლივი გზა განვლო - მრავალჯერადი გამოყენების პრიმიტიული ოქსიგენატორებიდან ერთჯერად მემბრანულ ოქსიგენატორებამდე, აღნიშნულმა ტექნოლოგიურმა ევოლუციამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა გაზთა გაცვლის ეფექტურობა და შეამცირა სისხლის ფორმიანი ელემენტების დაზიანების რისკი. (Bartlett, 2005). ამგვარი აპარატების (საპერფუზიო მანქანების) ადაპტირებული პორტატული მოდელები ტრანსპლანტოლოგიაშიც გამოიყენება, მათ შორის ორგანოთა პერფუზიული პრეზერვაციის მიზნით. სისხლის ცირკულაციას ამ აპარატებში ასრულებენ გორგოლაჭოვანი ან ცენტრიფუგული სისხლის ტუმბოები. ეს ტუმბოები გამოიხსნება შედარებით ხანმოკლე მუშაობისთვის, რადგან მათი ხანგრძლივი ფუნქციონირება სისხლის ფორმიანი ელემენტების დაზიანებას (ჰემოლიზს) იწვევს (Ryu, 2023). ამ ტუმბოების კონსტრუქცია ნაკადისთვის ენერგიის მისანიჭებლად ითვალისწინებს სისხლნაკადში მბრუნავი ელემენტების სისხლთან უშუალო კონტაქტს, ან ნაკადზე ამგვარი ელემენტების ხისტ ზემოქმედებას. ამ დროს დაბალი კონდიციის მქონე ორგანოს ნორმოთერმული პრეზერვაცია ხანგრძლივ, მრავალსაათიან პერფუზიას მოითხოვს და როგორც ზოგი კვლევა ადასტურებს, რიგ შემთხვევებში, რამოდენიმე დღესაც საჭიროებს. ამიტომ, საპერფუზიო მანქანაში სასურველია კონსტრუქციულად განსხვავებული, კერძოდ კი ხანგრძლივი ფუნქციონირების შემთხვევაში ფორმიანი ელემენტებისთვის ატრავმული ტუმბოს გამოყენება (Bludszuweit, 1995; Paul et al., 2003).

რაც შეეხება მანქანას ღვიძლის ხანგრძლივი “ex situ” პრეზერვაციისთვის, მის კონსტრუქციაში გასათვალისწინებელია ისეთი საპერფუზიო სქემის შემუშავება, რომელშიც ტექნოლოგიურად მარტივად და ეკონომიკურად გამართლებულად გადაჭრილი იქნება შემდეგი ამოცანები:

- ორი ერთმანეთისგან განსხვავებული (არტერიული და სპლანქნური) სისხლნაკადის მიწოდება;
- ღვიძლის მეტაბოლიზმისთვის აუცილებელი ბიოპროდუქტების მიწოდება;

- ღვიძლისთვის ხელოვნურად პერიტონეუმის ღრუსთან მიახლოებული გარემოს შექმნა;
- ღვიძლის მეტაბოლიზმის ძირითადი მაჩვენებლების პერმანენტური მონიტორინგი და კორექცია.

ცნობილია მანქანები, რომლებიც განკუთვნილია ერთი რომელიმე ორგანოს პრეზერვაციისთვის. მათ შორისაა ცალკე თირკმლის საპერფუზიო სისტემები: LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Itasca, IL, USA) ან Kidney Assist (Organ Assist, Groningen, the Netherlands), რომელიც ერთ გორგოლაჭოვან ან ცენტრიფუგულ ტუმბოს შეიცავს (Jochmans et al., 2016). ამ სისტემებს ძირითადად ჰიპოთერმული პერფუზიებისთვის იყენებენ. ღვიძლის საპერფუზიო სისტემაში გვხვდება ორი ამგვარი ტუმბო (რომელთა მეშვეობითაც ორი განსხვავებული ნაკადი მიიღება). უმეტეს შემთხვევებში, იყენებენ აპარატს (ECOPS, Organ Assist), რომელიც აგრეთვე ჰიპოთერმული პერფუზიისთვისაა განკუთვნილი და აღნიშნული მიდგომა და პერფუზიის მეთოდი ფიზიოლოგიურისგან მნიშვნელოვნად განსხვავდება (Moers et al., 2009). ღვიძლისთვის შესაბამისი პარამეტრების და რესურსების მქონე უნივერსალური საპერფუზიო მოწყობილობის (მანქანის) განხილვა, რომელიც გამოყენებადი იქნება კონკრეტულად ღვიძლის პრეზერვაციისთვის სამეცნიერო ლიტერატურაში იშვიათად გვხვდება. ამიტომ, ორგანოს ხანგრძლივი მანქანური პრეზერვაციისთვის ოპტიმალური სისხლის ტუმბოს და საპერფუზიო აპარატის შემუშავება კვლავაც აქტუალურ საკითხად რჩება (Eshmuminov et al., 2020; Martins et al., 2021a).

შესაბამისად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ტრანსპლანტატის ოქსიგენირებული სისხლით, ფიზიოლოგიურთან მიახლოებული პარამეტრებით, "ex vivo" პერფუზია, შედარებით რთული და ეკონომიურად ძვირადღირებული პროცედურაა. მაგრამ, იგი ნამდვილად პერსპექტიული და ინოვაციური მეთოდია ორგანოთა პრეზერვაციისა და კონდიცირების მეთოდთა შორის. მას შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს კლინიკურ ტრანსპლანტოლოგიაში, გაზარდოს გადასანერგად ვარგისიანი ორგანოების რაოდენობა და საბოლოოდ, დადებითად იმოქმედოს მკურნალობის საერთო შედეგებზე.

დღეისათვის, სამეცნიერო ცენტრებისა და წამყვანი ტრანსპლანტოლოგიური კლინიკების მიერ შემოთავაზებული ღვიძლის პრეზერვაციისთვის განკუთვნილი აპარატურა და მეთოდები მუდმივი განახლების და შეფასების სტადიაში იმყოფება. ამიტომ, საკითხი აქტუალობას დღესაც არ კარგავს და ამ მიმართულებით კვლევები კვლავ გრძელდება (Martins et al., 2021b; Nasralla et al., 2018) .

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენს ღვიძლის „ex situ“ პრეზერვაციისთვის ორიგინალური საპერფუზიო მანქანის, საპერფუზიო სქემის და პროლონგირებული კონდიციონირების მეთოდის შემუშავება და არსებულ მეთოდებთან მიმართებაში მისი უპირატესობების გამოვლენა.

დასახული მიზნის განხორციელება საშუალებას მოგვცემს უნივერსალური საპერფუზიო მანქანით ღვიძლის ex vivo პრეზერვაცია/კონდიციონირებით ერთის მხრივ - გავაუმჯობესოთ დაბალი კონდიციის ტრანსპლანტატების ვარგისიანობა ფიზიოლოგიურ ნორმასთან მიახლოებული ჰემოდინამიკური და მეტაბოლური პარამეტრების შენარჩუნებით, ხოლო მეორეს მხრივ - ზოგადად გავზარდოთ გადასანერგ ორგანოთა ბანკი.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დაიგეგმა შემდეგი ამოცანების გადაწყვეტა:

1. ლაბორატორიაში არსებული, დაპატენტებული სისხლის ტუმბოს მოდერნიზაცია;
2. ახალი საპერფუზიო სქემის შემუშავება და მის მიხედვით სრული საპერფუზიო აპარატის ტრანსფორმირება;
3. ექსპერიმენტები ცხოველებზე:
 - ა) ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია სტანდარტული სქემითა და აპარატურით.
 - ბ) ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია საკუთარი კონსტრუქციის აპარატურით და შემუშავებული სქემით.
 - გ) ღვიძლისა და თირკმლის 12 საათიანი პრეზერვაცია შექმნილი აპარატურით და შემუშავებული მეთოდით.
 - დ) ორგანოთა კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლისა და თირკმლის 24 საათიანი პრეზერვაცია შემუშავებული სქემითა და მეთოდით.

4. ექსპერიმენტების შედეგების განსჯა, ღვიძლის შემუშავებული საპრეზერვაციო აპარატის, საპერფუზიო სქემის და პრეზერვირების მეთოდის სტანდარტულ აპარატთან და მეთოდებთან შედარებითი ანალიზი. დასკვნების გამოტანა.

მეცნიერული სიახლე

კვლევის შედეგად მოხდა ჩვენს მიერ შემუშავებული ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანის და მისი უნივერსალური სისხლის ტუმბოს ღვიძლის პრეზერვაციისთვის ექსპერიმენტული გამოყენების შეფასება, ანალოგიური ფუნქციის მქონე არსებულ აპარატებთან შედარება და უპირატესობების დადგენა. გამოკვლეულ იქნა ღორის ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაცია ჩვენი მეთოდის გამოყენებით. მიღებული შედეგები შედარდა აქამდე არსებული მეთოდების გამოყენებით მიღებულ შედეგებს.

პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის შედეგად შემუშავდა ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციისთვის უნივერსალური საპერფუზიო მანქანა და შეიქმნა პერფუზიის სისტემის ახალი სქემა. დადგინდა, რომ მანქანა გამოყენებადია მცირე და საშუალო ზომის (ვირთაგვა, ბოცვერი, ცხვარი, ღორი) ექსპერიმენტულ ცხოველებზე. მისი მეშვეობით შესაძლებელია ღვიძლის (ან მუცლის ღრუს სხვა საკვლევი ორგანოს) პრეზერვაციის სხვადასხვა ექსპერიმენტული მოდელების და მეთოდების შექმნა, ექსპლუატაცია და შეფასება. ამ მიმართულებით სამეცნიერო კვლევების გაგრძელების შემთხვევაში შესაძლებელი იქნება აპარატის გამოყენება ექსპერიმენტებში მრავალდღიანი პრეზერვაციის დროს კონდიცირების ახალი მეთოდების შესაქმნელად და რეზერვირებული ღვიძლის წილის რეგენერაციის ტრიგერების დასადგენად. ეს უკანასკნელი გარემოება ორგანიზმის გარეშე, დაყოფილი („სპლიტირებული“) ღვიძლის წილის „გამოზრდის“ და შემდგომი მისი გადანერგვის წინაპირობას შექმნის.

თავი II: ლიტერატურული მიმოხილვა

2.1. ღვიძლის პრეზერვაცია ცივ ხსნარში

ექსპერიმენტსა და კლინიკაში ორგანოთა ჰიპოთერმული პრეზერვაცია ხორციელდება გაზავებული სისხლის გამოყენებით, ოქსიგენირებული პლაზმით, ანდა სპეციალურად შემუშავებული ფარმაცოლოგიური 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 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 ფარმაცოლოგიური საშუალება 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 ამ მხრივ 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 ადარებენ. მაგალითად Corps CL. და თანაავტორები 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 საქაროზის ხსნარს, რომელიც დამზადებულია ფოსფატის საფუძველზე და ვისკონსინის ხსნარის მსგავსად შეიცავს ლაქტობიონატს 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 მჟავაში. ავტორების მონაცემებით LS UW ხსნარზე უკეთეს დაცვას გვთავაზობს, რაც მათი აზრით კლინიკური ტრანსპლანტაციისას იშემიის დროის შემცირებას უწყობს ხელს. 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 პრეზერვაციის დროს, შესაძლებელს გახდიდა პრეზერვაციის პერიოდში ტრანსპლანტატის სიცოცხლიუნარიანობის განსაზღვრას ტრანსპლანტაციის წინ და ტრანსპლანტაციის შემდეგ შეამცირებდა პირველადი ფუნქციური გამოვლინების დროს. ამ მოთხოვნებს ვერ აკმაყოფილებს პრეზერვაციის სტატიკური მეთოდი, განსაკუთრებით მარგინალურ დონორებისგან მიღებული ტრანსპლანტატების შემთხვევაში. ამ მოთხოვნების უზრუნველყოფა მხოლოდ მართვად, მანქანურ პრეზერვაციას ძალუძს. (Corps et al., 2009)

2.2. ღვიძლის მანქანური პრეზერვაცია

ორგანოთა მანქანურ პრეზერვაციაში უნდა ვიგულისხმოთ სამედიცინო ტექნიკური აპარატით ამ ორგანოს სისხლძარღვებში სისხლის ან მისი შემცვლელი ხსნარის იმულებითი, მართვადი პერფუზია ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობის უზრუნველყოფით. ორგანოს მოკლე თუ ხანგრძლივი პერიოდით საპერფუზიო მანქანით პრეზერვაციას მიმართავენ ამ ორგანოს გადანერგვის დროს მისი დონორის ორგანიზმში სიცოცხლის უზრუნველყოფის შესაძლებლობის შეწყვეტის მომენტიდან ორგანოს რეციპიენტის ორგანიზმში გადანერგვამდე. წინა საუკუნის სამოციანი წლებიდან ღვიძლის გადანერგვების პირველ ეტაპზე ტრანსპლანტატების ძვირადღირებულმა და იმ დროს განვითარების სტადიაზე მყოფმა მანქანურმა პერფუზიამ ვერ ჰპოვა აღიარება. თუმცა ამ მომენტისთვის ტრანსპლანტოლოგია ტექნიკური და სტრატეგიული თვალსაზრისით უკვე მზდ იყო სატრანსპლანტაციო

პროცედურების განსახორციელებლად. მართლაც, სტარლზმა თავის პირველ წარმატებულ ექსპერიმენტებში ძაღლებზე ღვიძლის ტრანსპლანტაციის დროს გაზავებული ოქსიგენირებული სისხლით სწორედ მანქანური პერფუზია გამოიყენა (Putnam et al., 1976), მაგრამ ეტაპობრივად სხვადასხვა ცივი ხსნარების შემუშავების და სტატიკური პრეზერვაციის რამოდენიმე მეთოდის, ჯერ ექსპერიმენტული და შემდეგ კლინიკური წარმატების შემდეგ, ორგანოთა პრეზერვაციის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულ იქნა ორგანოს შენახვა ვისკონსინის უნივერსიტეტის 4 გრადუსიან ცივ ხსნარში (Belzer & Southard, 1988). როგორც ტოლბომი თავის სადისერტაციო ნაშრომში აღნიშნავს, ამ გარემოებამ ტრანსპლანტოლოგთა ყურადღება პრეზერვაციის სტატიკურ მეთოდზე გადაიტანა და მიჩნეულ იქნა, რომ მანქანური პერფუზიის რთული და ძვირადღირებული მეთოდები აღარ იქნებოდა საჭირო (Tolboom, 2012).

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 მოძეობის გაზრდილმა მოთხოვნილებამ ტრანსპლანტოლოგიას მზარდი მოთხოვნები წაუყენა. ამჟამად, არამართო ტრანსპლანტირების წინა პერიოდში ორგანოს ვარგისიანობის შენარჩუნება, არამედ დაზიანებული და სატრანსპლანტაციოდ უარყოფილი ორგანოს მკურნალობის, მისი კონდიციონის საკითხი დგას წინა პლანზე. ტოლბომი თვლის, რომ სწორედ ამ გარემოებებმა ჯამურად იმოქმედა მანქანური პერფუზიული მეთოდების რეაბილიტაციაზე. ამ უკანასკნელს კი ხელი შეუწყო კარდიოქირურგიის განვითარებამ და კერძოდ, საპერფუზიო მანქანების ტექნოლოგიურმა პროგრესმა და განვითარებამ (Tolboom, 2012).

დღეს ორგანოთა სტატიკური მეთოდის, ცივ ხსნარში შენახვის შესაძლებლობების ფარგლები ლიმიტირებულია და იგი ვეღარ აკმაყოფილებს ტრანსპლანტოლოგიის სადმი წაყენებულ თანამედროვე, გაზრდილ მოთხოვნებს (Bral et al., 2019; Hameed et al., 2017).

ჰიპოთერმიის დადებითი მხარეები, ისე როგორც ნაკლოვანებები განპირობებულია უჯრედის მეტაბოლიზმის სიჩქარის დაქვეითებით, ცივ გარემოში უამრავ სასიცოცხლო ცილებში ფერმენტული პროცესების შენელებით (Guibert et al., 2011b; Iba et al., 2025; Tveita & Sieck, 2022). ღვიძლის ტრანსპლანტატის შემთხვევაში, ცივ ხსნარში ორგანოს შენახვა, ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების აქტიური მიწოდების გარეშე, შეზღუდულია მისი საკუთარი ენერგეტიკული მარაგებით (Guarrera et al., 2010; Lüer et al., 2010; Schlegel, Muller, & Dutkowski, 2018; van der Plaats et al., 2004). ასეთ პირობებში ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობა, როგორც წესი, 24–48 საათს არ აჭარბებს, რადგან ანაერობული გლიკოლიზი მეტაბოლიზმის ძირითად საშუალებას წარმოადგენს (Botea et al., 2023; Compagnon et al., 2001; Schlegel, Muller, & Dutkowski, 2018; Schlegel, Muller, Kalisvaart, et al., 2018).

აღნიშნული გარემოება თანდათან იწვევს აციდოზს, ნუკლეოტიდების ხარჯვას, პურინული 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, ორგანიზმიდან იზოლირებული ორგანოების ფიზიოლოგიური, ნორმოთერმული პერფუზიის კონცეფცია ორიენტირებულია იმაზე, რომ გამოირიცხოს ქსოვილთა მეტაბოლური სტრესი, უზრუნველყოფილ იქნეს უჯრედების ჟანგბადითა და ენერგიით მომარაგება, წარიმართოს ჟანგვა-აღდგენითი აერობული პროცესები (Nalesso et al., 2024a; Ravikumar et al., 2015).

და ბოლოს, რაც არანაკლებ მნიშვნელოვანია, აღნიშნული მიდგომა ყველა ამ საპრეზერვაციო პროცესების შეფასების, ორგანოთა ფუნქციური ტესტირების საშუალებას გვაძლევს (Balupuri et al., 2000) (Koti et al., 2003), მაგრამ, იშემიის შემდეგ ნორმოთერმული პერფუზიის გამოყენება (რეგიონული “in situ“, ან “ex situ”) აგრეთვე სერიოზული დაზიანებების რისკის შემცველია. პოსტიშემიური რეპერფუზიული დაზიანებები წარმოიშვება, როდესაც ქსოვილის სისხლმომარაგება წყდება გარკვეული პერიოდით და შემდეგ კვლავ აღდგება. კამათგარეშეა, რომ იშემიის პერიოდი განაწყობს და განაპირობებს ქსოვილს შემდგომი რეპერფუზიული დაზიანებისთვის (Clavien et al., 1992).

მკვლევრები აღნიშნავენ, რომ მნიშვნელოვანია რეპერფუზიის პირველივე წუთები, ვინაიდან პირველ დამაზიანებელ, შეუქცევად მოვლენას მიტოქონდრიებში წარმოქმნილი ჟანგბადის აქტიური ფორმების გამოტყორცნა წარმოადგენს (Chouchani et al., 2016; Kalogeris et al., 2014). აქტიური ჟანგბადი ინიცირებს ადენოზინტრიფოსფატის პროდუცირების დარღვევებს, მიტოქონდრიული განვლადობის ფორმების გახსნას და აქტიური მოლეკულური სტრუქტურების გამონთავისუფლებას. თავის მხრივ ეს იწვევს სტერილურ ანთებით პროცესებს ქსოვილებში და იმუნური სისტემის აქტივაციას. შორეულ პერსპექტივაში ეს მოვლენები ფიბროზული ქსოვილის წარმოქმნას განაპირობებს დაზიანებული, დაღუპული უჯრდების სანაცვლოდ (Kalogeris et al., 2014).

2.2.1. ღვიძლის მანქანური პრეზერვაცია ჰიპოთერმული პერფუზატით

პრეზერვაციისას გამოყენებული საპერფუზიო სითხის ტემპერატურა წარმოადგენს ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნების მთავარ ფაქტორს, რადგან ის განსაზღვრავს მეტაბოლური აქტივობის შენელების ხარისხს. იაპონური ექსპერიმენტული კვლევების მიხედვით, დონორთა მზარდი დეფიციტი შესაძლებელს ხდის გულით გარდაცვლილი დონორების გამოყენების გაფართოებას. მათ მიერ აღწერილ ღორის მოდელში პრეზერვაციისთვის გამოყენებულ იქნა მუდმივი ნაკადის მქონე მანქანური პერფუზიის სისტემა, რომლის მიზანიც იყო პერფუზიული პრეზერვაციისა და ტემპერატურული რეჟიმების ეფექტიანობის შეფასება. ექსპერიმენტში 40 ღორი გამოიყენეს; აორტის ოკლუზიით ინდუცირებული გულის გაჩერების შემდეგ ღვიძლი გაირეცხა 4°C კოლინზის ხსნარით, შემდგომ ჩატარდა „en bloc“ ექსპლანტაცია და 2-საათიანი ჰიპოთერმული უწყვეტი პერფუზია მოდიფიცირებული ბელზერის ხსნარით. აპარატი მოიცავდა მუდმივი ნაკადის ტუმბოს, თბომომომცვლელს, რეზერვუარებსა და მემბრანულ ოქსიგენატორს; არტერიული პერფუზიის წნევა 30–60 mmHg, ხოლო ხსნარის ტემპერატურა 8°C იყო. ორთოტოპიული ტრანსპლანტაცია ჩატარდა იმუნოსუპრესიის გარეშე. შეფასების კრიტერიუმები მოიცავდა სისხლძარღვოვან წინააღმდეგობას, პერფუზატის ბიოქიმიურ მაჩვენებლებსა და გადარჩენას. საბოლოოდ, ავტორებმა დაასკვნეს, რომ არტერიული მიწოდება უფრო ეფექტიანი იყო, ვიდრე პორტული; დაბალწნევიანი ნაკადი უფრო საიმედო აღმოჩნდა, ვიდრე მაღალწნევიანი; ხოლო მუდმივი არაპულსური ნაკადი აჭარბებდა პულსურ რეჟიმს (Uchiyama et al., 2003).

Vekemans და თანაავტორები თვლიან, რომ ცივ ხსნარში პრეზერვაციისგან განსხვავებით ორგანოთა ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია ორგანოს შენახვას

უზრუნველყოფს მისი ქსოვილების სისხლძარღვების მეშვეობით სპეციალური საპერფუზიო ხანარით გამორეცხვის ხარჯზე. ავტორები აღნიშნავენ, რომ იმ პერიოდისთვის მანქანური პერფუზიით შენახული თირკმლის ტრანსპლანტატების გადანერგვები გასცდა ექსპერიმენტული კვლევების საფეხურს და წარმატებით გამოიყენება კლინიკაში. მკვლევრები თვლიან, რომ მანქანური პერფუზია ასევე წარმატებული შეიძლება იყოს მარგინალური დონორებისგან მიღებული ორგანოების გამოყენებისას (Vekemans et al., 2008).

თირკმლისა და ღვიძლის ექსპერიმენტულ და პირველ კლინიკურ ტრანსპლანტაციებს მანქანური პერფუზიით პრეზერვირებული ორგანოების გამოყენებით აღწერდა Belzer FO, 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 (Belzer & Southard, 1988). 2010 წელს Guarrera თანაავტორებთან ერთად აღნიშნავდა, რომ იმ პერიოდში თირკმლის ტრანსპლანტაციისთვის ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზია უფრო ფართედ გამოიყენებოდა ვიდრე სტატიკური პრეზერვაცია (Guarrera et al., 2010).

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, ნაღვლოვანი პასაჟის დარღვევების, ქსოვილოვანი დარღვევების მარკერების, და ბოლოს, პაციენტების საწოლზე დაყოვნების თვალსაზრისით. ამ პილოტურ მონაცემებზე დაყრდნობით

ავტორები ასკვნიან, რომ გამართლებულია აღწერილი მანქანური პრეზერვაციის მეთოდი გავრცელდეს სხვა ტრანსპლანტოლოგიურ ცენტრებზე (Guarrera et al., 2010).

Vekemans და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ თავიანთ წინა კვლევებში ღვიძლის ტრანსპლანტაციის ღირის მოდელში ნაჩვენები იყო საიმედო შედეგები. განსაკუთრებით ის გარემოება, რომ ცივ ხსნარში სტატიკური პრეზერვაციის შემდეგ, მოკლევნიანი 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 ასპარტამინოტრანსფერაზის 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 ასკვნიან, რომ ღვიძლის მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზია ამ მომენტში პერსპექტიულ შედეგებს იძლევა, ხოლო შემდგომში კვლევის ობიექტი უნდა იყოს პერფუზიის ისეთი მახასიათებლები, როგორიცაა პერფუზიის ხანგრძლივობა, ნაკადების ხასიათი, ტემპერატურა და მათი გამოყენების თანმიმდევრობა (Vekemans et al., 2011).

Guibert და თანაავტორების აზრით ჰიპოთერმული საპერფუზიო სისტემა ასევე ფარმაცოლოგიური მანევრების გამოყენების საშუალებას იძლევა პერფუზირებულ ორგანოებზე. ეს პროცედურა განკუთვნილია ქსოვილოვანი ტრავმების, არაკონტროლირებადი თბური იშემიის პერიოდის, ან თვით ჰიპოთერმიის დასაძლევად. ამრიგად, ძირითად მომენტს, რომელიც გამოკვლევას საჭიროებს წარმოადგენს ოქსიგენაციის როლი ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიის დროს. ავტორებმა გამოკვლიეს სხვადასხვა მოცულობების ნაკადები მათი მუდმივი ან

პუბლიკური 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 საკონსერვაციო ხსნარის 100%-იანი ჟანგბადით გაწონასწორებისას 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 რამოდენიმე ვარიანტი იარსებებს, ამიტომ ამ მიმართულებით კვლევები უნდა გრძელდებოდეს (Guibert et al., 2011).

Tolboom H. თავის სადისერტაციო ნაშრომში აღნიშნავდა, რომ ბოლო 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 იქით, რომ შეანელოს მეტაბოლიზმი, მაგრამ იგი იძლევა საშუალებას მუდმივად მიეწოდოს ჟანგბადი ტრანსპლანტატს და მეტაბოლიტების გამორეცხვასაც უზრუნველყოფს. ავტორი აღნიშნავს, რომ ექსპერიმენტში ძალის მოდელზე პირველი წარმატებული 72 საათიანი თირკმლის პრეზერვაცია განახორციელეს ბელზერმა და თანაავტორებმა (1967 წ.), ხოლო

ჰიპოთერმული მანქანური პერფუზიით მიღწეული ღვიძლის პირველი წარმატებული კლინიკური პრეზერვაცია აღწერა ბრეტშნაიდერმა (1968წ). მკვლევარი აღნიშნავს, რომ მიუხედავად წარმატებული რიგი შედეგებისა და დადებითი გამოხმაურებებისა ტრანსპლანტოლოგების მხრიდან, აღწერილია აგრეთვე, სერიოზული ნაკლოვანებებიც, როგორიცაა ენდოთელიუმის დაზიანებები, რისი გამორიცხვაც ცივი პერფუზიის დროს შეუძლებელი ხდება. შესაბამისად, მანქანური ჰიპოთერმული პერფუზიის პოტენციალი და შესაძლებლობები მარგინალური ღვიძლის გასაუმჯობესებლად და შესანახად, შესაძლოა, საბოლოოდ შეზღუდული აღმოჩნდეს (Tolboom, 2012).

Jomaa A. და თანაავტორები ანალოგიურად თვლიან, რომ მანქანური პერფუზია პერსპექტიულ შედეგებს ავლენს, მაგრამ ტოვებს გარკვეულ კითხვებს პერფუზიის მეთოდების თვალსაზრისით (ორმაგი ნაკადი პორტული/არტერიული) და ღვიძლის ენდოთელიური დისფუნქციის ან მანქანური პერფუზიის დროს პოტენციური ინფექციური აქტივაციის თვალსაზრისით. მკვლევარებმა 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 მიკროსკოპიით. ავტორები ასკვნიან, რომ მანქანური პერფუზია ღვიძლის სინუსოიდების ენდოთელიუმს არ აზიანებს და არც სტერილობას არღვევს. პერფუზიის რეჟიმები არ ზემოქმედებენ სისხლძარღვოვან წინააღმდეგობაზე და

სისხლნაკადზე, მაგრამ ამავე დროს თვლიან, რომ აუცილებელია მიღებული მონაცემების დაზუსტება შემდგომი კვლევების საფუძველზე (Jomaa et al., 2013).

Moreau R. და თანაავტორები თვლიან, რომ სიკვდილიანობა მოლოდინის სიაში მყოფ პაციენტთა შორის თანამედროვე ტრანსპლანტოლოგიის საერთო პრობლემაა და ამ შემთხვევაში მარგინალური დონორების გამოყენების შესაძლებლობა დონორთა ჯგუფი გაფართოების სტრატეგიას უზრუნველყოფს (Moreau et al., 2017).

მიიჩნევა, რომ ღვიძლის ტრანსპლანტატების ჰიპოთერმული ექსტრაკორპორული პერფუზია სასარგებლო სტრატეგიაა, როგორც გულით მკვდარი დონორების, ისე ტვინით მკვდარი დონორების ორგანოთა გამოყენების თვალსაზრისით. დღეს მრავალი ტრანსპლანტოლოგი თანხმდება იმაზე, რომ გულით მკვდარი დონორების ჯგუფს პოტენციურად შეუძლია დონორთა ჯგუფის გაზრდა. მაგრამ, ამ ჯგუფიდან მიღებული ტრანსპლანტატებისთვის დამახასიათებელი და მათი მუდამ თანმხლები თბური იშემია და მომდევნო სტატიკური პრეზერვაცია ცივ ხსნარში, შემდგომში ძლიერ რეპერფუზიულ დაზიანებებს იწვევს. ამიტომ, უკანასკნელ წლებში ზოგი ავტორი ახალი საპრეზერვაციო მეთოდების ძიებაში ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ სულ ახალ მეთოდებს მიმართავს (Romic et al., 2025).

2.2.2. ღვიძლის მანქანური პრეზერვაცია ნორმოთერმული პერფუზატით

საბოლოოდ, მრავალი წლის შემდეგ, ტრანსპლანტოლოგია მიუბრუნდა პირველად ექსპერიმენტებში ძაღლებზე ღვიძლის საპრეზერვაციოდ სტარზლის მიერ გამოყენებულ მანქანურ, ნორმოთერმულ პერფუზიას. თუმცა ამ დროისთვის კარდიოქირურგიაში უკვე დანერგილი იყო კარგად გამოცდილი და შესწავლილი ტექნოლოგიური საშუალებები - ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატები და მათი აქსესუარები.

Tolboom H. აღნიშნავს, რომ ნორმოთერმული მანქანური პერფუზია კვლევის ინტერესს წარმოადგენს, პირველ რიგში ე.წ. გულით მკვდარი, გაფართოებული კრიტერიუმების დონორებისგან მიღებული მარგინალური ტრანსპლანტატების კონდიციონის თვალსაზრისით (Tolboom, 2012).

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 (Carrel, 1937). 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 განხორციელდა ტრანსპლანტატის 60 წუთიანი თბური იშემიის შემდეგ გულგაჩერებული ღორის მოდელში 4 საათიანი ნორმოთერმული პერფუზიის შემდეგ. ავტორი აღნიშნავს, რომ ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის ნაკლოვან მხარეს მისი ტექნოლოგიური და მეთოდოლოგიური უზრუნველყოფის სირთულე და ამასთან დაკავშირებული ხარჯები წარმოადგენს. საპერფუზიო სისტემის ტიპური კონტური აერთიანებს საპერფუზიო აბაზანას ორგანოსთვის, სხვადასხვა სახის სითხის ტუმბოებს, მემბრანულ ოქსიგენატორს და ტემპერატურის სამართავ თბომცვლელს (Tolboom, 2012).

გარდა ამისა, ზოგი ავტორი აღწერილ სქემაში (განსაკუთრებით ხანგრძლივ, მრავალსაათიან პერფუზიის დროს) დეტოქსიკაციისთვის დამატებით ჰემოდიალიზის კონტურს უმატებს (Schon et al., 2001). მკვლევართა აზრით ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის მეთოდის კლინიკაში დასანერგად შესაბამისი მოწყობილობა უნდა გახდეს უფრო კომპაქტური, პორტატული, ტრანსპორტაბელური, რათა შესაძლებელი გახდეს მისი გადაადგილება ორგანოს ექსპლანტაციის ადგილიდან სატრანსპლანტაციო ცენტრამდე. მკვლევარები თვლიან, რომ მანქანური მართვადი პერფუზია სუბნორმოთერმულ დიაპაზონში (20-30 გრადუსი) იწვევს მარგინალური დონორების ღვიძლის ხარისხიან დაცვას, რადგან უზრუნველყოფს ციტოპროტექციას,

უჯრედოვანი მეტაბოლიზმის დაქვეითების ხარჯზე, ამცირებს ქსოვილოვან ჟანგბადის მოთხოვნილებას, რაც თავის მხრივ შესაძლოა ჟანგბადის გადამტანების მოთხოვნილებას ამცირებდეს. ამ დროს შესაძლებელია უფრო დაბალი ინტენსივობის ნაკადების გამოყენება, რამაც შეიძლება შეამციროს ენდოთლიური სტრესი (Olschewski et al., 2010) (Vairetti et al., 2008) და ბოლოს ნორმოთერმულ პერფუზიასთან შედარებით სუბნორმოთერმული პერფუზია არ საჭროებს მკაცრ ტემპერატურულ კონტროლს და დიალიზს (Vairetti et al., 2008).

თავის მხრივ Brockmann J. და თანაავტორები ორგანოთა შენახვის ახალ პარადიგმას გვთავაზობენ მანქანური ნორმოთერმული პერფუზიის სახით. ავტორებმა შეიმუშავეს საკუთარი კონსტრუქციის ღვიძლის საპერფუზიო მოწყობილობა, რომელიც ორგანოსთვის უზრუნველყოფს ფიზიოლოგიურ ტემპერატურას, ჟანგბადს და საკვებ ნივთიერებებს. ისინი ღვიძლის გადანერგვის ღირის მოდელში ადარებდნენ ჰიპოთერმულ და ნორმოთერმულ პერფუზიის შედეგებს. პრეზერვაციის ხანგრძლივობამ შეადგინა 5 და 20 საათი მიმოქცევის შეწყვეტის და 40, 60 წუთიანი იშემიის შემდეგ. შემდგომი ტრანსპლანტაციების შედეგები 20 საათიანი პრეზერვაციისას ასე გამოიყურებოდა: ჰიპოთერმული პერფუზიით - 27%, ხოლო ნორმოთერმული პერფუზიით - 86%, ჰისტოლოგიური ანალიზებით და ტრანსამინაზის მაჩვენებლების შესაბამის განსხვავებებით. 40 წუთიანი 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 რამოდენიმე მაპროგნოზირებელ ფაქტორზე მიუთითებს, როგორებიცაა ნაღვლის გამომუშავება, ტრანსპლანტატის წონა, პორტულ ვენებში სისხლნაკადი და ჰეპატოცელულარული ფერმენტები. ამ შედეგებით ავტორები სავსებით მისაღებ მეთოდად თვლიან ნორმოთერმულ მანქანურ პერფუზიას, რომელსაც მომავალში დიდი კლინიკური პოტენციალი გააჩნია (Brockmann et al., 2009).

თავის ექსპერიმენტულ კვლევაში Liu Q. თანაავტორებთან ერთად აღნიშნავს, რომ ლიტერატურული მონაცემებით, თავდაპირველად გულით მკდარი დონორისგან მიღებული, ნორმოთერმული პერფუზიით პრეზერვირებული ღვიძლის რეპერფუზიის დროს არ იყო შესწავლილი ჰემოდინამიკა და სანაღვლე გზების

ჰისტოლოგია. გულით მკვდარი 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 კონსერვირებულ 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 ლორწოვან ნეკროზი. ამ დროს ნორმოთერმულად პერფუზირებულ ორგანოებში აღინიშნებოდა პარენქიმის და სანაღვლე გზების სუსტი დაზიანება და რაც მთავარია, Ki67-ით შეღებვისას სანაღვლე გზებში აღმოჩენილ იქნა სანაღვლე ეპითელიუმის რეგენერაციის სურათიც კი (Liu et al., 2014a).

Vogel T. და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ გადასანერგ ორგანოთა უკმარისობა მოითხოვს ორგანოთა უფრო ფართო სპექტრის დონორული ორგანოების გამოყენებას. მათ შორის გულით მკვდარი და გაფართოებული კრიტერიუმების მქონე დონორებისა (Vogel et al., 2010).

ღვიძლის შემთხვევაში უნდა ითქვას, რომ მოძიებულ ორგანოთა მნიშვნელოვანი ნაწილი უარყოფილია კლინიკების მიერ ტრანსპლანტაციისთვის მოსალოდნელი დაგვიანებული პირველადი ფუნქციის გამო. ამიტომ ნორმოთერმული პრეზერვაცია წარმოადგენს ორგანოთა შენახვის უნივერსალურ სტანდარტს. თუმცა იგი შეზღუდულია ხანგრძლივობის თვალსაზრისით. ამავე დროს ორგანოთა შენახვის მიზნით ნორმოთერმული მანქანური პერფუზია არაერთგზის ექსპერიმენტში ადასტურებს თავის უპირატესობებს სტატიკურ პრეზერვაციასთან შედარებით. მაგრამ ეს მეთოდი რთული და ძვირადღირებულია. ამიტომ, მეთოდმა კლინიკურ პრაქტიკაში ფართო 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 მკაფიოდ დადასტურდეს ასეთი პერფუზიის მიზანშეწონილობა და შემდეგ შეიქმნას შესაბამისი ფუნქციური მოწყობილობა, გამოიცადოს ექსპერიმენტულად და დაინერგოს კლინიკურ პრაქტიკაში.

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

ორგანოთა მანქანური პრეზერვაცია ძირითადად სრულდება, როგორც CDD უშედეგო რენიმაციის შემდეგ „in situ“, ასევე BDD „ex situ“ და ორგანოთა თბური იშემიის შესამცირებლად მნიშვნელოვან პროცედურას წარმოადგენს (Gok et al., 2005). „in situ“ პერფუზიის წარმატებულ 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 კლინიკურ პირობებში, ამ დროის განმავლობაში ტარდება შესაბამისი იურიდიული პროცედურები, მიიღება თანხმობა ექსპლანტაციაზე ნათესავებისგან და სხვ (Mohkam et al., 2022).

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 რეციპიენტს არ დაუფიქსირდა სანადვლე გზების სტრიქტურა, კარის ვენის თრომბოზი, თირკმლის სისხლძარღვების თრომბოზი ან აბდომინალური პოსტოპერაციული სისხლდენა. ამიტომ ავტორები ასკვნიან, 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 (Goss et al., 1997).

Zhai და თანაავტორები აღწერენ ექსპერიმენტებს, სადაც ღორის მოდელში ორტუმბოიანი სისტემით პერფუზიას ასრულებდნენ. ექსტრაკორპორულად იყენებდნენ ცენტრიდანულ ტუმბოებს. ვენურ სისხლს 4:1 პროპორციით აზავებდნენ საპერფუზიო ხსნარით. მეორე გორგოლაჭოვანი ტუმბო ახორციელებდა პერფუზატის რეცირკულაციას პედიატრიული ოქსიგენატორის, თბომომცვლელის და ლეიკოციტური ფილტრის გავლით კარის ვენაში სადაც წნევას ინარჩუნებდნენ 8-12 მმ Hg, ოქსიგენაციას - 100% და ტემპერატურას 30-32 გრადუსი (Zhai et al., 2013).

Moench და თანაავტორები 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 ისახავდნენ მათ შედარებას ღორის მოდელში ღვიძლის არტერიაში საპერფუზიო ხსნარზე სხვადასხვა წნევით (50-200 მმ Hg) ზემოქმედების დროს. რადგან „ex situ“ პერფუზიამ უკეთესი ნაკადი და წნევა აჩვენა ღვიძლის არტერიაში, ამიტომ უფრო ეფექტურად უნდა ჩაითვალოს. გამოყენებულ ხსნარებს შორის განსხვავება არ დაფიქსირდა. ავტორები ასკვნიან, რომ

სასურველია ყველა მანქანური პრეზერვაცია მიმდინარეობდეს ღვიძლის არტერიის „ex situ“ პერფუზიით. პერფუზიული პრეზერვაციის პროცესში მუდმივად მიმდინარეობს კლინიკური გამოცდილების დაგრაება და შედეგად მეთოდის გამოყენების ჩვენებების გაფართოებაც ხდება (Moench et al., 2007).

Hessheimer და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ ღვიძლის ტერმინალური დაავადებების მკურნალობისთვის მისი ტრანსპლანტაციების ზრდა შესაძლებელია გულთმკვდარი 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 ამაღლებაც (Hessheimer et al., 2015).

Hameed და თანაავტორებმა სისტემური მიმოხილვისა და მეტაანალიზის ფორმატში შეაფასეს დონაციის შემდეგ (*donation after brain death, DBD*) ღვიძლის ცივი *in situ* პერფუზიის ორი მიდგომა — მხოლოდ აორტული (single inflow) და ორმაგი (აორტული + კარის ვენა, dual inflow) — ასევე, კლინიკაში ფართოდ გამოყენებული საკონსერვაციო ხსნარების (UW, HTK, Celsior, IGL-1) შედარებითი შედეგები. ავტორების დასკვნით, არსებული მონაცემებით არ იკვეთება მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რომ მხოლოდ აორტული პერფუზია აუარესებს ტრანსპლანტაციის ძირითად საბოლოო შედეგებს; შესაბამისად, მისი არჩევა შესაძლებელია ტექნიკური სიმარტივის გათვალისწინებით. ამავე ანალიზში არ გამოვლინდა მკაფიო ლიდერი არც საკონსერვაციო ხსნარებს შორის (Hameed et al., 2017).

ბოლო პერიოდში სულ მეტი ავტორი იყენებს ჟანგბადს სხვადასხვა საპრეზერვაციო ხსნარებში მინარევების სახით, როგორც ორგანოს ცივ ხსნარში პრეზერვაციის დროს, ისე სხვადასხვა სახის პერფუზატ-კოკტილებში (Ambiru et al., 2004; Kaizu et al., 2008; McAnulty et al., 2002). ამ საკითხში მთავარია ხსნარში ჩართული იყოს ჟანგბადის მაფიქსირებელი და გადამტანი კომპონენტი. მაგალითად ისეთი, როგორიცაა პერფტორნახშირბადი (Gok et al., 2005; Matsumoto & Kuroda, 2002).

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; Lüer et al., 2010).

ამჟამად ჯერ კიდევ ექსპერიმენტული კვლევის და პირველი კლინიკური აპრობაციის პირობებშია ოპტიმალური საპერფუზიო პარამეტრების ძიების საკითხი. Van der Plaats და თანაავტორები ანალოგიურად თვლიან, რომ ღვიძლის მანქანური პერფუზია უფრო ფიზიოლოგიურია მითუმეტეს თუ ტარდება ორი განსხვავებული არტერიული და პორტული ნაკადებითა და მახსიათებლებით. აქვე აღნიშნავენ, რომ პერფუზიის დროს სასურველია ნაკადების წნევა უნდა იმართებოდეს იმ ფარგლებში, რომ არ ზიანდებოდეს ტრავმირებული ენდოთელიური უჯრედები. გარდა ამისა გარკვეული მოცულობით მისაწოდებელია ჟანგბადი (van der Plaats et al., 2004)

საბოლოოდ, ღვიძლის მანქანური პერფუზიის პროცესში ამ პარამეტრების დამატებით, სტანდარტულ მოთხოვნებთან ერთად, შესაძლებელია კლინიკისთვის დამაკმაყოფილე დადებითი პრეზერვაციის შედეგების მიღწევა.

2.3. „მარგინალური დონორებისგან“ მოძიებული მუცლის ღრუს ორგანოების “EX SITU” პრეზერვაცია

უკანასკნელ ათწლეულებში გადასანერგ ორგანოებზე მზარდმა მოთხოვნილებამ განაპირობა ღვიძლისა და თირკმლის ე.წ. „მაღალი რისკის“ ტრანსპლანტატების გამოყენების გახშირება. ამ კატეგორიაში ხშირად მოიაზრება გულით სიკვდილის შემდეგ დონაციის პირობებში მიღებული ორგანოები, მათ აგრეთვე ეწოდებათ გაფართოებული კრიტერიუმების დონორების ტრანსპლანტატები. აღნიშნული ორგანოები, როგორც წესი, მეტად მოწყვლადია პრეზერვაციის დაზიანების მიმართ, განსაკუთრებით სტატიკური ცივი პრეზერვაციის პირობებში, რის შედეგადაც იზრდება არასასურველი ადრეული ფუნქციური გამოსავლის რისკი (Jochmans et al., 2016).

რეტროსპექტიულ კვლევაში Watson და თანაავტორები 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 ჰოლანგიოპათიაში მდგომარეობს. დისბალანსმა არსებულ ტრანსპლანტატებსა და მათზე მოთხოვნილებაზე, მკვლევართა ყურადღება გადაიტანა იმ ორგანოების გადარჩენის ახლი სტრატეგიების ძიებაზე, რომლებიც მანამდე ტრანსპლანტაციისთვის უვარგისად ითვლებოდა (Watson et al., 2019).

ამ კონტექსტში, ორგანოთა ტრანსპლანტაციაში მანქანური პერფუზია ფართოდ განიხილება როგორც ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგრესი უკანასკნელი ორი ათწლეულის განმავლობაში. მეცნიერები თვლიან, რომ ორგანოთა დინამიური შენახვის სტრატეგიებს, გარდა ორგანოთა უკმარისობის პოტენციური შემცირებისა, შეუძლიათ უზრუნველყონ ტრანსპლანტატების ხარისხის ამაღლება გადანერგვამდე. ან საჭიროების შემთხვევაში, შეუძლიათ შეცვალონ მათი გარკვეული ფუნქციები. მაგალითად შეასუსტონ იმუნური პასუხები (Dutkowski et al., 2019).

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, ანაეროზული 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 საპერფუზიო კონტურს ჯერ კიდევ ექსპლანტაციამდე, პროლონგირებული პერფუზიით. ამის საწინააღმდეგოდ ჰიპოთერმული პერფუზიის მეთოდები

„არბილებენ“ ჟანგით სტრესს შესაძლო ელექტრონების მიტოქონდრული გადატანის დაქვეითებასთან დაკავშირებით. ამავე დროს დაგროვილი ელექტრონების მომწოდებლების, მაგალითად როგორიცაა სუქცინატი, იწვევს ატფ-ის რესინთეზს. ამგვარად ჟანგბადით გაჯერებული პერფუზატით იშემიური პერფუზია გულით მკვდარი დონორებიდან მიღებულ ტრანსპლანტატებში, ნორმოთერმულ პერფუზიასთან შედარებით, უზრუნველყოფს უჯრედების ენერგეტიკული დონეების უფრო ინტენსიურ ჩატვირთვას. ამრიგად Dutkowski და თანაავტორები მანქანური პერფუზიის უახლოესი წლების პერსპექტივებს სახავენ და თვლიან, რომ პერფუზიის შემდგომი კვლევები უნდა ითვალისწინებდეს დაზიანებული ორგანოების აღდგენისა და დაცვის მექანიზმების ძიებას (Dutkowski et al., 2019).

დღეისათვის სულ უფრო ფართოდ არის აღიარებული, რომ ორგანოთა პრეზერვაციის დინამიური მეთოდები (მათ შორის, *ex situ* მანქანური პერფუზია) ქმნის პლატფორმას არა მხოლოდ ორგანოს შენარჩუნებისთვის, არამედ მისი სიცოცხლისუნარიანობის ობიექტური შეფასებისა და გარკვეულ შემთხვევებში — აქტიური აღდგენა/რეკონდიციონირებისთვის („რეანიმაციისთვის“) გადანერგვამდე (Brüggenwirth et al., 2022; Dutkowski et al., 2019)

ორგანოთა დონორებში *ex situ* მანქანური პერფუზია დღეს ფართოდ განიხილება როგორც მაღალი პოტენციის მქონე, აქტიურად განვითარებადი და პერსპექტიული მიმართულება. Spetzler და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ მარგინალური ტრანსპლანტატები ცუდად იტანენ სტატიკურ ცივ ხსნარში პრეზერვაციას და პოსტტრანსპლანტაციურ პერიოდში არადამაკმაყოფილებელ ფუნქციას ავლენენ. ამიტომ, საჭიროა ახალი საპრეზერვაციო ტაქტიკის და მეთოდების ძიება, რათა გულით მკვდარ არაკონტროლირებად დონორებისგან უკვე მოძიებულ ორგანოთა შორის მარგინალური ტრანსპლანტატები მაქსიმალურად იქნენ გამოყენებული (Spetzler et al., 2015). ძიების ამ გზაზე ყურადღებას იმსახურებს „*ex situ*“ ნორმოთერმული პერფუზია, რომელიც გაცილებით უკეთეს შედეგებს ავლენს ცხოველებზე ექსპერიმენტებში და ალბათ, მალე კლინიკაშიც სტანდარტულ მეთოდათაც მოგვევლინება. გულით მკვდარ დონორებთან მიმართებაში საყურადღებოა აგრეთვე გულის გაჩერების შემდგომი რეცირკულაცია „*in situ*“ პირველადი პრეზერვაციის სახით. ამიტომ, მკვლევართა აზრით ნორმოთერმული

პერფუზია, მიუხედავად ტექნიკური სირთულისა და ეკონომიური სიძვირისა, მაინც ინოვაციური და დამაიმედებელი მიდგომაა, რომესაც შეუძლია დადებითად იმოქმედოს ტრანსპლანტაციის პრაქტიკასა და მკურნალობის შედეგებზე. Vogel T. და თანაავტორებმა ამავე ჯგუფის მიერ ექსპერიმენტებში ღორებზე წინა კვლევებში 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 - 100%-იანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა (Vogel, Brockmann, Pigott, et al., 2017).

Liu Q. და მისი ჯგუფი რომელიც წლების მანძილზე აქვეყნებს მონაცემებს ღვიძლის პერფუზიული პრეზერვაციის შესახებ ამჯერად დაწვრილებით აღწერს ღვიძლის 86 საათიან ნორმოთერმულ, მართვადი ნაკადით პერფუზიას ნატიური სისხლით. ავტორები ყურადღებას ამახვილებენ ბიო-ტექნიკურ პარამეტრებსა და ფარმაკო-ტრანსფუზიურ ტაქტიკაზე, რომლებსაც იცავდენ პერფუზიის პროცესში. ისევე როგორც წინა ნაშრომებში ავტორები დადებით შეფასებას აძლევენ პრეზერვაციის იმ მეთოდს, რომელიც ორგანოს შენახვას მაქსიმალურად ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ პირობებში ხელოვნურად ახერხებს (Liu et al., 2018).

ტრანსპლანტოლოგიების რამოდენიმე ჯგუფი შეეცადა ტრანსპლანტატის მრავალდღიანი სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებას ნორმოთერმიული მანქანური პერფუზიის პირობებში. ყველა მათგანი ცდილობს ორგანოს ექსტრაკორპორულად, ხელოვნურად შეუქმნას ნატიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული პირობები და იმ ხელოვნურ გარემოში, სადაც ეს პროცესი წარიმართება მოახერხოს ორგანოს მაქსიმალური ფიზიოლოგიური პარამეტრების მონიტორინგი და მართვა. მაგალითად Liu და თანაავტორები 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 ტემპერატურული რეჟიმების გამოყენებით (Liu et al., 2018).

კვლევები მიუთითებს, რომ *ex situ* ნორმოთერმულ მანქანურ პერფუზიას შეუძლია ტრანსპლანტატის ფუნქციური სტატუსის გაუმჯობესება — მათ შორის ჰეპატობილიარული ფუნქციის (მაგ., ნაღვლის წარმოება/შემადგენლობა) და ჰემოდინამიკური/მიკროცირკულატორული პარამეტრების აღდგენის გზით, რაც საბოლოოდ ორგანოს ხარისხის ოპტიმიზაციას უწყობს ხელს (Brüggenwirth et al., 2022; Liu et al., 2014b).

უფრო მნიშვნელოვანია, რომ ნორმოთერმულ მანქანურ პერფუზიას გააჩნია პრეზერვაციის დროის გახანგრძლივების პოტენციალი, რასაც ადასტურებს როგორც ფუნდამენტური კონცეფციური ნაშრომები, ასევე ხანგრძლივი პერფუზიის კლინიკურად რელევანტური მაგალითები (მრავალსაათიანი და კონკრეტულ სერიებში — მნიშვნელოვნად გახანგრძლივებული რეჟიმები) (Brockmann et al., 2009; Liu et al., 2018).

ამას თავის მხრივ, ორგანოს ცივი შენახვის შემდეგაც ამ პროცედურის ლოჯისტიკური შეზღუდვების მინიმიზაცია, დაზიანებული ორგანოების ხარისხის გაუმჯობესება, კონდიციის ამაღლება შეუძლია. ეს კი გადანერგვის შედეგების გასაუმჯობესებლად, ტრანსპლანტატით მანიპულირების საშუალებას იძლევა (Bral et al., 2019).

ლიტერატურაში აღწერილია, რომ ადამიანის ღვიძლების ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიის 24 საათამდე ჩატარება ტექნიკურად შესაძლებელია და შეიძლება თან ახლდეს მეტაბოლური და სინთეზური ფუნქციის ნიშნების შენარჩუნება (Vogel, Brockmann, Quaglia, et al., 2017). ექსპერიმენტულად, ღორის ღვიძლის შემთხვევაში აღწერილია 72 საათიანი ნორმოთერმული ექსტრაკორპორული პერფუზიის მოდელიც (Butler et al., 2002).

მეცნიერები განიხილავენ შემთხვევას გადასანერგად უარყოფილი ადამიანის ღვიძლის მანქანური ნორმოთერმული პერფუზიით 86 საათიანი მეტაბოლური აქტივობის შენარჩუნებით. გულგაჩერებული პაციენტის ღვიძლი, რომელიც ხასიათდებოდა: თბური იშემია შეადგენდა 13 წუთს; 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

საპერფუზიო სქემის გამოყენებით ორგანო პრეზერვირებული იყო 86 საათის განმავლობაში ნორმოთერმული ჰეპარინიზებული სისხლით, რომელიც შედგენილ იყო ჰემოთავსებადი პლაზმისა და ერითროციტული მასისგან. პერფუზიის დროს ინარჩუნებდნენ ღვიძლის ჰემოდინამიკის ფიზიოლოგიურ (ოდნავ დაქვეითებულ) პარამეტრებს. მიმდინარეობდა პერფუზატის კორექცია და ნაღვლის კონტროლი. ავტორები ასკვნიან, რომ სხვა დღემდე არსებული მეთოდებით მიღებული ამგვარი შედეგის უზრუნველყოფა შეუძლებელი იქნებოდა (Liu et al., 2018).

მრავალი წლების მანძილზე მკვლევართ ჯგუფი Clavien P.-ს ხელმძღვანელობით აწარმოებენ ინტენსიურ კვლევებს ამ მიმართებით. დღეისათვის ამ ჯგუფით ექსპერიმენტში ნორმოთერმული მანქანური პერფუზიით მიღწეულია ღვიძლის 7 დღიანი პრეზერვაცია. 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 situ“ პრეზერვაცია ერთი ან მეტი კვირის განმავლობაში შესაძლებელს გახდის აღვადგინოთ უხარისხო ტრანსპლანტატი, რომელიც წინააღმდეგ შემთხვევაში უარყოფილი იქნებოდა სატრანსპლანტაციოდ. ნორმოთერმული პერფუზიის დღეისთვის არსებულ მიდგომებს ძალუბთ ღვიძლის 24 საათამდე შენახვა. ავტორები აანონსებენ თავისი კონსტრუქციის საპერფუზიო მანქანას, რომელიც აერთიანებს ორგანოს რამოდენიმე 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. 7 დღიანი 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 რამოდენიმე ძირითადი პარამეტრის ავტომატური მონიტორინგის და მართვის პრინციპი და ციფრული ტექნოლოგიებით სისტემის მართვის შესაძლებლობა (Eshmuminov et al., 2020).

2.4. ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციისას მიღებული შედეგების შეფასების კლინიკური (ბიოქიმიური და მორფოლოგიური) კრიტერიუმები

ბოლო წლების სამეცნიერო ლიტერატურაში მცნება „ხანგრძლივი პერფუზია“, ორგანოთა მანქანური პრეზერვაციის დასახასიათებლად, იცვალბოდა და სხვადასხვა პერიოდში სწრაფი ტექნოლოგიური და ბიო-სამედიცინო მიღწევების კვალდაკვალ განსხვავებულ ხანგრძლივობას გულისხმობდა. დღეისთვის მცნებაში „ხანგრძლივი პრეზერვაცია“ იგულისხმება პრეზერვაცია, რომელიც აღემატება 12 საათს. გარდა ამისა აღინიშნება, რომ ხანგრძლივი ხელოვნური პერფუზიის დროს (მაგალითად 24, 48, 72 სთ და მეტი) იქმნება შესაძლებლობა ორგანოს ამ პერიოდით გარკვეული ჰიპერპერფუზიის პირობებში მისი ფიზიოლოგიური და მორფოლოგიური კონდიციის ამაღლებისა. ეს კი აუცილებელი პროცედურაა უკვე მოძიებული, მაგრამ კლინიკებისგან სტანდარტული კრიტერიუმების დაუკმაყოფილებლობის გამო უარყოფილი ორგანოების გადასარჩენად (Clavien et al., 1992; Eden et al., 2023; Eshmuminov et al., 2020). დაბალი კონდიციის ორგანოები მიიღება, როგორც ტვინით მკვდარი დონორებისგან (რომლებსაც გააჩნიათ თანმხლები დაავადებები და რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ ღვიძლზე), ისე გულით მკვდარი დონორებისგან (რომელთა ორგანოები იშემიის დაუდგენელი ხანგრძლივობით ხასიათდება). ასეთ ორგანოებს გაფართოებული კრიტერიუმების მქონე დონორებისგან მოპოვებულს უწოდებენ.

Brüggenwirth IMA და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ ღვიძლის ტრანსპლანტაცია ხორციელდება დღეღამის განმავლობაში (24/7), რათა მინიმუმამდე შემცირდეს ორგანოს იშემიის დრო. ამ დროს პრეზერვაციის გახანგრძლივების პერსპექტივას

ლოჯისტიკის ოპტიმიზირების პოტენციალი აქვს და შეუძლია ღვიძლის ტრანსპლანტაცია ნახევრადშერჩევის პროცედურად გადააქციოს და ამით შეამციროს ღამით და სასწრაფოდ ჩატარებული ოპერაციები. ანუ გეგმიურ რეჟიმში გადაიყვანოს სრულიად ტრანსპლანტოლოგიური გუნდის მუშაობა, აქედან გამომდინარე ყველა დადებითი ეფექტებით. გარდა ამისა ავტორები თვლიან, რომ დონორული ღვიძლის ეგრეთწოდებული 2 საათიანი ორმაგი ჰიპო- და ნომოთერმული მანქანური პერფუზია „არბილებს“ იშემიურ-რეპერფუზიულ დაზიანებებს და აუმჯობესებს ტრანსპლანტაციების შედეგებს. პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ამ მეთოდს ძალუმს დონორული ღვიძლის შენახვის დრო 24 საათამდე გაზარდოს. მათ მოყავთ საკუთარი კლინიკური გამოცდილება 2020 წლის 1 ნოემბრიდან 2022 წლის 16 ივლისამდე, რა პერიოდშიც გაატარეს 24 პაციენტი, ხოლო ღვიძლის ტრანსპლანტაციის წინა პრეზერვაციის პერიოდმა საშუალოდ შეადგინა 14,5 საათი. კლინიკური დაკვირვების ხარჯზე ავტორები ასკვნიან, რომ „ex situ“ მანქანური პერფუზია გვთავაზობს დამატებით საშუალებებს რანსპლანტაციის წინ ღვიძლის სიცოცხლისუნარიანობის შესაფასებლად. ავტორთა აზრით პრეზერვაციის პროცესში ღვიძლი შეიძლება შეფასდეს გარეგნულად, კონსისტენციის მიხედვით, ჰემოდინამიკის შეფასებით, მეტაბოლური და ექსკრეტორული ფუნქციის შეფასებით. გარდა ამისა შესაძლებელია ისეთი გართულებების წინასწარმეტყველება, როგორიცაა პირველადი ჰიპოფუნქცია ან ტრანსპლანტაციის შემდგომი ქოლანგიოპათია. თუმცა, მკვლევრები მაინც თვლიან, რომ დღეისთვის არ არსებობს ღვიძლის მანქანური პერფუზიის კლინიკური, საყოველთაოდ მიღებული და აღიარებული კრიტერიუმების სარწმუნო ჩამონათვალი (Brüggenwirth et al., 2022a).

Eshmuminov D. და თანაავტორებმა გამოაქვეყნეს საფუძვლიანი ნაშრომი, რომელშიც აღწერეს საკუთარი შემუშავებული ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციის მანქანა - “LIVER4LIFE”, რომლის გამოყენებითაც ექსპერიმენტში ღორის მოდელზე მიღწეული აქვთ ამ ცხოველის ღვიძლის ერთ კვირიანი ოპტიმალური სიცოცხლის ხანგრძლივობა. 4 პრეზერვაცია დასრულდა ღვიძლის წარმატებული ტრანსპლანტაციით. კონტროლისთვის გამოიყენეს 2-3 საათიანი ცივ ხსნარში პრეზერვირებული ღვიძლების გადანერგვა. ნიშანდობლივია, რომ საპერფუზიო სქემაში მათ გამოიყენეს მხოლოდ ერთი ვენური რეზერვუარი. გარდა ამისა,

გამოიყენეს არაპულსური კონსტრუქციის ტუმბოს მიერ წარმოქმნილი პულსური ნაკადი (რომლის ნაკლოვანებები ქვემოთ იქნება განხილული) და ერთი ტუმბოთი განხორციელებული ორი განსხვავებული ნაკადი ღვიძლის არტერიისთვის და კარის ვენისთვის. თუმცა, არაა განმარტებული და ახსნილი ერთ უწყვეტ წრედში როგორ ღებულობდნენ განსხვავებული ხასიათის (პულსურ და არაპულსურ) ნაკადებს. გარდა ამისა, სხვა მკვლევართა მსგავსად, პერფუზიის სქემაში ტუმბოდან რეტროგრადულად, ვენური რეზერვუარისკენ ჩართული ჰქონდათ პერფუზატის ჰემოდიალიზის კონტური, რაც ჩვენი აზრით ართულებს და აძვირებს პროცედურას მთლიანად. ავტორები თვლიან, რომ უმნიშვნელოვანესია ტრანსპლანტატის დინამიური შეფასება პრეზერვაციის მსვლელობაში და ამისთვის იყენებდნენ საპერფუზიო მანქანის და პრეზერვირებადი ორგანოს ურთიერთპასუხებს, ურთიერთდამოკიდებულებებს. კონკრეტულად კი აპარატით მიწოდებულ საპერფუზიო პარამეტრებს (პერფუზატის ტემპერატურა, წნევა, ნაკადის მოცულობა, ნაკადის ხასიათი, დამოკიდებულება წნევა/ვაზოპრესორები და სხვ.) ადრიდნენ და აფასებდნენ ორგანოს მიერ ამ პარამეტრებზე რეაგირების დონეს (პერფუზატში ჰემოლიზის არსებობა, pH, PO₂, pCO₂, Ht, ALT, AST, კრეატინინი და სხვ.) ავტორები აღნიშნავენ, რომ ცხოველებზე ადრეული (წინა წლების) ექსპერიმენტების მსვლელობაში დადგენილ იქნა 5 წინააღმდეგობა, რომელთაგან თითოეულის დაძლევის გარეშე შეუძლებელია ნორმოთერმული სისხლით პერფუზიის შემთხვევაში წარმატებული, პროლონგირებული პრეზერვაციის განხორციელება. კერძოდ ესენია:

1. გლუკოზის მეტაბოლიზმის კონტროლი,
2. ჰემოლიზის დაძლევა,
3. ცხოველქმედების პროდუქტების ელიმინაცია,
4. პერფუზატის ოქსიგენაციის კონტროლი,
5. დიაფრაგმის დინამიკის მოდელირება.

ამ სირთულეების დასაძლევად მეცნიერებმა წლების მანძილზე ჩაატარეს სამეცნიერო ექსპერიმენტები, მათ შორის 70 ღორის ღვიძლის გამოყენებით. პერფუზიების ხარისხის შესაფასებლად ავტორები იყენებდნენ ღვიძლის დაზიანების შემდეგ მარკერებს:

- ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST);

- 8-ჰიდროქსიდეჰოქსიგუანოზინი (8-OHdG);
- ციტოქრომი C - მიტოქონდრიული მემბრანის დაზიანების დადგენილი მარკერი;
- ენდოთელიუმის ნეკროზი ან აქტივაციის მაჩვენებლები (ნიშნები) (Eshmuminov et al., 2020).

ტრანსპლანტაციის ექსპერიმენტებში ძირითად საბოლოო წერტილად მიიჩნევენ რეპერფუზიული დაზიანების ადრეულ მარკერებს, როგორებიცაა ტრანსამინაზების გამონთავისუფლება და ჰისტოლოგია.

ზემოთჩამოთვლილი მოსაზრებებიდან გამომდინარე ნათელია, რომ უახლოეს მომავალში ღვიძლის პროლონგირებული (მრავალდღიანი) პრეზერვაცია/კონდიცირება გახდება რუტინული და ქმედითი მეთოდი, როგორც კომპლექსური, მრავალკომპონენტიანი საშუალება ტრანსპლანტოლოგიაში. ამიტომ ხუთიდან თითოეული ზემოთ ნახსენები კომპონენტი კვლავაც ექსპერიმენტატორების და კლინიცისტების ყურადღების ქვეშ დარჩება და განვითარებას მოითხოვს (Eshmuminov et al., 2020).

2.5. მოპულსირე ნაკადის გამოყენება ხელოვნური სისხლმიმოქცევის დროს

ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატებით რეალიზებულ სისხლნაკადის ხასიათზე სპეციალისტებს შორის მუდმივად მიმდინარეობს მწვავე კამათი. კამათს არ ექვემდებარება ისეთი პარამეტრი, როგორიცაა 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 ამ 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 კომპლექსი“, 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 ვაზოდilatატორებითა და ვაზოკონსტრიქტორებით იმართება. რაც შეეხება სისხლნაკადის ხასიათს, სპეციალისტთა დიდი ნაწილი წლების მანძილზე, სავსებით საკმარისად მიიჩნევდა ხელოვნური სისხლმომოქცევის მარტივად მიღწევად არაპულსურ, უწყვეტ ნაკადს. მითუმეტეს, თუ მოცულობითი სიჩქარე მოთხოვნილის, ან წინასწარ გათვლილის ფარგლებში მერყეობს. ამ დებულების მომხრეები იშველიებდნენ მოსაზრებას, რომ ნატურული სისხლმომოქცევის პირობებში მიკროცირკულატორულ წრეში, სადაც სისხლმომოქცევის მთავარი ქმედება ხორციელდება, ნაკადის პულსური ხასიათი პერიფერიისკენ თანდათან ნიველირდება და კაპილარებში საერთოდ ქრება. ხელოვნური სისხლმომოქცევის როგორც სამკურნალო მეთოდის შემოღებიდან უპირატესობა სწორედ ასეთი ნაკადის წარმომქმნელმა გორგოლაჭოვანმა ტუმბომ დაიმკვიდრა სისხლის სხვა უამრავი კონსტრუქციის ტუმბოებს შორის, თავისი კონსტრუქციის და მართვის სიმარტივის გამო. შემდგომში კი ცენტრიფუგულმა ტუმბომაც დაიმკვიდრა კლინიკაში ადგილი. ეს ტუმბოები ცალკეული მოწყობილობის თუ საპერფუზიო სისტემის შემადგენლობაში მაშინვე 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 შემამჭიდროვებლების, საიმედო მექანიკური და ელექტრომაგნიტური საკისრების აუცილებლობას, რაც კონსტრუქციულად ართულებდა და საკმაოდ აძვირებდა ასეთ აპარატებს. მრავალწლიანი კვლევა დასჭირდა ამ ტუმბოების მთავარი ნაკლოვანების აღმოფხვრას - თრომბოზარმოქმნა და ჰემოლიზი (Ardehali et al., 2015). მუდმივი, არაპულსური სისხლნაკადის მომხრეები მიუთითებდნენ ასეთი ნაკადის ტექნიკურად ადვილად მიღწევადობაზე და ნაკადის წარმომქმნელი ტუმბოების აგებულების და გამოყენების ტექნიკურ სიმარტივეზე, შესაბამისად სიიაფზე, მიკროცირკულაციის და ქსოვილოვანი უზრუნველყოფის თვალსაზრისით კი საკმარისობაზე და ა.შ. თუმცა აქვე აღინიშნებოდა, რომ ნაკადის ხასიათი უნდა შეირჩეოდეს კონკრეტული ჩვენების

შესაბამისად. Potapov და თანაავტორები აღწერენ მუდმივი ნაკადის იმპლანტირებადი პარკუჭის დამხმარე მოწყობილობის პირველ კლინიკურ გამოცდილებას მძიმე გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში და მიუთითებენ, რომ მოწყობილობა უზრუნველყოფს ჰემოდინამიკურ მხარდაჭერას, ხოლო პაციენტის საკუთარი გულის ფუნქციის პირობებში შეიძლება შენარჩუნდეს „თითქმის ფიზიოლოგიური“ პულსირება, მიუხედავად თავად ტუმბოს მუდმივი ნაკადის რეჟიმისა. კლინიკურ დაკვირვებებს წლების მანძილზე თანსდევდა ექსპერიმენტული ცდები, განსაკუთრებით ახალი კონსტრუქციის ტუმბოების გამოცდის მიზნით (Potapov et al., 2000).

ექსპერიმენტული ცხოველის ორგანოების მორფოლოგიური კვლევა მუდმივი ნაკადის და მოპულსირე ნაკადის აპარატების მიერ განხორციელებული პარალელური ხელოვნური სისხლმიმოქცევის შემდეგ შეისწავლეს Herreros et al., ისინი 3 საათიანი პერფუზიის შემდეგ იკვლევდნენ გულგაჩერებული ცხოველების (ლანდრასის ჯიშის გოჭები) შინაგან ორგანოებს. ცენტრიფუგული ტუმბოთი და მუდმივი ნაკადით პერფუზირებული ცხოველების ღვიძლში აღმოჩნდა ცენტრილობულური ნეკროზი, სინუსოიდების თანმხლები დილატაციითა და შეგუბებით, მიოკარდიუმის მრავლობითი იშემიური კერებით და ფილტვებში გამოხატული ინტერსტიციული შეშუპებით. მოპულსირე ნაკადის შემდეგ, რომელსაც ახალი სისხლის საცდელი ტუმბო გენერირებდა აღმოჩენილ იქნა ღვიძლის დიფუზური, ცენტრილობულური, ინტერსტიციული შეშუპება, პარკუჭების კედელში შეგუბება და დაბალი ინტენსივობის კაპილარული დილატაცია, ფილტვებში კი სტრომის უმნიშვნელო შეშუპება. ორივე ხასიათის 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 (Herreros et al., 2004).

Ündar 2004 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 (Ündar, 2004).

Soucy და თანაავტორები 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 (Soucy et al., 2015).

Wright თავის ნაშრომში აღნიშნავს, რომ ერთ დროს გორგოლაჭოვანი ტუმბოების მოდიფიცირების შემდეგ მცდარად იქნა მიჩნეული, რომ მათ შეუძლიათ მოპულისირე ნაკადის წარმოქმნა და რომ ხელოვნური სისხლნაკადის სწორი შეფასებისთვის უნდა გამოიყენებოდეს ისეთი პარამეტრები, როგორიცაა ქმედება - ტუმბოს მხრიდან - ჰემოდინამიკური სიმძლავრის სახით და უკუქმედება - ორგანიზმის მხრიდან - იმპედანსი (Wright, 1994).

Gu აღნიშნავს, რომ მოპულისირე 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 (Gu, 2009).

ამრიგად, გასული საუკუნის მეორე ნახევრის განმავლობაში დაგროვდა აღნიშნული აპარატების ექსპერიმენტული და კლინიკური გამოყენების გამოცდილება, ყოველმხრივად შეფასდა მათ მიერ ასი 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, თუმცა ვერ მოხერხდა მათი სრული აღმოფხვრა. დღესაც არაპულსური ნაკადის წარმომქმნელი სისხლის ტუმბოების ნაკლოვან 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 საუტილიზაციო პროდუქტების დაგროვება, შედეგად ქსოვილოვანი აციდოზის განვითარება და სხვ (Kant et al., 2023; O’Neil et al., 2012).

ამრიგად არაფიზიოლოგიური, მუდმივი ხასიათის სისხლნაკადი ხანგრძლივიპერიოდის განმავლობაში უცილობლად იწვევს მჟავა-ტუტოვან დისბალანსს, ჰომეოსტაზის მკვეთრ დარღვევებს, „ქსოვილოვან შიმშილს“ (Abdelraouf et al., 2025).

ბოლო წლებში ძვირადღირებული ტექნოლოგიური გაუმჯობესებების შედეგად ეს გართულებები საგრძნობლადაა შემცირებული, მაგრამ ისინი 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.

Pirbodaghi და თანაავტორები აღნიშნავენ, 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 (Pirbodaghi et al., 2012).

გულგაჩერებულ პაციენტებში კარდიორეანიმაციის პროცესში გასათვალისწინებელია, რომ ხელოვნური პერფუზია მოპულსირე ნაკადით აღადგენს არა მარტო სისტემურ სისხლმიმოქცევას, არამედ ნაყოფიერად აღაგზნებს 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 მსოფლიო მასშტაბით რეანიმაციის შედეგების სტატისტიკური მაჩვენებლების მკვეთრი გაუმჯობესება გამოიწვია ზოგადად 5-10 %-დან 40-45 %-მდე (Downing et al., 2022; Richardson et al., 2021; Vazanić, 2022).

ბოლო წლებში გაჩნდა პუბლიკაციები, რომლებშიც კეთდება ანალიზი ნატიური ნორმოთერმული სისხლით ღვიძლის პრეზერვაციების შესახებ, სადაც ყურადღება მიექცა არაპულსური ნაკადით პერფუზიების დროს განვითარებულ ჰემოლიზს. მომატებულ ჰემოლიზს ავტორები ხსნიან არა მარტო სისხლის კონტაქტით აპარატში სისხლმიმოქცევის წრედის ხელოვნურ ზედაპირებთან, არამედ ღვიძლის არტერიაში რეალიზებული ხელოვნური არაპულსური წნევიტაც, ვარაუდობენ, რომ ეს გართულება გამოწვეული უნდა იყოს მუდმივი ნაკადის დროს ერითროციტების შეგუბების და დალექვის პროცესთან, რაც მოპულსირე ნაკადის დროს საგრძნობლად ნიველირდება (Eshmuminov et al., 2020).

მიუხედავად იმისა, რომ ნახევარ საუკუნეზე მეტია, რაც ექსპერიმენტატორები განუწყვეტლივ მუშაობენ სისხლის ახალი ტუმბოების შესაქმნელად და დღეს კლინიკაში სხვადასხვა პათოლოგიის სამკურნალოდ, მათ შორის ორგანოთა პრეზერვაციის მიზნით მრავალი სხვადასხვა კონსტრუქციის ტუმბო გამოიყენება, მაგრამ, დღეს კლინიკაში მაინც არ არსებობს უნაკლო, ექსტრაკორპორული უნივერსალური ტუმბო, რომელიც ფიზიოლოგიურ სისხლნაკადთან და მის პარამეტრებთან მაქსიმალურად მიახლოებულ ნაკადს უზრუნველყოფს.

სწორედ ამიტომ კვლევები ამ მიმართულებით კვლავაც გრძელდება.

მორფოლოგიის ინსტიტუტში მომუშავე მეცნიერთა ჯგუფის მიერ შექმნილია ერთ-ერთი ასეთი ტუმბო. იგი შემუშავდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის საგრანტო პროექტის ფარგლებში „ხელოვნური სისხლმიმოქცევის პორტატული აპარატის ექსპერიმენტული შემუშავება სავსე პირობებში გამოყენებისთვის“ (2013-2014). პროექტირებული ტუმბო აპრობირებულია სასტენდო ექსპერიმენტებში, მწვავე თუ ქრონიკულ ცდებში ექსპერიმენტულ ცხოველებზე (Khodeli et al., 2014).

აღნიშნული საპერფუზიო სისტემა უზრუნველყოფს დიდმოცულობიან, მოპულსირე ხასიათის, ხანგრძლივ სისხლმიმოქცევას, როგორც განსხვავებული

ტემპერატურის საპერფუზიო ხსნარებით, ისე ნატიური ოქსიგენირებული სისხლით. მისი პორტატული ნიმუში შეიძლება გამოიყენებოდეს როგორც სისტემური სისხლმიმოქცევისთვის, ისე ცალკეული “ex situ” იზოლირებული ორგანოების პერფუზიისთვის. აპარატის განმასხვავებელი პერფუზიული მაჩვენებლებია სისხლის უჯრედებისთვის სრული ატრავმულობა; ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული მართვადი ნაკადი მაქსიმალური წუთმოცულობით 8 ლ-მდე; როგორც პულსური (კარდიოსინქრონული) ისე არაპულსური ნაკადის წარმოების შესაძლებლობა. სწორედ ამ სისტემის გამოყენებით ჩატარდა ექსპერიმენტები ცხოველებზე მუცლის ღრუს ორგანოთა მანქანური „ex situ“ პროლონგირებული პრეზერვაციის მიზნით (Khodeli et al., 2014).

თავი III. მასალა და მეთოდები

3.1 მასალა

კვლევა ექსპერიმენტულია. ის ჩატარდა თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის სახელობის მორფოლოგიის ინსტიტუტში ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოვიყენეთ ორივე სქესის 20-22 კგ წონის 30 ღორი.

I საკვლევი ჯგუფის ცხოველებზე (2 ღორი) ჩატარდა 2 საცდელი ექსპერიმენტი, სადაც შემუშავდა საერთო სისხლძარღვოვან ფეხზე ორი ორგანოს (ღვიძლი და თირკმელი) ექსპლანტაციის ქირურგიული ტექნიკა აორტისა და კაუდალური ღრუ ვენის მონაკვეთებთან ერთად.

II და III საკვლევი ჯგუფის ცხოველებს ჩატარდათ მხოლოდ ერთი ორგანოს - ღვიძლის ექსპლანტაციას და მის პრეზერვაციას, თუმცა განსხვავებული სქემით, კერძოდ II ჯგუფის ცხოველებზე (6 ღორი) ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია სტანდარტული სქემითა და აპარატურით, ხოლო III ჯგუფის ცხოველებზე (6 ღორი) ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია საკუთარი კონსტრუქციის აპარატურით და შემუშავებული მეთოდით.

IV საკვლევ ჯგუფში (6 ცხოველი) გაერთიანდა ექსპერიმენტები, სადაც განხორციელდა ერთდროულად ორი ექსპლანტირებული ორგანოს (ღვიძლისა და თირკმლის) 12 საათიანი პერფუზია შემუშავებული სქემითა და პულსური ნაკადის მქონე აპარატით.

V საკვლევ ჯგუფში (10 ღორი) შემუშავებული სქემითა და პულსური წნევის მქონე აპარატით განხორციელდა 24 საათიანი პრეზერვაციის 10 მცდელობა.

3.2. სისხლის ტუმბოს მოდერნიზაცია

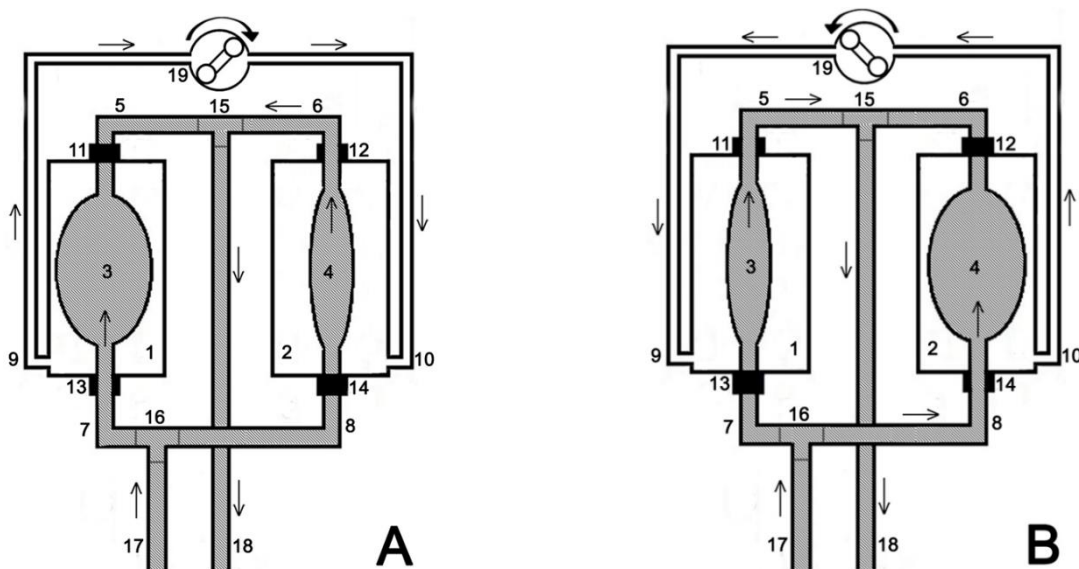
თსუ ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტში წინა საგრანტო პროექტებით შემუშავებული საკუთარი კონსტრუქციის სისხლის ტუმბოს მოდერნიზაციისთვის საპერფუზიო აპარატის კონსტრუქციაში პნევმომძრავზე მომუშავე სისხლის ტუმბო შევცვალეთ ორსაკნიან, ჰიდროამძრავზე მომუშავე ტუმბოზე, რომელიც აგრეთვე შექმნილია თსუ ალ. ნათიშვილის მორფოლოგიის

ინსტიტუტში. ტუმბო დაპატენტებულია საქპატენტში როგორც “მოპულსირე სისხლნაკადის შემქმნელი მოწყობილობა“ (საქპატენტი - U 2023 2149 Y. 2023 წ.), მრავალ ექსპერიმენტშია აპრობირებული ჩემი, როგორც მკვლევარის აქტიური მონაწილეობით მორფოლოგიის ინსტიტუტში. იგი დამზადებულია საცდელი ნიმუშის სახით და სხვადასხვა ექსპერიმენტის პერფუზიულ სქემაში განსხვავებული დანიშნულებით აპრობაციას აგრძელებს. ორსაკნიანი ტუმბოს უპირატესობას, კლინიკაში ამჟამად გამოყენებად ტუმბოებთან შედარებით, წარმოადგენს ის, რომ მას კონსტრუქციულად არ გააჩნია სისხლთან კონტაქტში მყოფი, სისხლნაკადისთვის ენერგიის მიმნიჭებელი დეტალები. ამიტომ, სისხლნაკადში მბრუნავი მექანიკური ნაწილების არარსებობის გამო სისხლის უჯრედების ტრავმირება, ჰემოლიზი და თრომბოზი გამოირიცხება, ინტენსიური ნაკადების წარმოქმნისა და ხანგრძლივი პერფუზიების დროსაც კი. ტუმბოს შეუძლია სითხის გადატუმბვა როგორც მუდმივი, თანაბარი წნევის მქონე ნაკდით ისე ნებიმიერი სიხშირის პულსური (სისტოლო/დიასტოლური) ნაკდით. გარდა ამისა ტუმბოს მართვის სისტემაში გათვალისწინებულია სინქრონიზაცია ნატიური გულის კარდიოგრამის R კბილის მიხედვით, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ტუმბოს გამოყენებისას გულ-ფილტვის ექსტრაკორპორული შემოვლების დროს. შემუშავებულ ტუმბოში შესაძლებელია გორგოლაჭოვანი ტუმბოს მნიშვნელოვანი უპირატესობის, კერძოდ წარმოქმნილი ნაკადის მოცულობითი სიჩქარის პერმანენტური მონიტორინგი. აგრეთვე მნიშვნელოვან უპირატესობას სხვა კონსტრუქციის ტუმბოებთან შედარებით წარმოადგენს ის გარემოება, რომ შესაძლებელია ტუმბოს მკვრივკედლიან საკანში სხვადასხვა მოცულობის სისხლის ტომრის და მაკავშირებელი მილსადენების დიამეტრების ცვლილებით, ტუმბოს პირველადი შევსების მოცულობა შევცვალოთ. ეს კი ტუმბოს გამოყენების საშუალებას იძლევა სხვადასხვა მოცირკულირე სისხლის მოცულობის და პულსის სიხშირის მქონე ცხოველებზე. ერთობლივად ეს ჩამოთვლილი ტექნოლოგიური შესაძლებლობები კონკურენტ ტუმბოებს არ გააჩნია. წარმოდგენილი ტუმბო შეიძლება გამოყენებულ იქნეს კარდიოქირურგიულ სამსახურში გულ-ფილტვის ხელოვნური შემოვლის აპარატებში; გულ-ფილტვის გადაუდებელი რეანიმაციისას, ეკმო სისტემებში; სამხედრო-საველე პირობებში და კატასტროფების მედიცინაში, როგორც სამედიცინო სამსახურის ხელოვნური

სისხლმიმოქცევის პორტატული აღჭურვილობა და ასევე, ორგანოთა ტრანსპლანტაციისა და მათი პრეზერვაციის დროს საპერფუზიო მანქანებში.

3.2.1. სისხლის საკუთარი კონსტრუქციის ტუმბო

ტუმბოს კონსტრუქციის პრინციპი იმაში მდგომარეობს, რომ მოწყობილობის ორ მკვრივკედლიან საკანში (მოცულობით 500 მლ) განთავსებულია 350 მლ. მოცულობის ელიფსური ფორმის, რბილკედლიანი, ჰემოინერტული პოლიურეთანის, ჰერმეტიკული, ტომრები სისხლისათვის. ტომრის საწინააღმდეგო პოლუსებზე განთავსებულია შემშვები და გამომშვები სისხლგამტარი ელასტიური (სილიკონის) მილსადენები. ისინი აღჭურვილია ელექტრონულად მართვადი გარეგანი ჩამკეტებით. ტომრების სისხლით შევსებასა და დაცლას უზრუნველყოფს საკნების კედლებსა და ტომრებს შორის სივრცეში არსებული ნეიტრალური სითხის (ფიზიოლოგიური ხსნარი) პერიოდულად, ერთი რეზერვუარიდან მეორეში გადადენა სტანდარტული, გორგოლაჭოვანი ტუმბოს რევერსულ რეჟიმში მუშაობის საშუალებით. სისხლის ტუმბო სქემატურად წარმოდგენილია სურათით 1.



სურათი 1. მოწყობილობის მუშაობის პირველი A ფაზა და იგივე მოწყობილობის უწყვეტი მუშაობის მეორე B ფაზა.

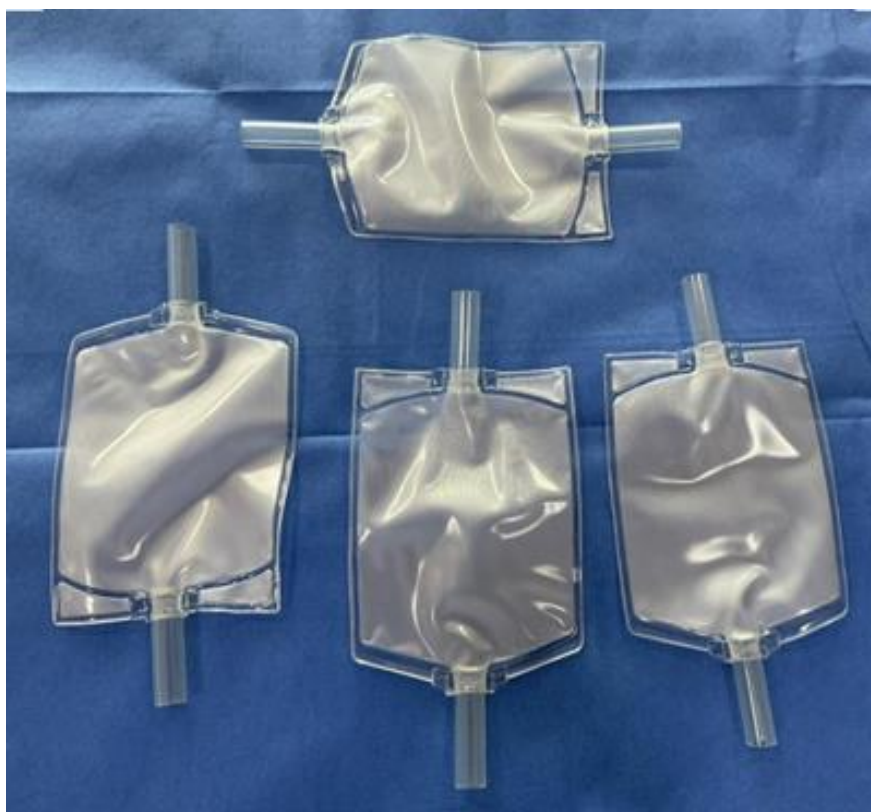
სისხლის ტუმბოს მთლიანი კონსტრუქცია შედგება ორი მკვრივი, გამჭვირვალე კედლიანი საკნისგან - სურათი1.1 და სურათი1.2; თითოეულ საკანში განთავსებულია

350 მლ. მოცულობის პოლიურეთანის რბილი, ჰერმეტიკული სისხლის ტომრები - სურათი 1.3 და სურათი 1.4. სისხლის ტომრებთან დაკავშირებულია სისხლგამტარი შემშვები - სურათი 1.7, სურათი 1.8 და გამომშვები - სურათი 1.5, სურათი 1.6 მილსადენები, რომლებზეც განთავსებულია გარეგანი ელექტრონული ჩამკეტები სურათი 1.11, სურათი 1.12, სურათი 1.13 და სურათი 1.14. მკვრივ საკნებთან დაკავშირებულია სითხის გამტარი მილსადენები სურათი 1.9 და სურათი 1.10, რომლებშიც სითხის მოძრაობას ახორციელებს გორგოლაჭოვანი ტუმბო სურათი 1.19.

ამასთან, აღნიშნული ტუმბო მუშაობს რევერსულ რეჟიმში და სითხეს მონაცვლეობით გადატუმბავს ერთი რეზერვუარიდან მეორეში. სისხლის თითოეულ ტომარას გააჩნია როგორც სისხლის მიღების, ისე მისი გადატუმბვის ფუნქცია. ტუმბოში საერთო შემშვები სისხლგამტარი მილსადენი (სურათი 1.17) სამკაპით (სურათი 1.16) იყოფა სისხლის ტომრებში შემშვებ მილსადენებად (სურათი 1.7 და სურათი 1.8.) სისხლის ტომრებიდან გამომავალი გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენები (სურათი 1.5 და სურათი 1.6) ერთიანდება სამკაპით (სურათი 1.15) და საერთო გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენით (სურათი 1.18) და წარმოადგენს ტუმბოს საერთო გამომშვებ მილსადენს. ოთხივე გარეგანი ელექტრონული ჩამკეტი, ისევე როგორც წყლის გორგოლაჭოვანი ტუმბო იმართება მართვის პულტიდან სპეციალურად შექმნილი კომპიუტერული პროგრამის საშუალებით. ტუმბოს მუშაობის პრინციპი დაფუძნებულია სისხლის ტომრების ფუნქციურ მონაცვლეობაზე. კერძოდ, თუ ერთ-ერთი მათგანიდან, მაგალითად ტომრიდან (სურათი 1.4), გამომშვები მილსადენით (სურათი 1.6) სისხლი იტუმბება ორგანიზმში, მეორე ტომარა (სურათი 1.3) შემშვები მილსადენის (სურათი 1.7) საშუალებით ივსება ორგანიზმიდან გამომავალი სისხლით. შესაბამისად, როდესაც ერთი ტომარა (სურათი 1.4) დაიცლება, მეორე ტომარა (სურათი 1.3) გაივსება და ავტომატურ რეჟიმში, მილსადენების გარეგანი ჩამკეტების (სურათი 1.11, სურათი 1.12, სურათი 1.13 და სურათი 1.14) საშუალებით მოხდება ტომრების ფუნქციის შეცვლა საპირისპიროზე. ანუ, გადამტუმბავი ტომარა ივსება სისხლით, ხოლო გავსებული ტომარა პირიქით, გადატუმბავს მასში დაგროვილ სისხლის ულუფას.



სურათი 2. ტუმბოს მკვრივი საკნები



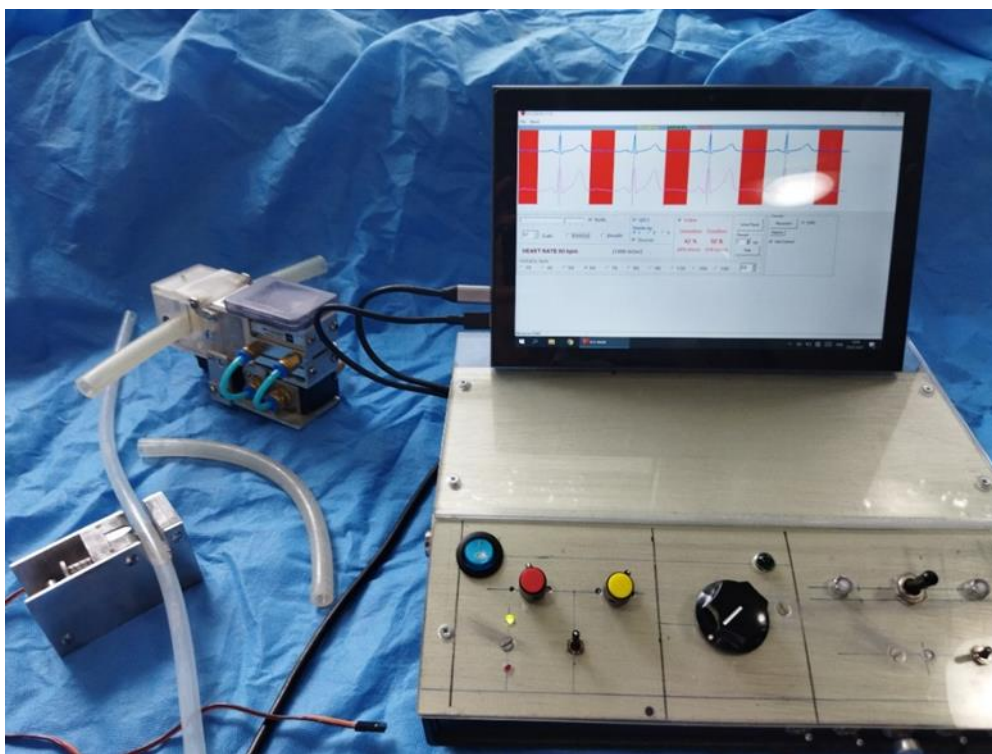
სურათი 3. ტუმბოს რბილი, ჰემოინერტული, პოლიურეთანისგან დამზადებული სისხლის პარკები.

სისხლის ტუმბო მუშაობს შემდეგნაირად: თავიდანვე სითხის გამტარი მილსადენების 9 და 10, გორგოლაჭოვანი ტუმბოს 19 და 1 და 2 საკნების კედლებსა და სისხლის ტომრებს 3 და 4 შორის არსებული ერთიანი სივრცე წარმოადგენს ჰერმეტიკულად დახშულ კონტურს და იგი მთლიანად შევსებულია წყლით. პირველ ფაზაში (სურათი 1A), როდესაც პირველი ტომარა (სურათი 1A.4) ტუმბავს ორგანიზმისკენ სისხლს, ხოლო მეორე ტომარა (სურათი 1A. 3) ივსება სისხლით, პირველი ტომრის (სურათი 1A. 4) გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1A. 6) გარეგანი ჩამკეტი (სურათი 1A.12) ღიაა, ხოლო შემშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1A.8) გარეგანი ჩამკეტი (სურათი 1A. 14) დაკეტილი. ამასთანავე, მეორე ტომრის (სურათი 1A. 3) შემშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1A. 7) გარეგანი ჩამკეტი (სურათი 1A. 13) ღიაა, ხოლო გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1A. 5) გარეგანი ჩამკეტი (სურათი 1A. 11) დაკეტილი. ამ დროს გორგოლაჭოვანი ტუმბო (სურათი 1A. 19) ბრუნავს ერთი მიმართულებით ((სურათი 1A-ზე ნაჩვენებია ისრით), ხდება წყლის აწოვა წყალგამტარი მილსადენით (სურათი 1A. 9) პირველი საკნიდან (სურათი 1A.1) პირველი რეზერვუარის (სურათი 1A. 3) საშუალებით მილსადენის ((სურათი 1A.7) რეგულირებადი წნევით, რაც მიიღწევა ტუმბოს ბრუნვის სიჩქარით, (წყალგამტარი მილსადენით (სურათი 1A. 10) მეორე საკანში (სურათი 1A. 2 გადატუმბვა). შედეგად, მეორე საკანში (სურათი 1A. 2) იქმნება წნევა, რომელიც გადაეცემა სისხლის ტომარას (სურათი 1A. 4), ხდება მისი შეჭმუხვნა, მისგან სისხლს იგივე წნევით გამოდევნა სისხლგამტარ მილსადენში (სურათი 1A. 6) და სამკაპასა (სურათი 1A. 15) და საერთო სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1A. 18) გავლით ორგანიზმში გადატუმბვა. ხოლო პირველ საკანში (სურათი 1A. 1) პირიქით, წყლის მოკლების და უარყოფითი წნევის განვითარების გამო სისხლის მეორე ტომარა (სურათი 1A. 3) ფართოვდება, ხდება სისხლს აწოვა და შევსება სისხლგამტარი მილსადენით (სურათი 1A. 7), რომელიც სამკაპით (სურათი 1A. 16) დაკავშირებულია საერთო შემშვებ სისხლგამტარ მილსადენთან (სურათი 1A. 17) და რომელშიც სისხლი მოედინება ორგანიზმიდან. როდესაც პირველი ტომარა (სურათი 1A. 4) მთლიანად დაიცლება, მეორე ტომარა (სურათი 1A. 3) მთლიანად შეივსება, ვინაიდან, მათ ერთნაირი მოცულობა გააჩნიათ (350 მლ.) და სწორედ ამ მოცულობის წყალი გადაიდევნება 1 რეზერვუარიდან მე-2

რეზერვუარში. ეს მოცულობა შეესაბამება წყლის გორგოლაჭოვანი ტუმბოს (სურათი 1A. 19) ბრუნთა გარკვეულ რაოდენობას, რომელიც წინასწარ ზუსტად დგინდება წყალგამტარი მილსადენების დიამეტრის მიხედვით და ეს რიცხვი შეიყვანება მართვის კომპიუტერულ პროგრამაში. როგორც კი გორგოლაჭოვანი ტუმბო (სურათი 1A. 19) გააკეთებს ბრუნთა საჭირო რაოდენობას, იგი ავტომატურ რეჟიმში გადაირთვება საწინააღმდეგო მიმართულებით (რევერსი) და მასთან ერთად, ასევე ავტომატურ რეჟიმში, ხდება ელექტრონული გარეგანი ჩამკეტების (სურათი 1A.11, სურათი 1A.12, სურათი 1A.13 და სურათი 1A.14) გადართვა საწინააღმდეგო პოზიციაში. ამით სრულდება სისხლის ტუმბოს მუშაობის მეორე ფაზა (სურათი 1B). ამ ფაზაში წყალი გორგოლაჭოვანი ტუმბოს (სურათი 1B.19) საშუალებით აიწოვება რეზერვუარიდან (სურათი 1B.2) და გადაიტუმბება რეზერვუარში (სურათი 1B.1). ამავდროულად ხდება ტომრის (სურათი 1B.4) გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1B.6) გარეგანი ჩამკეტის (სურათი 1B.12) დაკეტვა და შემშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1B.8) გარეგანი ჩამკეტის (სურათი 1B.14) გახსნა. შესაბამისად, ხდება ტომრის (სურათი 1B.3) შემშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1B.7) გარეგანი ჩამკეტის (სურათი 1B.13) დაკეტვა და გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენის (სურათი 1B.5) გარეგანი ჩამკეტის (სურათი 1B.11) გახსნა). შედეგად სისხლის ტომრები იცვლის ფუნქციას: ხდება ერთი ტომრის (სურათი 1B.4) სისხლით შევსება და მეორე ტომრიდან (სურათი 1B.3) სისხლის განდევნა. ამასთან, შემშვები სისხლგამტარი მილსადენების (სურათი 1B.5 და სურათი 1B.6) მაკავშირებელი სამკაპი (სურათი 1B.16) და გამომშვები სისხლგამტარი მილსადენების მაკავშირებელი სამკაპი (სურათი 1B.15) უზრუნველყოფენ იმას, რომ სისხლის ტუმბოს ორგანიზმთან მაკავშირებელ საერთო შემავალ და გამომავალ სისხლგამტარ მილსადენებში (სურათი 1B.17 და სურათი 1B.18) სისხლნაკადის მიმართულება არ იცვლება. როდესაც წყლის გორგოლაჭოვანი ტუმბო (სურათი 1B.19) გააკეთებს ბრუნთა იგივე რაოდენობას, შესაბამისად, ერთი ტომარა (სურათი 1B.3) დაიცლება, მეორე ტომარა (სურათი 1B.4) შეივსება და გორგოლაჭოვანი ტუმბო ავტომატურ რეჟიმში კვლავ გადაირთვება საწინააღმდეგო მიმართულებით და ასე შემდეგ განუწყვეტლივ. აღწერილ მუშაობის რეჟიმში ტუმბოს გამოსასვლელ საერთ მილსადენში მიიღება არაპულსური ხასიათის თანაბარი, უწყვეტი ნაკადი.

3.2.2. ტუმბოს მუდმივი ნაკადის მოპულსირე ნაკადად გარდამქმნელი მოწყობილობა (პულსატორი) - მუშაობის პრინციპი და მართვა

სამედიცინო დანიშნულების სისხლის ტუმბოებში ხელოვნური, პულსური ხასიათის ნაკადი განსხვავებული მეთოდით მიიღება. მაგრამ, თითქმის ყველა შემთხვევაში იგი დამოკიდებულია ამ აპარატში სისხლისთვის კინეტიკური ენერგიის მიმნიჭებელი დეტალის ბრუნვის აჩქარება/შენელების პრინციპზე. არადა აღნიშნული დეტალები ამ აპარატებში ხშირად უშუალოდ სისხლთან კონტაქტირებს და ასეთ შემთხვევაში სისხლის ფორმიანი ელემენტების ტრავმირების მიზეზი ხდება. ეს გართულება - ჰემოლიზი, როგორც ვიცით, განსაკუთრებით ხანგრძლივი ან ინტენსიური პერფუზიების დროს ვლინდება. ამ დროს ჩვენი კვლევის მიზნის მისაღწევად სწორედ ხანგრძლივი, უსაფრთხო პერფუზიის უზრუნველყოფა იყო დასახული.



სურათი 4. პულსატორები პნევმო- და ელექტროამძრავზე ციფრული მართვის პულტით და მართვის ინსტალირებული პროგრამით.

ამიტომ, აღნიშნულ საპერფუზიო მანქანაში გორგოლაჭოვანი ან ცენტრიფუგული ტუმბოს მაგივრად ჩვენს მიერ მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული ტუმბო

გამოვიყენეთ. ხოლო პულსური ნაკადის მისაღებად ტუმბოს გამოსასვლელ მილსადენზე ნაკადის გარეგანი დამხშობი მოწყობილობა (პულსატორი) დავამონტაჟეთ, რომლის დეტალები არ კონტაქტირებენ სისხლთან. პულსატორი სრულიად ინერტულია ორგანიზმისთვის და იგი მილსადენში მართვადი სიხშირით უზრუნველყოფს სისხლის არაპულსური, მუდმივი ნაკადის ტრანსფორმირებას პულსურ ნაკადში. პულსატორის მუშაობას ახორციელებს მართვის პულტი, რომელიც აგრეთვე დაპატენტებულია საქპატენტში, როგორც სასარგებლო მოდელი - „ხელოვნური სისხლნაკადის მართვის პორტატიული აპარატი“ - U 2022 2139 Y. თბილისი. 2022. პულსატორი ადვილად მონტაჟდება სისხლის მუდმივი ნაკადის ტუმბოების არტერიულ ხაზზე და მუდმივ რეჟიმში შეუძლია არაპულსური ნაკადის გარდაქმნა პულსურ ნაკადად. სტენდურ გამოცდაზე და ცხოველებზე ექსპერიმენტებში გულ-ფილტვის ხელოვნური შემოვლის აპარატებზე დადასტურდა ცხოველის აორტაში არსებული წნევის მრუდის იდენტურობა აღნიშნული პულსატორის მიერ მილსადენში წარმოქმნილ წნევის მრუდთან.



სურათი 5. შემუშავებული პულსატორის მიერ რეალიზებული წნევის მრუდი აორტაში არსებულ მრუდთან მაქსიმალურად მიახლოებული, ტიპური დიკროტული ნაჭდევით, რომელიც აორტული სარქველის დახურვაზე მიუთითებს.

დაგეგმილ ექსპერიმენტებში ნავარაუდევია სტანდარტული მეთოდითა და აპარატით ჩატარებული ღვიძლის პრეზერვაციის შედეგების შედარება ჩვენს მიერ შემუშავებული აპარატისა და საპერფუზიო სქემის გამოყენებით ჩატარებულ ექსპერიმენტების შედეგებთან. ამისთვის, სტანდარტულად მივიჩნიეთ ფართოდ გამოყენებადი ტუმბოები (გორგოლაჭოვანი ან ცენტრიფუგული) და სტანდარტული საპერფუზიო სქემა რომელთა იმიტირებით აიწყო საპერფუზიო მანქანა და ჩატარდა II ჯგუფის შესადარებელი ექსპერიმენტები (Graham & Guarrera, 2014; Raemdonck et al., 2015). ამ ჯგუფში გორგოლაჭოვანი (3 ცდა) და ცენტრიფუგული (3 ცდა) ტუმბო უზრუნველყოფდნენ მუდმივ, არაპულსურ ნაკადს აპარატში. პრეზერვაციის დაგეგმილი ხანგრძლივობიდან და საბოლოო მიზნიდან გამომდინარე საპრეზერვაციო აპარატში არ იყო გათვალისწინებული სისხლის დიალიზატორი.



სურათი 6. სტანდარტული აგებულების ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანა აწყობილი გორგოლაჭოვანი ტუმბოს გამოყენებით და სტანდარტული აქსესუარებით. (მანქანა გამოვიყენეთ II ჯგუფის ექსპერიმენტებში).

ყველა 12 საათიან ექსპერიმენტში პერფუზატად გამოყენებული იყო ნორმოთერმული აუტოლოგიური ღორის სისხლი, ჩამოცლილი ორგანიზმიდან ღვიძლის ექსპლანტაციის პროცესში.



სურათი 7. საპერფუზიო მანქანის სტანდარტული აქსესუარები: პედიატრიული ოქსიგენატორი TERUMO Capiox FX 05 (გამოვიყენეთ ყველა ექსპერიმენტში).

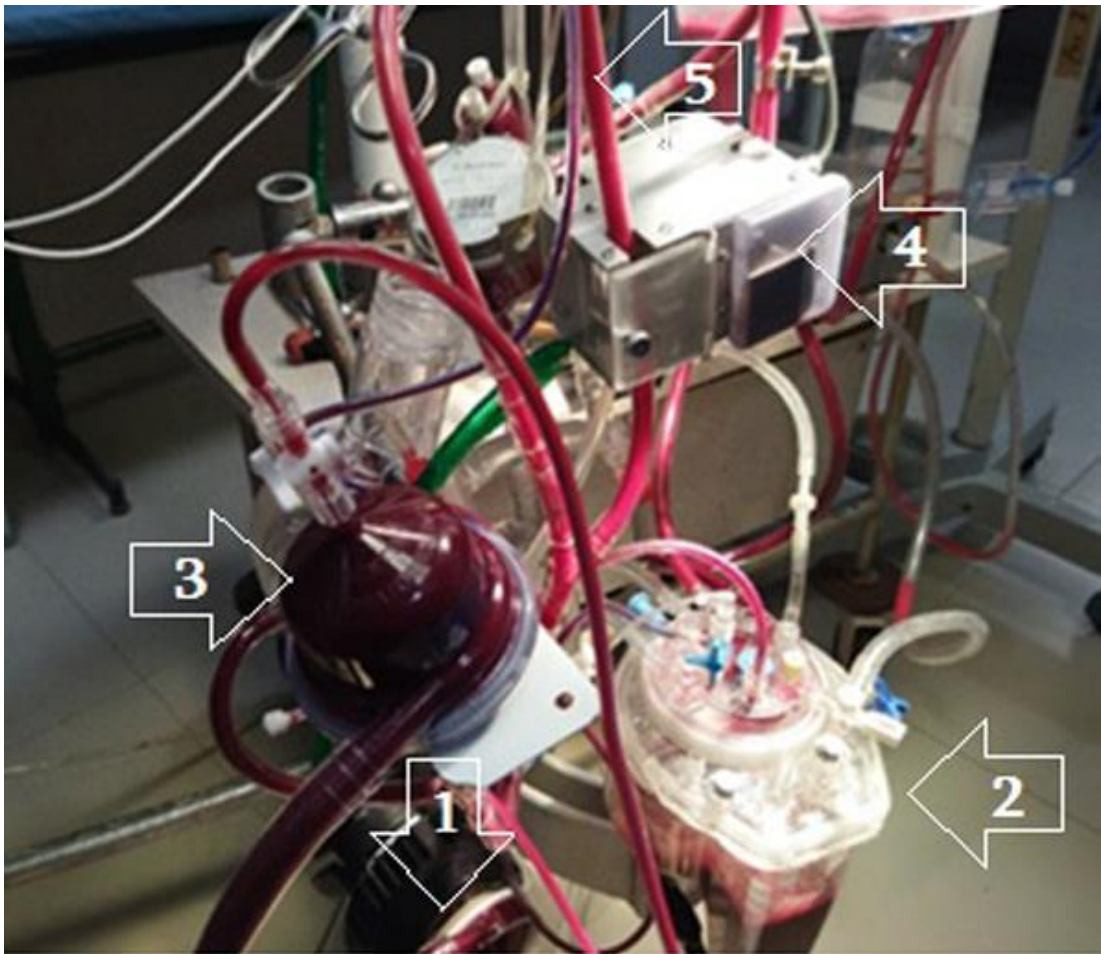


სურათი 8. არტერიული და ვენური ფილტრები (გამოვიყენეთ ყველა ექსპერიმენტში)



სურათი 9. თბომომცვლელი STOCKERT Heat Exchanger, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლის ტემპერატურის მართვას ოქსიგენატორში და პარალელურად სპლანქნური სითხის ტემპერატურის მართვას ორგანოთა კონტეინერში.

მომდევნო ჯგუფებში (III-V) დაგეგმილ ექსპერიმენტებში, ორგანოთა საპრეზერვაციო მანქანის კონსტრუქციაში გადაწყდა მორფოლოგიის ინსტიტუტში შემუშავებული და დაპატენტებული ორსაკნიანი სისხლის ტუმბოს გამოყენება, რომლის გამოსასვლელში მიიღება მუდმივი სტაბილური არაპულსური ნაკადი, ხოლო ნაკადის წუთმოცულობა განისაზღვრება გორგოლაჭოვანი ტუმბოს ბრუნთა სიხშირით და ადვილად იმართება ამ სიხშირის ცვლით. რაც შეეხება პულსატორს იგი მონტაჟდება არტერიული ხაზის დისტალურ მონაკვეთში და მარტივად ცვლის მუდმივ ნაკადს ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად იდენტურ პულსურ ნაკადად (სურათი 5).



სურათი 10. პულსატორი და არტერიული ფილტრი პერფუზიის წრედში: 1. ცენტრიფუგული ტუმბო, 2. ქვემო ვენური რეზერვუარი, 3. არტერიული ფილტრი, 4. პულსატორი, 5. არტერიული მაგისტრალი პულსატორში.

3.2.3. საპრეზერვაციო აპარატის კონსტრუქციის და მასში ორგანოთა განლაგების სქემა

გულმკერდის თუ მუცლის ორგანოების მანქანური პრეზერვაცია ითვალისწინებს რთული ბიოტექნიკური კომპლექსის შექმნას. მასში გაერთიანებულია ერთი მხრივ ორგანიზმიდან ექსპლანტირებული ესა თუ ის ორგანო ან ორგანოთა ჯგუფი და მეორეს მხრივ რთული კონსტრუქციის ტექნიკური სამედიცინო მოწყობილობა. ისინი ერთმანეთთან დაკავშირებულია კანულებით, კათეტერებით, სხვადასხვა დიამეტრის მილსადენებით და პარამეტრების მონიტორინგის გადამცემებით. აქ ახალი საპერფუზიო სქემის მიხედვით განხორციელდა სრული საპერფუზიო აპარატის ტრანსფორმირება. მოწყობილობის ოპტიმალურად

მართვისთვის აუცილებელი იყო მიზანზე ორიენტირებული და ამავე დროს მაქსიმალურად მარტივი საპერფუზიო სქემის შემუშავება, რომლს ეფექტურობა შემდგომში ექსპერიმენტების მსვლელობაშიც დადასტურდა. ასე მაგალითად, უჯრედებიდან და უჯრედთაშორისი სივრციდან პერფუზატში მოხვედრილი ნარჩენი პროდუქტების ელიმინაციის მიზნით სისხლის დიალიზატორში გატარების ნაცვლად, რასაც მკვლევრები ხანგრძლივი პრეზერვაციის შემთხვევებში მიმართავენ (Huang et al., 2024; Nalesso et al., 2024b).

ჩვენს მიერ შემუშავებულ სქემაში გადაწყვეტით დონორის ნატიური თირკმლის ამოკვეთა ერთიან სისხლძარღვოვან ფეხზე და ღვიძლთან ერთად მისი პერფუზირება ამ ორგანოს ფუნქციის შენარჩუნებით. ამით ერთის მხრივ, საპერფუზიო კონტურში ჩართული კიდევ ერთი ხელოვნური ორგანოს - დიალიზატორის გამოყენებას ავარიდეთ თავი და მეორეს მხრივ, გვამური დონაციის შემთხვევაში ერთი საპრეზერვაციო მანქანით ორი ორგანოს შენახვის პერსპექტივა დაისახა. ამ ორიგინალური მიდგომისთვის დაგეგმილი გვექონდა აგრეთვე, თირკმლის დინამიკური მონიტორინგიც და პერფუზიული უზრუნველყოფა ანალოგიურად ღვიძლისა. საპრეზერვაციო მანქანა, რომელიც ჩემს მიერ შემუშავებული ორიგინალური სქემის მიხედვით არის აწყობილი შეიცავს აგრეთვე, პედიატრიულ ოქსიგენატორს თბომომომცვლელით, არტერიულ და ვენურ ფილტრებს, მკვრივკედლიან და რბილკედლიან ვენურ რეზერვუარებს, სილიკონის და პვე-ს მილსადენებს და ნაკადის დოზატორებს/ონკანებს, განლაგებულს ამ მილსადენებზე. ამავე მილსადენებზე ვაფიქსირებდით სისხლის წნევის, მოცულობითი სიჩქარის და ტემპერატურის გადამცემებს. საპრეზერვაციო ორგანოებს ვათავსებდით ცალკე კონტეინერში, სპეციალურ რბილ სათავსზე ისე, რომ უზრუნველყოფილიყო თავისუფალი მიდგომა მათი კარის სტრუქტურებთან კანულების, დრენაჟების და მონიტორინგის გადამცემების განსათავსებლად. რადგან ღვიძლი ორი განსხვავებული სისხლნაკადით პერფუზირდება (არტერიული და ვენური) ორგანოს ხელოვნური პერფუზიის დროს განსხვავებული პარამეტრების ნაკადებია მისაწოდებელი. ამიტომ სამეცნიერო ლიტერატურაში აღწერილ საპრეზერვაციო მანქანებში პერფუზია ან ორი ცალკეული ტუმბოთი ხორციელდება (Niu et al., 2025a), ან ავტორები იყენებენ ერთ ტუმბოს გაყოფილი ორი ნაკადით. თუმცა არაა აღწერილი როგორ მიიღება ორი

განსხვავებული მაჩვენებლების მქონე სისხლნაკადი (Eshmuminov et al., 2020; Lascaris, de Meijer, et al., 2022).

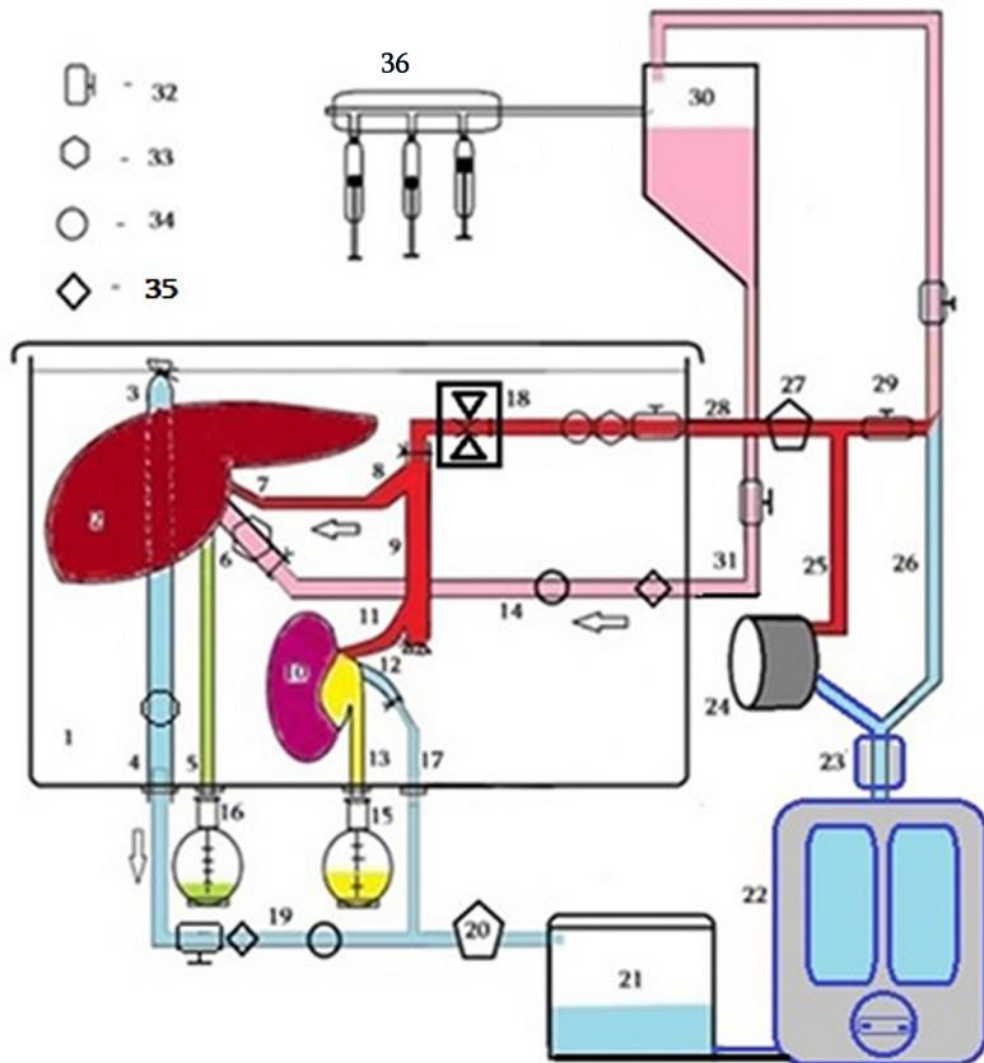
ამ თვალსაზრისით ჩვენს მიერ გამოყენებული ორიგინალური საპერფუზიო სქემა განირჩევა იმით, რომ სისხლის ძირითადი ტუმბო უზრუნველყოფს არტერიულ მართვად (წუთმოცულობითა და წნევით) ნაკადს, ხოლო სპლანქნური სისხლი კარის ვენაში (არაპულსური ნაკადით) ღვიძლს მიეწოდება ორგანოს დონეზე მაღლა მდებარე, ვერტიკალურად მოძრავი, რბილკედლიანი რეზერვუარიდან, გრავიტაციულად და ისიც მართვადი წუთმოცულობითა და წნევით. ძირითადი ტუმბო ერთდროულად ახორციელებს ზედა რბილკედლიანი რეზერვუარის შევსებასაც ჟანგბადის შემცველობის შერეული (PO_2 -65-70%) სისხლით და ამავე დროს არტერიული სისხლის პულსური ნაკადით მიწოდებასაც კანულირებული აორტიდან ღვიძლისა და თირკმლის არტერიაში.

აპარატის პრინციპული სქემის (სურათი 11) მილსადენებზე (14, 19, 26, 28, 29) განთავსებულია დოზატორი ონკანები (32), რომლებიც ზემოქმედებენ ამ მონაკვეთში გამავალი სისხლის ნაკადის მოცულობაზე და აპარატის ტუმბოს გათვლილი წარმადობის მიღწევის შემდეგ რეცირკულაციის რეჟიმს ინარჩუნებენ:

1. სისხლის გადანაწილებას ზედა და ქვედა რეზერვუარებს შორის და მათში სასურველი დონეებს;
2. კარის ვენის ეგრეთ წოდებულ „სპლანქნურ სისხლში“ ჟანგბადის და ნახშირორჟანგის ფარდობით მუდმივობას;
3. კარის ვენაში მიწოდებული სისხლის წუთმოცულობას ანუ ნაკადის სიჩქარეს;
4. კაუდალურ ღრუ ვენაში და მაშასადამე ღვიძლის ვენებში წნევის მუდმივობას (შეგუბების პრევენციას).

აღწერილ მილსადენებზე განთავსებული გადამცემები უზრუნველყოფდენ მუდმივ ინფორმაციას სისხლის წნევის, მოცულობითი სიჩქარის და ტემპერატურის შესახებ. მე-11 სურათზე ნაჩვენებია ბიოტექნიკური კომპლექსის მუშაობაში გამოყენებული სქემა. მასში ნაჩვენებია საპრეზერვაციო მანქანის შემადგენლობაში შემავალი უნივერსალური, ორსაკნიანი ტუმბო, საპრეზერვაციო მანქანის აქსესუარები, მათი ჰემოცირკულაციის წრედში განლაგების თანმიმდევრობა და ღვიძლისა და თირკმლის განთავსების სქემა ორგანოთა სპეციალურ კონტეინერში. წრედის

სხვადასხვა მონაკვეთში განლაგებულია დოზატორი ონკანები, ტემპერატურის, წნევისა და წარმადობის მზომი გადამცემები და მედიკამენტების ადმინისტრირების პორტები. მსგავს ბიოტექნიკურ კომპლექსს ვაყალიბებდით V ჯგუფის ექსპერიმენტების მსვლელობაში.



სურათი 11. ბიოტექნიკური კომპლექსის სქემა: 1. რეზერვუარი ორგანოებისთვის; 2. ღვიძლი; 3. კაუდალური ღრუ ვენის ლიგირებული სუპრაჰეპატური მონაკვეთი; 4. კაუდალური ღრუ ვენის კანულირებული ინფრაჰეპატური მონაკვეთი; 5. დრენირებული ნაღვის საერთო სადინარი; 6. კანულირებული კარის ვენა; 7. სკელეტირებული ღვიძლის არტერია; 8. ფაშვის ღერო; 9. აორტა; 10. თირკმელი (მარჯვენა); 11. თირკმლის არტერია; 12. კანულირებული თირკმლის ვენა; 13. დრენირებული შარდსაწვეთი; 14. კანულა და ვენური ხაზი კარის ვენაში; 15. საშარდე კოლბა; 16. სანაღვლე კოლბა; 17. თირკმლის ვენის სადრენაჟე ხაზი; 18. პულსატორი არტერიულ ხაზზე; 19. ორგანოთა ვენური დრენირების ხაზი; 20. ვენური ფილტრი; 21. მკვრივკედლიანი ვენური რეზერვუარი; 22. ორსაკნიანი ტუმბო; 23. თბომიმომცვლელი; 24. ოქსიგენატორი; 25. საერთო არტერიული ხაზი; 26. ვენური

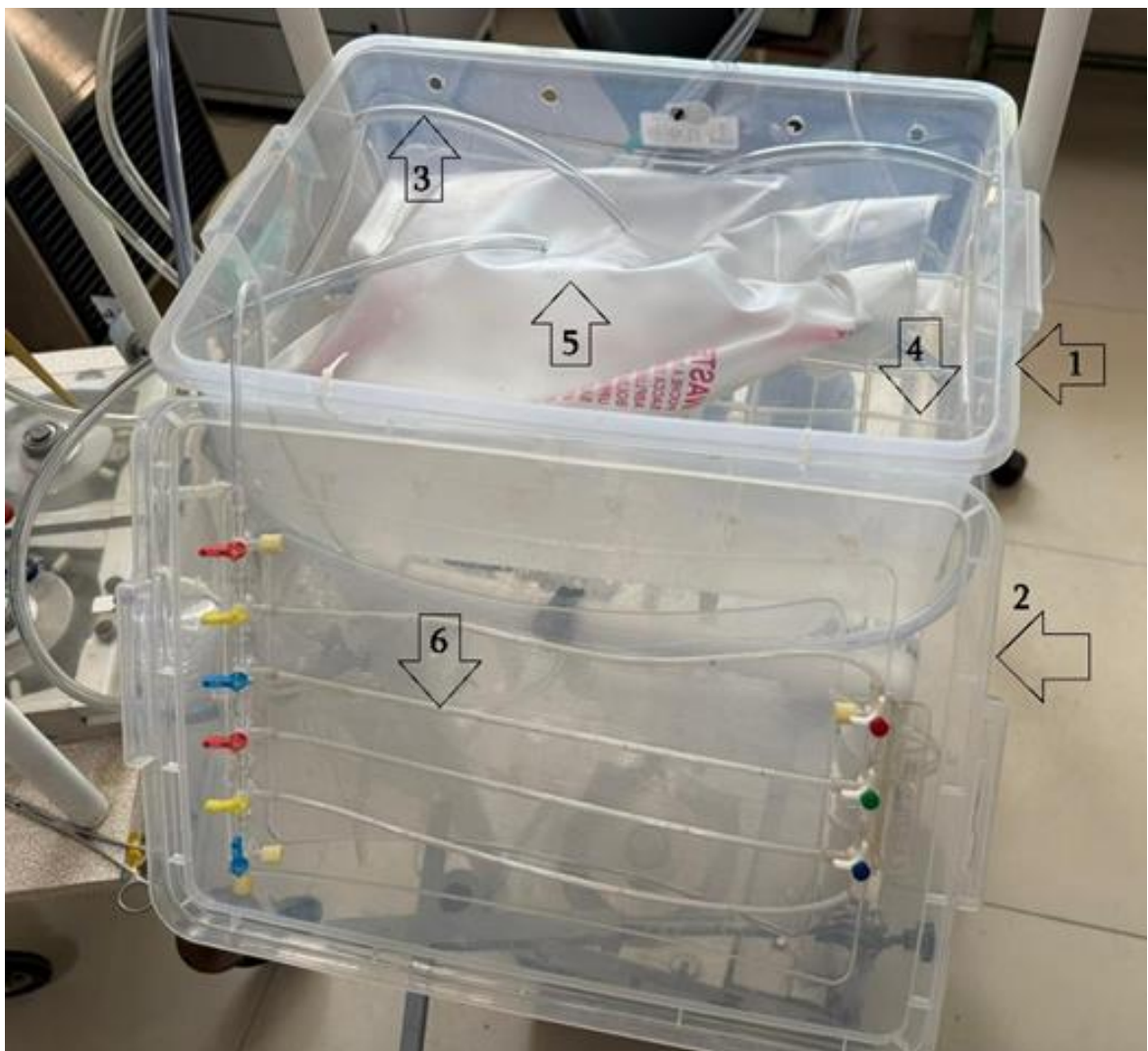
ხაზი; 27. არტერიული ფილტრი; 28. აორტის საკანულაციო არტერიული ხაზი; 29. ვენური სისხლის შემრევი არტერიული ხაზი ონკანით; 30. შერეული სისხლის რბილკედლიანი რეზერვუარი; 31. შერეული (სპლანქნური) სისხლის მილსადენი; 32. სისხლის მილსადენის დოზატორი ონკანი; 33. სისხლის მოცულობითი სიჩქარის გადამცემი; 34. სისხლის წნევის გადამცემი; 35. ტემპერატურული გადამცემი; 36 მრავალარხიანი ინფუზომატი.

სქემაზე პულსატორი განთავსებულია არტერიული ხაზის ბოლო მონაკვეთში, რათა წნევის მრუდის ფორმა, რომელსაც პულსატორი ქმნის მაქსიმალურად იქნას შენარჩუნებული აორტაში ან კონკრეტულ ორგანოებში. ეს ჩვენს მიერ შემუშავებული მანქანის მნიშვნელოვან უპირატესობად მიგვაჩნია სხვა კონკურენტ მანქანებთან შედარებით, რადგან ყველა ასეთ მანქანაში პულსურ წნევას ქმნის ტუმბო (გორგოლაჭოვანი ან ცენტრიფუგული), რომლის შემდეგაც სისხლნაკადი გაივლის ოქსიგენატორს და არტერიულ ფილტრს, რომლებშიც პულსური ეფექტი იკარგება მათში არსებული აირის ბუშტუკების ხარჯზე.

3.2.4. საპრეზერვაციო ორგანოთა კონტეინერი

შესაბამის სამეცნიერო ლიტერატურაში, სადაც მოყვანილია და გაანალიზებულია ღვიძლის ხანგრძლივი პრეზერვაციის შედეგები აღინიშნება, რომ ამ ორგანოს “ex situ” ხანგრძლივი შენახვა მაქსიმალურად ფიზიოლოგიური პირობების შენარჩუნებას მოითხოვს. ამაში იგულისხმება ორგანოსთვის ხელოვნურად ისეთი პირობების (პერფუზიული, ტემპერატურული, ასევე სხვა ქიმიური, ფიზიკური თუ ბიოლოგიური პარამეტრების) უზრუნველყოფა, რომელ პირობებშიც ამყოფებს ამ ორგანოს სრულიად ორგანიზმი. ამიტომ, ღვიძლში და თირკმელში შემსვლელი და გამომსვლელი სტრუქტურების (არტერია, ვენა, სადინარი) დახშობის, გადაგრეხის გამოსარიცხავად აბაზანის კედლებზე ვამაგრებდით კანულების და მილების დამჭერებს - ფიქსატორებს. მათში კანულების თავისუფლად ჩამაგრება გამორიცხავდა ღვიძლის ტოტალურ ან რეგიონულ იშემიას. გარდა ამისა, ვითვალისწინებდით ღვიძლის ტოპოგრაფიას და მის სინტოპიურად მდებარე ორგანოების ზემოქმედების/ზეწოლის ფაქტორებს. ჩვენის აზრით პარენქიმულქსოვილოვანი ღვიძლის განთავსება მკვრივ ზედაპირზე უნდა იწვევდეს შემხები ზედაპირის და მიმდებარე მონაკვეთების

ჰიპოპერფუზიას და შესაბამისად შესაძლოა ნაწოლების წარმოქმნის მიზეზი გახდეს. ამიტომ, ორგანოთა კონტეინერისთვის შევიმუშავეთ რბილი, ჰამაკის ტიპის საკიდი სარეცელი, რომელზედაც ვათავსებდით პოლიურეთანის რბილკედლიან ჰერმეტიკულ პარკს, რომელიც ღვიძლისთვის, ერთგვარად ლეიბის ფუნქციას ასრულებდა. სპეციალური აპარატიდან პარკში მონაცვლეობით ჰაერის შეშვებით და გამოშვებით ღვიძლზე დიაფრაგმის ზემოქმედების იმიტაციას ვახდენდით, რითაც ორგანოს ბუნებრივთან მიახლოებული გარემო იქმნებოდა. ამით ვცდილობდით ორგანოს ნატიფ ზედაპირზე ნაწოლები ან ჰიპერემია გამოგვერიცხა და ერთგვარი „მასაჟი“ განხორციელებულიყო.



სურათი 12. მრავალფუნქციური ორგანოთა კონტეინერი: 1. კონტეინერის ჭურჭელი, 2. სახურავი, 3. კაუდალური დრუ ვენის, არტერიული და სპლანქნური სისხლის მაგისტრალეები, 4. ორგანოთა სარეცელი-ჰამაკი, 5. გასაბერი ლეიბი-მასაჟორი ღვიძლის დიაფრაგმული ზედაპირისთვის, 6. ირიგატორი.

გარდა ამისა, სპლანქნური (პერიტონეული) სითხის ორგანოებზე გარეგანი ზემოქმედების (ირიგაციის) მიზნით ხდებოდა აბაზანის სახურავზე დამონტაჟებული საფრქვევით თბილი ხსნარის დოზირებული, წვეთობრივი მიწოდება ორგანოთა ზედაპირზე და კარის სტრუქტურებზე. ხსნარის შემადგენლობაში ვიყენებდით: სტანდარტულ ფიზიოლოგიურ ხსნარს + ალბუმინის 10% ხსნარი. შემდეგ ეს სითხე კონტეინერის ფსკერიდან აიწოვებოდა და რეცირკულირებდა გორგოლაჭოვანი მიკროტუმბოს, შემდეგ კი თბომიმომცვლელის გავლით და საბოლოოდ კვლავ შემთბარი მიეწოდებოდა კონტეინერში საირიგაციოდ. კონტეინერი გამოვიყენეთ V ჯგუფის ექსპერიმენტებში.



სურათი 13. ჩვენს მიერ შემუშავებული ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანა აწყობის დროს ორგანოთა კონტეინერით: 1. ორსაკნიანი ტუმბოს მკვრივი საკნები, 2. საკნებში ჩამონტაჟებული რბილკედლიანი სისხლის საკნები, 3. ქვემო ვენური რეზერვუარი, 4. ოქსიგენატორი, 5. არტერიული ფილტრი, 6. ორგანოთა კონტეინერი, 7. ზედა, სპლანქნური ვენური სისხლის რეზერვუარი.

3.3. ექსპერიმენტული ცხოველების შერჩევა, მასალის განაწილება და წინასაოპერაციო პროცედურები

დაგეგმილი ექსპერიმენტებისთვის გამოვიყენეთ ღორის მოდელი. ცხოველის სახეობა და სერიების რაოდენობა შეთანხმებული იქნა მორფოლოგიის ინსტიტუტის ბიოეთიკის კომიტეტთან და ამავდროს ვხელმძღვანელობდით საერთაშორისო და ადგილობრივი ბიოეთიკური გაიდლაინების მოთხოვნების შესაბამისად (Resolution about maintenance and control of population of animals (dogs, cats) on Tbilisi municipality territory; Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes; Guide for the care and use of laboratory animals). ლაბორატორიას, სადაც შესრულდა სადისერტაციო ნაშრომი, გააჩნია ძაღლებზე, ღორებზე, ცხვრებზე და თხეებზე შესრულებული მსგავსი მოდელების ექსპლუატაციის დიდი გამოცდილება. ამ შემთხვევაში ექსპერიმენტული ცხოველის არჩევანი გამოწვეული იყო იმით, რომ ბოლო წლების მანძილზე ექსპერიმენტატორების მიერ განხორციელებული კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ ღორის ორგანიზმი ანატომიურად და ფიზიოლოგიურად უფრო მეტად ემსგავსება ადამიანის ორგანიზმს, ვიდრე სხვა რომელიმე ძუძუმწოვრის სხეული. ეს მსგავსება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ღეროვანი უჯრედების და გენური ინჟინერიის, გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიების ან ტრანსპლანტოლოგიასა და მის სატელიტი მიმართულებებში პათოლოგიების მოდელირების დრო (Cho et al., 2023; Kobayashi et al., 2012; Walters & Prather, 2013). სწორედ ამიტომ, ბოლო წლების პუბლიკაციებიდან ჩანს, რომ ავტორები ექსპერიმენტული მოდელირების დროს იყენებენ სხვადასხვა ასაკის ღორებს (გოჭი, ბურვაკი ან ზრდასრული ღორი).

აქვე აღსანიშნავია, რომ ისეთი ექსპერიმენტის მოდელირებისთვის, როგორიცაა ღვიძლის ექსპლანტაცია და ხანგრძლივი მრავალსაათიანი მანქანური პრეზერვაცია და რომელიც მეთოდოლოგიური კომპონენტების სიმრავლით გამოირჩევა, ძალიან

რთულია სრულიად მსგავსი ექსპერიმენტების რეპროდუცირება. ამიტომ ასეთი სახის კვლევებში, ბიოეთიკური და ეკონომიკური საკითხების გათვალისწინებით, არ გვხვდება ცხოველებზე ჩატარებული ვრცელი სერიები ამა თუ იმ პარამეტრის სარწმუნოების დასადგენად.

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით ჩვენს ექსპერიმენტებში გამოვიყენეთ ორივე სქესის 20-22 კგ წონის 30 ღორი. მათ შორის 12 ცხოველზე ჩატარებული ექსპერიმენტების სრული მონაცემები წინამდებარე ნაშრომში შევიდა ჩემს მიერ 2020-2023 წლებში შესრულებული საგრანტო პროექტიდან (FR-19-7543), სადაც შედარებული იყო ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები სტანდარტული აპარატურითა და არაპულსური ნაკადით (6 ცხოველი) და 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები (6 ცხოველი) ლაბორატორიაში შემუშავებული სქემითა და პულსური ნაკადის მქონე მანქანით (იხ. ცხრილი 2). აღნიშნული მასალა და შესაბამისად გამოყენებული ცხოველებიც, ძირითადად გაერთიანდა ექსპერიმენტების II და III ჯგუფებში, რაც ითვალისწინებდა მხოლოდ ერთი ორგანოს - ღვიძლის ექსპლანტაციას და მის პრეზერვაციას. ხოლო როგორც ზემოთ აღინიშნა, I ჯგუფში ჩატარდა 2 საცდელი ექსპერიმენტი, სადაც შემუშავდა საერთო სისხლძარღვოვან ფეხზე ორი ორგანოს (ღვიძლი და თირკმელი) ექსპლანტაციის ქირურგიული ტექნიკა აორტისა და კაუდალური ღრუ ვენის მონაკვეთებთან ერთად. IV ჯგუფში (6 ცხოველი) გაერთიანდა ექსპერიმენტები, სადაც განხორციელდა ერთდროულად ორი ექსპლანტირებული ორგანოს (ღვიძლისა და თირკმლის) 12 საათიანი პერფუზია შემუშავებული სქემითა და პულსური ნაკადის მქონე აპარატით. და ბოლოს V ჯგუფში შემუშავებული სქემითა და პულსური წნევის მქონე აპარატით განხორციელდა 24 საათიანი პრეზერვაციის 10 მცდელობა. იხილე ცხრილი # 2.

ჯგუფები	ექსპერიმენტები	ცხოველები
I	საცდელი ექსპერიმენტი ღვიძლის და თირკმლის ერთიან ბლოკში ექსპლანტაციით და ბიო-ტექნიკური კომპლექსის ჩამოყალიბებით	2
II	ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია სტანდარტული სქემითა და აპარატურით	6

III	ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაცია საკუთარი კონსტრუქციის აპარატურით და შემუშავებული მეთოდით	6
IV	ღვიძლისა და თირკმლის 12 საათიანი პრეზერვაცია შექმნილი აპარატურით და შემუშავებული მეთოდით	6
V	ორგანოთა კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლისა და თირკმლის 24 საათიანი პრეზერვაცია შემუშავებული სქემითა და მეთოდით	10
სულ		30

ცხრილი 2. ექსპერიმენტული ცხოველების განაწილება ჯგუფებში.

წინასაოპერაციო პროცედურებს ვიწყებდით შემდეგი მანიპულაციებით: 3 დლით ადრე ოპერაციის წინ - კისრის ვენეპუნქცია, სისხლის (200 მლ) აღება ციტრატზე და სისხლის საერთო ანალიზი; ოპერაციის წინა დღეს ცხოველს ეძლეოდა ანტიბიოტიკი (ცეფაზოლინი 1გრ), სედატიური (დიმედროლი 1% -1მლ) ხდებოდა საკვების გამორიცხვა, სასმელის შეზღუდვა; ოპერაციის დღეს დილით დიმედროლი (1% -1მლ), ატროპინი 1% 0,05მგ/კგ. ნარკოზი იზოფლურანი 2%, პროპოფოლი 1% 3-5 მგ/კგ/სთ.

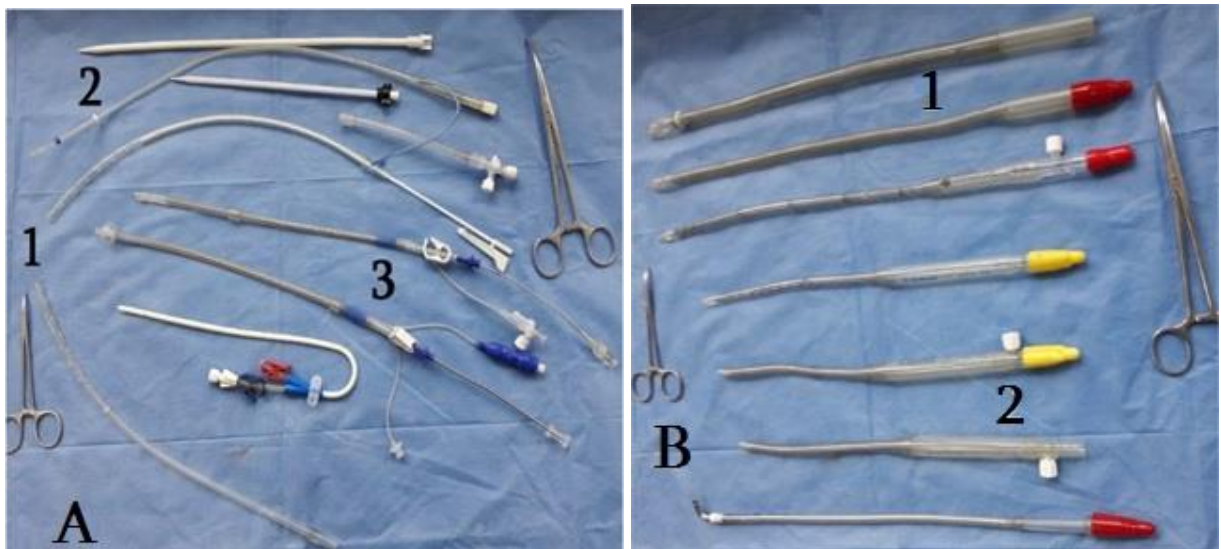
2 საცდელ ექსპერიმენტში 20 კილოგრამიან ღორზე ჩატარდა ლაპაროტომია. მოხდა რეტროპერიტონეული ორგანოების: ქვემო ღრუ ვანის და აორტის (კრანიალურად შუასაბგიდამდე და კაუდალურად თირკმლის არტერიების შემდეგ მონაკვეთამდე), ფაშვის ღეროს, თირკმლის არტერიების და ვენების იდენტიფიცირება და სკელეტირება, ისე რომ შენარჩუნებულ იქნა სკელეტირებული ღვიძლის საერთო არტერია. აქვე გაზომილ იქნა ყველა დასახელებულ სისხლძარღვში წნევა და ნაკადის მოცულობითი სიჩქარე (ცხრილი 1). გარდა ამისა იგივე პარამეტრები შემოწმდა თირკმლის არტერიასა და ვენაში. არტერიულ წნევას ვზომავდით პირდაპირი (ინვაზიური) წესით აპარატით Mindray Bene Viuw T5. ამავე მონიტორის ღვიძლის კართან ფიქსირებული გადამცემით ვზომავდით ტემპერატურას. ხოლო, სისხლნაკადის მოცულობით სიჩქარეს ვზომავდით აპარატით Hugo Saches Electronik Harvard Aparatus და შესაბამისი ზომის გადამცემებით (სურათი 14).



სურათი 14. ა - პერფუზატის არტერიული და ვენური წნევის, პულსის, სატურაციის და ტემპერატურის მონიტორი; ბ - პერფუზატის მოცულობითი სიჩქარის გამზომი მონიტორი.

სისხლის აირებით გაჯერებას ვზომავდით პორტატული ანალიზატორით - ABBOTT i=STAT1 Analyser, პერფუზატში გლუკოზის კონცენტრაციას - გლუკომეტრით Blood Glucose Monitoring System CareSens. ამავე ექსპერიმენტში მოხდა ღვიძლის სკელეტირება მისი იოგოვანი აპარატის მობილიზაციით და გადაკვეთით; გაიზომა კაუდალური ღრუ ვენის სუპრაჰეპატური მონაკვეთის სიგრძე (ვენაზე ნაკერის დადების დროს ტაკვის სიგრძის საკმარისობის თვალსაზრისით) და ინფრაჰეპატური მონაკვეთის სიგრძე თირკმლის ვენების მასში ჩართვის მონაკვეთამდე. საცდელ ექსპერიმენტში გაკეთდა ღვიძლის ამოკვეთა მარჯვენა თირკმელთან ერთად საერთო სისხლძარღვოვან ფეხზე. ამისთვის მოხდა ღვიძლის კარის სტრუქტურების მობილიზება. სისხლძარღვების და სანაღვლე სადინრის ქვეშ გატარდა ლიგატურები, რომლებიც გადაიკვანდა შემდეგი თანმიმდევრობით: კაუდალური ღრუ ვენის ინფრაჰეპატური ნაწილი (თირკმლის ვენების დისტალურად); კარის ვენა მასში ბოლო შესართავის დონეზე; მოხდა აორტის მონაკვეთის მობილიზაცია და ქვედა წყვილი ტოტების ნატიფი ლიგირება. აორტა გამოიყო პროქსიმალურად სუბდიაფრაგმული დონიდან, ხოლო დისტალურად მისგან თირკმლის არტერიების გამოსვლის შემდეგ; კაუდალური ღრუ ვენა სუბდიაფრაგმულ დონეზე გადაიკვანდა. აგრეთვე გაყოლებაზე გადაიკვანდა მარჯვენა შარდსაწვეთი, მარცხენა თირკმლის არტერია და ვენა აორტასა და კაუდალურ ღრუ ვენაში ჩართვის ადგილას. ლიგატურების დონეზე მოხდა ყველა ნახსენები სისხლძარღვების და ნაღვლის სადინრის გადაკვეთა. მუცლის ღრუდან ექსპლანტირებული ორგანოთა კომპლექსი საერთო სისხლძარღვოვან ფეხზე გადატანილ იქნა საპრეზერვაციო კონტეინერში და განთავსდა სპეციალურ მოძრავ

სარეცელზე, რომელსაც ღვიძლი ეხებოდა დიაფრაგმული ზედაპირით. სისხლძარღვების კანულირება მოხდა უკვე კონტეინერში. აორტის პროქსიმალურ ტაკვში (დისტალური ტაკვი დახშულია ლიგირებით ეხპლანტაციამდე). ჩაიდგა კანულა აორტაში (Fr 18) კარის ვენაში (Fr 20), კაუდალურ ღრუ ვენის დისტალურ ტაკვში (Fr 32) ამ დროს სუპრაჰეპატური ტაკვი დახშულია ლიგატურით ეხპლანტაციის დროს, მაქსიმალურად დისტალურად მობილიზებულ და ოპტიმალურ სიგრძეზე გადაკვეთილ მარჯვენა შარდსაწვეთში და ნაღვლის სადინარში მოთავსებული კათეტერები დაკავშირდა გრადუირებულ სინჯარებთან კონტეინერის გარეთ. საცდელ და ყველა შემდგომ ოპერაციებში სისხლძარღვთა კანულაციების წინ ხდებოდა სისტემური კალაპოტის ჰეპარინიზაცია (0,2 მლ). სისხლის შედედების მონიტორინგი ხდებოდა ელექტრომექანიკური კოაგულომეტრით „ACT Plus“, რომლითაც ვზომავდით კოლტის აქტივირებული წარმოქმნის დროს.



სურათი 15. წნევის გასაზომი ინვაზიური კათეტერები და საპერფუზიო კანულები. A 1. ერთსანათურიანი; 2. სამსანათურიანი, ბალონ-ობტურატორებით. B 1. ვენური; 2. არტერიული.

3.4. ღვიძლის მართვადი ნაკადით პერფუზიის შერჩეული პარამეტრების დასაბუთება

მკვლევართა უმეტესობა აღნიშნავს, რომ ორგანოთა ხანგრძლივი „ex situ“ პრეზერვაცია დადებით ეფექტებს ავლენს, თუ იგი მიმდინარეობს ორგანოთათვის მაქსიმალურად ფიზიოლოგიური პირობების ფარგლებში. ამაში იგულისხმება ყველა ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური პარამეტრი, რომლებსაც სრულიად ორგანიზმი

„in situ“ უქმნის ამ ორგანოებს. ხელოვნური აპარატი კი საპრეზერვაციო ორგანოებზე ძირითად ზემოქმედებას პერფუზატის მეშვეობით ახდენს. შესაბამისად ხანგრძლივი პრეზერვაცია ნორმოთერმული, ოქსიგენირებული სისხლით უნდა ტარდებოდეს, რომელიც ფიზიოლოგიური პარამეტრების ფარგლებში მიეწოდება ამ ორგანოებს. ამიტომ, თავდაპირველად ღვიძლისა და თირკმლის ბუნებრივი ფიზიოლოგიური ჰემოდინამიკური პარამეტრების დასადგენად ჩავატარეთ 2 საცდელი ექსპერიმენტი ნარკოტიზირებულ ცხოველზე, რომლის დროსაც ვზომავდით სისხლნაკადის ტემპერატურას, წნევას, წუთმოცულობას, პულსის სიხშირეს მუცლის აორტაში, ღვიძლის არტერიაში, თირკმლის არტერიაში, კაუდალურ ღრუ ვენაში და კარის ვენაში. გარდა ამისა ამავე საცდელ ექსპერიმენტებში გამოკვლეულ იქნა ცხოველის სისხლის საერთო, ბიოქიმიური, კოაგულოლოგიური ანალიზის შემდეგი მაჩვენებლები: ერითროციტები, ჰემოგლობინი, ჰემატოკრიტი, pH, PO₂, pCO₂, ALT, AST, გლუკოზა, კრეატინინი, ლაქტატი, შარდოვანა, პლაზმის ცილები. ანალიზების ნაწილი სრულდებოდა სისხლის აირების პორტატული ანალიზატორით i-STAT1 (ABBOTT), რომელიც წარმოდგენილია სურათზე 16.



სურათი 16. სისხლის აირების პორტატული ანალიზატორი ABBOTT i-STAT1 Analiser.

გარდა ამისა, ყველა ჩამოთვლილი საკვლევი პარამეტრი ფიქსირდებოდა ყოველ ექსპერიმენტში 20 კილოგრამიან ნარკოტიზირებულ ცხოველზე, ლაპაროტომიის შემდეგ, ღვიძლისა და თირკმლის მობილიზაციის მომენტამდე. ეს მონაცემები (ტემპერატურა, პულსის სიხშირე, არტერიასა და ვენაში წნევა და ნაკადის

წუთმოცულობა) გამოიყენებოდა ძირითადი პარამეტრების საორიენტაციო სიდიდეებად საპრეზერვაციო მანქანის მართვის პროცესში. აღნიშნული მონაცემები თავმოყრილია ცხრილში 1.

გამოსაკვლევი სისხლძარღვი	პარამეტრები	საშუალო წნევა (მმ Hg)	სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარე (მლ/წთ)
მუცლის აორტა (სუბდიაფრაგმულ მონაკვეთში)		98	895
ღვიძლის არტერია (სკელეტირებული)		97	96
მარჯვენა თირკმლის არტერია		98	155
კარის ვენა (ღვიძლის კარში)		6	227
კაუდალური ღრუ ვენა (თირკმლის ვენების პროქსიმალურად)		3	258

ცხრილი 1. საცდელ ექსპერიმენტში, 20 კილოგრამიანი ნარკოტიზირებული ღორის ზოგიერთ სისხლძარღვში დაფიქსირებული პულსური წნევის საშუალო და სისხლნაკადის მოცულობითი სიჩქარის მაჩვენებლები ორგანოთა ექსპლანტაციის წინ.

3.5. ორგანოთა ექსპლანტაცია. ბიო-ტექნიკური კომპლექსის შექმნა და პრეზერვაცია

ექსპერიმენტების II და III ჯგუფებში განხორციელდა მხოლოდ ღვიძლის და მიმდებარე კაუდალური ღრუ ვენის ექსპლანტაცია და 12 საათიანი პრეზერვაცია, ხოლო IV ჯგუფში ღვიძლის ექსპლანტაციასთან ერთად რეტროპერიტონეული სივრციდან გაკეთდა მარჯვენა თირკმლის და მუცლის აორტის ექსპლანტაცია. ქირურგიული მანიპულაციების თანმიმდევრობაში ვითვალისწინებდით აგრეთვე პერფუზიისთვის ნატიური სისხლის მაქსიმალური რაოდენობის მობილიზების საკითხს, როდესაც ქმედებების გარკვეულ ეტაპზე ხდებოდა ცხოველის სისხლის ჩამოცლა და დეპონირება ღვიძლის პერფუზიის შემდგომი ეტაპებისთვის. ცხოველის სისხლის მაქსიმალური რაოდენობის დეპონირებისთვის 24 საათიანი პრეზერვაციის ექსპერიმენტებში (V ჯგუფი) ამ თანმიმდევრობას განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ვანიჭებდით. კერძოდ ექსპლანტაციის მომენტისთვის ცხოველის სხეულში ვაღწევდით ორგანოთა მაქსიმალურ გაუსისხლოვანებას, სისხლის კუმულირებას სისტემურ სისხლძარღვოვან კალაპოტში და ექსტრაკორპორულად ნატიური სისხლის მაქსიმალური მოცულობის დეპონირებას ვდებულობდით. ამისთვის ყველა

ექსპერიმენტში ლაპაროტომიამდე გაკეთდა მარჯვენა ბარდაყის და კისრის (საუღლე) ვენების გამოყოფა და კათეტერიზაცია ორივე მხარეზე. კაუდალური ღრუ ვენის გამოყოფა მოხდა მის ინფრაჰეპატურ მონაკვეთში, მასში თირკმლის ვენების ჩართვის დისტალურად, სადაც იგი გადაიკვანძა და გადაიკვეთა. დისტალურ ტაკვში ჩაიდგა კანულა მომჭერზე. კარის ვენა გამოიყო მაქსიმალურ სიგრძეზე, გადაიკვანძა მასში ბოლო შემავალი ვენის ჩართვის დონემდე და ორ ლიგატურას შორის გადაიკვეთა. შემდეგ ღვიძლის კარიდან ფაშვის ღერომდე მოხდა ღვიძლის საკუთარი არტერიის სკელეტირება, რისთვისაც გადაიკვანძა და გადაიკვეთა ფაშვის ღეროდან კუჭისკენ, ელენტისკენ და პანკრეასისკენ მიმავალი ყველა ტოტი. ამის შემდეგ გაუსისხლოვანებულ ღვიძლის ზემოთ მოხდა კაუდალური ღრუ ვენის სუპრაჰეპატური მონაკვეთის გადაკვანძვა და გადაკვეთა. კვანძის პროქსიმალურ, გულისკენა ტაკვში ჩაიდგა კანულა მომჭერით, რომელიც დიაფრაგმის გავლით მოთავსდა მარჯვენა წინაგულში. ამის შემდეგ მოხდა ღვიძლის საფიქსაციო სტრუქტურების გამოყოფა, მათ სისქეში არსებული ხილული სისხლძარღვების გადაკვანძვა, იოგების გადაკვეთა, ნატიფი ჰემოსტაზი. შემდეგ ეტაპზე მოხდა აორტის გამოყოფა შუასაბგიდიდან თირკმლის არტერიებამდე. აორტა გადაიკვეთა დიაფრაგმის დონეზე, მის პროქსიმალურ ტაკვში მოთავსდა კანულა, რომელიც მილსადენით დაუკავშირდა შესაგროვებელი სისხლის ციტრატთან პაკეტებს. სისხლძარღვოვანი კალაპოტიდან სისხლის მაქსიმალურად გამოსადევნად მოიხსნა მომჭერები ყველა სადრენაჟოდ კანულირებული სისხლძარღვიდან, რომლებიც აღნიშნულ მილსადენთან იყვნენ დაკავშირებული. ამასთან ერთად, ფორსირებულად გაკეთდა თორაკოტომია და ფილტვებზე და გულზე ზეწოლით ისინი დაიცალა სისხლისგან. ორგანოთა იშემიის დრო აითვალა ღვიძლის და თირკმლის სისხლძარღვების ლიგირების მომენტიდან. აორტის სკელეტირება სისხლის ჩამოცლის შემდეგ განხორციელდა. გადაიკვანძა მის უკანა და გვერდითი კედლებიდან გამომავალი ყველა სისხლძარღვი, მათ შორის მარცხენა თირკმლის არტერია. მარჯვენა თირკმელი გამონთავისუფლდა სარეცლისგან. მისი არტერია განთავისუფლდა აორტამდე, ხოლო ვენა კაუდალურ ღრუ ვენამდე. შარდსაწვეთი გამოიყო მიმდებარე ქსოვილებისგან 4-5 სმ მანძილზე და გადაიკვეთა. ამრიგად ღვიძლი და მარჯვენა თირკმელი, ურთიერთდაკავშირებულები საერთო სისხლძარღვოვანი ფეხით

(კაუდალური ღრუ ვენა და აორტა), გამონთავისუფლდა ყველა მაკავშირებელი სტრუქტურებისგან და ექსპლანტირებულ იქნა. ამის შემდეგ ორგანოთა კომპლექსი გადავიტანეთ საპრეზერვაციო აპარატის ორგანოთა კონტეინერში და განვათავსეთ რბილკედლიან მოძრავ სარეცელზე, რომელიც წარმოადგენს პოლიურეთანის ჰაეროვან პარკს, სადაც პარკის ზედაპირს ეხება ღვიძლის დიაფრაგმული ზედაპირი. წუთში ცხოველის სუნთქვითი მოძრაობების ჯერადად პარკში ჰაერის მიწოდებით და ამოტუმბვით ღვიძლის ზედაპირზე დიაფრაგმის ზემოქმედების იმიტაცია და ზედაპირული მასაჟი ხორციელდება. აბაზანაში მოთავსების შემდეგ ჩაიდგა კანულები: კაუდალური ღრუ ვენის ინფრაჰეპატურ მონაკვეთში მარჯვენა თირკმლის ვენის ქვემოთ ისე, რომ არ შეფერხებულიყო თირკმლის ვენური დრენაჟი; კარის ვენაში; აორტის პროქსიმალურ ტაკვში (დისტალური ტაკვი ლიგირებულია თირკმლის არტერიის გამოსვლის დისტალურად). ყველა კანულა დავაფიქსირეთ აბაზანის კედლებზე ისე, რომ არ ხდებოდა ღვიძლის და თირკმლის პერფუზიის შეფერხება სარეცელზე ორგანოების მოძრაობის დროსაც კი. კანულების თავისუფალი ბოლოები დავუკავშირეთ საპერფუზიო მანქანის მილებს შემდეგნაირად:

- აორტაში ჩადგმული კანულა დავუკავშირეთ აპარატის არტერიულ ხაზს (ნახ. 6. 28), რომელშიც მოძრაობდა არტერიული სისხლი პულსური ნაკადით;
- კაუდალური ღრუ ვენის ინფარენალურ მონაკვეთში ჩადგმული კანულა დავუკავშირეთ აპარატის ვენურ ხაზს (ნახ. 6. 4), რომელშიც მოძრაობდა ღვიძლიდან და თირკმლიდან დაბრუნებული ვენური სისხლი ქვემო რეზერვუარისკენ (21);
- კარის ვენაში ჩადგმული კანულა (ნახ. 6. 14) დავუკავშირეთ აპარატის რბილკედლიანი (ზემო) რეზერვუარიდან (ნახ. 6. 30) მომავალ ხაზს, რომელშიც მოძრაობდა შერეული ვენური (სპლანქნური) სისხლი მუდმივი, ლამინარული ნაკადით.

ყველა ცდაში ღვიძლის თბური იშემიის პერიოდი შევინარჩუნეთ 60 წუთის განმავლობაში. პერფუზიის დაწყების მომენტისთვის აპარატი შევსებული იყო პირველადი შევსების ხსნარით (32°C ტემპერატურის 1500 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი + ნოვოკაინი 0,25%-10) და იმყოფებოდა რეცირკულაციის მდგომარეობაში. ამ ტემპერატურის და შემადგენლობის ხსნარით, დაბალი არაპულსური წნევით (20-30 მმ

Hg) და მოცულობითი სიჩქარით (200-250 მლ/წთ) განხორციელდა ორგანოთა გამორეცხვა ისე, რომ კაუდალური ღრუ ვენის ტაკვში ჩადგმული კანულით სითხე გადაიღვარა. ამავე დროს შეგროვებული ნატიური სისხლით შეივსო ქვედა (სურათი 6. 21 – 400 მლ) და ზედა (სურათი 6. 30 – 200 მლ) რეზერვუარები. შემდეგ პერფუზია გაგრძელდა ოქსიგენირებული სისხლით, რომლის ტემპერატურა თბომიმომცვლელის მეშვეობით აყვანილ იქნა 36,5°C-მდე და შენარჩუნდა პერფუზიის მსვლელობაში. ერთდროულად აირთა მიქსერით ოქსიგენატორში დავიწყეთ ჟანგბადის და ჰაერის მიწოდება (1/3 მოც/%) .

პრეზერვაციის დროს შექმნილი ბიოტექნიკური კომპლექსის მართვის ჰემოდინამიკური პარამეტრები დასაწყის ეტაპზე, იგივე იყო რაც ანალოგიურ სისხლძარღვებში ორგანოს ექსპლანტაციამდე დაფიქსირებული მაჩვენებლები. მომდევნო ეტაპებზე კი მათი სიდიდეები დამოკიდებული იყო პრეზერვირებადი ღვიძლის სისხლძარღვოვან და მეტაბოლურ პასუხებზე. ამ პარამეტრებს ვინარჩუნებდით 12 საათიანი პერფუზიის დროს II – III ჯგუფების ექსპერიმენტებში. ეს მაჩვენებლები თავმოყრულია ცხრილში # 3.

პარამეტრები სისხლძარღვები	დრო							
	საწყისი		4 საათი		8 საათი		12 საათი	
	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ
აპარატიდან სისხლნაკადის გამოსასვლელი	92	350	95±0,2	350±2,3	98±0,1	345±2,1	90±1,2	345±2,4
ღვიძლის არტერია	91±0,2	100±3,1	90±0,4	96±4,1	91±1,3	100±3,8	85±0,5	95±4,4
კარის ვენა	13±0,1	228±2,2	20±0,2	230±4,6	34±2,3	235±4,1	26±2,6	215±5,7
კაუდალური ღრუ ვენა	2±0,05	328±1,3	3±0,03	326±3,3	3±0,05	335±3,2	5±0,02	310±3,8

ცხრილი 3. სისხლნაკადის მართვის პარამეტრები ღვიძლის “ex situ” 12 საათიანი პრეზერვაციის განმავლობაში II – III ჯგუფების ექსპერიმენტებში.

ბიოტექნიკური კომპლექსის მართვის პარამეტრები განსხვავდებოდა IV და V ჯგუფებში, როოდესაც პერფუზია ორ ორგანოს უტარდებოდა ან გახანგრძლივებული პერფუზიის თავისებურებებიდან და კონდიციონების მოთხოვნებიდან გამომდინარე. ეს ჰემოდინამიკური პარამეტრები მიზნად ისახავდა სისხლის გადანაწილებას ორ ორგანოს შორის და უზრუნველყოფდა ღვიძლის ერთგვარ „მართვად ჰიპერპერფუზიას“, რის აუცილებლობაზეც მითითებულია ბოლო წლების ანალოგიურ კვლევებში (Clarke et al., 2025; Lau et al., 2023; Niu et al., 2025b). პარამეტრები, რომლებსაც ვინარჩუნებდით ღვიძლის და თირკმლის ერთდროული 12 საათიანი პერფუზიის დროს მოყვანილია ცხრილში # 4. მასში აპარატის გამოსასვლელში არსებული წნევისა და მოცულობითი სიჩქარის მაჩვენებლები ითვალისწინებს სისხლმიმოქცევის წრედის ხელოვნურ ნაწილში ნაკადების ორად გაყოფას ოქსიგენატორისკენ და ზემო რეზერვუარისკენ და მოცულობითი სიჩქარის მაჩვენებელი აღირიცხებოდა ტუმბოდან გამომავალ მაგისტრალზე, მის ორ ნაკადად გაყოფამდე.

პარამეტრები სისხლძარღვები	დრო							
	საწყისი		4 საათი		8 საათი		12 საათი	
	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ
ხელოვნური პერფუზიის წრედის დასაწყისი, ანუ აპარატის წარმადობა	92	450	95±0,4	440±3,3	98±0,3	435±4,4	90±0,4	450±5,1
აორტა	92±0,2	190±1,1	95±0,3	219±4,1	98±0,2	217±4,1	90±0,8	220±4,2
ღვიძლის არტერია	91±0,1	105±2,2	95±0,6	115±3,5	98±0,2	110±3,1	91±1,1	110±3,3
თირკმლის არტერია	91±0,4	80±3,2	95±0,5	104±5,4	94±0,5	107±3,2	91±2,3	110±3,5
კარის ვენა	14±0,2	230±3,1	20±0,3	220±3,5	34±0,2	232±5,2	26±0,1	230±3,1
კაუდალური ღრუ ვენა	2±0,01	415±3,2	3±0,03	439±4,9	3±0,02	449±2,2	3±0,01	450±3,3

ცხრილი 4. სისხლნაკადის მართვის პარამეტრები ღვიძლისა და თირკმლის “ex situ” 12 საათიანი პრეზერვაციის განმავლობაში.

რაც შეეხება V ჯგუფის ექსპერიმენტებს აქ 24 საათიანი პრეზერვაციის დროს საპერფუზიო პარამეტრებში შევიტანეთ კორექტივები საპერფუზიო წრედში ორგანოთა კონტეინერის ჩართვის გამო და მისი ზემოქმედებით მომხდარი ცვლილებების გათვალისწინებით. ეს მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილში # 5. სტანდარტულად ორგანოების სადინრებში ჩადგმული კათეტერების მეშვეობით ნაღვლის წვენი (ყველა ძირითად ჯგუფში) და შარდი (IV და V ჯგუფებში) გროვდებოდა გრადუირებულ სინჯარებში, საიდანაც გარკვეულ პერიოდში ახალ ულუფას უკეთდებოდა კვლევა. გარდა ამისა ყოველ 2 საათში და ბოლოს ექსპერიმენტის დასრულებისას აღირიცხებოდა გამონაყოფის ჯამური რაოდენობა. როგორც ცხრილიდან ჩანს ამ სერიაში დაფიქსირდა სპეციალურ კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლის და თირკმლის პრეზერვაციის მონიტორინგის სტაბილური მაჩვენებლები მათი 24 საათიანი პერფუზიის მსვლელობაში. მნიშვნელოვანია, რომ ეს მეთოდი ერთდროულად ორი ორგანოს პრეზერვაციის და ამავდროს მათი ფუნქციური შეფასების საშუალებას იძლევა.

პარამეტრები სისხლძარღვები	დრო							
	საწყისი		8 საათი		16 საათი		24 საათი	
	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ	საშუალო წნევა - მმ Hg	მოცულობითი სიჩქარე - მლ/წთ
ხელოვნური პერფუზიის წრედის დასაწყისი, ანუ აპარატის წარმადობა	92	500	95±0,2	500±3,2	98±0,2	495±4,4	90±3,3	490±5,1
აორტა	92±0,3	232±3,2	95±0,1	234±3,2	94±0,2	236±3,1	93±3,2	226±6,4
ღვიძლის არტერია	92±0,1	125±3,2	95±0,3	125±4,2	94±0,2	129±4,2	93±1,4	120±5,2
თირკმლის არტერია	92±0,4	108±2,2	95±0,2	109±3,6	94±0,3	107±2,6	92±1,1	110± 7,1
კარის ვენა	16±0,1	260±2,3	23±0,3	238±2,2	30±0,5	234±4,1	28±0,3	230±3,3
კაუდალური ღრუ ვენა	2±0,01	492±4,4	3±0,01	472±4,5	3±0,01	470±4,4	3±0,02	456±4,2

ცხრილი 5. სისხლნაკადის მართვის პარამეტრები კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლისა და თირკმლის “ex situ” 24 საათიანი პრეზერვაციის განმავლობაში.



სურათი 17. კონტეინერში მოთავსებული ორგანოების კანულაციის ეტაპი.

24 საათიან ექსპერიმენტებში განსხვავებული იყო აგრეთვე ორგანოთა სისხლძარღვების კანულაცია, რაც იმაში გამოიხატებოდა, რომ კანულის წვერი თავსდებოდა ნაკლებად ღრმად ტაკვში ამ უკანასკნელის სიგრძის შესანარჩუნებლად მოოომავალი ანასტომოზირების მიზნით. გარდა ამისა სისხლძარღვის კედელს ამ ექსპერიმენტებში იცავდა გამოხმობისგან კონტეინერის საირიგაციო ხსნარი.



სურათი 18. აორტის კანულაცია

3.6. მორფოლოგიური კვლევის მეთოდები

მორფოლოგიური კვლევისთვის საწყის მასალას ვიღებდით ლაპაროტომიის, ორგანოების მობილიზაციის შემდეგ მათ ექსპლანტაციამდე. ეს პრეპარატები გამოვიყენეთ, როგორც ჯგუფებში პრეზერვაციის პროცესში მიღებულ შედეგებთან შესადარებელი ნიმუშები. ორგანოს ნაკლები ტრავმირებისა და იმის გათვალისწინებით, რომ შემდგომში ორგანოს პერფუზია უნდა წარმართულიყო ჰეპარინიზებული სისხლით პერფუზატის ფორმიანი ელემენტების კარგვის შესამცირებლად ვიყენებდით პუნქციური ბიოფსიის აპარატს „Magnum“ BARD, ხოლო მასალას ძირითადად ვისცერული ზედაპირიდან ვიღებდით შესაძლო სისხლდენის ვიზუალური კონტროლის და ჰემოსტაზის მიზნით. შემდგომში II, III და IV ჯგუფებში მასალის აღება ხდებოდა 12 საათიანი პრეზერვაციის დასასრულს აბაზანაში განთავსებულ ღვიძლის კარის იგივე მონაკვეთიდან და ღვიძლის მარჯვენა და მარცხენა წილების წინა კიდიდან. V ჯგუფში 24 საათიანი პრეზერვაციის შემთხვევაში საწყისი კვლევისთვის ქსოვილებს ბიოფსიის იგივე აპარატის გამოყენებით ვიღებდით, როგორც ღვიძლიდან ისევე თირკმლიდანაც. შემდეგი ანალიზი კეთდებოდა მე-18 საათზე და ბოლო - პერფუზიის დასრულებისას. ქსოვილის ნაჭრებს ვაფიქსირებდით

ნეიტრალური ფორმალინის 10%-იან ხსნარში (pH – 7,2-7,4 ფოსფატური ბუფერი), თითოეული ექსციზიური ბიოფტატიდან ვილებდით 3-3 ნიმუშს და ვაყალიბებდით პარაფინში.

3.6.1. მიმოხილვითი ჰისტოლოგია.

ჰისტოლოგიური კვლევისთვის ვილებდით ღვიძლის ქსოვილის 3-4 μm ანათლების და ჰემატიქსილინითა და ეოზინით სტანდარტული მეთოდით ვღებავდით. თითოეულ ანათალზე ვიკვლევდით 30 უბანს დიდი გადიდების ველში (ოკ X 20).

3.6.2. ჰისტოქიმია

ღვიძლის ქსოვილი იჭრებოდა 3-5 μm ანათლებად და იღებებოდა მასონის ტრიქრომით (Sigma Aldrich Catalog Number: C970D37) მწარმოებლის მიერ მითითებული ინსტრუქციის შესაბამისად.

3.6.3. იმუნოჰისტოქიმია

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

ფორმალინში დაფიქსირებული ქსოვილის ანტიგენის გამოვლენა ხდებოდა ციტრატულ ბუფერში და შემდგომ 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).

3.6.4. 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 მიკროსკოპით 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“).

3.6.5. ფლუორესცენციული მიკროსკოპია

ფლუორესცენციული მიკროსკოპია ხორციელდებოდა იმუნოფლუორესცენციური მიკროსკოპით Nikon H550L (იაპონია). ციფრული სურათების გადაღებას ვახდენდით Infinity 2 კამერით, ხოლო მიღებული გამოსახულების დამუშავებას (გაზომვას და ანალიზს) - Infinity პროგრამული უზრუნველყოფის 6.5.6 ვერსიით. ღვიძლის ქსოვილის ფლუორესცენციული მიკროსკოპია ეფუძნებოდა მისი ბუნებრივი ფლუორესცენციის უნარს. გამოკვლევა ხდებოდა მწვანე ფილტრის დიაპაზონში, რომლის ფარგლებშიც ჰეპატოციტები, მათი ბირთვები, ქოლანგიოციტები, მათი ბირთვები, შემაერთებელქსოვილოვანი მატრიქსის შემადგენელი ბოჭკოები, სისხლძარღვების კედლები (კუნთოვანი ბოჭკოებით და მათ გარეშე), ნერვული ღეროები და სისხლის ფორმიანი ელემენტები ავლენენ განსხვავებულ ავტოფლუორესცენციას იმდენად, რომ საშუალებას იძლევიან გარჩეულნი იქნან ერთმანეთისაგან.

3.7. შეფასების კრიტერიუმები

H&E შედეგებზე იჰისტოლოგიური ანათლები შევაფასეთ Cho et al., 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 (Cho et al., 2023);

უჯრედების მარკირება, პერიმეტრების შემოსაზღვრა და დათვლა განხორციელდა Photoshop CS4 პროგრამით.

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

თავი IV. კვლევის შედეგები

როგორც ზემოთ აღინიშნა იმის გამო, რომ შექმნილ ბიო-ტექნიკურ კომპლექსში, ხანგრძლივი პრეზერვაციის დროს, სისხლი სრულიად ორგანიზმისგან განსხვავებით ხელოვნურ, ჩაკეტილ წრედში ცირკულირებდა (ორგანიზმის დეპოებიდან მისი ბიოქიმიური და უჯრედოვანი კომპონენტებით შევსების გარეშე), წამყვან საკონტროლო ჰემატოლოგიურ პარამეტრებად მივიჩნევდით ერითროციტების რაოდენობის დინამიკას, პლაზმაში ჰემოგლობინის კონცენტრაციის დინამიკას, ჰემატოკრიტის დინამიკას და ვახორციელებდით ჰემოლიზის კონტროლს. რაც შეეხება პრეზერვირებადი ორგანოს, როგორც ტრანსპლანტატის ვარგისიანობის შეფასებას, იგი ხორციელდებოდა დღეს საერთაშორისოდ აღიარებული კრიტერიუმების მიხედვით (Eshmuminov et al., 2020; Wehrle et al., 2024) და მიზნად ისახავდა:

- პლაზმაში ცილების კონცენტრაციის კონტროლს;
 - ლაქტატის კლირენსის მონიტორინგს;
 - სისხლის შედედების მონიტორინგს (ღვიძლის მიერ სისხლის შედედების ფაქტორების გამომუშავების და ჰეპარინის შეყვანილ დოზებათან ურთიერთობის დონეს);
 - ღვიძლის მხრიდან პანკრეასის ჰორმონებზე და ვაზოაქტიურ პრეპარატებზე სათანადო პასუხების მონიტორინგს;
 - ნაღვლის წარმოქმნის საათობრივ მონიტორინგს;
 - ღვიძლის შენარჩუნებული სტრუქტურის დადგენას (მორფოლოგიური კვლევა).
- პრეზერვირებადი ღვიძლის ფუნქციური ვარგისიანობის განსაზღვრის მიზნით.

მკვლევრები აგრეთვე ინტერპრეტირებენ შედედების ფაქტორს V. თუმცა, მისი გამოყენება კრიტერიუმად ამ შემთხვევაში, შეზღუდულია ჰეპარინიზირებული კონტურის გამო. ამიტომ გადაწყდა, რომ ღვიძლის მონაწილეობაზე სისხლის შედედების ფუნქციაში ჯამურად გვემსჯელა შედედების ფაქტორების გამომუშავებისა და ინიცირებული ჰეპარინის ურთიერთქმედების მიხედვით. კონკრეტულად კი სისხლში აქტივირებული კოლტის წარმოქმნის სიჩქარის მიხედვით (წამებში). გარდა ამისა ვსაზღვრავდით პლაზმაში ცილების კონცენტრაციას (mmol/L), რომლებსაც ღვიძლი პროდუცირებს. აქედან ალბუმინების კონცენტრაცია ონკოზური

წნევის მერყეობაზე მიუთითებდა, ხოლო გლობულინების ოპტიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში შედეგების ფაქტორების შემცველობას განსაზღვრავდა. ჩამოთვლილი კრიტერიუმებიდან ლაქტატის კლირენსს მნიშვნელოვან მაჩვენებლად

მივიჩნევდით ღვიძლის მეტაბოლიზმზე დაკვირვებისთვის, რომელსაც პლაზმაში ყოველ 2 საათში ვსაზღვრავდით (mmol/L).

ღვიძლის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქცია განისაზღვრებოდა პანკრეასის ჰორმონებზე (ინსულინი და გლიუკაგონი) და ვაზოაქტიურ პრეპარატებზე (მეზატონი) სათანადო პასუხების მიხედვით. ერთერთი უმნიშვნელოვანესი კრიტერიუმი - ნაღვლის წარმოქმნის დინამიკა მოწმდებოდა ყოველ 2 საათში გრადუირებულ კოლბაში გამოყოფილი ნაღვლის მოცულობის მიხედვით (ml). ბოლოს პრეზერვირებული ღვიძლის მორფოლოგიური კვლევით (ჰისტოლოგია) განისაზღვრებოდა ორგანოს ქსოვილის დაუზიანებლობა პერფუზიის მსვლელობაში. თუმცა უნდა ითქვას, რომ აღნიშნულ კრიტერიუმს დიდ მნიშვნელობას არ ვანიჭებდით რადგან მისი მნიშვნელობა მკვლევართა აზრით მაშინაა გასათვალისწინებელი, როდესაც პრეზერვაცია 24 საათს აღემატება და ამ პერიოდისთვის იწყებს გამოვლინებას ყურადსაღები ჰისტო-მორფოლოგიური ცვლილებები.

ექსპლანტირებული ღვიძლის 12 და 24 საათიანი პრეზერვაციის შედეგების მაჩვენებლები მოყვანილია ცხრილებში და გრაფიკებში

4.1. სტანდარტული მანქანითა და მეთოდით განხორციელებული ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები

რადგან ეგრეთწოდებულ სტანდარტულ ექსპერიმენტებში გამოვიყენეთ საპრეზერვაციო აპარატი, რომელშიც სისხლის ტუმბოს ფუნქციას ასრულებდენ ორი გორგოლაჭოვანი (3 ექსპერიმენტი), ან ცენტრიფუგული (3 ექსპერიმენტი) ტუმბოები, რომლებიც კონსტრუქციულად მუდმივი ნაკადის ტუმბოებს მიეკუთვნება. ამის გამო ტუმბოების 5-6 საათზე მეტი დროით ფუნქციონირების და პერფუზიის პროლონგირების პერიოდში ველოდით ჰემოლიზის პროგრესირებას და ორგანოში სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობის ზრდას. თითო საპრეზერვაციო აპარატში

სისხლის ცირკულაციისთვის გამოყენებული იყო სტანდარტული სქემა ორი ტუმბოთი და ორი ოქსიგენატორით ცალკე არტერიული და ცალკე ვენური ნაკადებისთვის.

ცხრილში # 5 წარმოდგენილია II ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის საშუალო სიდიდეების დინამიკა სტანდარტული მანქანითა და მეთოდით ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის დროს.

პარამეტრი \ დრო	2 სთ	4 სთ	6 სთ	8 სთ	10 სთ	12 სთ
ერიტროციტები $10^{12} /L$	4,8±0,5	4,7±0,4	4,4±0,2	4,4±1,6	4,1±0,4	3,8±0,2
ჰემატოკრიტი %	42±0,1	42±0,3	40±0,2	37±0,1	36±0,4	32±0,3
ჰემოგლობინი g/L	120±0,3	145±0,4	150±0,4	240±0,8	260±1,4	280±1,9
ACT “	150±0,4	160±0,3	155±1,4	230±2,1	300±1,9	450±1,5
pH	7,1±0,2	7,2±0,3	7,1±0,1	7,2±0,3	7,1±0,1	7,0±0,2
PO2 mmHg	85±0,3	90±1,9	89±0,4	90±2,2	88±0,3	85±1,7
pCO2 mmHg	45±0,1	43±0,3	46±0,2	43±0,1	47±0,3	47±0,2
ალბუმინი mmol/L	32±0,2	32±0,1	40±2,1	36±0,1	34±0,2	32±0,3
გლობულინი mmol/L	39±0,3	40±0,1	42±0,1	40±0,4	42±0,1	38±0,3
ALT u/L	24±0,2	56±0,4	68±0,8	118±1,4	100±3,3	230±1,9
AST u/L	17±0,1	38±0,2	130±2,1	198±1,9	210±1,7	225±2,2
გლუკოზა mmol/L	3,5±0,2	3,2±1,4	5,4±1,9	3,2±1,7	7,8±1,0	9,2±1,4
კრეატინინი mmol/L	160±1,4	220±1,9	284±3,2	301±2,2	350±1,4	415±2,1
შარდოვანა mmol/L	5,9±0,2	9,5±0,4	14,7±0,8	33±0,2	49±0,3	84±0,8
ლაკტატი mmol/L	10,2±0,2	6,4±0,1	7,7±0,2	6,9±0,1	12,6±0,3	14±0,4
ჰემოლიზი	-	-	-	+	++	++
ნაღვლის წვენი ml	0	5±0,1	19±0,3	10±0,2	5±0,4	2±0,1

ცხრილი 5. II ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა

ამიტომ, მოსალოდნელი იყო პლაზმაში ჰემოლიზური პროდუქტების ზრდა, სისხლის ოქსიგენაციური უნარის დაქვეითება და შესაბამისი მოთხოვნილი ჰემოცირკულაციური ცვლილებები და კორექციები აპარატიდან. გარდა ამისა,

პერფუზატის პლაზმაში მოსალოდნელი იყო ლაქტატის, შარდოვანას, კრეატინინის კონცენტრაციის ზრდა წრედში დიალიზატორის არარსებობის გამო. მიუხედავად ამისა II ჯგუფის ექსპერიმენტებში მაინც იქნა მიღებული მცირე მოცულობის ნაღვლის წვენი (საშუალოდ 41 მლ-მდე), თუმცა სტანდარტული მეთოდით 12 საათიანი ექსპერიმენტების ბოლოს მისი პროდუცირება ყველა ექსპერიმენტში მკვეთრად მცირდებოდა.

4.2. შემუშავებული მანქანითა და მეთოდით განხორციელებული ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები

III ჯგუფის ექსპერიმენტებში საპრეზერვაციო აპარატის შემადგენლობაში გამოვიყენეთ საკუთარი კონსტრუქციის ჰიდროამძრავზე მომუშავე სისხლის უნივერსალური ორსაკნიანი ტუმბო, რომელიც უზრუნველყოფს პულსურ ნაკადს მაქსიმალურად მიახლოებულს ცხოველის აორტაში ფიქსირებული სისხლნაკადის წნევის მრუდთან. საპრეზერვაციო მანქანის სქემაში მაქსიმალური გამარტივების მიზნით არტერიული ნაკადის ფორმირებისთვის გამოვიყენეთ მხოლოდ ერთი ტუმბო და ერთი ოქსიგენატორი. ხოლო, ვენურ (სპლანქნურ) სისხლნაკადს ვაწვდიდით ორგანოს განლაგების დონეზე მაღლა მდებარე სისხლის ღია ტიპის რეზერვუარიდან, რომელიც ჩართლი იყო ჰემოცირკულაციის წრედში. ამით მიღწეული იყო აპარატის კონსტრუქციული სიმარტივე და მართვის სიადვილე. რაც შეეხება ამ ჯგუფში 6 ღვიძლის პრეზერვაციის შედეგებს მათი მაჩვენებლები ქვემოთ მოყვანილია ცხრილში. ცხრილში # 6 წარმოდგენილია III ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა შემუშავებული აპარატითა და მეთოდით ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის დროს.

პარამეტრი \ დრო	2 სთ	4 სთ	6 სთ	8 სთ	10 სთ	12 სთ
ერიტროციტები $10^{12} / L$	4,9±0,3	4,9±0,2	5,0±0,4	4,9±0,7	4,9±1,2	4,9±0,3
ჰემატოკრიტი %	41±1,2	42±2,2	41±0,3	43±0,2	40±0,4	40±0,7
ჰემოგლობინი g/L	120±0,3	110±2,4	120±4,4	100±4,9	110±0,3	115±3,2
ACT “	150±5,5	200±5,7	155±9,1	310±3,8	250±0,3	250±2,4

pH		7,2±0,3	7,3±0,7	7,35±0,2	7,5±1,2	7,4±0,4	7,3±1,8
PO ₂	mmHg	92±4,4	90±1,2	95±3,2	92±0,3	93±3,2	93±4,3
pCO ₂	mmHg	40±0,3	43±0,2	43±0,3	44±3,5	45±1,3	43±0,2
ALT	u/L	175±5,0	210±6,2	240±2,4	190±4,6	230±8,6	345±5,1
AST	u/L	150±5,6	200±3,2	110±5,1	160±3,5	100±3,2	230±7,5
გლუკოზა	mmol/L	6,5±0,4	3,2±1,4	7,5±1,2	4,5±1,1	5,8±1,2	5,2±1,6
კრეატინინი	mmol/L	190±2,4	115±4,4	108±5,1	189±4,4	215±6,6	279±4,0
შარდოვანა	mmol/L	5,9±0,2	10,5±0,4	13,2±0,8	23±0,2	39±0,3	46±0,8
ლაკტატი	mmol/L	2,5±0,3	2,4±0,7	2,3±0,2	3,5±0,4	4,7±0,3	9,2±0,7
ჰემოლიზი		-	-	-	-	-	-
ნაღვლის წვენი	ml	10±3,2	23±0,4	54±1,2	29±5,1	84±3,2	55±4,4

ცხრილი 6. III ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა.

ამ ჯგუფის ყოველ ექსპერიმენტში 12 საათის განმავლობაში ცხოველისგან მობილიზებული სისხლის ერითროციტების რაოდენობის, ჰემოგლობინის და ჰემატოკრიტის მაჩვენებელი ნორმის ფარგლებში მერყეობდა. პულსური ნაკადის მქონე უნივერსალური ტუმბოს მუშაობა ჰემოლიზს არ იწვევდა და სისხლის ფორმიანი ელემენტების დაშლის პროდუქტები პერფუზატში არ ფიქსირდებოდა. ჩვენი საპერფუზიო სქემის მიხედვით ტუმბო აპარატში უშუალოდ არტერიულ ხაზს ემსახურება (ღვიძლის არტერიისთვის), ქმნის რა მასში ყველა პარამეტრებით (ტემპერატურა - 36,5°C, PO₂ - 95±3,2 mmHg, pCO₂ - 43±0,3 mmHg, პულსი სტანდარტულად - 65 დ/წთ, საშუალო წნევა - 80,5±4,3 mmHg, ხასიათი სისტოლო/დიასტოლოური, ნაკადის მოცულობითი სიჩქარე 800 მლ/წთ) ნატიურ სისხლნაკადთან მაქსიმალურად მიახლოებულ ნაკადს. ღვიძლი ადექვატურად რეაგირებდა ინსულინისა და ვაზოდილატატორების პერიოდულ ადმინისტრირებაზე, რაზეც პერფუზატში ჰემოგლობინის, კოლტის წარმოქმნის კრეატინინის და შარდოვანას დინამიკის მიხედვით ვმსჯელობდით. საპერფუზიო წრედში დიალიზატორის არარსებობის გამო ცვლილებებს მხოლოდ ღვიძლის პროდუცირებული მეტაბოლიტები და ქსოვილოვანი ნარჩენი პროდუქტები იწვევდენ,

რომელთა კუმულაცია ზემოქმედებდა როგორც სისხლის მჟავა-ტუტოვან წონასწორობაზე, ისე სისხლის ოპტიმალური სატურაციის უნარზე და კოაგულაციაზე. თუმცა, ამ ექსპერიმენტებში არ დაფიქსირებულა ჰემოლიზი და ნაღვლის გამოყოფა სარწმუნოდ უფრო ინტენსიური იყო განსაკუთრებით პერფუზიის შუა პერიოდიდან (სულ 255 მლ-მდე).

4.3. შემუშავებული მანქანითა და მეთოდით განხორციელებული ღვიძლისა და თირკმლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები

როგორც ზემოთ აღნიშნა სტანდარტულ საპრეზერვაციო აპარატში გათვალისწინებულია დიალიზატორი, რომლის მეშვეობითაც ხორციელდება პერფუზიიდან საუტილიზაციო პროდუქტების ელიმინაცია. ჩვენს აპარატში აღნიშნული ფუნქცია დავაკისრეთ დონორის ორგანიზმიდან ღვიძლთან ერთად ექსპლანტირებულ თირკმელს. ამგვარად IV ჯგუფის 6 ექსპერიმენტში ჩატარდა ღვიძლისა და თირკმლის ერთდროული პრეზერვაცია. ამ დროს ღვიძლთან ერთად ადეკვატურად პერფუზირებული თირკმელი სისხლმიმოქცევის წრედიდან ნარჩენი პროდუქტების გამოტანას ახორციელებდა. ამ პროცედურის შედეგი ნათლად ჩანს ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში, სადაც არც ერთ ცდაში ჰემოლიზი არ დაფიქსირებულა, ერითროციტების რაოდენობა, ჰემატოკრიტი, ჰემოგლობინი ნორმის ფარგლებში მერყეობდა და იქაც უარყოფითი ტენდენციების გარეშე. ცხრილიდან აგრეთვე ჩანს, რომ ორგანოთა სისხლძარღვოვანი აპარატი და განსაკუთრების კაპილარული სისტემა ადეკვატურად პასუხობენ ვაზოდილატატორების ზემოქმედებაზე, ნორმის ფარგლებში ნარჩუნდება სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობა. ადმინისტრირებული ჰეპარინი წონასწორობაშია ღვიძლის მიერ გამომუშავებულ შედედების ფაქტორებთან და კოაგულოლოგიურ წონასწორობას ინარჩუნებს. ცხრილში # 7 წარმოდგენილია IV ჯგუფის ექსპერიმენტებში დაფიქსირებული ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა ჩვენს მიერ შექმნილი აპარატურით და შემუშავებული მეთოდით ღვიძლისა და თირკმლის 12 საათიანი პრეზერვაციის დროს.

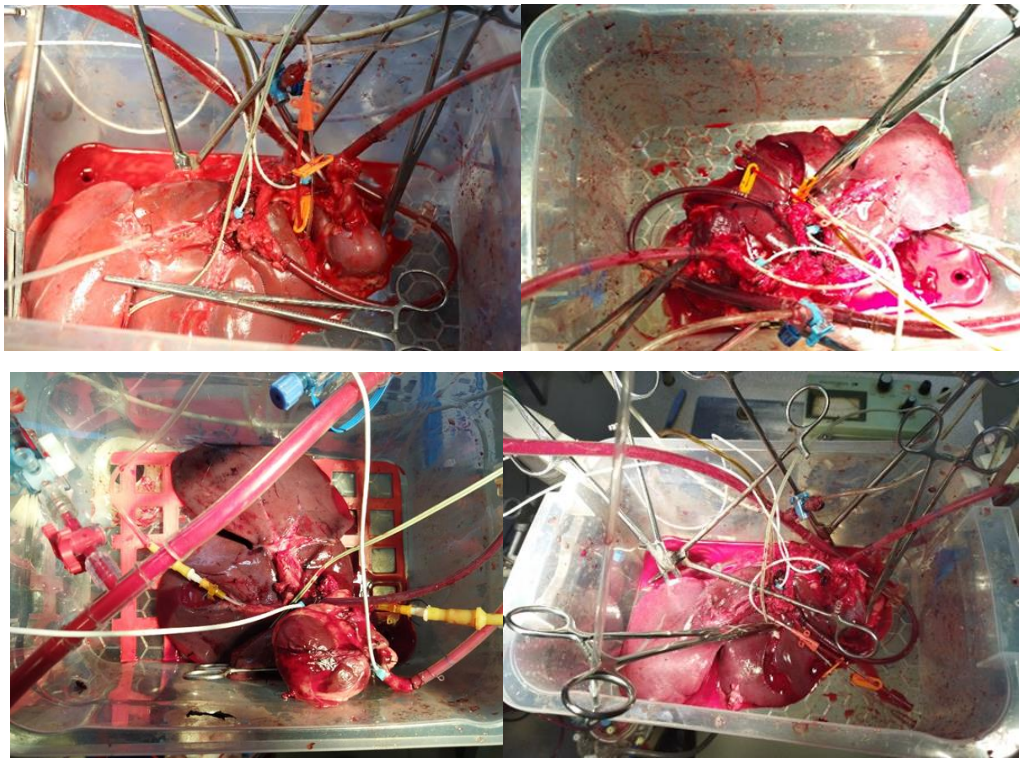
პარამეტრი \ დრო	2 სთ	4 სთ	6 სთ	8 სთ	10 სთ	12 სთ
ერიტროციტები $10^{12} /L$	$5,5 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,5$
ჰემატოკრიტი %	$43 \pm 0,5$	$43 \pm 2,1$	$43 \pm 0,5$	$42 \pm 1,9$	$42 \pm 0,5$	$41 \pm 2,1$
ჰემოგლობინი g/L	$140 \pm 4,4$	$135 \pm 2,8$	$130 \pm 1,5$	$255 \pm 3,1$	$101 \pm 1,3$	$109 \pm 3,7$
ACT “	$150 \pm 1,9$	$155 \pm 6,2$	$155 \pm 3,7$	$200 \pm 2,8$	$200 \pm 4,4$	$250 \pm 2,8$
pH	$7,3 \pm 0,6$	$7,25 \pm 0,7$	$7,3 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,3$	$7,25 \pm 0,1$	$7,15 \pm 0,3$
PO2 mmHg	$94 \pm 3,7$	$90 \pm 2,8$	$94 \pm 1,9$	$92 \pm 2,1$	$93 \pm 3,1$	$90 \pm 4,4$
pCO2 mmHg	$40 \pm 1,5$	$44 \pm 2,1$	$42 \pm 1,5$	$43 \pm 6,2$	$42 \pm 2,8$	$45 \pm 1,9$
ALT u/L	$160 \pm 3,1$	$230 \pm 1,3$	$180 \pm 2,3$	$280 \pm 2,9$	$200 \pm 1,5$	$245 \pm 2,3$
AST u/L	$90 \pm 2,8$	$140 \pm 6,2$	$110 \pm 3,1$	$180 \pm 1,3$	$110 \pm 4,4$	$230 \pm 3,7$
გლუკოზა mmol/L	$4,5 \pm 0,5$	$3,2 \pm 1,0$	$7,5 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,1$	$7,8 \pm 1,3$	$5,2 \pm 1,2$
კრეატინინი mmol/L	$90 \pm 1,9$	$110 \pm 2,3$	$108 \pm 3,7$	$185 \pm 2,3$	$145 \pm 2,8$	$200 \pm 2,9$
შარდოვანა mmol/L	$12,5 \pm 0,4$	$10,5 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,2$	$11,1 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,3$	$13,2 \pm 0,8$
ლაკტატი mmol/L	$2,4 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,7$
ჰემოლიზი	-	-	-	-	-	-
ნაღვლის წვენი ml	$22 \pm 1,3$	$50 \pm 1,9$	$88 \pm 3,1$	$85 \pm 3,7$	$206 \pm 4,4$	$120 \pm 2,8$
შარდი ml	$10 \pm 1,5$	$30 \pm 2,1$	$30 \pm 2,8$	$25 \pm 1,9$	$32 \pm 3,1$	$15 \pm 3,7$
ცილა შარდში g/L	$0,17 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,35$	$0,15 \pm 0,1$	$0,19 \pm 1,9$	$0,18 \pm 3,1$	$0,21 \pm 0,8$

ცხრილი # 7. IV ჯგუფის ექსპერიმენტებში დაფიქსირებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა

პრეზერვაციის შედეგებიდან ჩანს, რომ ღვიძლის მეტაბოლური ფუნქციები მკაფიოდ ვლინდება (ALT, AST, კრეატინინი, ლაქტატი, ნაღვლის წვენი). გარდა მაგისა, პერფუზატში გლუკოზის მონიტორინგიც მიუთითებს ღვიძლის რეაგირებაზე ყოველ 2 საათში ბოლუსად შეყვანილი ინსულინის დოზაზე. ამ ჯგუფშიც მკაფიოდ ვლინდება ღვიძლის ინტრაორგანული სისხლძარღვოვანი კალაპოტის პასუხები ვაზოდილატატორების ადმინისტრირების დროს, რაც პერფუზატში აირთა გაჯერების და მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის ცვლილებებზე დაკვირვებით დასტურდება. პარალელურად, ღვიძლთან ერთად, თრკმლის ფუნქციური შეფასებაც კეთდებოდა.

ამისთვის პერფუზატში შეფასდა კრეატინინის დინამიკა, ხოლო გამოყოფილ შარდში (სულ 142 მლ) ცილის რაოდენობა (მერყეობდა $0,17 \pm 0,05$ გრ/ლ და $0,21 \pm 0,8$ გრ/ლ შორის). 12 საათიანი დაკვირვების პროცესში გამოყოფილი ნაღვლის საერთო რაოდენობამ შეადგინა 571 მლ.

ქვემოთ წარმოდგენილია II, III, IV ჯგუფებში ჩატარებული პრეზერვაციის ფოტოები ორგანოთა საცავში მოთავსებული ღვიძლისა. ზედა ფოტოებში კაუდალური ღრუ ვენა კანულირებული არ არის და ვენური სისხლი ჭურჭლიდან პირდაპირ ვენურ რეზერვუარში მიედინება, ხოლო ღვიძლი პერფუზატში ტივტივებს. ქვედა ფოტოებზე ღვიძლი შეკიდულია პლასტმასის ჰამაკზე, ხოლო კაუდალური ღრუ ვენა კანულირებულია და ვენური სისხლი ქვემო ვენურ რეზერვუარში მიედინება.



სურათი 25. სხვადასხვა ჯგუფებში ჩატარებული ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციები.

4.4. ორგანოთა კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლისა და თირკმლის 24 საათიანი პრეზერვაციის შედეგები

IV ჯგუფის ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ საკუთარი კონსტრუქციის უნივერსალური ტუმბოს ბაზაზე აგებულ საპერფუზიო მანქანას ღვიძლის პრეზერვაციის პროლონგირების პოტენციალი გააჩნია. ეს დადასტურდა ჯგუფში

ღვიძლების 12 საათიანი წარმატებული პრეზერვაციის მსვლელობაში მიღებული შედეგების ანალიზით. კერძოდ, პერფუზია მიმდინარეობდა წინასწარ გაანგარიშებულ რეჟიმში ექსპერიმენტული ცხოველის ორგანიზმის ნატიურ სისხლმიმოქცევასთან მაქსიმალურად მიახლოებული ჰემოდინამიკური პარამეტრების დაცვით. პერფუზიის პროცესში სისხლის აირებით გაჯერების მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებში იმყოფებოდნენ, კოაგულაციის მართვა სტანდარტულად მიმდინარეობდა, პერფუზატის არც ერთ ნიმუშში ჰემოლიზი არ დაფიქსირებულა. ყველა ცდაში (გარდა 2 შემთხვევისა) ეფექტურად იმუშავა თირკმელმა, რომელიც კანულირებული აორტის მეშვეობით ღვიძლის არტერიის ანალოგიურად ოპტიმალური ჰემოდინამიკური პარამეტრების სისხლნაკადს ღებულობდა და ამიტომ, ჰემოცირკულაციის სრულ წრედში ჩართული, მეტაბოლიტების ელიმინაციაშიც მონაწილეობდა, რაც პერფუზატიდან კრეატინინის და შარდოვანას კლირენსით დასტურდება. მაგრამ, გარდა ამისა, ექსპერიმენტებმა გვიჩვენა გარკვეული მოთხოვნების არსებობა, რომლებიც უნდა დაკმაყოფილდეს ღვიძლის პრეზერვაციის 12 საათზე მეტი დროით პროლონგირებისთვის. ესენია ორგანოების მოთავსება სპეციალური კონტეინერის სტერილურ გარემოში; მასში მუდმივი ტემპერატურული რეჟიმის შენარჩუნება; ორგანოებზე მკვრივი საგნების ზეწოლის და მაშასადამე ჰიპოპერფუზიის ზონების და ნაწოლების განვითარების გამორიცხვა, ორგანოების სპეციალურ, დიაფრაგმის მსგავსად მოქმედ სარეცელზე მოთავსებით; და კონტეინერში პერიტონეუმის ღრუსთვის დამახასიათებელი ტენიანობის უზრუნველყოფა. ამ მოთხოვნების მიხედვით შევქმენით კონტეინერი ორგანოებისთვის, რომელიც აღწერილია ზემოთ შესაბამის თავში. ექსპლანტირებული ორგანოები განთავსდა სარეცელზე კონტეინერში. მათ კანულების მეშვეობით დავიკავშირეთ საპერფუზიო მანქანის სისხლგამტარი მაგისტრალები და ჩავუტარეთ პრეზერვაცია საორიენტაციოდ 24 საათის განმავლობაში. ეტაპობრივად ხდებოდა პერფუზატის კომპონენტების კვლევა, ნაღვლისა და შარდის კვლევა. შედეგები მოყვანილია ცხრილში #8.

ცხრილში # 8 წარმოდგენილია V ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ზოგიერთი ფიზიოლოგიური მაჩვენებლის დინამიკა ორგანოთა კონტეინერში მოთავსებული ღვიძლისა და თირკმლის 24 საათიანი პრეზერვაციის დროს.

საათი პარამეტრი	3	6	9	12	15	18	21	24
ერიტროციტ. $10^{12}/L$	5,4±0,2	5,4±0,5	5,4±0,9	5,3±0,3	5,3±3,4	5,3±0,9	5,2±0,2	5,0±0,6
ჰემატოკრიტი %	45±0,6	45±0,9	43±2,0	42±0,2	44±1,1	43±1,6	42±0,5	42±0,3
ჰემოგლობინი g/L	125±1,1	130±1,1	120±2,2	125±1,6	120±3,9	110±4,1	105±2,2	110±3,7
ACT “	150±3,7	300±3,4	250±1,1	250±2,0	350±3,7	250±1,1	190±2,2	230±2,0
pH	7,25±0,5	7,3±0,2	7,35±0,4	7,25±0,5	7,2±0,3	7,45±0,9	7,5±0,8	7,40±0,6
PO2 mmHg	93±3,7	93±3,4	95±1,1	95±3,9	90±1,6	95±2,2	93±3,3	93±1,3
pCO2 mmHg	44±0,5	45±0,2	45±1,3	38±3,1	40±2,5	38±3,7	41±0,8	42±0,6
ALT u/L	150±1,6	180±2,5	190±3,9	200±4,1	250±1,3	260±4,6	270±1,6	300±2,2
AST u/L	55±3,1	110±1,3	240±3,7	95±3,9	110±1,6	130±4,5	200±3,1	195±2,5
გლუკოზა mmol/L	5,6±0,3	3,4±1,6	7,6±2,2	8,2±1,1	5,8±1,5	6,2±1,1	7,2±1,0	4,5±0,8
კრეატინინი mmol/L	95±1,3	100±2,5	105±3,1	110±2,2	130±3,7	150±3,4	145±1,3	145±1,6
შარდოვანა mmol/L	7,2±0,7	5,4±0,5	7,9±0,9	6,3±0,5	8,4±0,7	6,9±0,3	3,5±0,4	8,9±0,3
ლაკტატი mmol/L	2,5±0,3	2,4±0,6	2,0±0,9	2,3±0,5	2,4±0,8	1,9±0,2	1,5±0,9	1,9±0,3
ჰემოლიზი	-	-	-	-	-	-	-	-
ნაღვლის წვენი ml	0	112±1,3	45±2,5	90±2,2	100±3,4	210±3,1	45±1,6	148±3,9
შარდი ml	0	120±2,5	55±3,1	52±0,9	68±3,9	98±5,3	30±2,5	83±1,3
ცილა შარდში g/L	0,19 ±0,04	0,3 ±0,35	0,25 ±0,31	0,19 ±0,9	0,16 ±2,1	0,17 ±0,5	0,17 ±0,15	0,16 ±0,03

ცხრილი 8. V ჯგუფის ექსპერიმენტებში მიღებული ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების დინამიკა.

უნდა აღინიშნოს, რომ ცხრილში ორგანოთა მეტაბოლიზმის დაფიქსირებული მაჩვენებლები ეტაპობრივად, პრეზერვაციის ყოველ საკონტროლო საათში საგრძნობლად გაუმჯობესებულია IV ჯგუფში იმავე საათებში დაფიქსირებული ანალოგიურ მონაცემებთან შედარებით. ჰემატოკრიტის მაჩვენებლები ნორმის ფარგლებშია და ექსპერიმენტის ბოლოსკენ უარყოფით დინამიკას არ ავლენს. ჰემოლიზი 24 საათის განმავლობაში პერფუზატის არც ერთ სინჯში არ დასტურდება. შეყვანილი ჰეპარინის გათვლილი დოზები აქტივირებული კოალტის წარმოქმნის დროის მაჩვენებელს კონტროლირებად ფარგლებში ინარჩუნებს. ოქსიგენატორის

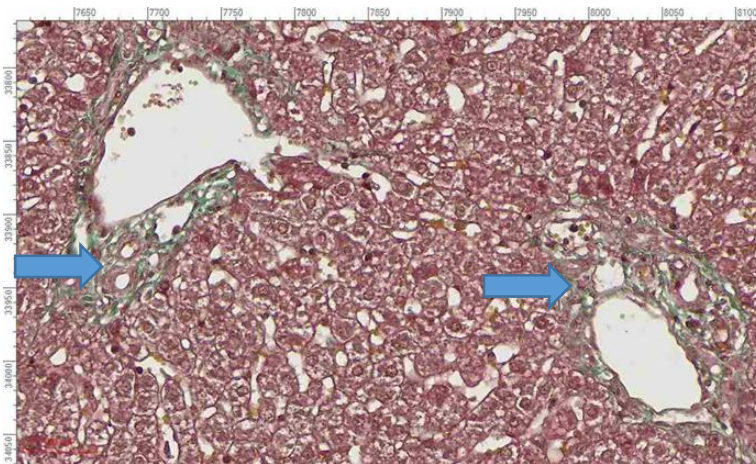
მიქსერიდან პერფუზატში მიწოდებული ჟანგბადის და ჰაერის ნარევი PO_2 -ს და pCO_2 -ს მაჩვენებლების ნორმის ფარგლებში სტაბილურ დონეს უზრუნველყოფდა. შესაბამისად, სხვა მაჩვენებლებთან ერთად მჟავა-ტუტოვანი წინასწორობა შენარჩუნებული იყო. ასეთ პირობებში პერფუზირებული ღვიძლის მეტაბოლური აქტივობა 24 საათის განმავლობაში ცხრილიდან კარგად ჩანს, რაც გამოიხატება ალბუმინის მაჩვენებლის დინამიკაში, ადმინისტრირებულ ინსულინთან ერთად გლუკოზის ნეოგენეზის დინამიკაში და ლაქტატის ელიმინაციაში. ნაღვლის წვენის მოცულობამ საშუალოდ შეადგინა (750 მლ). პრეზერვირებადი თირკმელი აქტიურად მონაწილეობდა პერფუზატიდან ნარჩენი პროდუქტების ელიმინაციაში რაც გამოიხატა შარდოვანას, კრეატინინის და ლაქტატის მაჩვენებელთა სტაბილურ ციფრებში მთელი 24 საათიანი პრეზერვაციის მანძილზე რომლის ბოლო (18, 21, 24 საათიანი) მაჩვენებლები ნორმალური პარამეტრების ქვედა ზღვარს ქვემოთ სცდებოდან. ოპტიმალური წნევითა და ნაკადის მოცულობითი სიჩქარით პერფუზირებულმა თირკმელმა 24 საათის ზღვარზე ჯამურად 506 მლ შარდი გამოყო. შარდში ცილის ნორმაზე მეტი შემცველობა (0,25 გ/ლ) მხოლოდ ერთხელ, პერფუზიის მე-9 საათზე დაფიქსირდა.

4.5. მორფოლოგიური კვლევა

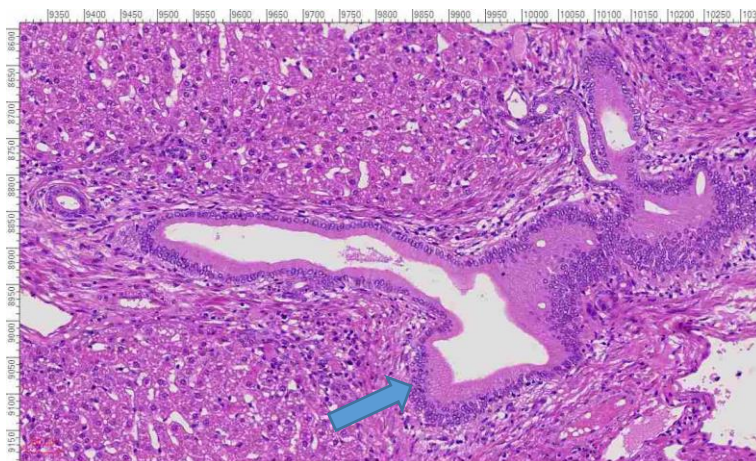
4.5.1 ღვიძლის ექსპლანტაციამდე აღებული ქსოვილის მორფოლოგია

ცხოველზე ექსპერიმენტების ყოველ ჯგუფში პერფუზიის დაწყებამდე, საკონტროლოდ აღებული ღვიძლის ქსოვილის გამოკვლევით დგინდება, რომ ღორის ღვიძლის ზოგადი ჰისტოლოგიური სურათი წააგავს ადამიანის ღვიძლის ჰისტოლოგიურ სურათს. ასევე იგი მსგავსია მღრღნელების (თაგვების, ვირთაგვების) ღვიძლის ზოგადი ჰისტოლოგიური სურათისა, იმ განსხვავებით, რომ ღორის 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

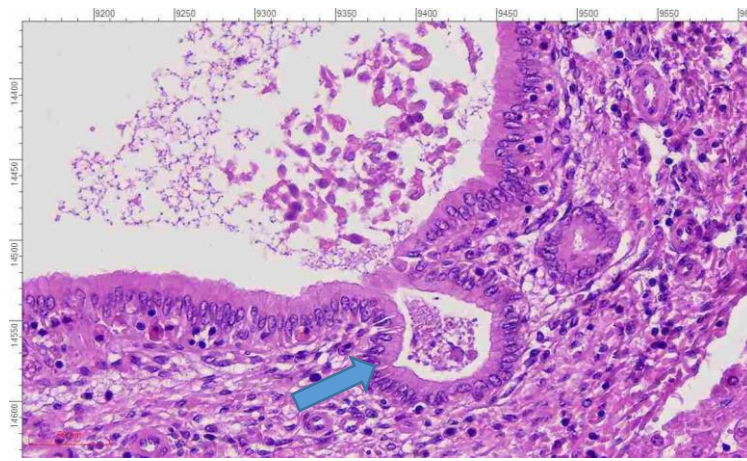
ღვიძლისაგან განსხვავებით, ღორის ღვიძლის ნაღვლის სადინარები მომარაგებულია ინტრამურული და ექსტრამურული ლორწოვანი ჯირკვლებით (სურ. N 20; სურ. N 21). ამასთანავე, ზემოაღნიშნული შემაერთებელქსოვილოვანი კომპონენტი (კოლაგენის ბოჭკოები) განსაკუთრებით რელიეფურად არის წარმოდგენილი ნაღვლის სადინარების გარშემო (სურ. N 22). ღვიძლის პარენქიმა წარმოდგენილია ტიპური (როგორც ადამიანის, ისე მღრღნელის ღვიძლისთვის დამახასიათებელი) ჰეპატოციტთა ხარხებით და ფირფიტებით, რომლებიც ცენტრალური ვენის მიმართ რადიალურადაა განლაგებული.



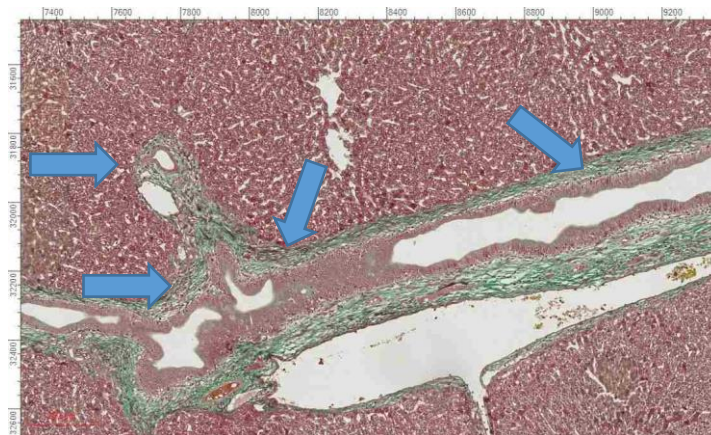
სურათი 19. ღორის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით). ლურჯი ისარი მიუთითებს პორტული ტრაქტების შემაერთებელქსოვილოვან კომპონენტებზე ოკ. X20



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

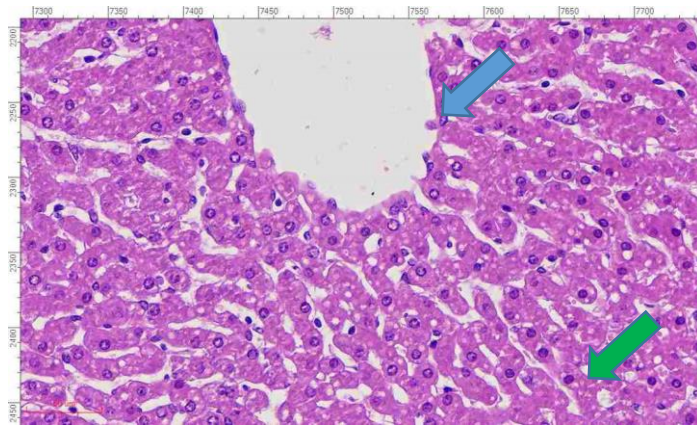


სურათი 21. ღორის ღვიძლი- H&E ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ნაღვლის სადინარები . ოკ. X40

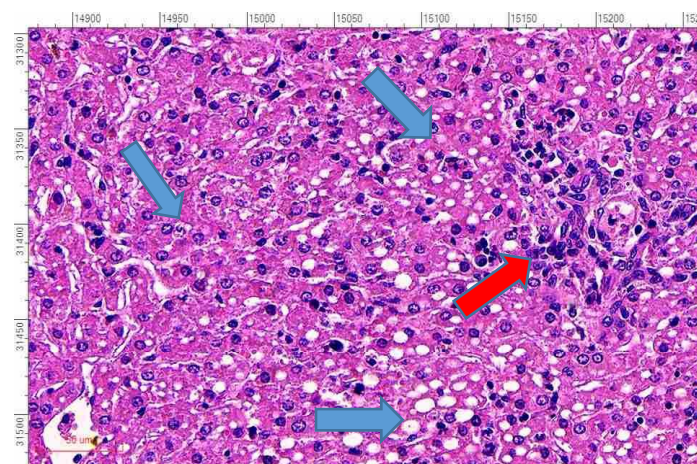


სურათი 22. ღორის ღვიძლი (შეღებვა - მასონის ტრიქრომი გომორის მიხედვით)., ლურჯი ისარი მიუთითებს კოლაგენის ბოჭკოებზე, ნაღვლის სადინარების გარშემო - შეღებილია მწვანე ფერით. ოკ. X10

სინუსოიდები მეტ-ნაკლებად თანაბარი ზომისაა, მათი დიამეტრი მერყეობს 10 ± 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). იშვიათად აღინიშნება სუსტად გამოხატული ძგიდეები (სეპტები), რომლებიც ერთმანეთთან აკავშირებენ მეზობელ პორტულ ტრაქტებს. ასეთი შემაერთებელქსოვილოვანი სეპტების არსებობის პირობებში უფრო ადვილად შეიძლება ცალკეული წილაკების იდენტიფიკაცია.



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



სურათი 24. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით მიუთითებულია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი. წითელი ისრით - მსუბუქი ანთებითი ინფილტრაცია.

4.5.2 პრეზერვირებული ღვიძლის ქსოვილის მორფოლოგიური კვლევა

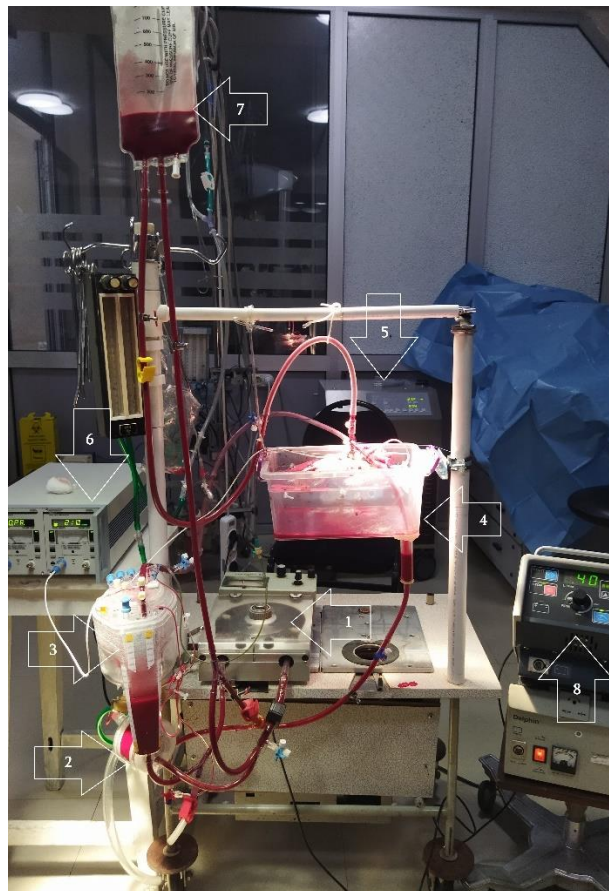
ღვიძლის პრეზერვაციის დაწყებამდე შესადარებლად აღებულ ნიმუშებში არც ვენური შეგუბება, არც ჰეპატოცელულური ნეკროზი და არც მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (Id-MaS) არ იქნა ნანახი. წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (sd-MaS) გამოვლინდა უჯრეთთა 4% -ზე ნაკლებ შემთხვევაში.

“ex situ” მანქანური პრეზერვაციის დროს პერფუზირებული ღვიძლის ჰისტოლოგიური პრეპარატების შედარება ხდებოდა “in situ” ორგანოს

ექსპლანტაციამდე აღებულ პრეპარატებთან და შეფასება ხდებოდა შემდეგი კრიტერიუმების გათვალისწინებით:

- წარმოქმნილი ნეკროზების უბნების რაოდენობრივი შეფასებით;
- სტეატოზის ფორმისა და ხარისხის შეფასებით;
- დუქტულური პროლიფერაციის გამოხატულების და მონონუკლეური ლეიკოციტური ინფილტრაციის ხარისხის შეფასებით
- ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების დისკომპლექსაციის და სინუსოიდთა დილატაციის შეფასებით.

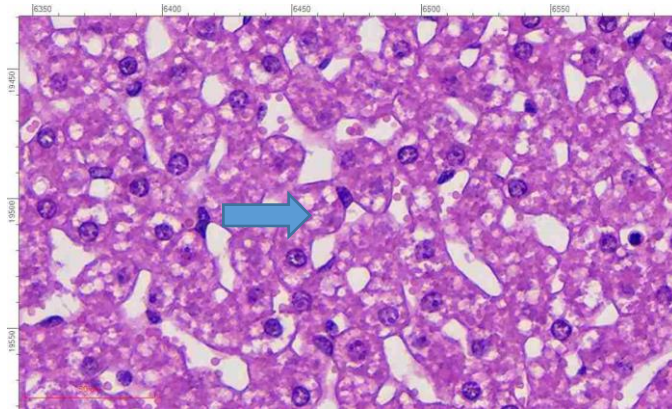
პრეზერვაციის დროს ღვიძლის როგორც არაპულსური (II ჯგუფი), ასევე პულსური (III ჯგუფი) სისხლნაკადით პერფუზიის შემთხვევაში ექსპერიმენტების მე-6 საათზე გამოკვლეული ღვიძლის ქსოვილის ზოგადი არქიტექტონიკა, ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების კონსტრუქცია არ ავლენდა რაიმე პრინციპულ განსხვავებას საკონტროლო ნიმუშებისაგან. არ აღინიშნებოდა ამ სტრუქტურების დისკომპლექსაცია და დისოციაცია.



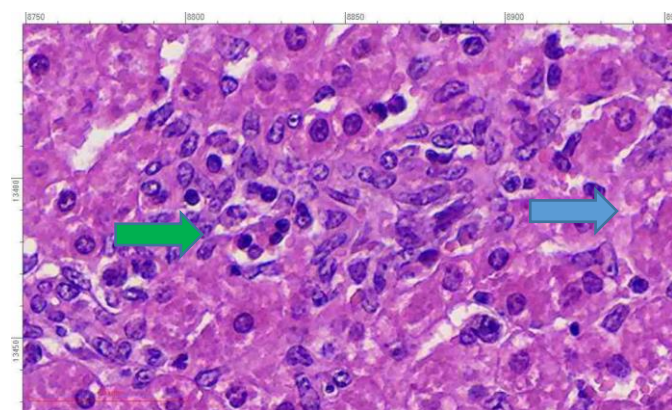
სურათი 26. IV ჯგუფი. ღვიძლისა და თირკმლის პრეზერვაციის ვენური რეზერვუარის საპერფუზიო სქემით: 1. სისხლის ტუმბო; 2. ოქსიგენატორი; 3. ქვემო (მკვრივი) ვენური რეზერვუარი; 4. ორგანოთა კონტეინერი; 5. თბომომომცვლელი; 6.

წარმადობის მზომი აპარატი სისხლძარღვზე ჩამოსაცმელი გადამცემებით; 7. ზემო რბილკედლიანი (სპლანქნური ვენური სისხლის) რეზერვუარი; 8. წარმადობის მზომი აპარატი გამდინარე გადამცემით.

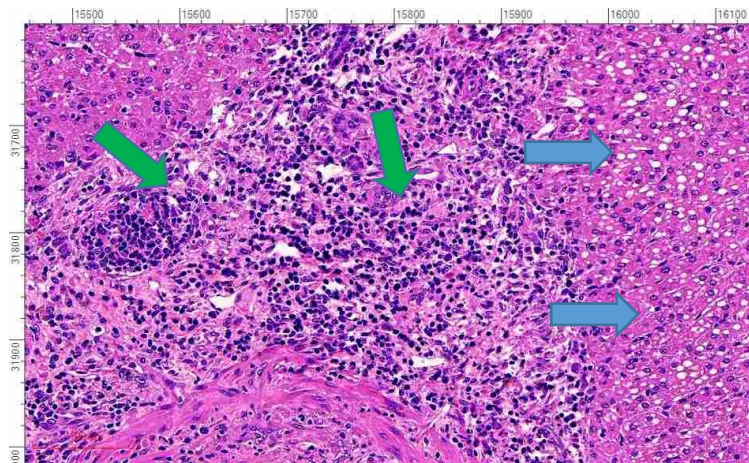
ასევე პულსური რეჟიმით პრეზერვაციის (III ჯგუფი) 12 საათის შემდეგ გამოკვლეულ ჰისტოლოგიურ ნიმუშებში ღვიძლის ქსოვილი პრაქტიკულად სრულად ინარჩუნებდა ხარიხებისა და ფირფიტების არქიტექტონიკას; არაპულსური რეჟიმით პერფუზიისაგან განსხვავებით ნაკლები იყო როგორც წვრილმარცვლოვანი, ისე მსხვილმარცვლოვანი სტეატოზის გამოხატულება. ამ უკანასკნელის შემცველი უბნები არ აღემატებოდა ღვიძლის შესწავლილი ქსოვილის 9%-ს. როგორც ინფილტრაციის ინტენსივობა, ისე ნეკროზული დაზიანებები (ნეკროზული დაზიანების უბნები) პრაქტიკულად არ აღინიშნებოდა (სურათ 27, 28),



სურათი 27. ღორის ღვიძლი - H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი

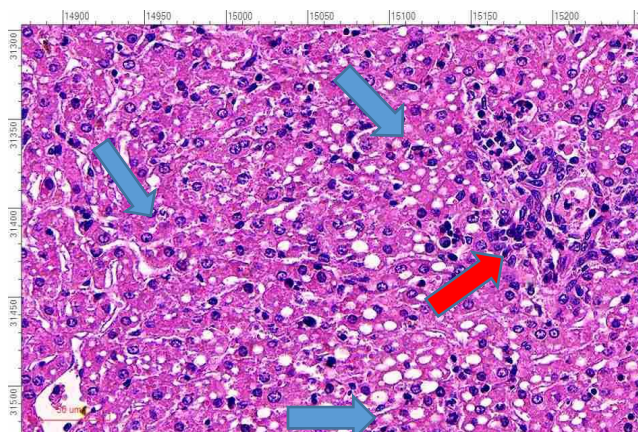


სურათი 28. ღორის ღვიძლი. შეღებილია H&E-ით. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია წვრილმარცვლოვანი სტეატოზი. მწვანე ისრით - პორტული ტრაქტის მსუბუქი ინფილტრაცია .



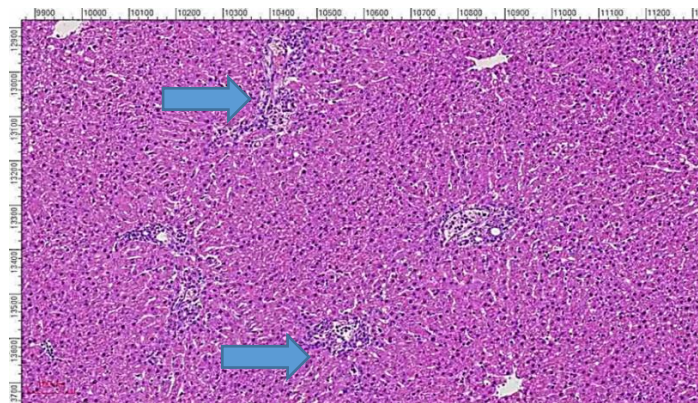
სურათი 29. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H & E-ით. მწვანე ისარი მიუთითებს ნეკროზულ უბანზე. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია მაკროსტეატოზის სურათი.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი ვლინდება ღვიძლის ქსოვილის 3%-მდე ფართობზე ჯერ კიდევ პრეზერვაციის დაწყებამდე. II ჯგუფის ექსპერიმენტებში პერფუზიის მე-12 საათზე წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის გამოვლინების ჯამური ფართობი არ აღემატებოდა შესწავლილი ღვიძლის ქსოვილის 32 % (სურათი 28). მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი საკონტროლო ნიმუშებში არ გვხვდებოდა. III ჯგუფში პულსური ნაკადით 12-საათიანი პერფუზიის შემდეგ არ დასტურდებოდა არც სინუსოიდების დილატაცია, არც ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დეზორგანიზაცია და დისკომპლექსაცია. მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი გამოვლინდა მხოლოდ შესწავლილი უბნების 5%-ში. მონონუკლეური ლეიკოციტებით მსუბუქი ხარისხის ინფილტრაცია მხოლოდ ცალკეულ უბნებში აღინიშნებოდა (სურათი 30).

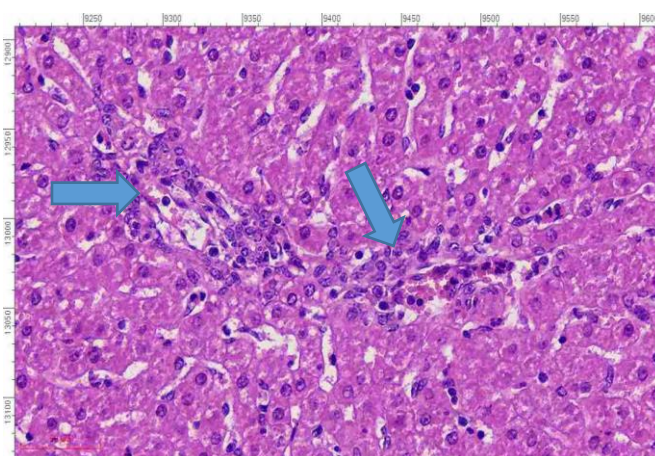


სურათი 30. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H&E. ლურჯი ისრით მიუთითებულია წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის სურათი. წითელი ისრით - მსუბუქი ანთებითი ინფილტრაცია.

V ჯგუფის ექსპერიმენტების (24 საათიანი პრეზერვაცია) დასასრულს აღებულ არც ერთ საკვლევ ნიმუშზე არ იქნა აღმოჩენილი ნეკროზის უბნები. შესაბამისად, პერფუზიის მთელი პერიოდის განმავლობაში არ ვლინდება ჰეპატოციტებისგან შემდგარი ხარიხებისა და ფირფიტების კონსტრუქციის ცვლილება და მიმოხილვით ჰისტოგრამებზე ღვიძლის ქსოვილი საკონტროლო ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის კონგრუენტულია. თუმცა ზოგიერთი პორტული ტრაქტის გარშემო აღინიშნება მსუბუქად გამოხატული მონონუკლეური ლეიკოციტებით ინფილტრაცია (29). 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 31, 32).



სურათი 31. ღორის ღვიძლი. შეღებილია H&E. ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრაციის სურათი.



სურათი 32. ღორის ღვიძლი. შეღებილი H & E . ლურჯი ისრით ნაჩვენებია ლეიკოციტური ინფილტრატების გავრცელება.

თავი V. შედეგების განხილვა

ღვიძლის მანქანური ნორმოთერმული, პროლონგირებული პრეზერვაცია ბოლო ხუთწლეულში ტრანსპლანტოლოგიის ერთ-ერთ ყველაზე დინამიურად განვითარებად მიმართულებად ჩამოყალიბდა (Romic et al., 2025).

მსოფლიოს წამყვან ქვეყნებში კარგად ფინანსირებული ჯგუფები მუშაობენ ისეთი აპარატის შექმნაზე, რომელიც ხელოვნურად უზრუნველყოფს დონორული ღვიძლის ტრანსპლანტატის ნორმალურ ცხოველქმედებას ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ორგანიზმის გარეშე (Ozgur et al., 2023; Pavan-Guimaraes et al., 2025) .

ამ მიზნის მიღწევა განიხილება როგორც პლატფორმა, რომელიც მომავალში შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც:

- დონორული ორგანოების რეალური ბანკის შექმნა ღვიძლის მრავალდღიანი პერფუზირებადი ტრანსპლანტატებით (Ozgur et al., 2023);
- დაბალი კონდიციის ღვიძლების მკურნალობა და კონდიციის ამაღლება საყოველთაოდ აღიარებული კრიტერიუმების დაკმაყოფილებით (Martins et al., 2020);
- ღვიძლის სპლიტირება და ცალკეული, მცირე წონის წილების პრეზერვაცია, მათში რეგენერაციის აქტივაცია და სრულყოფილი ტრანსპლანტატის “გამოზრდა” ხელოვნურ გარემოში (Lau et al., 2022) .

საბოლოო მიზანი კი დონორული ორგანოების მუდმივი დეფიციტის აღმოფხვრაა (Ozgur et al., 2023).

ყოველივე ზემოთაღნიშნულის გათვალისწინებით ჩვენი კვლევა სწორედ რომ მიმართული იყო ხანგრძლივი პრეზერვაციისთვის პერფუზიის სქემისა და აპარატურის ისეთი ოპტიმიზაციისკენ, რომელიც ერთდროულად იქნება ბიოსაემდიცინო თვალსაზრისით ადეკვატური, ტექნიკურად გამარტივებული და ეკონომიკურად კონკურენტუნარიანი.

ამრიგად, ჩვენს მიერ დასახული ექსპერიმენტებისთვის ღვიძლის წარმატებული პროლონგირებული პრეზერვაციის მისაღწევად განსაზღვრულ იქნა კონკრეტული ამოცანები: 1. გლუკოზის მეტაბოლიზმის კონტროლი; 2. ჰემოლიზის გამორიცხვა; 3. ცხოველქმედების პროდუქტების მოშორება; 4. პერფუზატის ოქსიგენაციის კონტროლი; 5. დიაფრაგმის მოძრაობის მოდელირება.

გარდა ამ ამოცანებისა, ასევე შევქმენით პრეზერვირებადი ორგანოებისთვის ბუნებრივი გარემოს იმიტაცია სპეციალური კონტეინერის შემუშავებით და გამოყენებით (კონტეინერის კონსტრუქცია ზემოთაა აღწერილი), რამაც პრეზერვაციის ხარისხი გააუმჯობესა და კონკრეტული დადებითი ეფექტები შექმნა.

5.1 საპრეზერვაციო მანქანის შემუშავებული და დანერგილი ტექნიკური ინოვაციების ეფექტურობა და უპირატესობანი

დღეს, უმრავლეს კვლევებსა და მიმოხილვებში აღინიშნება, რომ ექსპერიმენტულ და კლინიკურ პრაქტიკაში, ხელოვნური სისხლმომოქცევის ხანგრძლივი მხარდაჭერისას პერფუზიის ფიზიოლოგიურ — პულსურ ხასიათს ხშირად განიხილავენ როგორც სასურველ მიმართულებას, თუმცა შედეგები და უპირატესობის ხარისხი სხვადასხვა კლინიკურ პრაქტიკაში განსხვავდება (Tan et al., 2022; Yan et al., 2025).

წინა საუკუნის 60-იანი წლებიდან მოყოლებული მრავალ კვლევასა და პუბლიკაციაში განხილულია ნაკადის ხასიათი სისხლის ტუმბოებში (ÜNDAR et al., 1999; Wang et al., 2009). დადასტურდა, რომ პულსურ ნაკადს უფრო მაღალი კინეტიკური ენერგია გააჩნია ვიდრე ნაკადს მოდულაციის გარეშე (Lascaris et al., 2024).

გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ პულსურ ნაკადზე ევოლუციურად ადაპტირებული სისხლძარღვოვანი სისტემის ბარორეცეპტორები ხანგრძლივად მოქმედი არაპულსური ნაკადის დროს არაადეკვატურად რეაგირებენ, ორგანიზმში იწყება სისხლმომოქცევის „ცენტრალიზაცია“, იზრდება ქსოვილების პერიფერიული წინააღმდეგობა, ჰიპოპერფუზიის გამო ვითარდება უჯრედების „ჟანგბადოვანი შიმშილი“, ვლინდება მეტაბოლიტების კუმულაცია, მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის დარღვევა და საჭირო ხდება პროცედურის მიმდინარეობაში მუდმივი მედიკამენტოზური კორექციები, ხოლო პოსტპერფუზიულ პერიოდში დარღვეული ჰომეოსტაზის გამოსწორება, რაც ჰემოდინამიკური მართვის მხრივ დამატებით სირთულეებს ქმნის (Tanaka & Yada, 2003; Ursino, 1998).

კლინიკური მოთხოვნებიდან გამომდინარე არაპულსური ნაკადი დასაშვებია ძირითადად შედარებით ხანმოკლე და დაბალწარმადობიანი პერფუზიების დროს (Tan et al., 2022).

დღეს კლინიკებში სისხლის ტუმბოს ფუნქციას ექსტრაკორპორულ სისტემებში მეტწილად გორგოლაჭოვანი ან ცენტრიფუგული ტუმბოები ასრულებენ. ორივე მათგანს გააჩნია მართვისა და ექსპლუატაციის პრაქტიკული უპირატესობები, თუმცა სისხლის ტრავმის და ჰემოლიზის საკითხი კვლავ რჩება მნიშვნელოვანი, განსაკუთრებით სხვადასხვა რეჟიმის პირობებში. ასევე გასათვალისწინებელია, რომ თანამედროვე ტუმბოები საკმაოდ ძვირადღირებულია. ისინი ათწლეულების მანძილზე უზრუნველყოფდნენ სისხლის გადატუმბვას არაპულსური ნაკადით (Bhirowo et al., 2023).

ბოლო წლებში, კლინიკური მოთხოვნებიდან გამომდინარე, ტექნოლოგებმა ამ ტუმბოების მართვის სისტემებში, პულსაციის ეფექტის მისაღებად, ამაჩქარებლები დაამონტაჟეს. ამან კი გაზარდა სისხლის უჯრედების ტრავმა. ამ ტუმბოების დეტალები, რომლებიც სისხლნაკადს კინეტიკურ ენერგიას ანიჭებენ ხისტად ზემოქმედებენ უკუმშვად სითხეზე (სისხლზე), ან მათი დეტალები უშუალოდ სისხლნაკადში ბრუნავს. ამიტომ, ყოველი წამიერი აჩქარებისას (სისტოლა) ეს ფაქტორები სისხლის ფორმიან ელემენტებზე უხეშად ზემოქმედებენ, ამ უჯრედების მემბრანებს არღვევენ და ჰემოლიზს იწვევენ. ეს გარემოება კი ხელოვნური სისხლმიმოქცევის აპარატებში უამრავ პრობლემას ქმნის (Su et al., 2025; Tayama et al., 1997).

ასე მაგალითად, შვეიცარიელი მკვლევრების ჯგუფმა ბოლო წლების მანძილზე, საგრანტო დაფინანსებით შეიმუშავა ღვიძლის საპრეზერვაციო აპარატი Liver4Life, რომელშიც ნორმოთერმული სისხლის ცირკულაციას ცენტრიფუგული ტუმბო ასრულებს (Eshmunov et al., 2020; Mueller et al., 2021). მათ მიერ შემოთავაზებული საპერფუზიო სქემიდან სრულად არ იკითხება როგორ ქმნის ერთი ტუმბო ჰემოდინამიკურად აბსოლუტურად განსხვავებულ ორ სისხლნაკადს ღვიძლის არტერიისა და კარის ვენისთვის. ამავე დროს ავტორები აღნიშნავენ, რომ ჰემოლიზის დასაძლევად და ჰემატოკრიტის სტაბილიზაციის მიზნით იყენებენ პულსურ ნაკადს, რომელსაც ცენტრიფუგული ტუმბო გენერირებს. აღსანიშნავია ისიც რომ წრედიდან ნარჩენი პროდუქტების ელიმინაციის მიზნით ეს ჯგუფი დიალიზატორს იყენებს ტუმბოს შემდგომი განშტოებიდან ვენურ რეზერვუარში რეცირკულაციით. მნიშვნელოვან მიგნებად უნდა ჩაითვალოს ღვიძლის ზედაპირზე “ex situ” მისი

განლაგების დროს სარეცლის კედლების ტლანქი ზეწოლების გამორიცხვა, რისთვისაც ისინი რბილკედლიან, დიაფრაგმის მოძრაობების იმიტატორს იყენებენ. ასეთ სარეცელზე განლაგებული ღვიძლი ნატიური, ფიზიოლოგიური მდგომარეობის მსგავს გარემოში იმყოფება (Eshmuminov et al., 2020).

2024 წელს ჩინელ მკვლევართა ჯგუფის მიერ მოწოდებულია ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანის (Life-XDL) სქემა გადასანერგად დაწუნებული ტრანსპლანტატების ხანგრძლივი პრეზერვაციის რეჟიმში რეკონდიციონირებისთვის. მასში ორ ჰემოდინამიკურად განსხვავებულ ნაკადს დამოუკიდებლად ემსახურება სისხლის ცენტრიფუგული ტუმბო, ოქსიგენატორი, თბომომცვლელი, და ცირკულაციის წრედისთვის საჭირო სხვა აქსესუარები. მათ შორის გასათვალისწინებელია აგრეთვე დიალიზატორიც. ასეთი სქემით აგებული საპერფუზიო მანქანა უფრო რთულია კონსტრუქციულად, რაც ბუნებრივია აძნელებს მის ექსპლუატაციას და აძვირებს აპარატს (Tang et al., 2024).

ავსტრალიელ მეცნიერთა ჯგუფი იყენებს ნიდერლანდებში წარმოებულ მსგავს აპარატს (Liver assist, Xvivo, Groningen) და საპერფუზიო სქემას, პრეკლინიკურ ექსპერიმენტებში სპლიტირებული ღვიძლის წილების რეგენერაციის შესასწავლად პროლონგირებული პრეზერვაციის პროცესში აპარატში გათვალისწინებულია 4 ტუმბოს მუშაობა (ორი მათგანი დიალიზატორში), ხოლო ორგანოს სარეცელი წარმოადგენს რეზერვუარს, სადაც ღვიძლი მოთავსებულია ასციტურ სითხეში (Lau et al., 2023). შესაბამისად ავსტრალიურ საპერფუზიო აპარატს, პერფუზიის სქემას, ზემოთ განხილული შემთხვევების მსგავსად, საერთო ნაკლოვანებები გააჩნია, ესენია: შედარებითი კონსტრუქციული ნაკლოვანებები, ანუ აპარატში გამოყენებული კონსტრუქციულად არაპულისური ხასიათის ტუმბოები, მართვის შედარებითი სირთულე და შედარებითი სიძვირე.

წინამდებარე კვლევის შედეგად პრეკლინიკური აპრობაციისთვის და შეფასებისთვის შემუშავებულია ღვიძლის პრეზერვაციისთვის განკუთვნილი ორიგინალური აპარატის ექსპერიმენტული მოდელი, საპერფუზიო სქემა და პროლონგირებული პრეზერვაციის მეთოდი. როგორც II თავში აღნიშნა აპარატის ძირითად ნაწილს სისხლის ექსტრაკორპორული გამოყენების უნივერსალური ორსაკნიანი ჰიდროამძრავზე მომუშავე ტუმბო წარმოადგენს. ტუმბოს სხვადასხვა

თაობის კონსტრუქციაზე მიღებულია საპატენტო მოწმობები (U 2022 2139 Y. თბილისი. 2022; საპატენტი - U 2023 2149 Y. 2023 წ.) და წლების მანძილზე მათი საცდელი ნიმუშები აპრობირებულია მრავალ ცხოველურ მოდელზე და წარმოდგენილია სამეცნიერო პუბლიკაციებში. უნივერსალურ ტუმბოს ჯამში გააჩნია რიგი დადასტურებული უპირატესობები გორგოლაჭოვან და ცენტრიფუგულ ტუმბოებთან შედარებით:

- მისი გამოყენება შესაძლებელია ნებისმიერი ზომის ექსპერიმენტულ ცხოველზე (ვირთაგვა, ბოცვერი, ცხვარი, ღორი, ძაღლი);
- წარმადობაა 0 – 8 ლ/წთ;
- უზრუნველყოფს როგორც მუდმივ ნაკადს ისე პულსურ ნაკადს;
- წნევა 0 – 300 მმ Hg;
- შესაძლებელია პულსის სინქრონიზაცია ელექტროკარდიოგრამასთან;
- სრულიად ატრავმულია სისხლნაკადისთვის (არ იწვევს ჰემოლიზს);
- მართვის პულტში გააჩნია წარმადობის მონიტორინგის ფუნქცია (მოცულობითი სიჩქარის გამზომი).

ჩამოთვლილი მახასიათებლები აღწერილ ტუმბოს ექსტრაკორპორულ სისხლის ტუმბოთა შორის მკვეთრად გამოარჩევს. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ამ ტუმბოს გამოყენება პროლონგირებული პერფუზიებისთვის განკუთვნილ აპარატებში. შემუშავებული ორიგინალური საპრეზერვაციო აპარატის სქემის მიხედვით (იხილე სურათი #6) საპერფუზიო წრედი იწყება ორსაგნიანი ტუმბოთი, რომელიც პულტიდან შეკვეთილი პარამეტრებით სისხლგამტარ მილებში (მაგისტრალებში) ქმნის მუდმივი ხასიათის ნაკადს. ტუმბოს გამოსასვლელში მოვათავსე თბომომომცვლელი (23), რომელიც მის შემდეგ გაყოფილ ორივე ნაკადში ოქსიგენატორისკენ (24) და ზემო რეზერვუარისკენ (26) მუდმივი ნაკადის ნორმოთერმულ სისხლს ატარებს. ოქსიგენატორის შემდეგ სისხლი გაივლის არტერიულ ფილტრს (27) და პულსატორს (18) და პულსური ნაკადით მიეწოდება აორტაში, საიდანაც შემდეგ ნაწილდება ღვიძლისა და თირკმლის არტერიაში (მხედველობაშია IV და V ჯგუფების ექსპერიმენტები).

ზემოთ ნახსენებ სხვა საპერფუზიო მანქანებისგან განსხვავებით შემუშავებულ მანქანაში პულსური ნაკადის შემქმნელი მოწყობილობა (პულსატორი) უშუალოდ აორტის წინ მონტაჟდებოდა, როდესაც სისხლნაკადს უკვე გავლილი აქვს მემბრანული ოქსიგენატორის და ფილტრის წინააღმდეგობა. პულსატორის მიერ შექმნილი წნევის მრუდი მაქსიმალურად მიახლოებულია ცხოველის აორტაში დაფიქსირებულ მრუდთან. წნევის იმპულსის ამ მრუდს თვალნათლივ გააჩნია დიკროტული ნაჭდევი, რომელიც აორტული სარქველის დახურვაზე მიუთითებს.

იმ დროს, როდესაც ზემოთ აღწერილ მანქანებში ნახსენებ წნევის მრუდს ცენტრიფუგული ტუმბოს აჩქარება ქმნის, ჩვენს მანქანაში ეს პულსატორში მოთავსებული არტერიული მაგისტრალის გადაკეტვა/გახსნით ხდება. ამრიგად შემოთავაზებულ სქემაში ტუმბოს შემდგომი ნაკადების განაწილება და პულსური ნაკადის შექმნა ოპტიმალურადაა ნაჩვენები და ექსპერიმენტებში რეალიზებული.

ამგვარად, უნივერსალური ტუმბოთი წარმოებული ჭეშმარიტი, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული პულსური ნაკადი, რომელიც გამოვიყენეთ III ჯგუფის ექსპერიმენტებში ნათლად აჩვენებს აპარატის უპირატესობებს II სტანდარტული ჯგუფის ექსპერიმენტებთან შედარებით, რაც ყველა ცდაში ჰემოლიზის არარსებობით (II ჯგუფის ექსპერიმენტებში ჰემოლიზი იწყებოდა მე-8 საათიდან და 12 სთ-ის ბოლოსკენ პიკს აღწევდა, რამაც 2 ექსპერიმენტის შეჩერება გვადიშლდა), ერითროციტების რაოდენობის შენარჩუნებით 12 საათის პერიოდში (II ჯგუფის ექსპერიმენტებში ერითროციტების საწყისი რაოდენობა $4,8 \pm 0,5 \cdot 10^{12}$ /ლ-დან შემდგომში $3,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}$ /ლ-მდე ქვეითდებოდა), ჰემატოკრიტის მაჩვენებლის სტაბილურობით (II ჯგუფის ექსპერიმენტებში ჰემატოკრიტი მე-6 საათიდან იწყებდა კლებას - $40 \pm 0,2$ %- დან და მე-12 საათისთვის ქვეითდებოდა $32 \pm 0,3$ %-მდე). III ჯგუფის ექსპერიმენტებში პერფუზიის განმავლობაში სისხლში ჟანგბადის ტრანსპორტერების შენარჩუნება თვით ოქსიგენაციისთვის უკეთეს შესაძლებლობებს ქმნიდა და შესაბამისად, ღვიძლის ჰომეოსტაზში „ბუფერული კონფლიქტი“, ორივე ამ ჯგუფში დიალიზატორის არარსებობის გამო, ერთი-ორი საათით გვიან დგებოდა.

მნიშვნელოვანია ისიც, რომ II ჯგუფის ექსპერიმენტების შედეგად გამოყოფილი ნაღვლის წვენის მაქსიმალური რაოდენობა იყო 41 მლ, იმ დროს, როდესაც III ჯგუფის ექსპერიმენტებში ეს მაჩვენებელი 255 მლ აღწევდა.

ღვიძლში მიწოდებული სისხლიდან დაახლოებით 70% გათვლილი გვექონდა კარის ვენაში მისაწოდებლად. იგი მოედინება ზემო რეზერვუარიდან 30 (იხ. სქემა), რომელიც ფიქსირებულია ვერტიკალურად მოძრავ შტატეზე იმ სიმაღლეზე როგორც წნევითაც ვსაზღვრავთ კარის ვენაში სისხლის გრავიტაციულად მიწოდებას. ანუ წნევა განისაზღვრება რეზერვუარის სიმაღლით ღვიძლის კარის დონიდან, ხოლო მოცულობითი სიჩქარე რეგულირდება მარტივად, მაგისტრალზე დადებული ონკანის მოჭერით ან მოშვებით. პერფუზიის ამ სქემით მივაღწიეთ მანქანის და საპერფუზიო სქემის გამარტივებას იმ მეთოდებთან შედარებით, სადაც ღვიძლის პრეზერვაციის სქემაში ერთ ტუმბოზე მეტი გამოიყენება (იხ. ზემოთ მოყვანილი ჩინელ და ავსტრალიელ მეცნიერთა ჯგუფების მიერ გამოყენებული სქემები).

ღვიძლის პრეზერვაციის ჩვენს მიერ შემუშავებულ მეთოდში პერფუზიიდან მეტაბოლიტების ელიმინაციის მიზნით არ გამოვიყენეთ დიალიზტორი, რომელიც ყველა ზემოთ მოყვანილ მეთოდში გამოიყენება. მის ნაცვლად ამ მიზნით გამოვიყენეთ ღვიძლთან ერთად ექსპლანტირებული დონორული თირკმელი. ეს ორიგინალური მიდგომა რასაკვირველია ითვალისწინებს დონორის დაუზიანებელი, სათანადო კონდიციის მქონე ორგანოს გამოყენებას. ღვიძლთან ერთად მარჯვენა (ახლომდებარე) თირკმლის ექსპლანტაციის ტექნიკა აღწერილია II თავში, ადვილად სრულდება აორტის სუბდიაფრაგმული მონაკვეთის ამოკვეთით ფაშვის ღეროსა და მჯვენა თრკმლის არტერიასთან ერთად. ღვიძლის კარისკენ გაყოლებაზე ვახდენდით კუჭისკენ, 12-გოჯა ნაწლავისკენ და პანკრეასისკენ გამომავალი ტოტების ლიგირებას და ღვიძლის არტერიის სკელეტირებას. მარჯვენა თირკმლის ვენა, როგორც კაუდალური ვენის შენაკადი ნარჩუნდებოდა, მთელი ორგანოკომპლექსი საერთო სისხლძარღვოვან ფეხზე ამოიკვეთებოდა და კონტეინერში თავსდებოდა. ორგანოთა სისხლძარღვების კანულირების შემდეგ ორივე პრეზერვირებადი ორგანოს არტერიული სისხლით ირიგაცია პროქსიმალური ტაკვიდან კანულირებული და თირკმლის არტერიების გამოსვლის დისტალურად ლიგირებულ აორტიდან მიმდინარეობდა.

ამ მიდგომას რამოდენიმე დადებითი მშომენტი ახლავს:

- პერფუზატიდან მეტაბოლიტების ელიმინაციას, ნაცვლად ხელოვნური დანადგარისა (რომელშიც ზოგ ავტორთა ჯგუფი დამატებით ტუმბოებს იყენებს), ნატიური დონორული ორგანო ახორციელებს;
- მიმდინარეობს ერთდროულად ორი დონორული ორგანოს პრეზერვაცია, მეტაბოლური და ფუნქციური მონიტორინგი, შემდგომ ორივეს გადანერგვის პერსპექტივით;
- საპერფუზიო სქემა მარტივდება, მოკლდება სისხლის ხელოვნურ ზედაპირებთან საკონტაქტო წრედი;
- შენარჩუნებულია (უშუალოდ არ არის კანულირებული და ლიგატურებით დაზიანებული) ტრანსპლანტატების სისხლძარღვები რეციპიენტის სისხლძარღვებთან ანასტომოზირებისთვის;
- ღვიძლის პრეზერვაციის არსებულ მეთოდებთან შედარებით წარმოდგენილი მეთოდი გაცილებით მარტივი, ეკონომიური, ბიუჯეტური და ტექნიკურად მიღწევადია ექსპერიმენტში რეპროდუცირებისთვის.

როგორც ზემოთ აღინიშნა ღვიძლის გახანგრძლივებული პრეზერვაციის უმნიშვნელოვანესი პირობაა ორგანოსთვის ხელოვნურად ბუნებრივთან მაქსიმალურად მიახლოებული პირობების შექმნა. გარდა ჰემოდინამიკური და ჰუმორული უზრუნველყოფისა მკვლევართა აზრით გასათვალისწინებელია აგრეთვე სინტოპიურად მდებარე ორგანოების ზემოქმედება. პერიტონეუმის ღრუს გარემოსთან მიახლოებული გარემო შევქმენით ორგანოების სპეციალურ, ნახევრად ჰერმეტიკულ კონტეინერში განთავსებით (Eshmuminov et al., 2020).

შვეიცარელ მკვლევართა ჯგუფის მსგავსად ღვიძლი და თირკმელი განვალაგეთ ჰამაკისებრ სარეცელზე და ქვეშ დავუგეთ პოლიურეთანის საჰაერო პარკი, რომელიც წუთში 12-14-ჯერ იბერებოდა და იფუშებოდა (დიაფრაგმის ზემოქმედების იმიტაცია) და რომელსაც ამობრუნებული ღვიძლი, დიაფრაგმის ზედაპირით ეხებოდა. (Clavien et al., 2022).

მკვლევართა უმრავლესობა ორგანოს განთავსებისთვის იყენებს მეთოდებს, სადაც ჭურჭელში მოთავსებული ღვიძლი ტივტივებს პერფუზატში, რომელიც შემდეგ მონაწილეობს ცირკულაციაში.

ჩვენი სქემის მიხედვით ორგანოებიდან კაუდალური ღრუ ვენით დაბრუნებული პერფუზატი პირდაპირ ქვემო, ღია ტიპის რეზერვუარში ხვდება. შესაბამისად ჩვენს მიერ შემუშავებული პერფუზიის სქემა ჩაკეტილია, რაც პერფუზატის ზუსტი ბიოქიმიური შემადგენლობის მონიტორინგის საშუალებას იძლეოდა. რაც შეეხება ორგანოების კონტეინერს, მასში სახურავზე დამონტაჟებული გვექონდა შხაპის ეფექტის მქონე ირიგატორი, რომელიც მართვადი ნაკადით 3-5 წუთში ერთხელ აფრქვევდა ნორმოთერმულ ცილოვან სითხეს ღვიძლის ვისცერულ და თირკმლის ზედაპირებზე (იხ თავი 2. მასალა და მეთოდები). ამით კონტეინერში ნარჩუნდებოდა ორგანოთა ირგვლივი ტემპერატურა, სეროზული (პერიტონეუმის) ღრუსთვის დამახასიათებელი სინოტივე და კონტეინერში მოცირკულირე ხსნარში შერეული ანტიბიოტიკებით შედარებით ჰიპობაქტერიული გარემო. ასეთ პირობებში კონტეინერში მოთავსებული ორგანოების პერფუზიის დროს პერფუზატის ტემპერატურის შენარჩუნება უფრო ადვილი იყო, რადგან კონტეინერი ორგანოებს ტემპერატურას უნახავდა. სწორედ ორგანოთა კონტეინერის „დამსახურება“, რომ ღვიძლის ზედაპირი V ჯგუფის 24 საათიანი ექსპერიმენტების ბოლოს ვიზუალურად გაცილებით უკეთესად გამოიყურებოდა (არ შეიმჩნეოდა სხვადასხვა ზომის შემუქებული ლაქები არც დიაფრაგმულ, არც ვისცერულ ზედაპირზე, მოსჩანდა პარენქიმის მარცვლოვანობა) ვიდრე II-III ჯგუფების 12 საათიანი პრეზერვაციის ბოლოს, რომლებშიც აღწერილ კონტეინერს არ ვიყენებდით.

მნიშვნელოვნად მიგვაჩნია პერფუზატის შემადგენლობა და მოცულობა, რომელიც აპარატში მოცირკულირე სითხეს წარმოადგენს. რიგი ავტორებისა კლინიკურ ტრანსპლანტოლოგიაში და ექსპერიმენტშიც ამისათვის იყენებს სისხლის ცალკეულ თავსებად კომპონენტებს (ერიტროციტარული მასა, პლაზმა), ანტიბიოტიკების და ბუფერული ნაერთების დამატებით, ახორციელებს შეზავებას საჭირო ჰემატოკრიტის და მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის მისაღწევად (Fard et al., 2022; Karimian et al., 2015; Qureshi et al., 2024).

ამისგან განსხვავებით, ჩვენ ექსპერიმენტში ღორის მოდელზე, პროცედურის გამარტივების მიზნით, შესაძლებლად მივიჩნიეთ დონორი ცხოველის ნატიური სისხლის მაქსიმალური ჩამოცლა და პერფუზატად გამოყენება. ამ შემთხვევაში (იგულისხმება ღვიძლის მანქანური პრეზერვაციის ექსპერიმენტული მოდელირება) მიზანი ადვილად და შედარებით იაფად მიიღწევა, რადგან საპრეზერვაციოდ

ექსპლანტირებული ღვიძლი და პერფუზატის სახით აუტოლოგიური სისხლი ცხოველის ერთი ორგანიზმიდან მიიღება. რაც შეეხება პერფუზატის მოცულობას, რასაკვირველია ზემოთ მოყვანილ საავტორო მანქანებში (Liver4Life - შვეიცარია, Life-XDL - ჩინეთი, Liver assist, Xvivo, Groningen -ნიდერლანდები და ავსტრალია), რომელთა კონსტრუქცია და საპერფუზიო სქემა ორ და მეტ ტუმბოს, ორ ოქსიგენატორს, დიალიზატორს და შესაბამისად, მეტ მაკავშირებელ სისხლგამტარ მილებს შეიცავს, მუშაობისთვის შესაბამისი მოცულობის პერფუზატია საჭირო.

ამ დროს ჩვენი შემუშავებული მანქანის და საპერფუზიო სქემის მიხედვით ნათლად ჩანს, რომ პრეზერვაციის მიზანი - ორგანოს ოპტიმალური პერფუზია ისეთი მანქანითაც მიიღწევა, რომელიც ნაკლები ელემენტებისგან შედგება, კონსტრუქციულად მარტივი და შესაბამისად იაფია, მაგრამ ეფექტურობაში უცხოურ აპარატებს არ ჩამოუვარდება. ამაზე მეტყველებენ ღვიძლის პრეზერვაციის დროს მონიტორინგით დაფიქსირებული მაჩვენებლები, რომლებიც ქვემოთ განიხილება ჯგუფების მიხედვით.

5.2. ღორის ღვიძლის “ex situ” პრეზერვაციის პროცესში გამოვლენილი ეფექტები

ჩვენი მონაცემების მიხედვით, II ჯგუფის ექსპერიმენტებში სატურაციის კლების მიზეზად, განსაკუთრებით ექსპერიმენტის ბოლოს ეტაპზე და მიუხედავად მიწოდებული ჟანგბადის 2 ლ/წთ სიჩქარისა, შესაძლოა განიხილებოდეს პერფუზიის კონტურში ერითროციტული აგრეგატების/მიკროთრომბების შედეგად განვითარებული ობსტრუქცია. ამის შედეგი კი ქვემო ზღვარს ჩამოცილებული მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის მერყეობაა ($7,1 \pm 0,2$ - $7,0 \pm 0,2$).

III ჯგუფის ექსპერიმენტებში, ჰემოლიზის არარსებობის ფონზე, იმავე მოცულობითი სიჩქარით მიწოდებული ჟანგბადი უზრუნველყოფდა არტერიული სისხლის სატურაციის სტაბილურობას. მიუხედავად იმისა, რომ მაჩვენებლები ნორმის ქვედა ზღვართან იყო ახლოს, ისინი პერფუზიის განმავლობაში პრაქტიკულად უცვლელი დარჩა ($92 \pm 4,4$ - დასაწყისში, $93 \pm 4,3$ – 12 სთისთვის).

ერთ-ერთი მთავარი განმასხვავებელი ნიშანი ამ ორ ჯგუფში წარმოებულ პრეზერვაციებს შორის იყო ამა თუ იმ აპარატის მიერ წარმოებული სისხლნაკადის ხასიათი, რომელსაც აპარატის მთავარი კომპონენტი ტუმბო განსაზღვრავს და განაპირობებს. ამ ორ ჯგუფში შედარდა სტანდარტული მანქანითა და პერისტალტიკური

ტუმბოების ჯგუფში შემავალი - გორგოლაჭოვანი ტუმბოთი ღვიძლის არტერიაში მიწოდებული არაპულსური ნაკადის ეფექტები ღვიძლის 12 საათანი პრეზერვაციის დროს (II ჯგუფი) და იგივე პირობებში მიმდინარე პრეზერვაციების (III ჯგუფი) ეფექტები ჩვენს მიერ შემუშავებული მანქანითა და მისი მთავარი ელემენტით, უნივერსალური, ორსაკნიანი ტუმბოთი ღვიძლის არტერიაში მიწოდებული პულსური ნაკადით.

როგორც ზემოთ აღინიშნა, მრავალი მკვლევარის აზრით არაპულსური, მუდმივი ხასიათის ნაკადი მსხვილ არტერიებში ბარორეცეპტორების ფუნქციას არღვევს, ხოლო მცირე, ორგანულ სისხლძარღვებში ფორმიანი ელემენტების, ერითროციტების ეგრეთ წოდებულ სლაჯს, შეგუბებას იწვევს, რაც პერფუზიის გახანგრძლივების შემთხვევაში სისხლძარღვოვანი წინააღმდეგობის ზრდაში, მიკროცირკულაციურ დარღვევებში ვლინდება, აქედან გამომდინარე შემდგომი ჰიპოქსიური, მეტაბოლური და სხვა პრობლემებით (Tanaka & Yada, 2003).

ამიტომ ნათელია, რომ ღვიძლის არტერიის პერფუზია პულსური წნევით და თან აორტაში არსებულ წნევის მრუდთან მაქსიმალურად მიახლოებული ან იდენტური ხასიათის მქონე პულსური (სისტოლო-დიასტოლური) წნევით უნდა მიმდინარეობდეს. გარდა ამისა, მკვლევრების ერთი ნაწილი თვლის, რომ არტერიაში ხელოვნური არაპულსური ნაკადი ჰემოლიზის გამომწვევია (O'Neil et al., 2012). ამის გათვალისწინებით საპრეზერვაციო მანქანებში გამოყენებულ გორგოლაჭოვან ან ცენტრიფუგულ სისხლის ტუმბოებს პულსურ რეჟიმში ამუშავებენ (Gu, 2009). ამ დროს კი ეს ტუმბოები კონსტრუქციულად მუდმივი ნაკადის ტუმბოებია და მკვეთრი აჩქარებების რეჟიმში მუშაობის დროს სისხლის ტრავმას, სისხლის უჯრედების მემბრანის რღვევას და საბოლოოდ ჰემოლიზს იწვევენ (Su et al., 2025).

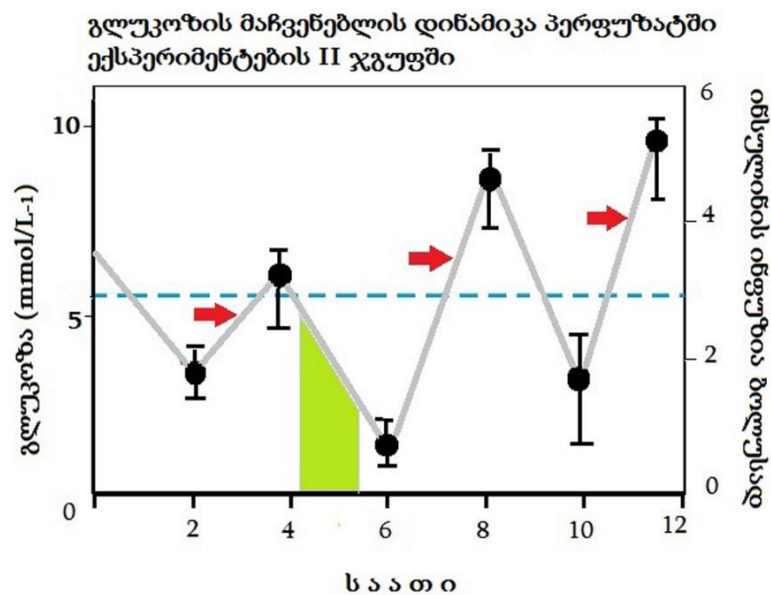
საპრეზერვაციო მანქანების ზოგ მოდელში ორი ასეთი ტუმბოა გათვალისწინებული. ამიტომ დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ ხანგრძლივი, მრავალდღიანი პერფუზიების ჩატარება ნახსენები ტუმბოების გამოყენებით პრობლემურია მოსალოდნელ ჰემოლიზთან დაკავშირებული მოსალოდნელი გართლებების გამო. რაც შეეხება მეტაბოლიტებს, რომლებიც მეტი თუ ნაკლები რაოდენობით იჩენდა თავს მათი კუმულაცია ორივე ამ ჯგუფის ექსპერიმენტებში შეიმჩნეოდა. მაგალითად: II ჯგუფში კრეატინინი მატულობდა $160 \pm 1,4$ mmol/L-დან

415±2,1 mmol/L-მდე; ლაქტატი 10,2±0,2 mmol/L- დან 14±0,4 mmol/L-მდე. ხოლო III ჯგუფში კრეატინინი მატულობდა 190±2,4 mmol/L-დან 279±4,0 mmol/L-მდე; ლაქტატი - 2,5±0,3 mmol/L- დან 9,2±0,7 mmol/L-მდე. პერფუზიის 6 საათის შემდეგ, ნათელი ხდებოდა, რომ ამის მიზეზი როგორც სტანდარტულ, ისე ჩვენს მიერ შემუშავებულ აპარატებში დიალიზატორის არარსებობა იყო.

მკვლევართა მნიშვნელოვანი ნაწილის მიერ ხანმოკლე ნორმოთერმული მანქანური პერფუზია (ხშირად რამდენიმე საათი) ტარდება პერფუზატის აქტიური წმენდის გარეშე (Lascaris et al., 2024).

ჩვენი მიზანი იყო დაგვედგინა ის დროითი ზღვარი, რომლის შემდეგაც პერფუზატში მეტაბოლური ნარჩენების კუმულაცია იწყებს პრეზერვირებადი ღვიძლის ფუნქციურ მაჩვენებლებზე ზემოქმედებას, განსაკუთრებით კი ნაღვლის სეკრეციაზე.

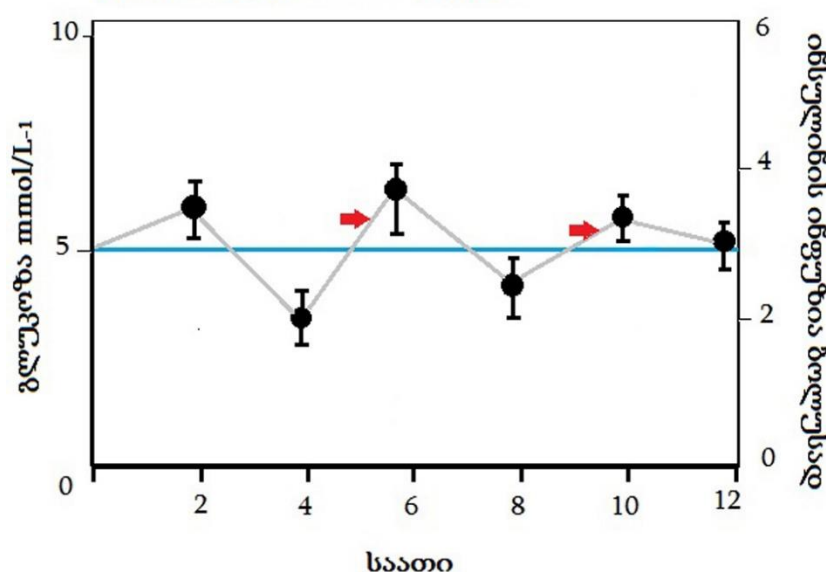
ორივე 12-საათიანი პერფუზიების ჯგუფში ნაღვლის წარმოქმნის ინტენსივობა მატულობდა პირველი 6 საათის განმავლობაში და მომდევნო საათების განმავლობაში კლებულობდა. ამასთან ნაღვლის გამოყოფის შემცირება II ჯგუფში უფრო მკვეთრად იყო გამოხატული (2 სთ - 0 მლ; 4 სთ - 5±0,1მლ; 6 სთ - 19±0,3მლ; 8 სთ - 10±0,2მლ; 10 სთ - 5±0,4მლ; 12 სთ - 2±0,1მლ). “ex situ” საპერფუზიო აპარატში მოთავსებული ღვიძლის მნიშვნელოვან ფუნქციად ვთვლიდით მის მონაწილეობას გლუკოზის მეტაბოლიზმში. ამით ღვიძლის პასუხებს ვაფასებდით მასთან ფუნქციურად დაკავშირებულ ორგანოების მიმართ. მაგალითად II ჯგუფის ექსპერიმენტებში ვცდილობდით რა მისი შემცველობა პერფუზატში შეგვენარჩუნებინა სამიზნე დონეზე (5 მმოლ/ლ) ინსულინის ადმინისტრირებით, მისი კონცენტრაცია მაინც მუდმივად მერყეობდა 3,5±1,4 mmol/L - 9,2±1,9 mmol/L ფარგლებში (იხილე გრაფიკი 1).



გრაფიკი 1. II ჯგუფის ექსპერიმენტები. გლუკოზის დინამიკა.

ბუნებრივად საკვები ნივთიერებები და ნაღველწარმოქმნის პროდუქტები ღვიძლში ძირითადად, კარის ვენიდან ხვდება. ამ პროცესის იმიტაციისათვის ჩვენ პარენტერალური კვების სახით ღვიძლს ვაწვდიდით 10%-იან ცელეპიდს (ცხიმოვანი ემულსია) გათვლით 2,5 გ/კგ დღეში ერთჯერადად (12 საათიან პრეზერვაციის დროს მე-5 საათის ფარგლებში) ემულსიის ზემო ვენურ (სპლანქური სისხლის) რეზერვუარში შეყვანით. ხოლო 24 საათიანი პრეზერვაციის დროს, V ჯგუფის ექსპერიმენტებში, ბოლუსად 30 წუთის განმავლობაში, ყოველ მე-8 საათზე, ნაღველწარმოქმნის პროდუქტებიდან ვიყენებდით ურსოდეზოქსიქოლის მჟავას, რომელიც იგივე გზით შეგვყავდა. შედეგად აღინიშნებოდა გლუკოზის კონცენტრაციის მატება, 6 საათიდან იგი სცდებოდა სამიზნე დონეს (5,4 mmol/L). ბოლუსად 7 საათისთვის შეყვანილ ინსულინზე (3 iu) პასუხად კონცენტრაცია იწყებდა კლებას და ათი საათისკენ ქვეითდებოდა $3,2 \pm 1,7$ mmol/L-მდე. მსგავსი, მაგრამ კიდურა მაჩვენებლებს შორის და შედარებით ნაკლები მერყეობით აღინიშნა გლუკოზის დინამიკა III ჯგუფის ექსპერიმენტებში (იხილე გრაფიკი 2).

გლუკოზის მაჩვენებლის დინამიკა პერფუზატში
ექსპერიმენტების III ჯგუფში

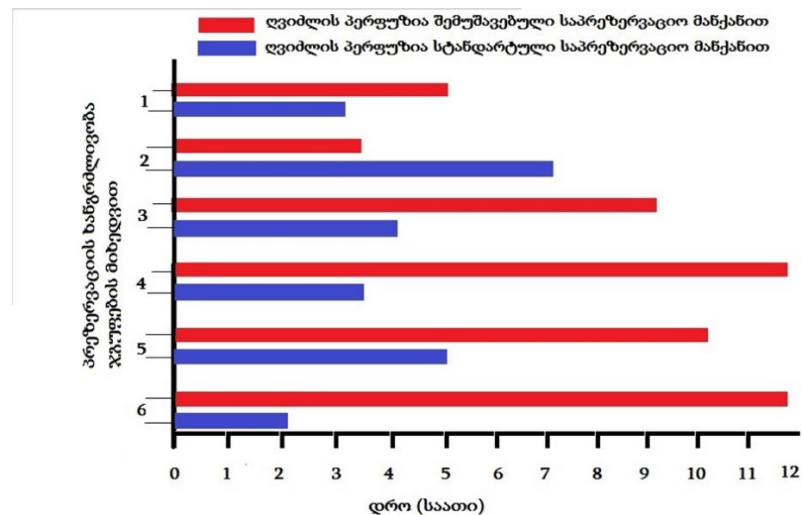


გრაფიკი 2. III ჯგუფის ექსპერიმენტები. გლუკოზის დინამიკა.

სპეციალისტების აზრით ამ პროცედურის დროს ყველაზე ოპტიმალურია გლუკოზის პერმანენტური მონიტორინგი და შესაბამის ცვლილებებზე ინსულინის ან გლუკაგონის პასუხები ინფუზომატის მეშვეობით კომპიუტერული პროგრამის გამოყენებით. ჩვენ გადავწყვიტეთ V ჯგუფის პროლონგირებულ ექსპერიმენტებში მსგავსი პროცედურების ჩატარება ოღონდ გლუკოზის უწყვეტი კონტროლის აპარატის უქონლობის გამო განვახორციელეთ მხოლოდ ინფუზომატის გამოყენებით ინსულინის სადღეღამისო დოზის მუდმივი შეყვანა პერფუზატში. საბოლოოდ II და III ჯგუფებში ღვიძლის 12 საათიანი პრეზერვაციის შედეგად დადასტურდა, რომ თუნდაც შედარებით ხანმოკლე პერფუზიის ჩატარებისთვის მნიშვნელოვნია მაქსიმალურად დასაბუთებული, საბოლოო შედეგზე ორიენტირებული, განსახორციელებლად მარტივი და შედარებით ეკონომიური საპერფუზიო სქემის შემუშავება და რაც მთავარია საპრეზერვაციო მანქანაში ოპტიმალური ჰემოდინამიკური მონაცემების მქონე სისხლის ტუმბოს შერჩევა. ამ ჭრილში (პერფუზატად ნორმოთერმული სისხლის გამოყენების შემთხვევაში) განსაკუთრებით დიდ მნიშვნელობას იძენს ჰემოლიზის სრულად თავიდან აცილება, რაც როგორც დადასტურდა ჩვენს მიერ შემუშავებულ უნივერსალურ ორსაკნაიან სისხლის ტუმბოს ძალუმს. ამას ადასტურებს პრეზერვაციის ხანგრძლივობის შედარება II და III

ჯგუფებში. როგორც ზემოთ აღინიშნა, პრეზერვაციას წარმატებულად ვთვლიდით და პერფუზიას ვაგრძელებდით აღიარებული ძირითადი კრიტერიუმების შეფასების მიხედვით: 1. ლაქტატის კლირენსი; 2. ნაღვლის გამოყოფა; 3. შედედების ფაქტორების სინთეზი და 4. ღვიძლის დაუზიანებელი სტრუქტურა.

უკვე ითქვა, რომ პრეზერვაციის მოკლე პერიოდში (6-12 საათში) ჩვენს წინა ექსპერიმენტებში ჰისტოლოგიურად ღვიძლის ქსოვილში მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ დაფიქსირებულა. შედედების ფაქტორების სინთეზი წრედის ჰეპარინიზაციის მიზეზით სანდო კრიტერიუმს არ იძლეოდა. სამაგიეროდ, ღვიძლის ამ ფუნქციაზე შეგვეძლო მსჯელობა შედედების ფაქტორების სინთეზისა და ადმინისტრირებული ჰეპარინის დოზების მიხედვით სისხლის აქტივირებული კოლტწარმოქმნის დროზე დაკვირვებით. რაც შეეხება ლაქტატის კლირენსს და ნაღვლის გამოყოფას ეს კრიტერიუმები პრეზერვაციის დინამიკაში და შედეგის შეფასებაში ძირითადი რჩებოდა.



გრაფიკი 3. პრეზერვაციის ხანგრძლივობა II და III ჯგუფებში.

გრაფიკიდან ჩანს, რომ ექსპერიენტების II ჯგუფში ღვიძლის პრეზერვაციის ხანგრძლივობამ ექვსიდან მხოლოდ ერთ ექსპერიმენტში მიაღწია 7 საათს. ხოლო III ჯგუფში 9 საათიან ხანგრძლივობას 4 ექსპერიმენტში მივაღწიეთ.

ექსპერიმენტების IV ჯგუფში შემოწმდა ნატიური თირკმლის გამოყენების შესაძლებლობა ღვიძლის პრეზერვაციის დროს ნარჩენი, საუტილიზაციო პროდუქტების პერფუზიტიდან ელიმინაციისთვის.

ექსპერიმენტში ღორის მოდელზე თირკმლის და ღვიძლის ამოკვეთა აორტის და კაუდალური ღრუ ვენის სისხლძარღვოვან ფეხთან ერთად განვახორციელეთ. ორგანოების სისტემური სისხლმიმოქცევიდან გათიშვის შემდეგ და ცხოველის სისხლის ჩამოცლის შემდეგ, თბური იშემიის აღრიცხვის ინტერვალში თავისუფლად ესწრებოდა ღვიძლის და თირკმლის იოგოვანი სტრუქტურების დამუშავება, მეზობელ ორგანოებთან მაკავშირებელი სისხლძარღვების ლიგირება. აორტის სუბდიაფრაგმული მონაკვეთის გამოყენება, მისი კანულირება შედარებით მსხვილი ზომის კანულით საშუალებას იძლეოდა მაქსიმალურად ფიზიოლოგიური ნაკადი მიგვეწოდებინა მისგან გამომავალ ფაშვის ღეროსა და თირკმლის არტერიის ტოტებში, სადაც ნაკადი ბუნებრივად, ჩვეული პროპორციით ნაწილდებოდა და სპეციალურად ორი განსხვავებული ორგანოს მართვა აპარატიდან არ ჭირდებოდა. ორგანოთა ექსპლანტაციისა და სარეცელზე მოთავსების შემდეგ სისხლძრღვთა კანულაციების პროცესში გარკვეული დრო გვჭირდებოდა მაგისტრალური სისხლძარღვებიდან გამომავალი და შემავალი ყველა ტოტის ფაქიზი დამუშავებისთვის მომდევნოდ შესაძლებელი სისხლკარგვის თავიდან ასაცილებლად. როგორც ამ ჯგუფის ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა თირკმელი ფუნქციონირებდა 5 ექსპერიმენტში (ერთ ცდაში თირკმელი დაზიანდა ექსპლანტაციის დროს), მათგან ერთში დაფიქსირდა სისხლიანი შარდი და შედეგი უარყოფითად იქნა მიჩნეული. 4 ცდაში კი თირკმელი თავის ფუნქციას დამაკმაყოფილებლად ასრულებდა, რაზეც გამოყოფილი შარდის რაოდენობა მეტყველებს (საშუალოდ 12 საათიან ცდაში 142 მლ). შარდის არც ერთ ულუფაში ცილის ოდენობა არ ასცილებია $0,21 \pm 0,8$ გ/ლ. თირკმლის მონაწილეობა პერფუზიაში და მისი სრულყოფილი პერფუზიული დატვირთვა, როგორც არა მარტო პრეზერვირებადი ორგანოსი, არამედ აგრეთვე როგორც მეტაბოლიზმში აქტიურად მონაწილე ორგანოსი პერფუზატის საერთო მოცულობის გარკვეულ გადანაწილებას მოითხოვდა. ყურადღება და კორექცია ჭირდებოდა ტემპერატურულ რეჟიმს, სისხლის ოქსიგენაციას, ჰემატოკრიტის მაჩვენებელს. მაგრამ, ყველა დასახელებული კომპონენტი მანქანის მართვის პროცესს არ ართულებდა, არტერიული სისხლი ორივე ორგანოში აორტიდან ნაწილდებოდა და ამიტომ სწორედ აორტაში იქმნებოდა საჭირო მაჩვენებლების მქონე წნევა და მოცულობითი სისხლნაკადი. ამავდროს თირკმლის მიერ პერფუზატის გაწმენდა მეტაბოლიზმის ნარჩენი კომპონენტებისგან

საგრძნობლად აუმჯობესებდა ღვიძლის პრეზერვაციას. ეს კი პერფუზატის მაჩვენებლების კვლევიდან ჩანს. ასე მაგალითად ერითროციტების რაოდენობა, ჰემატოკრიტი, ჰემოგლობინი ნორმის ფარგლებში იმყოფებოდნენ. ჰეპარინიზაციის დონე საკმარისი იყო აქტივირებული კოლტწარმოქმნის დროის შესანარჩუნებლად ოპტიმალურ ინტერვალში. მეტაბოლიტების რაოდენობა (კრეატინინი, შარდოვანა, ლაქტატი) ნორმალურ მაჩვენებელს არ ასცილებია (იხილე ცხრილი #7). თითო ექსპერიმენტში 12 საათის განმავლობაში საშუალოდ ღვიძლი პროდუცირებდა 571 მლ ნაღვლის წვენს. ამრიგად IV ჯგუფის ექსპერიმენტებმა გამოავლინა ღვიძლის მანქანური ნორმოთერმული პრეზერვაციის დროს პერფუზატიდან მეტაბოლიტების ელიმინაციის მიზნით ნატიური დონორული თირკმლის გამოყენების შესაძლებლობა. ამ მხრივ სამეცნიერო ლტერატურაში აღწერილ საპერფუზიო სქემებთან შედარებით, რომლებშიც ამ მიზნით დიალიზური მემბრანები გამოიყენება, შემოთავაზებული მეთოდი ორიგინალური, რეპროდუცირების თვალსაზრისით მარტივი და ეკონომიურია.

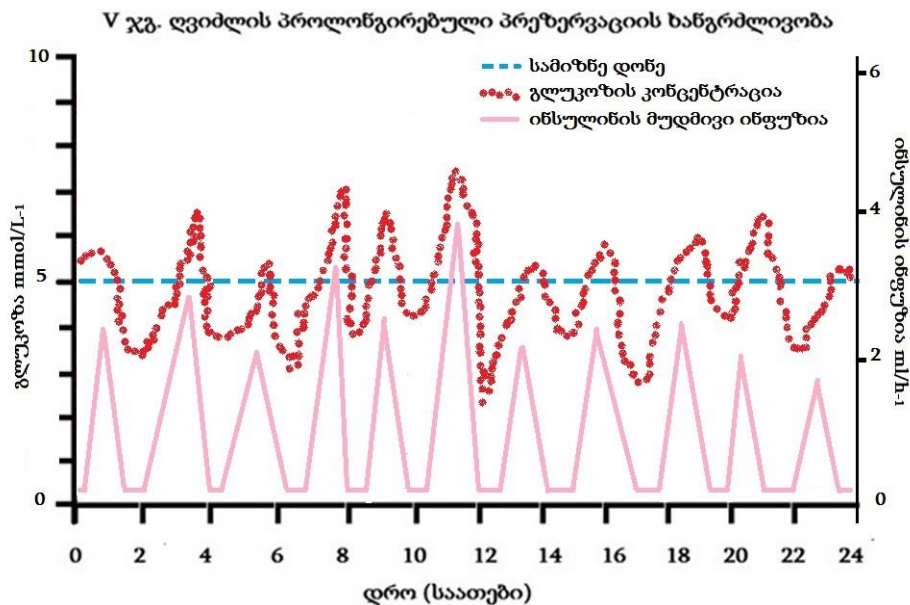
ყველა ზემოთ მოყვანილ მოსაზრებაში (II, III, IV ჯგუფის ექსპერიმენტების შედეგებში) ძირითადად ღვიძლის შედარებით ხანმოკლე პრეზერვაციის ხარისხის გაუმჯობესების შესაძლებლობებს ვიხილავდით. ამ ექსპერიმენტების მსვლელობისას მანქანის კონსტრუქციაში, საპერფუზიო სქემაში და საერთოდ პრეზერვაციის მეთოდში შემჩნეული იყო ნაკლოვანებები, რომლებიც გამოსწორებას მოითხოვდნენ, განსაკუთრებით V ჯგუფში დაგეგმილი ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციის წინ. საკითხი ეხება ორგანოთა ადგილსამყოფელის მოწყობას მათი პრეზერვაციის პროცესში. II, III ჯგუფის ექსპერიმენტებში თავდაპირველად ღვიძლის ზედაპირზე შემჩნეულ იქნა მე-8 საათიდან დაწყებული და 12 საათისთვის გამოხატული მუქი ლაქები, რომლებიც ძირითადად ღვიძლის კაფსულის ქვეშ პლასტიკური სარეცლის ზედაპირთან შეხების ადგილებში ჩნდებოდა. მომდევნო ექსპერიმენტებში ღვიძლს დიაფრაგმული ზედაპირით ჰამაკის მსგავს ბადეზე ვათავსებდით. ამ ექსპერიმენტებში დიაფრაგმის ზედაპირზე ბადის მსგავსი ნაწოლები ჩნდებოდა. ამიტომ, ვივარაუდეთ, რომ ნაზ პარენქიმულ ორგანოს ის ორიენტაცია და საკონტაქტო გარემოცვა უნდა შექმნოდა, რაც მისი ქსოვილის მონაკვეთების ჰიპოპერფუზიას გამოიწვევდა, მითუმეტეს ხანგრძლივი პროცედურის დროს. მაგრამ, ორიენტაციის

თვალსაზრისით ღვიძლის ვისცერული ზედაპირით ქვემოთ განლაგება საგრძნობლად გააძნელებდა კარის სისხლძარღვებთან მიდგომას, მათი კანულების ოპტიმალურ განლაგებას, ფიქსაციას და კონტროლს. ამიტომ, გადაწყდა ღვიძლის განლაგება ვისცერული ზედაპირით ზემოთ. ასეთ მდგომარეობაში ადვილი იყო კარის ვენის, ღვიძლის არტერიის, ნაღვლის სადინრის, კაუდალური ღრუ ვენის ისე განლაგება, რომ მათი გადაგრეხვა, გადაღუნვა გამორიცხულიყო. კანულები ფიქსირდებოდა და თითოეულ მონაკვეთზე ვიზუალური კონტროლი ხორციელდებოდა. რაც შეეხება ღვიძლის დიაფრაგმულ ზედაპირს, გადავწყვიტეთ მისი განლაგება კონტეინერის კედლებზე ჩამოკიდებულ სილიკონის ან პოლივინილქლორიდის მასალისგან დამზადებულ ბადეზე, რომელზეც ვაფენდით იმავე ქსოვილის ჰაეროვან პარკს. როგორც ზემოთ აღინიშნა (იხ. II თავი) სწორედ ამ პარკს ეხებოდა ღვიძლის დიაფრაგმული ზედაპირი. პარკი წუთში 12-15-ჯერ იბერებოდა, იფუშებოდა და დიაფრაგმის მოძრაობების იმიტაციას ახდენდა. ამ ელემენტის გამოყენებამ სრულიად გამორიცხა მუქი ლაქების განვითარება ღვიძლის ზედაპირზე, რადგან მუდმივად მიმდინარეობდა ორგანოს სხვადასხვა მონაკვეთზე რბილი მასალის ზემოქმედება, ხორციელდებოდა მასაჟი. ეს გამორიცხავდა ღვიძლის ქსოვილის ზონების ჰიპოპერფუზიას და ნაწოლების განვითარებას. გარდა ამისა პირველი ჯგუფების ექსპერიმენტებში შევნიშნეთ, რომ მე-8 საათიდან კანულირებული სისხლძარღვების კედლები კანულის ირგვლივ ეკრობოდა, ადვენტიცია ელასტიურობას კარგავდა და 12 საათისთვის ქსოვილი ხმებოდა. სასხლძარღვების ასეთი ტაკვები პერსპექტივაში მომავალი ანასტომოზებისთვის უვარგისი იქნებოდა. გარდა ამისა, ღვიძლის ის ზედაპირი, რომელიც თავისუფალი იყო (ვისცერული) შრებოდა და ფერმკრთალდებოდა. ამიტომ, ისევ ზემოთ ნახსენები მოსაზრებიდან გამომდინარე, რომ ხანგრძლივად პერფუზირებადი ორგანო მაქსიმალურად ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ გარემოში უნდა იმყოფებოდეს, გადაწყდა ორგანოთათვის სპეციალური კონტეინერის შემუშავება. სახურავიანი კონტეინერის შიგნით ორგანოები ტენიანდებოდა ცილოვანი რეცირკულირებადი ხსნარით. კონტეინერის შიგნით უფრო ადვილად ნარჩუნდებოდა მუდმივი ტემპერატურა, სინოტივე და ფარდობითი სტერილობა. აღწერილი კონტეინერის და ორგანოთა შენახვის მეთოდის გამოყენებით ჩატარდა 24 საათიანი ექსპერიმენტები V ჯგუფში. ტემპერატურული მუდმივობა

ფიზიოლოგიურ ფარგლებში და პერიტონეუმის ღრუს ტენიანობის მსგავსი სინოტივე გარანტირებულად ინახავდა სისხლძრღვთა კანულირებულ ტაკვებს გამოხმობისგან. ღვიძლის ზედაპირი პერფუზიის განმავლობაში არ შრებოდა და ორგანო ტემპერატურას უფრო ადვილად ინარჩუნებდა (ჯგუფებში, სადაც პრეზერვაცია ჩატარდა კონტეინერის გარეშე, ღვიძლის ღია ჭურჭელში მოთავსებით, მუდმივად მიმდინარეობდა ქსოვილოვანი ტემპერატურის ვარდნა და ძნელდებოდა მხოლოდ პერფუზატის მეშვეობით ორგანოს ტემპერატურული სტაბილობის შენარჩუნება). საპრეზერვაციო მანქანის ოპტიმალურმა მუშაობამ, ოპტიმალური საპერფუზიო სქემის გამოყენებამ და ორგანოთა კონტეინერის ჩართვამ პრეზერვაციის მეთოდში განაპირობა ორგანოთა სტაბილური მეტაბოლიზმი 24 საათის განმავლობაში, რაც პერფუზატის კვლევაში აისახა. ასე მაგალითად ერითროციტების რაოდენობა, ჰემოგლობინის კონცენტრაცია და ჰემატოკრიტი ნორმის ფარგლებში, მცირე ამპლიტუდით მერყეობდა უმნიშვნელო კლების ტენდენციით ექსპერიმენტის ბოლოსკენ (შესაბამისად $5,4 \pm 0,2 - 5,0 \pm 0,6 \cdot 10^{12} / L$; $125 \pm 1,1 - 110 \pm 3,7 \text{ g/L}$; $45 \pm 0,6 - 42 \pm 0,3 \%$).

ჩვენი აზრით, ამის ერთერთი მთავარი მიზეზი ოპტიმალური კონსტრუქციის ტუმბო და ოპტიმალური წნევის მრუდის მქონე პულსური ნაკადი იყო. IV და V ჯგუფის ექსპერიმენტებში აორტაში მიწოდებული პერფუზატის ჰემოდინამიკური პარამეტრები (საშუალო წნევა $90 - 95 \text{ mm Hg}$; მოცულობითი სიჩქარე: საწყისი ყოველთვის 500 მლ/წთ ; 8 სთ. - $500 \pm 3,2 \text{ მლ/წთ}$; 16 სთ. - $495 \pm 4,4 \text{ მლ/წთ}$; 24 სთ. - $490 \pm 5,1 \text{ მლ/წთ}$) საკმარისი იყო ორგანოთა მიკროცირკულატორული კალაპოტისთვის და ოპტიმალური მეტაბოლური ცხოველქმედებისთვის (კრეატინინი - $95 \pm 1,3 - 145 \pm 1,6 \text{ mmol/L}$; შარდოვანა - $7,2 \pm 0,7 - 8,9 \pm 0,3 \text{ mmol/L}$; ლაქტატი - $2,5 \pm 0,3 - 1,9 \pm 0,3 \text{ mmol/L}$). ამას ხელს უწყობდა აგრეთვე პერფუზატის გაჯერება აირებით ($PO_2 - 93 \pm 3,7 - 93 \pm 1,3 \text{ mm Hg}$; $pCO_2 - 44 \pm 0,5 - 42 \pm 0,6 \text{ mm Hg}$) და მასში მჟავა-ტუტოვანი წონასწორობის შენარჩუნება 24 საათიანი პერფუზიის მანძილზე ($pH - 7,25 \pm 0,5 - 7,40 \pm 0,6$). ღვიძლის სტაბილური მეტაბოლიზმი დიდწილად განპირობებული იყო ჰემოლიზის არარსებობით და მეტაბოლიტების ელიმინაციით, რასაც აქტიურად მოფუნქციონირე ნატიური, დონორული თირკმელი ახორციელებდა. პროლონგირებული პერფუზიის დროს თირკმელი საშუალოდ $0,5 \text{ ლიტრზე მეტ შარდს}$ გამოჰყოფდა, რომელშიც ცილა $0,19 \pm 0,04 \text{ g/L}$ -დან $0,16 \pm 0,03 \text{ g/L}$ -მდე მერყეობდა (ისიც ნორმის ფარგლებში). 2

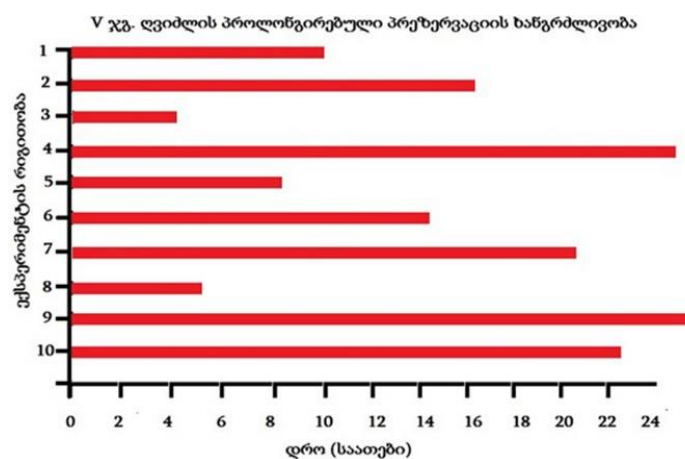
ექსპერიმენტი შეწყვიტეთ შარდში სისხლის გამოჩენის გამო მე - 4 და მე-5 საათზე. პრეზერვაციის პროცესში ღვიძლი აგრეთვე ახორციელებდა გლუკოზის უტილიზაციას ინსულინის სადღეღამისო დოზის პერმანენტული ადმინისტრირების პირობებში. პერფუზატში ამ პროცესების გამოვლინების დინამიკა ნაჩვენებია გრაფიკში # 4. 24 საათიან ექსპერიმენტებში ღვიძლის მიერ სისხლის შედედების ფაქტორების პროდუქციის უნარს, როგორც წინა III და IV ჯგუფებში, ირიბად სისხლის აქტივირებული კოლტწარმოქმნის დროით (წამებში) გამოწმებით (საათების შესაბამისად: 3 - $150 \pm 3,7$; 6 - $300 \pm 3,4$; 9 - $250 \pm 1,1$; 12 - $250 \pm 2,0$; 15 - $350 \pm 3,7$; 18 - $250 \pm 1,1$; 21 - $190 \pm 2,2$; 24 - $230 \pm 2,0$). შესაბამისად ACT-ს დინამიკა და ბოლუსად ყოველ საათში ადმინისტრირებული ჰეპარინის დოზა მცირედ, მაგრამ ნორმის ფარგლებში იცვლებოდა.



გრაფიკი 4. V ჯგუფის ექსპერიმენტები. გლუკოზის დინამიკა

რაც შეეხება ღვიძლის სეკრეტორულ ფუნქციას, საშუალოდ იგი გამოყოფდა 750 მლ-მდე ნორმალური ფერის და კონსისტენციის ნაღვლის წვენს. მხოლოდ 2 ექსპერიმენტში დაფიქსირდა ნაღვლის წვენის გამოყოფის სრული შეწყვეტა რის მიზეზადაც ჩვენ საპერფუზიო აპარატში ტემპერატურის კონტროლის დარღვევა და მისი 31 გრადუსამდე ვარდნა მივიჩნიეთ. როგორც ზემოთ ითქვა, ტემპერატურის კონტროლი ძნელდებოდა II, III და IV ჯგუფების ექსპერიმენტებში, როდესაც პრეზერვირებადი ორგანო ღია ჭურჭელში პერფუზირდებოდა და ტემპერატურული

დანაკარგი საოპერაციო ოთახში არსებულ ტემპერატურაზე იყო დამოკიდებული. ამიტომ, ამ სერიებში ღვიძლის მიერ პროდუცირებული ნაღვლის მცირე რაოდენობა ორგანოსთვის შექმნილ ტემპერატურულ დისკომფორტსაც უნდა დავაბრალოთ. ეს კი კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ პრეზერვირებად ღვიძლს, განსაკუთრებით პროლონგირებული პერფუზიის დროს მაქსიმალურად კომფორტული, ანუ პერიტონეუმის ღრუში არსებული გარემოს მსგავსი პირობების შექმნა ჭირდება. ქვემოთ მოყვანილი გრაფიკიდან ჩანს, რომ V ჯგუფის 10 ექსპერიმენტიდან 4-ში გადალახულ იქნა ტრანსპლანტატის ვარგისიანობის 20 საათიანი ზღვარი, ხოლო 2-ში მიღწეულ იქნა 24 საათიანი ხარისხიანი (საერთაშორისოდ აღიარებული კრიტერიუმების მიხედვით) პრეზერვაციის ზღვარი (იხ. გრაფიკი # 5).



გრაფიკი 5. პრეზერვაციის ხანგრძლივობა V ჯგუფის ექსპერიმენტებში

5.3 მორფოლოგიური კვლევის შედეგების განხილვა

რაც შეეხება პრეზერვირებული ღვიძლის მორფოლოგიურ სურათს, როგორც ზემოთ იქნა განხილული, ხანმოკლე (12 საათამდე) ადექვატური პერფუზიის დროს ჰისტოლოგიური სურათი შესადარებელ საწყის მონაცემებთან შედარებით მნიშვნელოვან სხვაობას არ ავლენს. რასაკვირველია ადექვატურ პერფუზიაში პირველ რიგში იგულისხმება ტრანსპლანტატის აპარატთან დაკავშირების შემდეგ თბური იშემიის დროს ქსოვილებში განვითარებული ჰიპოქსიური პროცესების შედეგად კუმულირებული მავნე ნაერთების გამორეცხვა, ანუ ადექვატური რეპერფუზია.

უკანასკნელი წლების კვლევებში აღინიშნება ტრანსპლანტატში ამ მავნე ნივთიერებების ელიმინაციის მნიშვნელობა, რასაც ჯერ დაბალტემპერატურიანი პერფუზატით იწყებენ და შემდეგ გადადიან ნორმოთერმულ პერფუზიაზე (Bonaccorsi-Riani et al., 2020; van Leeuwen & Porte, 2021). დღეს ეს მეთოდი ოქროს სტანდარტად შეიძლება ჩაითვალოს, რადგან მოკლევადიან პერფუზიების დროს აღიარებული კრიტერიუმების ზღვრებს გაცელილი ცვლილებები არ ახლავს. მეთოდის ასეთი შეფასება მართებულია თუ დავეყრდნობით II, III და IV ჯგუფების 12 საათიან ექსპერიმენტებში აღებული მორფოლოგიური კვლევის მასალებს. აქვე აღსანიშნავია, რომ კრიტერიუმების საერთო მოცულობა, რომლებიც შეირჩა საკვლევი მასალის შესაფასებლად წარმოადგენს საერთაშორისოდ აღიარებული კრიტერიუმების დიდ ნაწილს. გარდა ამისა, როგორც ზემოთ აღინიშნა, ჩვენ დავუმატეთ რიგი ჩვენს მიერ აღიარებული კრიტერიუმებისა, რომლებიც მნიშვნელოვანია როგორც ადრეული იშემია-რეპერფუზიული ცვლილებების შესაფასებლად, ისე პროლონგირებული პერფუზიების დროს აღებული ღვიძლის ქსოვილის არქიტექტონიკის შესასწავლად. “ex situ” მანქანური პრეზერვაციის დროს პერფუზირებული ღვიძლის ჰისტოლოგიური პრეპარატების შედარება ხდებოდა “in situ” ორგანოს ექსპლანტაციამდე აღებულ პრეპარატებთან და შეფასება ხდებოდა შემდეგი კრიტერიუმების გათვალისწინებით:

- წარმოქმნილი ნეკროზების უბნების რაოდენობრივი შეფასებით;
- სტეატოზის ფორმისა და ხარისხის შეფასებით;
- დუქტულური პროლიფერაციის გამოხატულების და მონონუკლეური ლეიკოციტური ინფილტრაციის ხარისხის შეფასებით;
- ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების დისკომპლექსაციის და სინუსოიდთა დილატაციის შეფასებით.

ღვიძლის პრეზერვაციის დაწყებამდე შესადარებლად აღებულ ნიმუშებში არც ვენური შეგუბება, არც ჰეპატოცელულური ნეკროზი და არც მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (Id-MaS) არ იქნა ნანახი. წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი (sd-MaS) გამოვლინდა უჯრეთთა 4% -ზე ნაკლებ შემთხვევაში. ანალოგიურად პრეზერვაციის დროს ღვიძლის როგორც არაპულსური (II ჯგუფი), ასევე პულსური (III ჯგუფი) სისხლნაკადით პერფუზიის შემთხვევაში

ექსპერიმენტების მე-6 საათზე გამოკვლეული ღვიძლის ქსოვილის ზოგადი არქიტექტონიკა, ჰეპატოციტების ხარიხების და ფირფიტების კონსტრუქცია არ ავლენდა რაიმე პრინციპულ განსხვავებას საკონტროლო ნიმუშებისაგან. არ აღინიშნებოდა ამ სტრუქტურების დისკომპლექსაცია და დისოციაცია. უნდა ვივარაუდოთ, რომ მოცემული დროისთვის არც მუდმივი და არც პულსური ნაკადი არ იწვევს აღნიშნულ ჰისტოლოგიურ ცვლილებებს პარენქიმაში.

ასევე პულსური რეჟიმით 12 საათიანი პრეზერვაციის შემდეგ (III ჯგუფი) გამოკვლეულ ჰისტოლოგიურ ნიმუშებში ღვიძლის ქსოვილი პრაქტიკულად სრულად ინარჩუნებდა ხარიხებისა და ფირფიტების არქიტექტონიკას; არაპულსური რეჟიმით პერფუზიისაგან განსხვავებით ნაკლები იყო როგორც წვრილმარცვლოვანი, ისე მსხვილმარცვლოვანი სტეატოზის გამოხატულება. ამ უკანასკნელის შემცველი უბნები არ აღემატებოდა ღვიძლის შესწავლილი ქსოვილის 9%-ს, რაც პულსური ნაკადის დამზოგავი და (არა ხისტი) დაჭირხვნის მიზეზი უნდა იყოს.

სწორედ ასეთ ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებულ დაჭირხვნას ახორციელებს უნივერსალური ტუმბო, რომელიც გამოვიყენეთ ჩვენს მიერ აგებულ ღვიძლის პრეზერვაციის მანქანაში. ამიტომ ღვიძლის ქსოვილში როგორც ინფილტრაციის ინტენსივობა, ისე ნეკროზული დაზიანებები (ნეკროზული დაზიანების უბნები) პრაქტიკულად არ აღინიშნებოდა.

საკვლევ მასალაში წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი ღვიძლის ქსოვილის 3%-მდე ფართობზე ჯერ კიდევ პრეზერვაციის დაწყებამდე, ანუ საკონტროლო ნიმუშებში ვლინდება. II ჯგუფის ექსპერიმენტებში პერფუზიის მე-12 საათზე აღებულ მასალაში წვრილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზის გამოვლინების ჯამური ფართობი შესწავლილი ღვიძლის ქსოვილის 32 %-ს არ აღემატებოდა. მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი კი საკონტროლო ნიმუშებში არ გვხვდებოდა. III ჯგუფში პულსური ნაკადით 12-საათიანი პერფუზიის შემდეგ არც სინუსოიდების დილატაცია, არც ჰეპატოციტების ხარიხებისა და ფირფიტების დეზორგანიზაცია და დისკომპლექსაცია არ იქნა გამოვლენილი. ბუნებრივია ორგანულ სისხლმარღვებში დამზოგავი, ქსოვილებისთვის სავსებით ადეკვატური პულსური ნაკადიპარენქიმის ნაზ ქსოვილს უცვლელად ინარჩუნებს.

მსხვილმარცვლოვანი მაკროვეზიკულური სტეატოზი გამოვლინდა მხოლოდ შესწავლილი უბნების 5%-ში, რაც უმნიშვნელო ცვლილებად უნდა ჩაითვალოს. რაც შეეხება მონონუკლეური ლეიკოციტებით მსუბუქი ხარისხის, მაგრამ დაფიქსირებულ ინფილტრაციას იგი მხოლოდ ცალკეულ უბნებში აღინიშნებოდა და რაც მთავარია, სამიზნე კრიტერიუმის რაოდენობრივ და ხარისხობრივ ფარგლებს არ სცილდებოდა.

რაც შეეხება V ჯგუფის ექსპერიმენტების (24 საათიანი პრეზერვაცია) დასასრულს აღებულ მასალას, აქ არც ერთ საკვლევ ნიმუშზე არ იქნა აღმოჩენილი ნეკროზის უბნები. შესაბამისად, პერფუზიის მთელი პერიოდის განმავლობაში არ ვლინდება ჰეპატოციტებისგან შემდგარი ხარიხებისა და ფირფიტების კონსტრუქციის ცვლილება და მიმოხილვით ჰისტოგრამებზე ღვიძლის ქსოვილი საკონტროლო ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის კონგრუენტულია. აღნიშნული გარემოებაც ოპტიმალური პერიფერიული სისხლნაკადის დადებით ეფექტად უნდა მივიჩნიოთ, რაც გვაფიქრებინებს იმ მოსაზრებას, რომ პერფუზიის შემდგომი გახანგრძლივება და პრეზერვაციის 24 საათზე მეტი პროლონგირება ღვიძლის ჰისტოლოგიური სურათის სასურველ ფრგლებში შენარჩუნებით სავსებით შესაძლებელია. თუმცა 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 და შესაძლებელი ხდება ე.წ. ჰეპატოციტების მოსაზღვრე ფირფიტის იდენტიფიკაცია. ღვიძლის 24 საათიანი პრეზერვაციის შედეგად აღებული ჰისტოლოგიური მასალის კვლევის შედეგები ედრება ორგანოს ადეკვატურ მეტაბოლურ პასუხებს, რომლებიც ზემოთ იქნა განხილული. შესაბამისად ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შესაძლებელია შემდეგი დასკვნების გამოტანა.

თავი VI: დასკვნები და რეკომენდაციები

ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ:

1. ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაცია შესაძლებელია ამ ორგანოსთვის ხელოვნურად ისეთი პირობების შექმნის შემთხვევაში, როგორიც მას ცოცხალ (ჯანმრთელ) ორგანიზმში გააჩნია;
2. ღვიძლის პრეზერვაციის დროს დონორული ორგანოს და საპრეზერვაციო მანქანის დაკავშირებით იქმნება ბიო-ტექნიკური კომპლექსი, რომლის შიგნითაც ურთიერთდამოკიდებული პროცესები ტექნიკური ნაწილიდან იმართება;
3. ღვიძლის პრეზერვაციის მანქანაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ორგანოში ხელოვნური სისხლმიმოქცევის უზრუნველყოფისთვის (პერფუზიისთვის) შერჩეულ სისხლის ტუმბოს, მის კონსტრუქციასა და მახასიათებლებს;
4. ღვიძლის პროლონგირებული პრეზერვაციის დროს მნიშვნელოვანია ღვიძლის არტერიის პერფუზიისთვის ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებული წნევის მრუდის მქონე პულსური ნაკადის გამოყენება, რისთვისაც ასეთი პულსური ნაკადის შემქმნელი მოწყობილობა არტერიული ხაზის ბოლო მონაკვეთზე უნდა მონტაჟდებოდეს;
5. ღვიძლის პრეზერვაციის მანქანაში სისხლმიმოქცევის წრედიდან კარის ვენაში პერფუზატის მიწოდება შესაძლებელია გრავიტაციულად ორგანოს ზემოთ, მოძრავად განლაგებული რეზერვუარიდან;
6. ღვიძლის პრეზერვაციის დროს ნარჩენი მეტაბოლიტების პერფუზატიდან ელიმინაციის მიზნით დიალიზატორის გამოყენების ნაცვლად, შესაძლებელია ღვიძლთან ერთად ამოკვეთილი დონორული თირკმლის გამოყენება, რომელიც პერფუზიის საერთო წრედში ჩაერთვის, თავის ფუნქციას უზრუნველყოფს და თანაც პრეზერვირებად კიდევ ერთ ორგანოს წარმოადგენს;
7. შემუშავებული ორგანოთა კონტეინერი ღვიძლისა და თრკმელისთვის ორგანიზმში არსებულ, ფიზიოლოგიურთან მაქსიმალურად მიახლოებულ გარემოს უზრუნველყოფს;
8. ჩვენს მიერ შემუშავებული ღვიძლის საპრეზერვაციო მანქანა ორგანოებში ოპტიმალური პარამეტრების მქონე პულსურ სისხლნაკადს უზრუნველყოფს, განხილულ კონკურენტ მანქანებთან შედარებით კონსტრუქციულად გაცილებით მარტივი და ეკონომიკურად

მომგებიანია, ხოლო შემუშავებული პერფუზიის სქემა და მეთოდი ექსპერიმენტში ადვილად რეპროდუცირებადია.

ბიბლიოგრაფია

1. Abdelraouf, M. R., Mahmoud, A., Amin, A. M., Salamah, H. M., Alshaker, H., Rezaq, H., Ahmed, A. A. S., Ali, M. A., Saeed, A., AlBarakat, M. M., Ayman, D., Elshenawy, S., Hassan, A. R., Katamesh, B. E., & Abdelazeem, B. (2025). The impact of pulsatile vs. non-pulsatile perfusion in patients undergoing cardiopulmonary bypass: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *PLOS One*, 20(10), e0333495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0333495>
2. 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.
3. Ardehali, A., Esmailian, F., Deng, M., Soltesz, E., Hsich, E., Naka, Y., Mancini, D., Camacho, M., Zucker, M., Leprince, P., Padera, R., & Kobashigawa, J. (2015). Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 385(9987), 2577–2584.
4. 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(1), 255–258.
5. Bartlett, R. H. (2005). Extracorporeal Life Support: History and New Directions. *ASAIO Journal*, 51(5), 487–489. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000179141.08834.cb>
6. Belzer, F. O., & Southard, J. H. (1988). Principles of Solid-Organ Preservation By Cold Storage. *Transplantation*, 45(4), 673–676.
7. Bhirowo, Y. P., Raksawardana, Y. K., Setianto, B. Y., Sudadi, S., Tandean, T. N., Zaharo, A. F., Ramsi, I. F., Kusumawardani, H. T., & Triyono, T. (2023). Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 18(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02406-y>
8. Bludszweit, C. (1995). Three-Dimensional Numerical Prediction of Stress Loading of Blood Particles in a Centrifugal Pump. *Artificial Organs*, 19(7), 590–596. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1995.tb02386.x>
9. Bonaccorsi-Riani, E., Brüggewirth, I. M. A., Buchwald, J. E., Iesari, S., & Martins, P. N. (2020). Machine Perfusion: Cold versus Warm, versus Neither. Update on Clinical Trials. *Seminars in Liver Disease*, 40(03), 264–281. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713118>
10. 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.

11. Botea, F., Năstase, G., Herlea, V., Chang, T. T., Șerban, A., Barcu, A., Rubinsky, B., & Popescu, I. (2023). An exploratory study on isochoric supercooling preservation of the pig liver. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *34*, 101485. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101485>
12. Bral, M., Dajani, K., Leon Izquierdo, D., Bigam, D., Kneteman, N., Ceresa, C. D. L., Friend, P. J., & Shapiro, A. M. J. (2019). A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? *Liver Transplantation*, *25*(6), 848–858. <https://doi.org/10.1002/lt.25464>
13. 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*, 1–6.
14. Brüggewirth, I. M. A., van Leeuwen, O. B., Porte, R. J., & Martins, P. N. (2022a). The Emerging Role of Viability Testing During Liver Machine Perfusion. *Liver Transplantation*, *28*(5), 876–886. <https://doi.org/10.1002/lt.26092>
15. Butler, A. J., Rees, M. A., Wight, D. G. D., Casey, N. D., Alexander, G., White, D. J. G., & Friend, P. J. (2002). Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr1. *Transplantation*, *73*(8), 1212–1218. <https://doi.org/10.1097/00007890-200204270-00005>
16. Carrel, A. (1937). THE CULTURE OF WHOLE ORGANS. *Journal of Experimental Medicine*, *65*(4), 515–526. <https://doi.org/10.1084/jem.65.4.515>
17. 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.
18. Cho, J.-H., Lee, J., K-W, L., N-J, Y., Choi, Y. R., Hong, S. K., J-M, L., Han, E. S., Hong, S. Y., Lee, S., Suh, S., & K-S, S. (2023). Swine Partial Liver Transplantation Model for Practicing Living Donor Liver Transplantation Based on a New Liver Segmentation Method. *Transplantation*, *107*(8), 1740–1747.
19. Chouchani, E. T., Pell, V. R., James, A. M., Work, L. M., Saeb-Parsy, K., Frezza, C., Krieg, T., & Murphy, M. P. (2016). A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metabolism*, *23*(2), 254–263. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.009>
20. Clarke, G., Mao, J., Hann, A., Fan, Y., Gupta, A., Nutu, A., Buckel Schaffner, E., Kayani, K., Murphy, N., Bangash, M. N., Casey, A. L., Wootton, I., Lawson, A. J., Dasari, B. V. M., Perera, M. T. P. R., Mergental, H., & Afford, S. C. (2025). Author Correction: A reproducible extended ex-vivo normothermic machine liver perfusion protocol utilising improved nutrition and targeted vascular flows. *Communications Medicine*, *5*(1), 542. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01320-9>
21. Clavien, P.-A., Dutkowski, P., Mueller, M., Eshmuminov, D., Bautista Borrego, L., Weber, A., Muellhaupt, B., Sousa Da Silva, R. X., Burg, B. R., Rudolf von Rohr, P., Schuler, M. J., Becker, D., Hefti, M., & Tibbitt, M. W. (2022). Transplantation of a

- human liver following 3 days of ex situ normothermic preservation. *Nature Biotechnology*, 40(11), 1610–1616. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01354-7>
22. Clavien, P.-A., Harvey, P. R., & Strasberg, S. M. (1992). Preservation and Reperfusion Injuries in Liver Allografts. *Transplantation*, 53(5), 957–978.
 23. Compagnon, P., Clement, B., Campion, J. P., & Boudjema, K. (2001). EFFECTS OF HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION ON RAT LIVER FUNCTION DEPENDING ON THE ROUTE OF PERFUSION1. *Transplantation*, 72(4), 606–614. <https://doi.org/10.1097/00007890-200108270-00008>
 24. 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.
 25. D'Alessandro, A. M., Southard, J. H., Love, R. B., & Belzer, F. O. (1994). Organ preservation. *The Surgical Clinics of North America*, 74(5), 1083–1095.
 26. Downing, J., Al Falasi, R., Cardona, S., Fairchild, M., Lowie, B., Chan, C., Powell, E., Pourmand, A., & Tran, Q. K. (2022). How effective is extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) for out-of-hospital cardiac arrest? A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 51, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.08.072>
 27. 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>
 28. Eden, J., S, D. S. R., Cortes-Cerisuelo, M., Croome, K., R, D. C., Hessheimer, A. J., & Dutkowski, P. (2023). Utilization of livers donated after circulatory death for transplantation – An international comparison. *Journal of Hepatology*, 78(5), 1007–1016.
 29. 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. *Nature Biotechnology*, 38(2), 189–198. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0374-x>
 30. Eurotransplant International. (2021). *Eurotransplant Annual Report 2020*. Eurotransplant International Foundation. https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2021/09/ETP_AR2020_opmaak_LR2.pdf
 31. Eurotransplant International Foundation. (2025). *Eurotransplant Preliminary Annual Report 2024*.
 32. Fard, A., Pearson, R., Lathan, R., Mark, P. B., & Clancy, M. J. (2022). Perfusate Composition and Duration of Ex-Vivo Normothermic Perfusion in Kidney Transplantation: A Systematic Review. *Transplant International*, 35. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10236>
 33. 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>

34. GIBBON, J. H. (1954). Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*, 37(3), 171–185; passim.
35. 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. *Transplant International*.
36. 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 TRANSPLANTATION1. *Transplantation*, 64(6), 871–877. <https://doi.org/10.1097/00007890-199709270-00014>
37. Graham, J. A., & Guarrera, J. V. (2014). “Resuscitation” of marginal liver allografts for transplantation with machine perfusion technology. *Journal of Hepatology*, 61, 418–431.
38. 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, 372–381.
39. Guibert, E. E., Petrenko, A. Y., Balaban, C. L., Somov, A. Y., Rodriguez, J. V., & Fuller, B. J. (2011a). Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 38(2), 125–142. <https://doi.org/10.1159/000327033>
40. Gu, Y. J. (2009). Clinical effectiveness and requirements of pulsatile flow perfusion with a centrifugal pump. *NeSECC UPTODATE*, 2, 10–12.
41. 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 Transplantation*, 23(12), 1615–1627. <https://doi.org/10.1002/lt.24829>
42. Herreros, J., Berjano, E. J., Sola, J., Vlaanderen, W., Sales-Nebot, L., Más, P., Padrós, C., Díaz, P., Rábago, G., & Mercé, S. (2004). Injury in Organs after Cardiopulmonary Bypass: A Comparative Experimental Morphological Study between a Centrifugal and a New Pulsatile Pump. *Artificial Organs*, 28(8), 738–742.
43. 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? *Transplant International*, 28(6), 700–707. <https://doi.org/10.1111/tri.12344>
44. Hetzer, R., Javier, M. F. D. M., Dandel, M., Loebe, M., & Javier Delmo, E. M. (2021). Mechanical circulatory support systems: evolution, the systems and outlook. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(1), 309–322. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-283>
45. Huang, J., Lau, N., Ly, M., Babekuhl, D., Yousif, P., Liu, K., McCaughan, G., Crawford, M., & Pulitano, C. (2024). Incorporating a hemodialysis filter into a commercial

- normothermic perfusion system to facilitate long-term preservation of human split-livers. *Artificial Organs*, 48(9), 1008–1017. <https://doi.org/10.1111/aor.14749>
46. Iba, T., Kondo, Y., Maier, C. L., Helms, J., Ferrer, R., & Levy, J. H. (2025). Impact of hyper- and hypothermia on cellular and whole-body physiology. *Journal of Intensive Care*, 13(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40560-024-00774-8>
 47. Jaeschke, H. (1998). Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 5(4), 402–408. <https://doi.org/10.1007/s005340050064>
 48. Jochmans, I., Akhtar, M. Z., Nasralla, D., Kocabayoglu, P., Boffa, C., Kaisar, M., Brat, A., O'Callaghan, J., Pengel, L. H. M., Knight, S., & Ploeg, R. J. (2016). Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. *American Journal of Transplantation*, 16(9), 2545–2555. <https://doi.org/10.1111/ajt.13778>
 49. Jomaa, A., Gurusamy, K., Siriwardana, P. N., Claworthy, I., Collier, S., P, de M., 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. *Experimental Transplantation*, 45(5), 1677–1683.
 50. 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), 236–244.
 51. Kalogeris, T., Bao, Y., & Korthuis, R. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species: A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biology*, 2, 702–714. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.05.006>
 52. Kanani, F., Ben Avraham, Y., Tennak, V., Mezebovsky, W., Gurevich, M., Eisner, S., Gravetz, A., & Nesher, E. (2025). Uncontrolled Donation After Circulatory Death Kidney Transplantation: A Single-Center Experience in Israel with Propensity-Matched Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 14(22), 8068. <https://doi.org/10.3390/jcm14228068>
 53. Kant, S., Banerjee, D., Sabe, S. A., Sellke, F., & Feng, J. (2023). Microvascular dysfunction following cardiopulmonary bypass plays a central role in postoperative organ dysfunction. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1110532>
 54. Karimian, N., Matton, A. P. M., Westerkamp, A. C., Burlage, L. C., op den Dries, S., Leuvenink, H. G. D., Lisman, T., Uygun, K., Markmann, J. F., & Porte, R. J. (2015). Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Donor Livers. *Journal of Visualized Experiments*, 99. <https://doi.org/10.3791/52688>
 55. Khodeli, N., Shengelia, O., Chkhaidze, Z., Partsakhashvili, D., & Sologashvili, T. (2014). New Type of Pump for the Heart-Lung Bypass System. *E Journal of Cardiovascular Medicine*, 2(2), 29–32. <http://www.ejcvsmmed.org/articles/research-article/new-type-pump-heart-lung-bypass-system/>

56. Kobayashi, E., Hishikawa, S., Teratani, T., & Lefor, A. T. (2012). The pig as a model for translational research: overview of porcine animal models at Jichi Medical University. *Transplantation Research*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.1186/2047-1440-1-8>
57. 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, 383–396.
58. Lascaris, B., de Meijer, V. E., & Porte, R. J. (2022). Normothermic liver machine perfusion as a dynamic platform for regenerative purposes: What does the future have in store for us? *Journal of Hepatology*, 77(3), 825–836. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.04.033>
59. Lascaris, B., Hoffmann, R. F., Nijsten, M. W. N., Porte, R. J., & de Meijer, V. E. (2024). Continuous Renal Replacement Therapy During Long-term Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers for up to 7 D. *Transplantation Direct*, 10(2), e1568. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001568>
60. Lascaris, B., Thorne, A. M., Lisman, T., Nijsten, M. W. N., Porte, R. J., & de Meijer, V. E. (2022). Long-term normothermic machine preservation of human livers: what is needed to succeed? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 322(2), G183–G200. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00257.2021>
61. Lau, N.-S., Ly, M., Dennis, C., Jacques, A., Cabanes-Creus, M., Toomath, S., Huang, J., Mestrovic, N., Yousif, P., Chanda, S., Wang, C., Lisowski, L., Liu, K., Kench, J. G., McCaughan, G., Crawford, M., & Pulitano, C. (2023). Long-term ex situ normothermic perfusion of human split livers for more than 1 week. *Nature Communications*, 14(1), 4755. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40154-8>
62. Lau, N.-S., Ly, M., Dennis, C., Liu, K., Kench, J., Crawford, M., & Pulitano, C. (2022). Long-term normothermic perfusion of human livers for longer than 12 days. *Artificial Organs*, 46(12), 2504–2510. <https://doi.org/10.1111/aor.14372>
63. Le Dinh, H., Monard, J., Delbouille, M.-H., Hans, M.-F., Weekers, L., Bonvoisin, C., Joris, J., Lauwick, S., Kaba, A., Ledoux, D., de Roover, A., Honoré, P., Squifflet, J.-P., Meurisse, M., & Detry, O. (2014). A More Than 20% Increase in Deceased-Donor Organ Procurement and Transplantation Activity After the Use of Donation After Circulatory Death. *Transplantation Proceedings*, 46(1), 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.10.012>
64. Linfert, D., Chowdhry, T., & Rabb, H. (2009). Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury. *Transplant Rev (Orlando)*, 23(1), 1–10.
65. 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. (2014b). Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transplantation*, 20(8), 987–999. <https://doi.org/10.1002/lt.23906>
66. Liu, Q., Nassar, A., Quintini, C., & Buccini, L. (2018). Ex situ 86-hour liver perfusion: Pushing the boundary of organ preservation. *Liver Transplantation*, 24(4), 557–561.

67. Lüer, 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.
68. Manara, A. R., Murphy, P. G., & O’Callaghan, G. (2012). Donation after circulatory death. *British Journal of Anaesthesia*, 108, i108–i121. <https://doi.org/10.1093/bja/aer357>
69. Martins, P. N., Buchwald, J. E., Mergental, H., Vargas, L., & Quintini, C. (2020). The role of normothermic machine perfusion in liver transplantation. *International Journal of Surgery*, 82, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.05.026>
70. Martins, P. N., Rizzari, M. D., Ghinolfi, D., Jochmans, I., Attia, M., Jalan, R., & Friend, P. J. (2021a). Design, Analysis, and Pitfalls of Clinical Trials Using Ex Situ Liver Machine Perfusion: The International Liver Transplantation Society Consensus Guidelines. *Transplantation*, 105(4), 796–815. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003573>
71. Matsumoto, S., & Kuroda, Y. (2002). Perfluorocarbon for organ preservation before transplantation. *Transplantation*, 74(12), 1804–1809.
72. 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.
73. 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, 118–175.
74. Moers, C., Smits, J. M., Maathuis, M.-H. J., Treckmann, J., van Gelder, F., Napieralski, B. P., van Kasterop-Kutz, M., van der Heide, J. J. H., Squifflet, J.-P., van Heurn, E., Kirste, G. R., Rahmel, A., Leuvenink, H. G. D., Paul, A., Pirenne, J., & Ploeg, R. J. (2009). Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 360(1), 7–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802289>
75. Mohkam, K., Nasralla, D., Mergental, H., Muller, X., Butler, A., Jassem, W., Imber, C., Monbaliu, D., Perera, M. T. P. R., Laing, R. W., García-Valdecasas, J. C., Paul, A., Dondero, F., Cauchy, F., Savier, E., Scatton, O., Robin, F., Sulpice, L., Bucur, P., ... Lesurtel, M. (2022). In situ normothermic regional perfusion versus ex situ normothermic machine perfusion in liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transplantation*, 28(11), 1716–1725. <https://doi.org/10.1002/lt.26522>
76. Moreau, R., Bataller, R., Berg, T., Zucman-Rossi, J., & Jalan, R. (2017). From the Editor’s desk.... *Journal of Hepatology*, 66(4), 671–674. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.015>
77. Mueller, M., Hefti, M., Eshmunov, D., Schuler, M. J., S, D. S. R. X., Petrowsky, H., L, D. O. M., Oberkofler, C. E., Hagedorn, C., Mancina, L., Weber, A., Burg, B., Tibbitt, M. W., R, von R. P., Dutkowski, P., Becker, D., Borrego, L. B., & P-A, C. (2021). Long-

- term Normothermic Machine Preservation of Partial Livers: First Experience With 21 Human Hemi-livers. *Ann Surg*, 274, 836–842.
78. Nalesso, F., Bertacco, A., Bettin, E., Cacciapuoti, M., Bogó, M., Cattarin, L., Lanari, J., Furlanetto, A., Lanubile, A., Gringeri, E., Calò, L. A., & Cillo, U. (2024a). The Rationale for Combining Normothermic Liver Machine Perfusion with Continuous Renal Replacement Therapy to Maintain Physiological Perfusate during Ex Vivo Organ Perfusion. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 5214. <https://doi.org/10.3390/jcm13175214>
 - 79.
 80. Nasralla, D., Coussios, C. C., Mergental, H., Akhtar, M. Z., Butler, A. J., Ceresa, C. D. L., Chiocchia, V., Dutton, S. J., García-Valdecasas, J. C., Heaton, N., Imber, C., Jassem, W., Jochmans, I., Karani, J., Knight, S. R., Kocabayoglu, P., Malagò, M., Mirza, D., Morris, P. J., ... Friend, P. J. (2018). A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*, 557(7703), 50–56. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0047-9>
 81. Niu, A., Lau, N.-S., Ly, M., Babekuhl, D., Yousif, P., Risbey, C., Thomas, G., George, M., Lin, Y. S., McKenzie, C., Kench, J., Liu, K., McCaughan, G., Crawford, M., & Pulitano, C. (2025a). Is It Time to Introduce Ex-Situ Normothermic Machine Perfusion in Paediatric Liver Transplantation? *Journal of Pediatric Surgery*, 60(9), 162236. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2025.162236>
 82. Olawade, D. B., Marinze, S., Qureshi, N., Weerasinghe, K., & Teke, J. (2025). Transforming organ donation and transplantation: Strategies for increasing donor participation and system efficiency. *European Journal of Internal Medicine*, 133, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.11.010>
 83. 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 reservation quality of marginal donor livers. *Cryobiology*, 60, 337–343.
 84. O'Neil, M. P., Fleming, J. C., Badhwar, A., & Guo, L. R. (2012). Pulsatile Versus Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass: Microcirculatory and Systemic Effects. *The Annals of Thoracic Surgery*, 94(6), 2046–2053. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.065>
 85. Ozgur, O. S., Namsrai, B.-E., Pruett, T. L., Bischof, J. C., Toner, M., Finger, E. B., & Uygur, K. (2023). Current practice and novel approaches in organ preservation. *Frontiers in Transplantation*, 2. <https://doi.org/10.3389/frtra.2023.1156845>
 86. Paul, R., Apel, J., Klaus, S., Schügner, F., Schwindke, P., & Reul, H. (2003). Shear Stress Related Blood Damage in Laminar Couette Flow. *Artificial Organs*, 27(6), 517–529. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07103.x>
 87. Pavan-Guimaraes, J., Devos, L., Lascaris, B., de Meijer, V. E., Monbaliu, D., Jochmans, I., Pulitano, C., Porte, R. J., & Martins, P. N. (2025). Long-Term Liver Machine Perfusion Preservation: A Review of Recent Advances, Benefits and Logistics. *Artificial Organs*, 49(3), 339–352. <https://doi.org/10.1111/aor.14941>

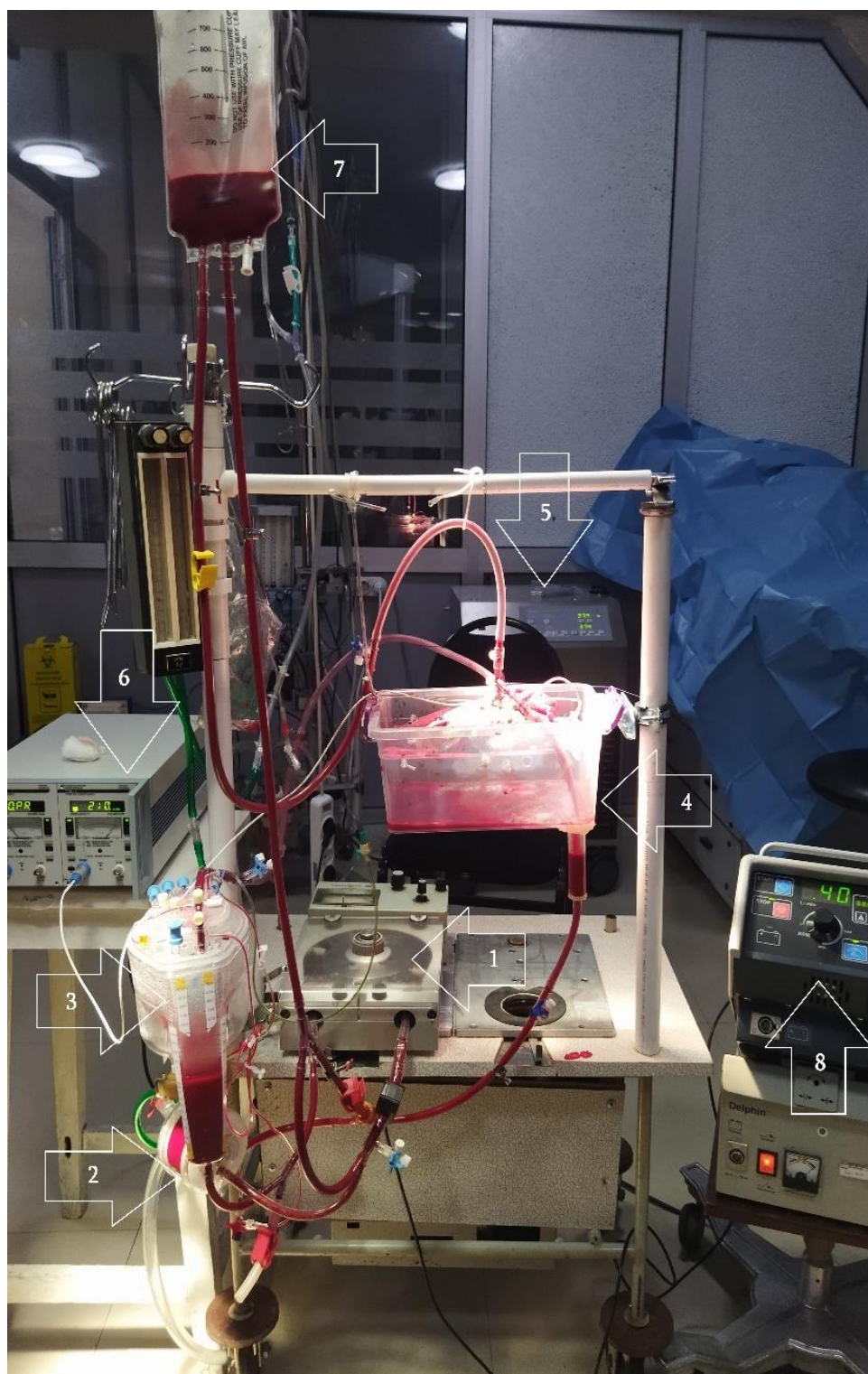
88. Peralta, C., Jiménez-Castro, M. B., & Gracia-Sancho, J. (2013). Hepatic ischemia and reperfusion injury: Effects on the liver sinusoidal milieu. *Journal of Hepatology*, 59(5), 1094–1106. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.017>
89. Pirbodaghi, T., Axiak, S., Weber, A., Gempp, T., & Vandenberghe, S. (2012). Pulsatile control of rotary blood pumps: Does the modulation waveform matter? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144(4), 970–977.
90. Potapov, E. V., Loebe, M., Nasser, B. A., Sinawski, H., Koster, A., Kuppe, H., Noon, G. P., DeBaakey, M. E., & Hetzer, R. (2000). Pulsatile Flow in Patients With a Novel Nonpulsatile Implantable Ventricular Assist Device. *Circulation*, 102(Supplement 3), III-183-III-187. https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.suppl_3.III-183
91. Putnam, C. W., Beart, R. W., Bell, R. H., & Starzl, T. E. (1976). Hepatic transplantation, 1975. *Postgraduate Medical Journal*, 52(5 Suppl), 104–108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/792843>
92. Qureshi, S., Elliott, H., Noel, A., Swift, L., Fear, C., Webster, R., Brown, N. M., Gaurav, R., Butler, A. J., & Watson, C. J. E. (2024). Infection and Prophylaxis During Normothermic Liver Perfusion: Audit of Incidence and Pharmacokinetics of Antimicrobial Therapy. *Transplantation*, 108(6), 1376–1382. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004897>
93. Raemdonck, D. Van, Neyrinck, A., Cypel, M., & Keshavjee, S. (2015). Ex-vivo lung perfusion. *Transplant International*, 28, 643–656.
94. Ravikumar, R., Leuvenink, H., & Friend, P. J. (2015). Normothermic liver preservation: a new paradigm? *Transplant International*, 28(6), 690–699. <https://doi.org/10.1111/tri.12576>
95. Richardson, A. (Sacha) C., Tonna, J. E., Nanjayya, V., Nixon, P., Abrams, D. C., Raman, L., Bernard, S., Finney, S. J., Grunau, B., Youngquist, S. T., McKellar, S. H., Shinar, Z., Bartos, J. A., Becker, L. B., Yannopoulos, D., B'ELOHLÁVEK, J., Lamhaut, L., & Pellegrino, V. (2021). Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*, 67(3), 221–228. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001344>
96. Romic, I., Mijatovic, D., Petrovic, I., Vrbancic Mijatovic, V., Pavlek, G., Strajher, I. M., Silic, V., Jericevic, K., Kolak, J., Basic, J., Barta, L., & Silovski, H. (2025). Liver Machine Perfusion: Past, Present and Future Directions. *Biomedicines*, 13(11), 2729. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112729>
97. Ryu, K. M. (2023). Advances in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) technology: navigating toward a wearable solution. *Medical Lasers*, 12(4), 205–211. <https://doi.org/10.25289/ML.23.039>
98. Schlegel, A., & Dutkowski, P. (2018). Impact of Machine Perfusion on Biliary Complications after Liver Transplantation Int. J. Mol. Sci, 19(11), 3567.
99. Schlegel, A., Muller, X., & Dutkowski, P. (2018). Hypothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep*, 5(1), 93–102.

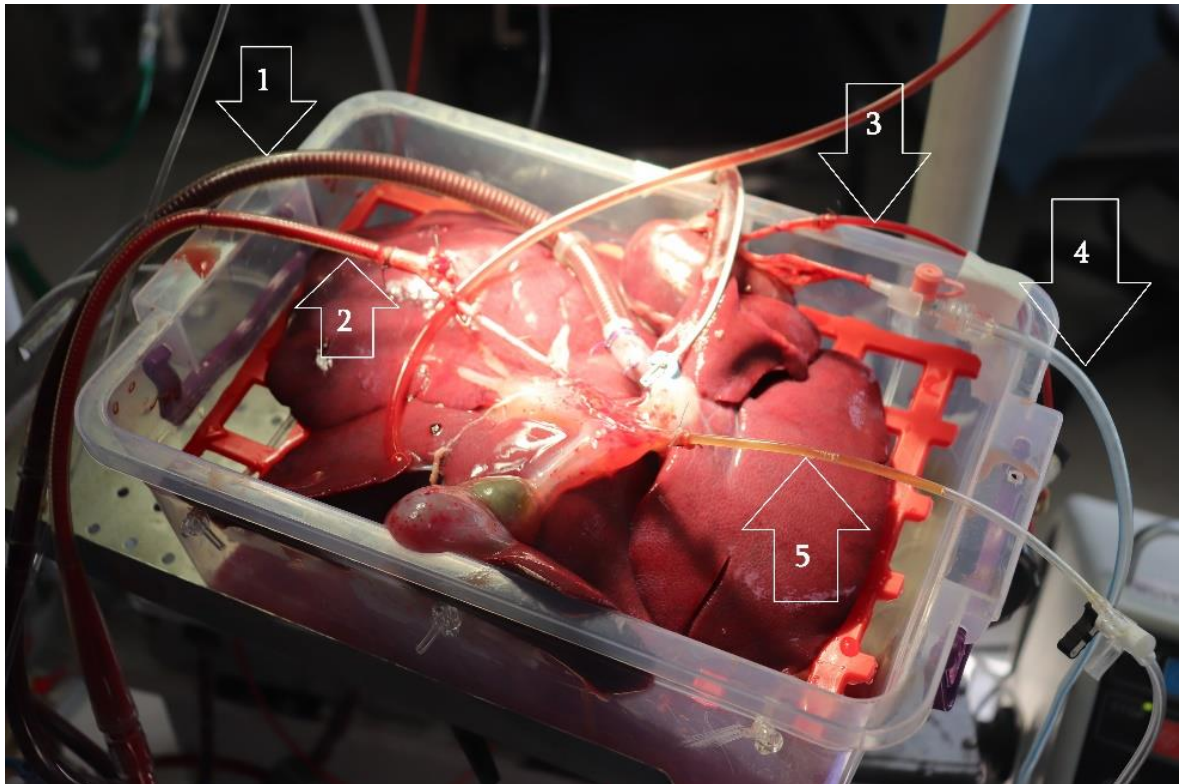
100. Schlegel, A., Muller, X., Kalisvaart, M., Muellhaupt, B., MTPR, P., Isaac, J. R., P-A, C., Muiesan, P., & Dutkowski, P. (2018). Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *Journal of Hepatology*, 70(1), 50–57.
101. Schon, M. 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, 114–123.
102. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(1), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.017>
103. Spetzler, V. N., Goldaracena, N., Selzner, N., & Selzner, M. (2015). Early Clinical Results Using Normothermic Machine Liver Preservation. *Current Transplantation Reports*, 2(1), 74–80. <https://doi.org/10.1007/s40472-014-0041-6>
104. Su, C., Jin, D., Liu, G., Li, S., & Gui, X. (2025). Characteristics and hemolysis analysis of centrifugal blood pumps under different speed modulations. *Frontiers in Physiology*, 16, 1575971. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1575971>
105. Tanaka, K., & Yada, I. (2003). NTS Neuronal Response to Conversion from Pulsatile to Nonpulsatile Pressure in Isolated Carotid Sinus Baroreceptors. *Artificial Organs*, 27(9), 833–839. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07139.x>
106. Tan, A., Newey, C., & Falter, F. (2022). Pulsatile Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 54(1), 50–60. <https://doi.org/10.1182/ject-50-60>
107. Tang, Y., Li, J., Zhang, T., Chen, H., Qin, M., Chen, H., Huang, J., Miao, Z., Cai, R., Yang, Y., Kang, J., Sun, H., Zhong, R., Li, J., Wang, T., Chen, M., Ju, W., Wang, D., Guo, Z., ... Zhao, Q. (2024). The establishment of diseased human whole organ model by normothermic machine perfusion technique: Principle of concept. *Artificial Organs*, 48(9), 997–1007. <https://doi.org/10.1111/aor.14748>
108. Tayama, E., Niimi, Y., Takami, Y., Ohashi, Y., Ohtsuka, G., Glueck, J. A., Mueller, J., & Nosé, Y. (1997). Hemolysis Test of a Centrifugal Pump in a Pulsatile Mode: The Effect of Pulse Rate and RPM Variance. *Artificial Organs*, 21(12), 1284–1287. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1997.tb00489.x>
109. Tolboom, H. (2012). *Normothermic machine perfusion for donor liver preservation*. <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/254435>
110. Tveita, T., & Sieck, G. C. (2022). Physiological Impact of Hypothermia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Physiology*, 37(2), 69–87. <https://doi.org/10.1152/physiol.00025.2021>
111. Uchiyama, M., Matsuno, N., Nakamura, Y., Iwamoto, H., Hama, K., Narumi, K., Kikuchi, K., Kubota, K., & Takeuchi, H. (2003). Sakurai E, Nagao T. *Usefulness of Preservation by Machine Perfusion of Liver Grafts from Non-Heart-Beating Donors—a Porcine Model*. *Transplantation Proceedings*, 35(1), 105–106.

112. Ündar, A. (2004). Myths and Truths of Pulsatile and Nonpulsatile Perfusion During Acute and Chronic Cardiac Support. *Artificial Organs*, 28(5), 439–443. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00086.x>
113. ÜNDAR, A., MASAI, T., FRAZIER, O. H., & FRASER, C. D. (1999). Pulsatile and Nonpulsatile Flows Can Be Quantified in Terms of Energy Equivalent Pressure During Cardiopulmonary Bypass for Direct Comparisons. *ASAIO Journal*, 45(6), 610–614. <https://doi.org/10.1097/00002480-199911000-00017>
114. Ursino, M. (1998). Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 275(5), H1733–H1747. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.275.5.H1733>
115. 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^{2+} . *Liver Transpl*, 14, 494–503.
116. van der Plaats, A., 'T Hart, N. A., Verkerke, G. J., Leuvenink, H. G. D., Ploeg, R. J., & Rakhorst, G. (2004). Hypothermic Machine Preservation in Liver Transplantation Revisited: Concepts and Criteria in the New Millennium. *Annals of Biomedical Engineering*, 32(4), 623–631. <https://doi.org/10.1023/B:ABME.0000019181.18194.51>
117. van Leeuwen, O. B., & Porte, R. J. (2021). Ex situ machine preservation of donor livers for transplantation: HOPE for all? *British Journal of Surgery*, 108(10), 1139–1141. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab293>
118. Vazanić, D. (2022). Out-of-Hospital Cardiac Arrest Outcomes – Bystander Cardiopulmonary Resuscitation Rate Improvement. *Acta Clinica Croatica*. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.02.13>
119. Vekemans, K., Liu, Q., Pirenne, J., & Monbaliu, D. (2008). Artificial Circulation of the Liver: Machine Perfusion as a Preservation Method in Liver Transplantation. *The Anatomical Record*, 291, 735–740.
120. 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. *Transplantation Proceedings*, 43(9), 3455–3459. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.09.029>
121. Vogel, T., Brockmann, J. G., & Friend, P. J. (2010). Ex-vivo normothermic liver perfusion: an update. *Curr Opin Organ Transplant*, 15(2), 167–172.
122. Vogel, T., Brockmann, J. G., Pigott, D., Neil, D. A. H., S, R. M. A., Coussios, C. C., & Friend, P. J. (2017). Successful transplantation of porcine liver grafts following 48-hour normothermic preservation. *PLoS ONE*, 12(11), e0188494.
123. Vogel, T., Brockmann, J. G., Quaglia, A., Morovat, A., Jassem, W., Heaton, N. D., Coussios, C. C., & Friend, P. J. (2017). The 24-hour normothermic machine perfusion of discarded human liver grafts. *Liver Transplantation*, 23(2), 207–220. <https://doi.org/10.1002/lt.24672>
124. Walters, E. M., & Prather, R. S. (2013). Advancing Swine Models for Human Health and Diseases. *Mo Med*, 110(3), 212–215.

125. Wang, S., Haines, N., & Undar, A. (2009). Quantification of pressure-flow waveforms and selection of components for the pulsatile extracorporeal circuit. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 41(1), P20-5.
126. 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., & Onscu, 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*, 00, 1–14. <https://doi.org/10.1111/ajt.15241>
127. Wehrle, C. J., Zhang, M., Khalil, M., Pita, A., Modaresi, E. J., Diago-Uso, T., Kim, J., Aucejo, F., Kwon, D. C. H., Ali, K., Cazzaniga, B., Miyazaki, Y., Liu, Q., Fares, S., Hong, H., Tuul, M., Jiao, C., Sun, K., Fairchild, R. L., Schlegel, A. (2024). Impact of Back-to-Base Normothermic Machine Perfusion on Complications and Costs: A Multicenter, Real-World Risk-Matched Analysis. *Annals of Surgery*, 280(2), 300–310.
128. Wright, G. (1994). Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 58(4), 1199–1204.
129. Yan, W., Wang, T., Wang, J., Yang, R., Zhang, H., Zhang, M., & Ji, B. (2025). Effects of pulsatile flow on postoperative recovery in adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon*, 11(1), e41630. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41630>
130. 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. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10, 79–89.

დანართები





დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი

1. Chkhaidze Z, Khodeli N, Kordzaia D, Pilishvili O. Some hemodynamic parameters of the liver during 24-hour perfusion conditioning using a proprietary device. Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal. 2025 Aug 31;10(2):17-21.
2. Pilishvili O, Chkhaidze Z, Jinchveladze D, Dzamukashvili M, Khodeli N. “Ex Vivo” Machine Preservation of the Abdominal Organs of a Pig. Georgian Medical News. 2023;1(334):29-35.
3. Khodeli N, Pilishvili O, Kordzaia D, Chkhaidze Z. Perfusion scheme for long-term preservation of isolated pig liver in an experiment. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal. 2023;8(2):20-24.

მონსტრები ნაშრომის თემაზე

1. Khodeli N, Chkhaidze Z. Partsachashvili J; Pilishvili O. Development of an Experimental Model for Machine-perfusion Organ Preservation "in situ" on Sheep. Materials of the Eighth International Medical Congress of the Southeast European Medical Forum (Athens), 2017;88.
2. Khodeli N., Chkhaidze Z., Pilishvili O., Sengelia O. First results of three hour perfusion preservation of abdominal organs in "Dead-Donor". International Clinical Conference "Actual problems of GI tract disorders" (Mestia), 2018.
3. Khodeli N., Pilishvili O., Inauri N., Chkhaidze Z. New Perfusion Machine for Organ Preservation in Experiment. Proceedings of 45th International Conference on "Medical, Medicine and Health Sciences" (MMHS-2019 Bali), 2019, Volume 05, Issue 45, p.12.
4. Khodeli N, Chkhaidze Z, Pilishvili O, Songulashvili D, Inauri N. Creation of a pulsator for continuous flow perfusion systems. Cardiovascular Innovations 2021, Digital Conference San Francisco (USA), July 29-31, 2021. <https://cvinnovations.org/cvi2021/>
5. Chkhaidze Z.A., Pilishvili O.D., Inauri N.A., Khodeli N.G. Experimental Study of Homeostasis During Reconditioning of an Isolated Liver After an Hourly Warm Ischemia Using Normothermic Blood Perfusion. Proceedings of the XVIII International Multidisciplinary Conference "Innovations and Tendencies of State-of-Art Science". Rotterdam (Nederland). 2022:21-28.
6. Khodeli N.G., Pilishvili O.D., Songulashvili D.P., Chkhaidze Z.A. Pulse Wave Initiation in Various Cardiopulmonary Bypass Devices. Proceedings of the XVIII International Multidisciplinary Conference "Innovations and Tendencies of State-of-Art Science". Rotterdam (Nederland), April 2022:29-34.