

VPLYV HYPOTERMICKEJ STROJOVEJ PERFÚZIE NA VASKULÁRNU REZISTENCIU A BUNKOVÚ PROLIFERÁCIU OBLIČKY: EXPERIMENTÁLNA ŠTÚDIA

Adandedjan D.¹, Tóth Š.², Holodová M.², Fagová Z.², Hájovská K.², Kalanin R.², Hulík Š.¹, Gaľa I.³, Bočeva S.², Kovaľová K.², Karasová M.⁴, Kožár M.⁴, Šišková B.⁴, Petrovová E.⁵, Gancarčíková S.⁶, Kaľuchová J.¹

¹ I. chirurgická klinika, UPJŠ LF a UNLP, Košice

² Ústav histológie a embryológie, UPJŠ LF, Košice

³ Transplantačné centrum, UNLP, Košice

⁴ Klinika malých zvierat, Univerzitná veterinárna nemocnica, UVLF, Košice

⁵ Katedra morfológických disciplín, UVLF, Košice

⁶ Katedra mikrobiológie a imunológie, UVLF, Košice

Úvod Hypotermická strojová perfúzia (HMP) predstavuje inovatívnu metódu uchovávania orgánov, ktorá umožňuje zachovať metabolickú aktivitu štetu počas ex vivo fázy. Okrem zníženia ischemicko-reperfúzneho poškodenia sa predpokladá, že HMP môže pozitívne ovplyvniť aj cievne pomery a podporiť regeneráciu transplantovaného tkaniva ešte pred implantáciou.

Cieľ Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť vplyv HMP na vaskulárnu rezistenciu a bunkovú proliferáciu obličkového štetu. Súčasne sme analyzovali expresiu markera MCM2 ako ukazovateľa proliferatívnej aktivity v tkanive kôry obličky po ukončení perfúzie.

Materiál a metodika Do experimentu bolo zaradených šesť obličkových štetov od Landrace - Yorkshire miniprasiat, ktoré boli podrobené 4-hodinovej HMP. V pravidelných 30-minútových intervaloch bola zaznamenávaná vaskulárna rezistencia na základe výpočtu pomeru perfúzneho tlaku ku prietoku (mmHg·min/ml). Po ukončení perfúzie bola v biopsiách tkaniva kôry obličky hodnotená celková imunohistochemická expresia proliferatívneho markera MCM2.

Výsledky Počas trvania perfúzie sme pozorovali postupný pokles vaskulárnej rezistencie u všetkých analyzovaných obličiek, čo naznačuje zlepšenie mikrocirkulačných pomerov a obnovu priechodnosti vaskulárneho riečiska. Imunohistochemická analýza zároveň odhalila zvýšenú expresiu MCM2 po perfúzii, čo poukazuje na aktiváciu reparačných a regeneračných mechanizmov v tkanive štetu obličky.

Záver Naše výsledky naznačujú, že hypotermická strojová perfúzia má potenciál nielen uchovať, ale aj aktívne zlepšiť funkčný a biologický stav obličkového štetu pred transplantáciou. Zníženie vaskulárnej rezistencie a zvýšená proliferácia buniek poukazujú na priaznivé prostredie vytvorené počas HMP. Budúci výskum by sa mal zamerať na optimalizáciu perfúzných parametrov a dlhodobé hodnotenie efektu na transplantovanú obličku.

Kľúčové slová: hypotermická strojová perfúzia, vaskulárna rezistencia, bunková proliferácia, obličkový štep, MCM2, Landrace - Yorkshire minipig

Úvod

Transplantácia obličky predstavuje v súčasnosti najefektívnejšiu liečbu terminálneho zlyhania obličiek. Napriek zlepšeniu chirurgických techník a imunosupresívnej liečby ostáva dostupnosť kvalitných darcovských orgánov výrazne obmedzená. To vedie k potrebe efektívneho využitia aj marginálnych darcovských orgánov, ktoré by inak nemuseli byť považované za vhodné na transplantáciu [9,10]. V tejto súvislosti sa čoraz viac dostávajú do popredia pokročilé techniky ex vivo manipulácie s orgánmi, ktoré umožňujú ich lepšie vyhodnotenie, regeneráciu a optimalizáciu pred samotným transplantovaním [4]. Jednou z najperspektívnejších metód na uchovávanie a ošetrovanie orgánov pred transplantáciou je hypotermická strojová perfúzia (HMP). Na rozdiel od tradičného statického chladenia (SCS), ktoré orgány len pasívne uchováva, HMP zabezpečuje aktívne preplachovanie orgánu chladeným roztokom pri definovanom tlaku a prietoku. Tým dochádza k zníženiu metabolickej aktivity, zabezpečeniu lepšej oxygenácie a odplavovaniu metabolitov, čo môže znížiť ischemicko-reperfúzne poškodenie [5, 9]. Jedným z dôležitých a monitorovateľných parametrov počas HMP je

vaskulárna rezistencia, ktorá reflektuje integritu cievneho riečiska štetu. Vysoké hodnoty vaskulárnej rezistencie môžu indikovať poškodenie endotelu alebo mikrovaskulárnu obštrukciu, zatiaľ čo jej pokles počas perfúzie svedčí o funkčnej perfúzii a zlepšení priechodnosti ciev [2, 6]. V niektorých klinických štúdiách sa vaskulárna rezistencia počas HMP považovala za jeden z prediktorov kvality štetu a jeho pooperačnej funkcie [8].

Okrem hemodynamických ukazovateľov je stále väčší dôraz kladený aj na biologické a molekulárne aspekty vitality štetu. Bunková proliferácia je jedným z markerov, ktoré odrážajú regeneračný potenciál tkaniva. Po ischemickom poškodení je reaktivácia bunkového cyklu a aktivácia opravných mechanizmov kľúčová pre obnovu funkcie transplantovaného orgánu [3]. Mnohé štúdie poukazujú na to, že zachovanie proliferatívnej kapacity buniek počas perfúzie môže byť rozhodujúce pre dlhodobú funkciu štetu [3]. Imunohistochemické markery, ako MCM2 (minichromosome maintenance complex component 2), sú dnes široko využívané na detekciu buniek, ktoré vstupujú do bunkového cyklu. MCM2 je komponent replikačného komplexu a jeho expresia koreluje so schopnosťou buniek

replikovať jadrovú DNA, čo potvrdzuje jeho využitie ako spoľahlivého markera proliferácie v rôznych tkanivách vrátane obličiek [12].

Cieľ

Zatiaľ čo väčšina doterajších výskumov sa zameriavala na účinok rôznych perfúzných roztokov a prídavných látok na funkciu štepu, len málo štúdií sa venovalo priamemu sledovaniu súvislosti medzi vaskulárnou rezistenciou počas HMP a bunkovou proliferáciou v tkanive obličky. Naším cieľom bolo preto komplexne zhodnotiť tieto dva parametre – ako kvantitatívne hemodynamický ukazovateľ, tak aj biologickú odpoveď štepu v podobe proliferatívnej aktivity.

V tejto štúdii sme použili experimentálny model Landrace - Yorkshire miniprasiat, ktorý je pre svoju anatomicú a fyziologickú podobnosť s človekom široko využívaný v experimentálnej transplantológii [7]. Pomocou strojovej perfúzie sme sledovali dynamiku vaskulárnej rezistencie počas 4-hodinovej HMP a následne sme vykonali imunohistochemickú analýzu expresie MCM2 v biopsiách kôry obličiek. Naším cieľom bolo identifikovať potenciálne vzťahy medzi zmenami vaskulárnej rezistencie a regeneračnou schopnosťou štepu, ktoré by mohli byť využiteľné pri hodnotení viability štepu pred transplantáciou a optimalizácii perfúzných protokolov.

Materiál a metódy

Experimentálny animálny dizajn

Do štúdie bolo zaradených šesť 12-týždňových samičích ošípaných plemena Landrace-Yorkshire minipig (miniprasiat), ktoré sú bežne používaným experimentálnym modelom v transplantáčnom výskume pre svoju anatomicú a fyziologickú podobnosť s človekom. Všetky postupy boli vykonávané v súlade s inštitucionálnymi a národnými smernicami pre zaobchádzanie a využívanie laboratórnych zvierat. Výskum bol realizovaný na základe schválenia Etickou komisiou UVLF v Košiciach, č. rozhodnutia EKVP/2023-12.

Strojová perfúzia

Miniprasiatka boli uvedené do celkovej anestézie, pričom odber obličiek prebiehal v súlade so štandardnými chirurgickými postupmi analogickými ľudskej trans-

plantológii. Ihneď po odbere bola na oboch obličkách vykonaná biopsia na účely histopatologického a imunohistochemického vyšetrenia. Následne boli odobraté orgány pripravené a umiestnené do prednastaveného perfúzneho systému (Kidney Assist, XVIVO) s udržiavaným perfúznym tlakom 25 mmHg. Počas hypotermickej strojovej perfúzie bol použitý komerčný perfúzny roztok (PumpProtect®, Carnamedica). Po ukončení perfúzie boli obličky opätovne odobraté z perfúzora a vykonaná druhá biopsia oboch orgánov za účelom následných histoanalýz.

Imunohistochemická analýza – index proliferácie

Biopsie obličiek boli fixované v 4 % paraformaldehyde, zaliate do paraplastu a narezané na 4 - 5 µm histologické rezy. Po deparafinizácii boli rezy spracované imunohistochemicky nepriamou kolorimetrickou metódou pomocou primárnej protilátky anti-MCM2 (anti-MCM2, Abcam, riedenie 1: 200) na detekciu celkovej populácie proliferujúcich buniek. Index proliferácie bol stanovený v 1 mm² tkaniva kôry obličiek. Celkový počet MCM2-pozitívnych proliferujúcich bunkových jadier (intenzívne hnedé zafarbenie) bol analyzovaný v 6 rôznych zorných poliach (náhodne vybrané 3 periférne a 3 centrálné miesta v tkanive obličkovej kôry) mikroskopu s použitím zväčšenia 400×. Bunkové jadrá boli dofarbené Mayerovým hematoxylínom štandardným histologickým farbiacim postupom. Štatistická analýza bola vykonaná pomocou GraphPad In-Stat verzia 3.01 programu (GraphPad Software, San Diego, CA). Kvantitatívne výsledky boli hodnotené pomocou one-way ANOVA testu a Tukeyho-Kramerovým *post-hoc* testom. Výsledky boli vyjadrené ako aritmetický priemer (M) ± štandardná chyba merania (S.E.M.). Hodnoty *p* menšie ako 0,05 sa považovali za štatisticky významné.

Stanovenie vaskulárnej rezistencie

Počas celej 4-hodinovej hypotermickej strojovej perfúzie bola v pravidelných intervaloch zaznamenávaná perfúzna tlaková a prietoková krivka pomocou monitorovacieho systému perfúznej jednotky. Na základe týchto údajov bola pre každú obličku vypočítaná vaskulárna rezistencia (VR) v arteriálnom riečisku štepu.

Vaskulárna rezistencia bola vyjadrená v jednotkách mmHg/min/ml a vypočítaná podľa nasledovného vzorca:

$$\text{Vaskulárna rezistencia (VR)} = \frac{\text{Perfúzny tlak (mmHg)}}{\text{Prietok (ml/min)}}$$

Kvantifikácia tohto parametra umožňuje objektívne sledovať dynamiku zmien cievného odporu počas perfúzie. Pokles vaskulárnej rezistencie v čase bol interpretovaný ako pozitívny ukazovateľ zlepšenej priechodnosti cievného riečiska a optimalizácie perfúzných podmienok. Výpočty boli realizované pre každých 30 minút perfúzie a následne štatisticky vyhodnotené.

Výsledky

Najvyššia aktivita bunkovej proliferácie, detegovaná imunohistochemicky pomocou proliferatívneho markera

MCM2, bola zaznamenaná v experimentálnej skupine po hypotermickej strojovej perfúzii (PO). V porovnaní so stavom pred začiatkom perfúzie (PR) bol tento nárast štatisticky významný a predstavoval približne 39 % zvýšenie indexu proliferácie (Tab. 1; Obr. 1A, C).

Výsledky poukazujú na to, že samotná perfúzia môže aktivovať proliferatívnu odpoveď v tkanive kôry obličky, čo naznačuje pozitívny regeneračný efekt *ex vivo* perfúzneho procesu. V tkanivách pred perfúziou (PR) sme pozorovali nižšiu expresiu MCM2, ktorá zodpovedá bazálnej proliferatívnej aktivite (Tab. 1; Obr. 1B, D).

Table 1 Course of immunohistochemical changes in the proliferation index in the renal cortex (source: Tóth, Š. 2025, Ústav histológie a embryológie, UPJŠ LF).

Experimental group	Label	MCM2 (M ± S.E.M.)	Interpretation
Post-perfusion group	PO-	446,31 ± 38,97 ↑*	Increased proliferation index
Pre-perfusion group	PR-	321,44 ± 23,52 ↓*	Baseline proliferation value

Table 1 Course of immunohistochemical changes in the proliferation index in the renal cortex based on the expression of the proliferation marker anti-MCM2 ($p < 0.05$). The table presents quantified MCM2 expression values in renal cortex before and after 4-hour hypothermic machine perfusion. Arrows (↑ – increase, ↓ – decrease) indicate the trend of change in comparison with the reference group; an asterisk (*) denotes a statistically significant difference.

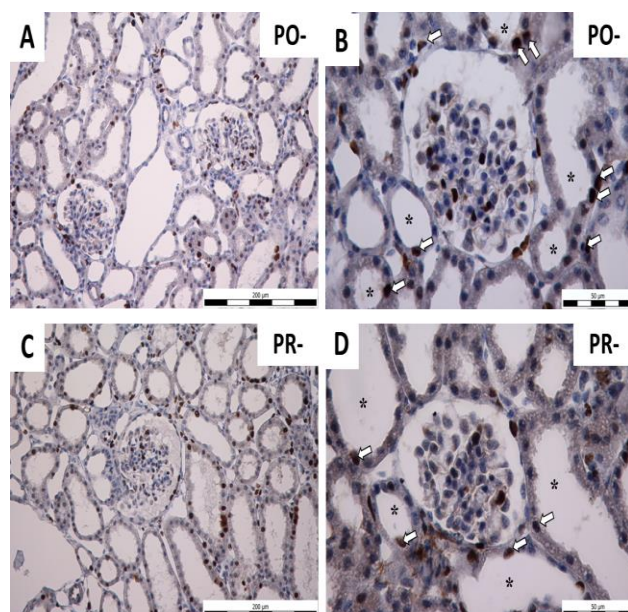
Figure 1 MCM2 - immunoreactivity in renal cortex (source: Tóth, Š. 2025, Ústav histológie a embryológie, UPJŠ LF)

Figure 1- Colorimetric immunohistochemical analysis of MCM2-positive proliferating cell populations. Representative microphotographs of renal cortex from individual experimental phases – after hypothermic machine perfusion (A, B: PO-) and before the start of perfusion (C, D: PR-), asterisk (*) lumen of renal proximal and distal tubules of nephrons; arrow (→) MCM2-immunoreactive cell nuclei in the renal tubular epithelium; magnification ×400, detail 1000x, anti-MCM2 antibody.

Počas hypotermickej strojovej perfúzie sme priebežne monitorovali vaskulárnu rezistenciu v *arteria renalis* na základe pomeru medzi tlakom a prietokom (mmHg/ml/min). Výsledky ukázali, že vaskulárna rezistencia v čase klesala u všetkých šiestich analyzovaných obličiek, čo svedčí o zlepšovaní perfúzných pomerov v tkanive počas ex vivo perfúzie (Obr. 2). Priemerné hodnoty vaskulárnej rezistencie sa v jednotlivých skupinách pohybovali v rôznom rozmedzí (0,55 – 0,91 mmHg/min/ml), pričom všetky obličky vykazovali negatívny trendový sklon, čo hovorí o postupnom poklese cievného odporu počas trvania perfúzie. Základné deskriptívne štatistiky vaskulárnej rezistencie sú zhrnuté v Tab. 2.

Table 2 Vascular resistance calculated from perfusion parameters (source: Adandedjan, D. 2025, I. Chirurgická klinika, UPJŠ LF a UNLP)

Kidney	Mean	Median	Minimum	Maximum	Standard deviation
Kidney 1	0.91	0.86	0.55	2.15	0.24
Kidney 2	0.55	0.52	0.42	1.79	0.13
Kidney 3	0.47	0.41	0.27	1.89	0.18
Kidney 4	0.65	0.61	0.50	2.14	0.17
Kidney 5	0.55	0.48	0.33	2.00	0.20
Kidney 6	0.54	0.48	0.32	2.00	0.20

The table presents quantified values of vascular resistance calculated from perfusion parameters (pressure/flow) at individual time intervals during perfusion. The displayed values represent average and boundary values, as well as the degree of variability (standard deviation) for each of the analyzed kidneys. Low resistance values together with low deviation indicate a stable and favorable perfusion course, whereas higher variability may reflect more dynamic changes in vascular resistance during perfusion.

Všetky obličky vykázali zreteľné zlepšenie perfúzných parametrov bez známok patologickej vazokonstrikcie. Tieto zistenia podporujú hypotézu, že HMP pozitívne ovplyvňuje mikrocirkulačné prostredie štepu. Z pohľadu interpretácie tieto výsledky naznačujú, že hypotermická strojová perfúzia má potenciál zlepšiť hemodynamický profil štepu ešte pred transplantáciou, a teda môže prispieť k optimalizácii perfúzných protokolov,

výberu vhodných štepu a potenciálne aj k zníženiu rizika časného dysfunkčného rozvoja obličky po transplantácii.

Figure 2 Development of vascular resistance during 4-hour hypothermic machine perfusion (source: Adandedjan, D. 2025, I. chirurgická klinika, UPJŠ LF a UNLP).

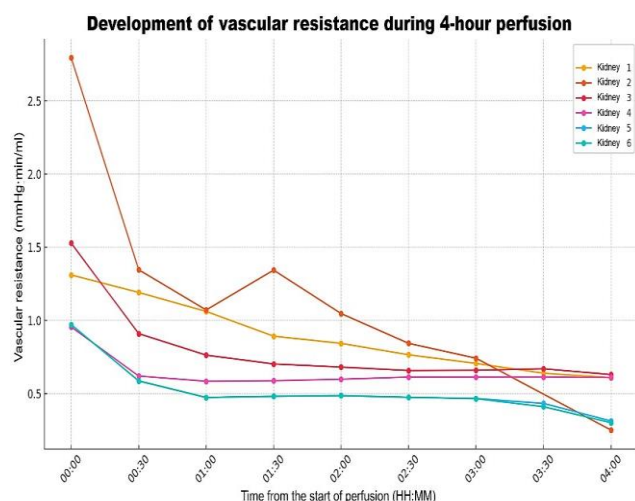


Figure 2 Development of vascular resistance (mmHg·min/ml) during 4-hour hypothermic machine perfusion. The graph illustrates the decrease in arterial resistance in the renal artery at 30-minute intervals for six analyzed kidneys. All grafts showed a decreasing or stabilized trend in resistance during perfusion, with the final recorded point (04:00) reflecting the lowest vascular resistance value for each kidney.

Diskusia

Výsledky tejto štúdie potvrdzujú, že hypotermická strojová perfúzia (HMP) má priaznivý vplyv na funkčný a biologický stav obličkového štetu. Pokles vaskulárnej rezistencie počas perfúzie, pozorovaný u všetkých analyzovaných obličiek, naznačuje zlepšenie perfúzných pomerov a mikrocirkulácie. Tento jav je dôležitý z hľadiska ochrany cievneho endotelu a prevencie ischemicko-reperúzného poškodenia, ktoré je jedným z hlavných limitujúcich faktorov úspešnej transplantácie. Zlepšenie vaskulárnej rezistencie pravdepodobne odráža obnovenie vaskulárnej priechodnosti a pokles mechanickej obštrukcie v cievach štetu, čo môže súvisieť s odplavením metabolitov a stabilizáciou cievneho tonusu počas trvania perfúzie. Zároveň je tento parameter považovaný za nepriamy ukazovateľ kvality štetu a jeho schopnosti dobre reagovať na následnú reperúziu v tele príjemcu.

Naša imunohistochemická analýza expresie markera MCM2 preukázala významný nárast proliferatívnej aktivity po 4-hodinovej HMP. MCM2 proteíny sú prítomné iba počas bunkového cyklu, tak predstavujú vysokošpecifický a citlivý marker bunkovej proliferácie [3]. Rodina minichromosome maintenance (MCM2) je dobre známa skupina proteínov zodpovedných za syntézu DNA [1,12]. V imunohistochemickej štúdii Rodins a kol. využili tento marker pri posudzovaní celkového indexu proliferácie v tkanive zdravých obličiek za fyziologických podmienok a pri renálnom bunkovom karcinóme [11]. Zvýšená expresia MCM2 po perfúzii môže odrážať aktiváciu reparačných a regeneračných mechanizmov v tkanive kôry obličky. Tento nález je v súlade s hypotézou, že kontrolované perfúzne prostredie poskytuje bunkám podmienky na

zotavenie sa zo stresu spôsobeného ischemiou a pripravuje tkanivo na adaptáciu po transplantácii. Skutočnosť, že zvýšená proliferácia bola zaznamenaná už počas *ex vivo* fázy, poukazuje na aktívnu účasť perfúzie v štarte bunkových procesov, ktoré môžu byť kritické pre úspešnú regeneráciu orgánu. MCM2 ako marker začiatku bunkového cyklu poskytuje citlivý ukazovateľ schopnosti buniek replikovať jadrovú DNA, čo je nevyhnutné pre obnovu poškodených štruktúr po ischemickom inzulte. Význam týchto pozorovaní spočíva v tom, že HMP nie je len pasívnou metódou uchovávaní orgánu, ale potenciálne aj aktívnou terapeutickou stratégiou, ktorá dokáže stimulovať regeneračný potenciál štetu ešte pred transplantáciou. Vzhľadom na pozitívne zmeny vaskulárnej rezistencie a výrazné zvýšenie proliferatívnej aktivity predstavuje HMP nástroj, ktorý môže zlepšiť funkčné parametre štetu a zároveň znížiť riziko oneskorenej funkcie obličky po implantácii.

Použitie experimentálneho modelu Landrace-Yorkshire miniprasiat, známeho svojou anatomicou a fyziologickou podobnosťou s človekom, zvyšuje prenositeľnosť týchto poznatkov do klinickej praxe. Táto štúdia podporuje myšlienku, že dlhodobšia perfúzia bez farmakologických zásahov môže byť dostatočná na obnovenie funkčnej vitality štetu, a zároveň otvára priestor pre ďalšie výskumy zamerané na zvyšovanie účinnosti a individualizáciu perfúzných protokolov.

Záver

Výsledky uvedenej experimentálnej štúdie potvrdzujú, že hypotermická strojová perfúzia má pozitívny vplyv na obličkový štet pred transplantáciou. Počas 4-hodinovej HMP sme zaznamenali výrazný pokles vaskulárnej rezistencie, čo svedčí o zlepšenej mikrocirkulácii a udržiavaní cievnej integrity. Zároveň sme imunohistochemicky zaznamenali zvýšenú bunkovú proliferáciu, indikovanú vyššou expresiou markera MCM2 po perfúzii, čo poukazuje na aktiváciu regeneračných mechanizmov v tkanive štetu.

Tieto zistenia podporujú hypotézu, že HMP predstavuje nielen konzervačnú, ale aj aktívne stimulačnú metódu, ktorá môže zlepšiť biologickú pripravenosť orgánu na transplantáciu. Využitie tejto technológie v klinickej praxi prispieva k zníženiu rizikačasnej dysfunkcie štetu a zlepšeniu dlhobodej funkcie transplantovaného orgánu.

Literatúra

1. Blow, J.J., Dutta, A.: Preventing re-replication of chromosomal DNA. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 6, 2005, (6):476-86.
2. De Deken, J., Kocabayoglu, P., Moers, C.: Hypothermic machine perfusion in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 21, 2016, (3):294-300.
3. Freeman, A., Morris, L.S., Mills, A.D. et al.: Minichromosome maintenance proteins as biological markers of dysplasia and malignancy. *Clin Cancer Res.* 5, 1999, (8):2121-132.
4. Guibert, E.E., Petrenko, A.Y., Balaban, C.L., Somov, A.Y., Rodriguez, J.V., Fuller, B.J.: Organ preservation: current concepts and new strategies for

- the next decade. *Transfus Med Hemother.* 38, 2011, (2):125-42.
5. Hosgood, S.A., Nicholson, M.L.: The first clinical case of intermediate ex vivo normothermic perfusion in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 14, 2014, (7):1690-692.
 6. Jochmans, I., Moers, C., Smits, J.M., et al.: The prognostic value of renal resistance during hypothermic machine perfusion of deceased donor kidneys. *Am J Transplant.* 11, 2011, (10):2214-220.
 7. Lunney, J.K.: Advances in swine biomedical model genomics. *Int J Biol Sci.* 3, 2007, (3):179-84.
 8. Meister, F.A., Czigany, Z., Rietzler, K., et al.: Decrease of renal resistance during hypothermic oxygenated machine perfusion is associated with early allograft function in extended criteria donation kidney transplantation. *Sci Rep.* 10, 2020, (1):17726. doi: 10.1038/s41598-020-74839-7.
 9. Moers, C., Smits, J.M., Maathuis, M.H.J. et al.: Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 360, 2009, (1):7-19.
 10. O'Callaghan, J.M., Knight, S.R., Morgan, R.D., Morris, P.J.: Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 12, 2012, (4):896-906.
 11. Rodins, K., Cheale, M., Coleman, N., et al.: Minichromosome maintenance protein 2 expression in normal kidney and renal cell carcinomas: relationship to tumor dormancy and potential clinical utility. *Clin Cancer Res.* 8, 2002, (4):1075-1081.
 12. Williams, G.H., Romanowski, P., Morris, L. et al.: Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95, 1998, (25):14932-4937.
 13. Zavacky, P.: The benefit of the renal artery angioplasty in kidney transplantation. *Ateroskleróza.* 19, 2015, (3-4):764-70.

THE EFFECT OF HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION ON VASCULAR RESISTANCE AND CELLULAR PROLIFERATION IN THE KIDNEY: AN EXPERIMENTAL STUDY

Adandedjan D., Tóth Š., Holodová M., Fagová Z., Hájovská K., Kalanin R., Hulík Š., Gaľa I., Bočeva S., Koval'ová K., Karasová M., Kožár M., Šišková B., Petrovová E., Gancarčíková S., Katuchová J.

Introduction Hypothermic machine perfusion (HMP) represents an innovative method of organ preservation that maintains the metabolic activity of the graft during the ex vivo phase. In addition to reducing ischemia-reperfusion injury, HMP is believed to positively affect vascular conditions and stimulate tissue regeneration even before implantation.

Objective The aim of this study was to evaluate the effect of HMP on vascular resistance and cellular proliferation in kidney grafts. In parallel, we assessed the expression of the proliferation marker MCM2 as an indicator of regenerative activity in renal tissue following perfusion.

Materials and Methods Six kidney grafts from Landras-Yorkshire minipigs underwent 4-hour HMP. Vascular resistance was monitored at 30-minute intervals and calculated as the ratio of perfusion pressure to flow (mmHg·min/ml). After perfusion, immunohistochemical analysis of MCM2 expression was performed on renal cortex samples.

Results Throughout the perfusion period, a progressive decrease in vascular resistance was observed in all kidneys, indicating improvement in microcirculatory conditions and vascular patency. Immunohistochemical analysis revealed increased MCM2 expression post-perfusion, suggesting activation of reparative and regenerative processes within the graft tissue.

Conclusion Our findings indicate that hypothermic machine perfusion not only preserves but may actively improve the functional and biological condition of kidney grafts prior to transplantation. The reduction in vascular resistance and enhanced cellular proliferation reflect the favorable environment created by HMP. Further research should focus on optimizing perfusion protocols and evaluating the long-term effects on transplanted kidney function.

Key words: hypothermic machine perfusion, vascular resistance, cellular proliferation, kidney graft, MCM2, Landrace-Yorkshire minipig

Práca bola podporená grantovými projektami: APVV-23-0594 a KEGA 008UPJS-4/2024.

Žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov.

MUDr. David Adandedjan
I. Chirurgická klinika, UPJŠ LF a UNLP
Tr. SNP 1 040 11 Košice
E-mail: davidadandedjan@gmail.com