

Исторические аспекты применения кардиоплегического раствора по *Del Nido*

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, А.О. Шумахова ✉, Е.Б. Панеш, Я.С. Орешина, П.В. Троеглазова, А.А. Белованец, М.В. Михайлов

Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактная информация: Шумахова Ариана Османовна, студентка 6-го курса ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.
Email: arianashumahova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Кардиopleгия является неотъемлемым и важным методом защиты миокарда у пациентов всех возрастов, нуждающихся в кардиохирургическом вмешательстве, при котором необходимо остановить сердце. Для этого были разработаны многочисленные растворы и методы доставки. Раствор *Del Nido* используется уже 30 лет в Бостонской детской больнице. Это уникальный раствор, состоящий из четырёх частей кристаллоида и одной части цельной крови, который обычно используется в разовой дозировке. Несмотря на то, что изначально препарат был разработан для использования в педиатрии и у младенцев, в последнее время расширяется его использование в кардиохирургии для взрослых.

Ключевые слова:

кардиopleгия, Дель Нидо

Ссылка для цитирования

Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Шумахова А.О., Панеш Е.Б., Орешина Я.С., Троеглазова П.В. и др. Исторические аспекты применения кардиоплегического раствора по *Del Nido*. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2025;14(2):398–405. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-398-405>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ВВЕДЕНИЕ

Изначально кардиopleгия для младенцев и педиатрических пациентов была такой же, как и для взрослых, и просто корректировалась по объёму, потоку и давлению [1, 2]. Раствор для кардиopleгии *Plegisol* (Abbott Laboratories, Chicago, IL) широко использовался в 1980-х и 1990-х годах [3]. Исследователи из Питтсбургского университета признали необходимость создания кардиоплегического раствора, который бы в большей степени отвечал потребностям и особенностям незрелого сердца. Различия и требования незрелого миокарда описываются противоречиво: незрелое сердце описывается как более толерантное к ишемии [4–6] и менее толерантное [7, 8]. Исследование 1989 года, проведенное *Kempsford* и *Hearse* [9], возможно, объясняет это противоречие тем, что эффективность кардиopleгии в незрелом миокарде может быть больше связана с раствором кардиopleгии, чем с физиологией неонатального сердца. Однако противоречия продолжают: раствор Св. Томаса может быть как эффективным в неонатальном сердце [10, 11], так и неэффективным [7]. Более того, экспериментально было показано, что для сердца новорождённого предпочтительнее однодозовая кардиopleгия [10, 12, 13], в то время как другие исследователи пришли к выводу об отсутствии разницы при сравнении с многодозовой кардиopleгией [14]. В приведённых исследованиях можно ожидать противоречий, поскольку все они проводились на живот-

ных моделях с различными и (или) неопределёнными протоколами доставки. Исследователи Питтсбургского университета сосредоточились на всё более сложных и точных измерениях внутриклеточного содержания кальция и его регуляции, высокоэнергетических фосфатов миокарда, таких как аденозинтрифосфат (АТФ), выработка лактата и внутриклеточной буферизации при разработке кардиopleгии. Хотя многие концепции были разработаны на моделях грызунов, эффективность защиты и применимость к сердцам животных разного возраста также проверялась на моделях крупных животных.

Нормальная сократительная функция в своей базовой форме зависит от наличия высокоэнергетических фосфатов, поддержания внутриклеточного pH, ионного гомеостаза и гомеостаза клеточных мембран, что способствует аэробному метаболизму. Нарушение любого из этих процессов может привести к необратимым повреждениям после ишемии миокарда [15]. Кроме того, считается, что стимулирование анаэробного гликолиза, уничтожение бескислородных радикалов и предотвращение внутриклеточного накопления кальция играют важную роль в сохранении функции в период остановки сердца [15, 16]. Кардиopleгия обычно основывается на метаболическом аресте в сочетании с гипотермией для решения этих проблем [17].

Наиболее часто используемый метод достижения остановки сокращения — подача высокой концентрации ионов калия во внеклеточное пространство. Преимуществом этой стратегии является её простота и быстрое наступление остановки сердца; ускорение вымывания калийсодержащего раствора вызывает деполяризацию кардиомиоцитов, что является основным недостатком этого подхода. С самого начала было признано, что гиперполяризация клеток во время ишемии замедляет не только скорость потребления энергии, но и внутриклеточное накопление губительного иона кальция. Для этого в состав растворов добавляли поляризующие агенты, такие как прокаин и лидокаин, а также конкурирующие с кальцием ионы, например, магний. Добавление эритроцитов в различных количествах возникло на основе концепции необходимости доставки кислорода и энергии во время ишемии, хотя точный механизм, с помощью которого эритроциты помогают защитить миокард, остаётся спорным. Множество кардиоплегических растворов и протоколов были разработаны на основании данных принципов [18]. Описание многочисленных вариаций выходит за рамки данной статьи, тем не менее, здесь описаны способы, с помощью которых кардиоплегический раствор *del Nido* решает эти проблемы. Важно отметить, что хотя ингредиенты были рассчитаны и совмещены с учётом особенностей незрелого миокарда, сообщалось об их использовании у взрослых пациентов с приобретёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

БАЗОВЫЙ РАСТВОР PLASMA-LYTE A

Кардиоплегия *del Nido* содержит базовый раствор *Plasma-Lyte A*, электролитный состав которого аналогичен составу внеклеточной жидкости (*Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL*). Концентрация электролитов до добавления кардиоплегических добавок составляет 140 мЭкв/л натрия, 5 мЭкв/л калия, 3 мЭкв/л магния, 98 мЭкв/л хлорида, 27 мЭкв/л ацетата и 23 мЭкв/л глюконата. Производитель указывает значение pH, равное 7,4. Добавки для кардиоплегии к этому базовому раствору приведены в табл. 1. Этот состав служит кристаллоидным компонентом, который смешивается с кровью в соотношении четыре части кристаллоида на одну часть полностью оксигенированной цельной крови пациента (обычно получаемой из контура аппарата искусственного кровообращения). Важно отметить, что в базовом растворе нет кальция. Конечная концентрация кальция в этой кардиоплегии может быть описана как следовая, поскольку 20% объема вводимого раствора содержит кровь пациента. Это важный момент, так как было показано, что следовые концентрации кальция в кардиоплегических растворах предпочтительнее по сравнению с акальциевыми или нормальными уровнями [15, 19–21].

МАННИТОЛ

Повреждение миокарда во время кардиоплегии и последующей реперфузии может быть отчасти результатом действия бескислородных радикалов, включая супероксид-анион, перекись водорода и гидроксил. Эти радикалы обычно ферментативно нейтрализуются внутри клетки, но во время остановки миокарда этот процесс подавляется [16, 22]. Кроме того, отёк миокарда также был связан с его постишемическим

Таблица 1

Компоненты раствора *del Nido*

Table 1

Components of Del Nido solution

Компонент раствора	Объём
<i>Plasma-Lyte A</i>	1 л
Маннитол 20%	16,3 мл
Сульфат Магния 50%	4 мл
Бикарбонат Натрия 8,4%	13 мл
Хлорид Калия (2 мEq/mL)	13 мл
Лидокаин 1%	13 мл

повреждением. Было показано, что гиперосмотический маннитол уничтожает свободные радикалы и уменьшает отёк клеток миокарда [23].

СУЛЬФАТ МАГНИЯ

Работа миокарда тесно связана с концентрацией внутриклеточного кальция. Нормальный поток кальция в миокарде увеличивает внутриклеточный кальций для сокращения и уменьшает его для расслабления. Если позволить кальцию накапливаться в миокарде, расслабление может прерваться, что приведёт к диастолической ригидности и плохому восстановлению [24]. Было показано, что магний является естественным блокатором кальциевых каналов [25]. Вероятно, именно благодаря этому эффекту магний улучшает восстановление желудочков при гипотермической кардиоплегии в сочетании с низким уровнем кальция [19, 26].

БИКАРБОНАТ НАТРИЯ

Аэробный метаболизм обычно невозможен в течение всего периода остановки миокарда. Поэтому необходимо поддерживать анаэробный гликолиз. Было показано, что анаэробный гликолиз и производство АТФ ингибируются избыточным накоплением ионов водорода [17, 27, 28]. Смесь для кардиоплегии *del Nido* включает бикарбонат натрия в качестве буферного раствора для удаления избыточных ионов водорода и поддержания внутриклеточного pH. Также важно отметить, что эритроциты содержат высокую концентрацию карбоновой ангидразы — фермента, который способствует сжиганию ионов водорода с бикарбонатом с образованием углекислого газа и воды. Это свойство эритроцитов, возможно, играет самую важную роль в кардиоплегии.

ХЛОРИД КАЛИЯ

Гиперкалиемия является наиболее распространённым методом остановки сердца в кардиохирургии, поскольку она обеспечивает быструю остановку [29, 30] и надёжное восстановление, но, как было показано, имеет свои ограничения. Она способна вызывать деполяризованный арест. Деполяризованный арест может быть связан с плохим восстановлением миокарда в результате внутриклеточного накопления натрия и кальция в период ареста [30]. Лидокаин, вероятно, подавляет эти негативные эффекты, увеличивая период времени, в течение которого электромеханическая активность отсутствует. Уровень калия в кардиоплегии *del Nido* составляет 24 мЭкв/л.

ЛИДОКАИН

Лидокаин относится к блокаторам натриевых каналов и является часто используемым антиаритмиком. Блокада натриевых каналов увеличивает рефрактерный период кардиомиоцита [24]. Когда кардиоплегия проводится в идеальных условиях — без вымывания, это действие продлевается, поскольку лидокаин остаётся в адекватных концентрациях, чтобы постоянно воздействовать на миокард. Кроме того, блокада натриевых каналов помогает противостоять негативным эффектам гиперкалиемического деполяризованного ареста, в определённой степени поляризуя клеточную мембрану и предотвращая накопление натрия и кальция внутри клетки. Деполяризованный арест может привести к накоплению натрия и кальция через обменные механизмы, а блокирование натриевых каналов помогает предотвратить это [30]. Исследование 2009 года, проведенное O'Brien et al. [31], показало, что кардиоплегия *del Nido* уменьшает накопление кальция во время ишемии миокарда в условиях деполяризованного ареста. Следует отметить, что кардиоплегия *del Nido* может быть отнесена к модифицированным деполяризующим средствам, в первую очередь благодаря свойствам лидокаина и магния.

ДОБАВЛЕНИЕ КРОВИ ПАЦИЕНТА

Кардиоплегия *del Nido* доставляется с 20% по объёму полностью насыщенной кислородом кровью пациента, которая поддерживает аэробный метаболизм в течение определённого периода времени и обеспечивает буферные свойства, способствующие анаэробному гликолизу. Также было показано, что кровь в кардиоплегии улучшает коронарную перфузию во время кардиоплегии [32]. Более того, исследования показали, что кровяная кардиоплегия сохраняет метаболизм и функцию миокарда [33] и приводит к меньшему метаболическому ишемическому стрессу и реперфузионному повреждению по сравнению с некровяной кардиоплегией в различных группах пациентов, подвергшихся операции на сердце, а именно в группах с врождёнными пороками [34].

Гематокрит кардиоплегии можно рассчитать, умножив гематокрит компонента крови (взятого из контура аппарата искусственного кровообращения) на 20%-ю долю. Например, гематокрит кардиоплегии *del Nido* составит 6%, если 20%-я порция крови имеет гематокрит 30%.

ГИПОТЕРМИЯ

Снижение скорости метаболизма миокарда с помощью гипотермии является общепринятой практикой при проведении кардиоплегии [24, 29, 35]. Гипотермия снижает потребление кислорода и высокоэнергетических фосфатов, обеспечивая при этом дополнительный кардиоплегический эффект при низких температурах [5]. В нашей схеме кардиоплегии *del Nido* проходит через охлаждённый змеевик. Температура доставки при использовании этого простого метода обычно составляет 8–12°C.

КАРДИОПЛЕГИЧЕСКАЯ ПЕТЛЯ

В Университетской клинической больнице № 1 (Сеченовский Университет, Москва) мы используем рециркуляционную систему для проведения кардиоплегии. Эта система не подключается к стандартному

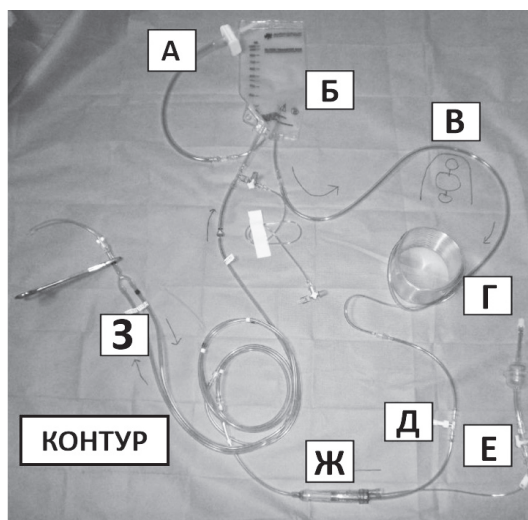


Рис. 1. Контур, расположенный на операционном столе, подключенный к схеме (А). Соединительная линия кардиоплегического мешка со встроенным кристаллоидным фильтром 0,2-µm (Б). Резервуар для кардиоплегии (В). Петля насоса (Г). Охлаждённый змеевик (Д). Место контроля температуры (Е). Место для контроля давления (Ж). Пузырьковая ловушка со встроенным фильтром 270 мкм (З)

Fig. 1. Lines located on the operating table, connected to the circuit (A). Cardioplegia bag connection line with integrated 0.2-µm crystalloid filter (B). Cardioplegia reservoir (B). Pump loop (Г). Chilled coil (Д). Temperature control point (Е). Pressure control point (Ж). Bubble trap with built-in 270 µm filter (З)

аппарату искусственного кровообращения и не забирает кровь из него напрямую. Объём мёртвого пространства в нашей рециркуляционной системе составляет всего 1 мл (плюс объём корневой иглы), и это важный момент при проектировании. Используемый нами набор одноразовых трубок (рис. 1) состоит из соединительной линии кардиоплегического мешка со встроенным 0,2-мкм кристаллоидным фильтром, резервуара для кардиоплегии, насосной петли, охлаждённого змеевика, места контроля температуры, места контроля давления и пузырьковой ловушки со встроенным 270-мкм фильтром; все с трубками, которые подключаются к стерильным линиям в области хирургического вмешательства. Мы используем несколько различных индивидуальных наборов трубок для наших обходных контуров. Каждый комплект содержит одинаковые стерильные столовые линии для кардиоплегии, которые подключаются к специальному набору трубок для кардиоплегии во время подготовки аппарата искусственного кровообращения. Окончательная доставка раствора чаще всего осуществляется через 14- или 18-Fr иглу для корня аорты (Medtronic Inc., Minneapolis, MN). При необходимости используются коронарные перфузоры. Мы не используем ретроградное введение в коронарный синус.

Объём всего контура кардиоплегии (контур, соединённый с набором трубок для кардиоплегии) составляет 125 мл. Мы поддерживаем минимальный объём 25 мл в резервуаре для кардиоплегии, чтобы предотвратить захват воздуха. Поэтому для расчётов мы используем первичный объём 150 мл. На рис. 2 показан наш индивидуальный набор для кардиоплегии в использовании.

ДОЗИРОВКА

Кардиоплегический раствор *del Nido* обычно вводится в виде разовой дозы 20 мл/кг. Максимальная доза для остановки сердца обычно ограничивается 1 л для пациентов весом более 50 кг. Дополнительный объем раствора для кардиopleгии может быть введен для гипертрофированных сердец, пациентам с аортальной недостаточностью или с известным коронарным заболеванием в зависимости от эффективности начальной дозы и предпочтений хирурга. Для процедур, требующих длительности ишемии миокарда менее 30 минут, можно использовать меньшую дозу — 10 мл/кг. Последующие дозы обычно не вводятся, за исключением редких случаев электрической активности или исключительно длительного времени перекрестного зажима (более 3 часов) по усмотрению хирурга.

Важно правильно смешать кристаллоидный компонент раствора для кардиopleгии с кровью пациента, чтобы добиться нужного соотношения частей: четыре части кристаллоида на одну часть крови пациента. В клинических условиях мы умножаем вес пациента в килограммах на 20 мл/кг, чтобы получить общий объем дозы кардиopleгии. Затем мы добавляем объем контурного праймера 150 мл и делим общую сумму на 5 частей, чтобы получить объем компонента крови. Затем, взяв объем доставленной дозы, добавив 25 мл для учета минимального уровня резервуара и вычтя компонент крови, мы получаем объем кристаллоида, который должен быть в резервуаре для кардиopleгии до добавления крови. Полностью насыщенная кислородом кровь пациента забирается из контура аппарата искусственного кровообращения, когда пациент уже подключен к нему не менее 1–2 минут. Этот точный объем забирается из контура через коллекторный шприц и затем вводится в отдельную рециркулирующую систему подачи раствора для кардиopleгии. В результате только доза кардиopleгии 20 мл/кг плюс минимальный объем резервуара 25 мл находятся в рециркулирующем мешке резервуара кардиopleгии в ожидании доставки. В табл. 2 приведены примеры расчетов. Следует отметить, что дополнительные дозы требуют от перфузиолога только расчета необходимого количества крови и кристаллоидов, которые должны быть направлены в резервуар для доставки, поскольку прайминг контура уже учтен.

ДОСТАВКА КАРДИОПЛЕГИИ

Доставка начинается с того, что хирург перемещает зажим на линии стола от выпускного отверстия к возвратной конечности. Поток контролируется перфузиологом на аппарате искусственного кровообращения. Обычно мы вводим дозу кардиopleгии 20 мл/кг в течение 1–2 минут при давлении в системе 100–200 мм рт.ст. Мы не контролируем давление в корне аорты, хотя хирург внимательно следит за растяжением корня аорты во время доставки, чтобы предотвратить повреждение капилляров из-за высокой силы сдвига при слишком быстрой доставке. Другими словами, с клинической точки зрения довольно просто оценить начальную скорость доставки, взяв половину объема задержанной дозы и используя её в качестве скорости потока. Например, у пациента весом 12 кг объем дозы составит 240 мл (20 мл/кг кардиopleгии × 12 кг). Начальная скорость инфузии в два раза меньше (120 мл/мин) будет правильной оценкой для достижения скорости инфузии в 1–2 минуты при дав-

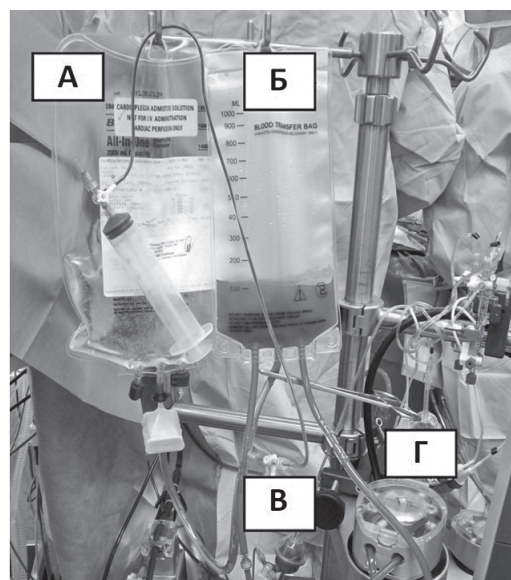


Рис. 2. Контур совместно с аппаратом искусственного кровообращения (А). Мешок для кардиopleгии с кристаллоидным компонентом (Б). Резервуарный мешок для кардиopleгии, в котором смешиваются и рециркулируют компоненты в соотношении 4:1 (кристаллоиды: кровь) (В). Запорный кран, линия и шприц, используемые для введения крови из обходного контура в контур кардиopleгии (Г). Роликовый насос для кардиopleгии Fig. 2. Circuit together with the cardiopulmonary bypass machine (A). Cardioplegia bag with crystalloid component (Б). Cardioplegia reservoir bag in which components are mixed and recirculated in a ratio of 4:1 (crystalloid: blood) (B). Stopcock, line and syringe used to introduce blood from the bypass circuit into the cardioplegia circuit (Г). Cardioplegia roller pump

Таблица 2

Расчёт объёма дозы кардиopleгии для пациента весом 70 кг

Table 2

Calculation of the cardioplegia dosage for a patient weighing 70 kg

Расчёт кардиopleгии для пациента весом 70 кг
— $70 \text{ кг} \times 20 \text{ мл/кг} = 1400 \text{ мл}$ объёма дозы кардиopleгии
— Объём дозы 1400 мл + объём праймера 150 мл = 1550 мл общего объёма системы
— $1550 \text{ мл общего объёма системы} / 5 = 310 \text{ мл}$ объёма компонентов крови
— $(1400 \text{ мл объёма дозы} + 25 \text{ мл минимального объёма резервуара}) - (310 \text{ мл объёма компонента крови}) = 1115 \text{ мл}$ объёма кристаллоидной кардиopleгии в резервуаре до добавления крови, что позволит получить правильную смесь в соотношении (3,6:1) для данного пациента весом 70 кг
— Перфузиолог получит необходимый объём дозы и смеси для этого пациента, рециркулируя 1115 мл в резервуаре для кардиopleгии перед шунтированием, а затем добавив 310 мл цельной крови пациента после шунтирования. После введения дозы кардиopleгии в 1400 мл у перфузиолога останется минимальный рабочий уровень 25 мл в резервуаре для кардиopleгии

лению в системе 100–200 мм рт.ст., по крайней мере, при использовании нашей индивидуальной схемы кардиopleгии.

Начальная скорость потока при введении в корень ограничена 300 мл/мин у крупных пациентов. Начальная скорость потока при введении в устье коронарных артерий может быть классифицирована как «едва включённая». Поток кардиopleгии для всех методов корректируется по сравнению с начальным потоком на основании наблюдения хирурга за состоянием сердца и электрической активностью. Давление в системе кардиopleгии может быть выше при увели-

чении потока, использовании корневых игл меньшего размера и введении селективно в устье. Это более высокое давление в системе нелинейно связано с давлением в корне, но хирург всё равно должен визуально контролировать доставку.

Раствор для кардиopleгии *del Nido* был первоначально разработан для младенцев и пациентов младшей возрастной группы, однако постепенно находит себя во взрослой кардиохирургии. Этот способ кардиopleгии состоит в том, что раствор обычно вводится в виде разовой дозы 20 мл/кг антеградно при температуре 8–12°C через рециркуляционную систему доставки. Уникальный состав снижает расход энергии, блокирует поступление кальция во внутриклеточную среду, выводит ионы водорода, сохраняет высокоэнергетические фосфаты и инициирует анаэробный гликолиз во время остановки миокарда. O'Blenes *et al.* [21] экспериментально показали на модели старческого сердца крыс, что кардиopleгия *del Nido* приводит к снижению уровня внутриклеточного кальция и более частым спонтанным сокращениям. Этот же центр также пока-

зал более низкий выброс тропонина *T* у пациентов детского возраста по сравнению со стратегией кардиopleгии у взрослых [31]. Совсем недавно Charette *et al.* [36] опубликовали ретроспективное исследование среди пациентов с врождёнными пороками сердца, у которых длительность ишемии миокарда превышала 90 минут. Это исследование не выявило существенной разницы в послеоперационных осложнениях при использовании кардиopleгии *del Nido* по сравнению с предыдущей стратегией многодозовой кардиopleгии в этом учреждении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие использование кардиopleгии *del Nido* распространилось на взрослых кардиологические центры благодаря сообщениям о его успехе. Однако не существует проспективных рандомизированных контролируемых исследований, касающихся этой стратегии кардиopleгии в сравнении с другими методами, с которыми можно было бы сопоставить результаты.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Del Nido PJ, Cao-Danh H, Sommers KE, Ohkado A. *An aqueous heart preservation and cardioplegia solution*. Patent US5407793A. decl. 18.06.1993, publ. 18.04.1995. Available at: <https://patents.google.com/patent/US5407793A> [Accessed Jun 19, 2025]
- Allen BS. Pediatric myocardial protection: Where do we stand? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(1):11–13. PMID: 15224014 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.03.017>
- Bilfinger TV, Moeller JT, Kurusz M, Grimson RC, Anagnostopoulos CE. Pediatric myocardial protection in the United States: A survey of current clinical practice. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;40(2):214–218. PMID: 1412397 <https://doi.org/10.1055/s-2007-1020153>
- Hiramatsu T, Zund G, Schermerhorn ML, Shinoka T, Minura T, Mayer JE Jr. Age differences in effects of hypothermic ischemia on endothelial and ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6 Suppl):S501–S504. PMID: 8604919 [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00814-4](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00814-4)
- Bove EL, Stammers AH. Recovery of left ventricular function after hypothermic ischemia: Age-related differences in the isolated working rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(1):115–122. PMID: 3941554
- Baker JE, Boerboom LE, Olinger GN. Age-related changes in the ability of hypothermia and cardioplegia to protect ischemic rabbit myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):717–724. PMID: 3184966
- Wittnich C, Peniston C, Ianuzzo D, Abel JG, Salerno TA. Relative vulnerability of neonatal and adult hearts to ischemic injury. *Circulation.* 1987;76(5 Pt 2):V156–V160. PMID: 3665014
- Parrish M, Payne A, Fikler DE. Global myocardial ischemia in the newborn, juvenile, and adult isolated isovolumic rabbit heart. Age-related differences in systolic function, diastolic stiffness, coronary resistance, myocardial oxygen consumption, and extracellular pH. *Circ Res.* 1987;61(5):609–615. PMID: 3664973 <https://doi.org/10.1161/01.res.61.5.609>
- Kempsford RD, Hearse DJ. Protection of the immature myocardium during global ischemia. A comparison of four clinical cardioplegic solutions in the rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(6):856–863. PMID: 2498580
- Magovern JA, Pae WE Jr, Waldhausen JA. Protection of the immature myocardium. An experimental evaluation of topical cooling, single-dose, and multiple-dose administration of St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(3):408–413. PMID: 3411985
- Konishis T, Apstein CS. Comparison of three cardioplegic solutions during hypothermic ischemic arrest in neonatal blood-perfused rabbit hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(6):1132–1137. PMID: 2586132
- Kohman LJ, Veit LJ. Single-dose versus multidose cardioplegia in neonatal hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(6):1512–1518. PMID: 8196397
- Sawa Y, Matsuda H, Shimazaki Y, Kadoba K, Onishi S, Nakada T, *et al.* Comparison of single dose versus multiple dose crystalloid cardioplegia in neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(2):229–234. PMID: 2915558
- Bove EL, Stammers AH, Gallagher KP. Protection of the neonatal myocardium during hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94(1):115–123. PMID: 3599997
- Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol.* 1981;102(2):241–255. PMID: 7008621
- Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: Pharmacologic implications. *Circulation.* 1986;74(1):1–5. PMID: 3011308 <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.1.1>
- Ohkado A, Cao-Danh H, Sommers KE, del Nido PJ. Evaluation of highly buffered low-calcium solution for long-term preservation of the heart: Comparison with the University of Wisconsin solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):762–771. PMID: 7934114
- Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: Polarized arrest as an alternative to depolarized arrest. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1960–1966. PMID: 10585111 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01020-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01020-6)
- Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, del Nido PJ, Mickle DA, Romaschin AD, *et al.* Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(3):475–483. PMID: 2308365
- Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, Southard JA, Hegge JO. Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant.* 1988;7(6):456–467. PMID: 3145337
- O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: The potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):762–769. PMID: 20656301 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.004>
- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? *J Clin Invest.* 1985;76(5):1713–1719. PMID: 4056048 <https://doi.org/10.1172/JCI112160>
- Powell WJ Jr, DiBona DR, Flores J, Leaf A. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation.* 1976;54(4):603–615. PMID: 963849 <https://doi.org/10.1161/01.cir.54.4.603>
- Larach DR, Solina AR. Cardiovascular drugs. In: Hensley FA, Martin DE. (eds.) *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 32–95.
- Iseri LT, French JH. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J.* 1984;108(1):188–193. PMID: 6375330 [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90572-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90572-6)
- Brown PS, Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(3):359–367. PMID: 1998412 [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)90845-h](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)90845-h)
- del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DA, Bush BG, Rebeyka IM, Klement P, *et al.* The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. A biochemical and histopathological assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(5):689–699. PMID: 3990319
- Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. *Circ Res.* 1975;37(6):742–751. PMID: 157 <https://doi.org/10.1161/01.res.37.6.742>
- Guyton RA. The myocardium: Physiology and protection during cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT, Guyton RA, Finlayson DC, Rigatti RL. (eds.) *Cardiopulmonary Bypass*. New York: Springer-Verlag; 1995. p.21–39.
- Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):794–805. PMID: 15001909 [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01192-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01192-9)
- O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism

- and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1517–1524. PMID: 19379896 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.02.067>
32. Suaudeau J, Shaffer B, Dagget WM, Austen WG, Erdman AJ. Role of procaine and washed red cells in the isolated dog heart perfused at 5 degrees C. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84(6):886–896. PMID: 7144221
 33. Amark K, Berggren H, Björk K, Ekroth A, Ekroth R, Nilsson K, et al. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):989–994. PMID: 16122471 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.03.095>
 34. Caputo M, Modi P, Imura H, Pawade A, Parry AJ, Suleiman MS, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):530–534. PMID: 12173840 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)03695-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03695-0)
 35. Chambers DJ. Polarization and myocardial protection. *Curr Opin Cardiol.* 1999;14(6):495–500. PMID: 10579066 <https://doi.org/10.1097/00001573-199911000-00008>
 36. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, et al. Single dose myocardial protection utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion.* 2012;27(2):98–103. PMID: 22005886 <https://doi.org/10.1177/0267659111424788>
- ## REFERENCES
1. Del Nido PJ, Cao-Danh H, Sommers KE, Ohkado A. *An aqueous heart preservation and cardioplegia solution.* Patent US5407793A. decl. 18.06.1993, publ. 18.04.1995. Available at: <https://patents.google.com/patent/US5407793A> [Accessed Jun 19, 2025]
 2. Allen BS. Pediatric myocardial protection: Where do we stand? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(1):11–13. PMID: 15224014 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.03.017>
 3. Bilfinger TV, Moeller JT, Kurusz M, Grimson RC, Anagnostopoulos CE. Pediatric myocardial protection in the United States: A survey of current clinical practice. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;40(2):214–218. PMID: 1412397 <https://doi.org/10.1055/s-2007-1020153>
 4. Hiramatsu T, Zund G, Schermerhorn ML, Shinoka T, Minura T, Mayer JE Jr. Age differences in effects of hypothermic ischemia on endothelial and ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6 Suppl):S501–S504. PMID: 8604919 [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)00814-4](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)00814-4)
 5. Bove EL, Stammers AH. Recovery of left ventricular function after hypothermic ischemia: Age-related differences in the isolated working rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(1):115–122. PMID: 3941554
 6. Baker JE, Boerboom LE, Olinger GN. Age-related changes in the ability of hypothermia and cardioplegia to protect ischemic rabbit myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):717–724. PMID: 3184966
 7. Wittnich C, Peniston C, Ianuzzo D, Abel JG, Salerno TA. Relative vulnerability of neonatal and adult hearts to ischemic injury. *Circulation.* 1987;76(5 Pt 2):V156–V160. PMID: 3665014
 8. Parrish M, Payne A, Fixler DE. Global myocardial ischemia in the newborn, juvenile, and adult isolated isovolumic rabbit heart. Age-related differences in systolic function, diastolic stiffness, coronary resistance, myocardial oxygen consumption, and extracellular pH. *Circ Res.* 1987;61(5):609–615. PMID: 3664973 <https://doi.org/10.1161/01.res.61.5.609>
 9. Kempsford RD, Hearse DJ. Protection of the immature myocardium during global ischemia. A comparison of four clinical cardioplegic solutions in the rabbit heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(6):856–863. PMID: 2498580
 10. Magovern JA, Pae WE Jr, Waldhausen JA. Protection of the immature myocardium. An experimental evaluation of topical cooling, single-dose, and multiple-dose administration of St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(3):408–413. PMID: 3411985
 11. Konishis T, Apstein CS. Comparison of three cardioplegic solutions during hypothermic ischemic arrest in neonatal blood-perfused rabbit hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98(6):1132–1137. PMID: 2586132
 12. Kohman LJ, Veit LJ. Single-dose versus multidose cardioplegia in neonatal hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(6):1512–1518. PMID: 8196397
 13. Sawa Y, Matsuda H, Shimazaki Y, Kadoba K, Onishi S, Nakada T, et al. Comparison of single dose versus multiple dose crystalloid cardioplegia in neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(2):229–234. PMID: 2915558
 14. Bove EL, Stammers AH, Gallagher KP. Protection of the neonatal myocardium during hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94(1):115–123. PMID: 3599997
 15. Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol.* 1981;102(2):241–255. PMID: 7008621
 16. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: Pharmacologic implications. *Circulation.* 1986;74(1):1–5. PMID: 3011308 <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.1.1>
 17. Ohkado A, Cao-Danh H, Sommers KE, del Nido PJ. Evaluation of highly buffered low-calcium solution for long-term preservation of the heart: Comparison with the University of Wisconsin solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):762–771. PMID: 7934114
 18. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: Polarized arrest as an alternative to depolarized arrest. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1960–1966. PMID: 10585111 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)01020-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01020-6)
 19. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, del Nido PJ, Mickle DA, Romaschin AD, et al. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(3):475–483. PMID: 2308365
 20. Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, Southard JA, Hegge JO. Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant.* 1988;7(6):456–467. PMID: 3145337
 21. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: The potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):762–769. PMID: 20656301 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.06.004>
 22. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? *J Clin Invest.* 1985;76(5):1713–1719. PMID: 4056048 <https://doi.org/10.1172/JCI112160>
 23. Powell WJ Jr, DiBona DR, Flores J, Leaf A. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation.* 1976;54(4):603–615. PMID: 963849 <https://doi.org/10.1161/01.cir.54.4.603>
 24. Larach DR, Solina AR. Cardiovascular drugs. In: Hensley FA, Martin DE. (eds.) *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia.* 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 32–95.
 25. Iseri LT, French JH. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J.* 1984;108(1):188–193. PMID: 6375330 [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90572-6](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90572-6)
 26. Brown PS, Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(3):359–367. PMID: 1998412 [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)90845-h](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)90845-h)
 27. del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DA, Bush BG, Rebeyka IM, Klement P, et al. The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. A biochemical and histopathological assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(5):689–699. PMID: 3990319
 28. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. *Circ Res.* 1975;37(6):742–751. PMID: 157 <https://doi.org/10.1161/01.res.37.6.742>
 29. Guyton RA. The myocardium: Physiology and protection during cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT, Guyton RA, Finlayson DC, Rigatti RL. (eds.) *Cardiopulmonary Bypass.* New York: Springer-Verlag; 1995. p.21–39.
 30. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):794–805. PMID: 15001909 [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01192-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01192-9)
 31. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1517–1524. PMID: 19379896 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.02.067>
 32. Suaudeau J, Shaffer B, Dagget WM, Austen WG, Erdman AJ. Role of procaine and washed red cells in the isolated dog heart perfused at 5 degrees C. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84(6):886–896. PMID: 7144221
 33. Amark K, Berggren H, Björk K, Ekroth A, Ekroth R, Nilsson K, et al. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):989–994. PMID: 16122471 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.03.095>
 34. Caputo M, Modi P, Imura H, Pawade A, Parry AJ, Suleiman MS, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):530–534. PMID: 12173840 [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)03695-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03695-0)
 35. Chambers DJ. Polarization and myocardial protection. *Curr Opin Cardiol.* 1999;14(6):495–500. PMID: 10579066 <https://doi.org/10.1097/00001573-199911000-00008>
 36. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, et al. Single dose myocardial protection utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion.* 2012;27(2):98–103. PMID: 22005886 <https://doi.org/10.1177/0267659111424788>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Комаров Роман Николаевич	профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0000-0002-3904-6415 , rnkomarov@mail.ru ; 22%: разработка концепции, консультация, управление проектом
Ткачёв Максим Игоревич	кандидат медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0000-0002-2252-7773 , maximtkachev1997@gmail.com ; 18%: управление проектом, работа с данными, подготовка текста
Шумахова Ариана Османовна	студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0009-0006-4043-9116 , arianashumahova@yandex.ru ; 15%: работа с данными, подготовка текста
Панеш Елена Батырбиевна	студентка 5-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0009-0002-4132-2113 , apanesh96@mail.ru ; 13%: работа с данными, подготовка текста
Орешина Яна Сергеевна	студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0000-0002-9599-8154 , oreshyana07@mail.ru ; 11%: работа с данными, подготовка текста
Троеглазова Полина Витальевна	студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0009-0001-7596-6374 , polinatroe-glazova@yandex.ru ; 9%: работа с данными, подготовка текста
Белованец Артём Андреевич	студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0009-0002-6221-8219 , abelovanets@mail.ru ; 7%: работа с данными, подготовка текста
Михайлов Михаэль Вадимович	студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет); https://orcid.org/0009-0000-2060-9057 , simantov@yandex.ru ; 5%: работа с данными, подготовка текста

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Historical Aspects of the Application of a Cardioplegic Solution Del Nido

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, A.O. Shumakhova ✉, E.B. Panesh, Y.S. Oreshina, P.V. Troeglazova, A.A. Belovanets, M.V. Mikhailov

Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya Str. 8, bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

✉ **Contacts:** Ariana O. Shumakhova, 6th Year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Email: arianashumahova@yandex.ru

ABSTRACT Cardioplegia is an integral and important method of myocardial protection in patients of all ages requiring cardiac surgery in which cardiac arrest is necessary. Numerous solutions and delivery methods have been developed. Del Nido solution has been used for 30 years at Boston Children's Hospital. It is a unique solution consisting of four parts crystalloid and one part whole blood that is typically used in a single dose. Although the drug was originally developed for use in pediatrics and infants, its use in adult cardiac surgery has recently been expanding.

Keywords: cardioplegia, Del Nido

For citation Komarov RN, Tkachev MI, Shumakhova AO, Panesh EB, Oreshina YS, Troeglazova PV, et al. Historical Aspects of the Application of a Cardioplegic Solution Del Nido. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(2):398–405. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-398-405> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Roman N. Komarov	Full Professor, Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0000-0002-3904-6415 , rnkomarov@mail.ru ; 22%, concept development, consultation, project management
Maxim I. Tkachev	Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0000-0002-2252-7773 , maximtkachev1997@gmail.com ; 18%, project management, data processing, text preparation

Ariana O. Shumakhova	6th-year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0009-0006-4043-9116 , arianashumakhova@yandex.ru ; 15%, data processing, text preparation
Elena B. Panesh	5th-year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0009-0002-4132-2113 , apanesh96@mail.ru ; 13%, data processing, text preparation
Yana S. Oreshina	6th-year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0000-0002-9599-8154 , oreshyana07@mail.ru ; 11%, data processing, text preparation
Polina V. Troeglazova	6th-year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0009-0001-7596-6374 , polinatroeglazova@yandex.ru ; 9%, data processing, text preparation
Artem A. Belovanets	6th-year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0009-0002-6221-8219 , abelovanets@mail.ru ; 7%, working with data, text preparation
Mikhail V. Mikhailov	6th-year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0009-0000-2060-9057 , simantov@yandex.ru ; 5%, working with data, text preparation

Received on 26.08.2024**Review completed on 27.09.2024****Accepted on 24.03.2025****Поступила в редакцию 26.08.2024****Рецензирование завершено 27.09.2024****Принята к печати 24.03.2025**