

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-158-166

EX VIVO ПЕРФУЗИЯ ДОНОРСКИХ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗРАБОТАННОГО РАСТВОРА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ЛЕГКОГО (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

С.В. Готье^{1, 2}, И.В. Пашков¹, В.К. Богданов¹, Д.О. Олешкевич¹, Д.М. Бондаренко¹, Н.П. Можейко¹, Н.С. Буненков³⁻⁵, Н.В. Грудинин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

На сегодняшний день в трансплантологии дефицит донорских органов остается главной проблемой. Особенно это ощущается в трансплантации легких. Трансплантация легких является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными стадиями респираторной недостаточности. С целью расширения пула эффективных доноров предлагается технология нормотермической *ex vivo* перфузии, хорошо зарекомендовавшей себя в ряде клинических исследований. Возможность восстанавливать субоптимальные донорские легкие, считавшиеся ранее не пригодными для трансплантации, позволяет улучшить функциональные возможности органа и тем самым увеличить число трансплантаций легких. Однако широкое внедрение технологии *ex vivo* перфузии сопряжено с высокими финансовыми затратами на расходные материалы и перфузионный раствор. **Цель:** апробировать разработанный раствор на модели *ex vivo* перфузии донорских легких с последующей ортотопической трансплантацией легкого в условиях эксперимента. **Материалы и методы.** Эксперимент включал стадии эксплантации легких, статическое гипотермическое хранение, процедуру нормотермической *ex vivo* перфузии и ортотопическую левостороннюю трансплантацию. Перфузия проводилась в замкнутом контуре. В качестве перфузата использовали собственный перфузионный раствор на основе альбумина человека. Время перфузии составляло 2 часа, оценка проводилась каждые 30 минут. Период статического гипотермического хранения после перфузии составил 4 часа во всех наблюдениях. Процедуру ортотопической одноплодной трансплантации выполняли с применением вспомогательного кровообращения, дополненного мембранной оксигенацией. Период наблюдения в послеоперационном периоде составлял 2 часа, после чего проводилась эвтаназия экспериментального животного. **Результаты.** Показатель респираторного индекса до момента эксплантации донорских легких составлял 310 ± 40 мм рт. ст. На протяжении всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечалась положительная динамика роста $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Спустя 120 минут перфузии индекс оксигенации составил 437 ± 25 мм рт. ст. Исходно показатель легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) составлял 300 ± 100 Дин \times с/см⁵, на протяжении всей *ex vivo* перфузии прослеживалась динамика к снижению показателя ЛСС; на окончание перфузии показатель ЛСС составил $38,5 \pm 12$ Дин \times с/см⁵. **Заключение.** Экспериментальное исследование показало возможность проведения безопасной и эффективной процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии с использованием отечественного перфузионного раствора. Разработанный протокол ортотопической трансплантации левого

Для корреспонденции: Грудинин Никита Владимирович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

Corresponding author: Nikita Grudin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 805-63-58. E-mail: Zbignevev.reluga@mail.ru

легкого в условиях вспомогательного кровообращения, дополненного мембранной оксигенацией, показал свою эффективность и надежность.

Ключевые слова: трансплантация легких, донорство, перфузионные растворы, перфузия.

NORMOTHERMIC EX VIVO LUNG PERFUSION USING A DEVELOPED SOLUTION FOLLOWED BY ORTHOTOPIC LEFT LUNG TRANSPLANTATION (EXPERIMENTAL STUDY)

S.V. Gautier^{1, 2}, I.V. Pashkov¹, V.K. Bogdanov¹, D.O. Oleshkevich¹, D.M. Bondarenko¹, N.P. Mozheiko¹, N.S. Bunenkov³⁻⁵, N.V. Grudin¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

The continued unavailability of adequate organs for transplantation to meet the existing demand has resulted in a major challenge in transplantology. This is especially felt in lung transplantation (LTx). LTx is the only effective method of treatment for patients with end-stage lung diseases. Normothermic *ex vivo* lung perfusion (EVLP) has been proposed to increase the number of donor organs suitable for transplant – EVLP has proven itself in a number of clinical trials. The ability to restore suboptimal donor lungs, previously considered unsuitable for transplantation, can improve organ functionality, and thus increase the number of lung transplants. However, widespread implementation of *ex vivo* perfusion is associated with high financial costs for consumables and perfusate. **Objective:** to test the developed solution on an *ex vivo* lung perfusion model, followed by orthotopic LT under experimental conditions. **Materials and methods.** The experiment included lung explantation stages, static hypothermic storage, EVLP and orthotopic left LTx. Perfusion was performed in a closed perfusion system. We used our own made human albumin-based perfusion solution as perfusate. Perfusion lasted for 2 hours, and evaluation was carried out every 30 minutes. In all cases, static hypothermic storage after perfusion lasted for 4 hours. The orthotopic single-lung transplantation procedure was performed using assisted circulation, supplemented by membrane oxygenation. Postoperative follow-up was 2 hours, after which the experimental animal was euthanized. **Results.** Respiratory index before lung explantation was 310 ± 40 mmHg. The PaO₂/FiO₂ ratio had positive growth dynamics throughout the entire EVLP procedure. Oxygenation index was 437 ± 25 mm Hg after 120 minutes of perfusion. Throughout the entire EVLP procedure, there was a steady decrease in pulmonary vascular resistance (PVR). Initial PVR was 300 ± 100 dyn×s/cm⁵; throughout the EVLP, PVR tended to fall, reaching $38,5 \pm 12$ dyn×s/cm⁵ at the end of perfusion. **Conclusion.** A safe and effective EVLP using our perfusate is possible. The developed orthotopic left lung transplantation protocol under circulatory support conditions, supplemented by membrane oxygenation, showed it is efficient and reliable.

Keywords: lung transplantation, donation, perfusate, perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в трансплантологии дефицит донорских органов остается главной проблемой. Особенно остро в таком направлении, как трансплантация легких. Трансплантация легких является единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными стадиями респираторной недостаточности. С целью расширения пула эффективных доноров используется технология нормотермической *ex vivo* перфузии, хорошо зарекомендовавшей себя в ряде клинических исследований [1, 2].

Возможность восстанавливать субоптимальные донорские легкие, считавшиеся ранее не пригодными для трансплантации, позволяет улучшить их функциональные возможности. Однако распространение в клинической практике технологии *ex vivo* перфузии сопряжено с высокими финансовыми затратами на расходные материалы и перфузионный раствор [3]. На мировом рынке лидирующую позицию по производству перфузионного раствора для донорских легких занимает шведская компания XVIVO, обеспечивающая около 70% рынка. В силу малых про-

изводственных мощностей компании-монополиста создается определенный дефицит в странах, которые только внедряют технологию *ex vivo* перфузии [4].

В России метод *ex vivo* перфузии начинает развиваться, и его активное внедрение сдерживается высокой стоимостью оригинального перфузионного раствора (Steen Solution™). В предыдущих статьях нами представлен положительный опыт использования собственного раствора на основе альбумина человека. Единственным недостатком предложенного раствора является необходимость его приготовления перед каждой процедурой нормотермической *ex vivo* перфузии.

Целью представленного пилотного исследования является апробация разработанного раствора в условиях эксперимента на модели *ex vivo* перфузии донорских легких с последующей ортотопической трансплантацией легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании использованы изолированные легкие, полученные от баранов Романской породы массой 25–30 кг. Программа экспериментальной работы была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Работы проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU [5].

Эксперимент включал стадии эксплантации легких, статическое гипотермическое хранение, процедуру нормотермической *ex vivo* перфузии и ортотопическую левостороннюю трансплантацию.

Наркотизацию донора и реципиента проводили раствором золезапама в дозе 10 мг/кг, с последующей комбинацией ингаляционным анестетиком изофлуран 2,5–3% об. Во время эксплантации проводились центральный мониторинг давления и искусственная вентиляция в режиме контроля по объему из расчета 8–10 мл/кг, пиковое давление на вдохе не превышало 25 см вод. ст., положительное давление конца выдоха не превышало 5 см вод. ст., частота дыхания составляла 25 д/мин, глубину анестезии регулировали использованием испарителя для изофлурана. Техника эксплантации детально описана в одной из наших предыдущих публикаций [6]. В качестве консервирующего агента использовался раствор Celsior.

Перфузия проводилась в замкнутом контуре с использованием перфузионной системы Ex Stream («Трансбиотех», Россия), к оксигенатору подключался баллон с деоксигенирующей смесью (N_2 – 86%, CO_2 – 8%, O_2 – 6%). В системе магистралей между кардиотомным резервуаром и оксигенатором устанавливался центробежный насос искусственного кровообращения с гидрофильной головкой. Магистраль после оксигенатора соединялась с канюлей,

установленной в легочной артерии 18 Fr. Отток осуществлялся активным способом через воронкообразную канюлю, подшитую к площадке левого предсердия. Измерение давления в системе магистралей проводилось путем установки трех инвазивных датчиков: первый устанавливается после оксигенатора для измерения давления в проксимальном отделе перфузионного контура, второй – непосредственно в канюле легочной артерии для измерения перфузионного давления в легочной артерии. Третий датчик измеряет давление в канюле, установленной в левое предсердие. Трансплантат легких в момент перфузии располагался в разработанной камере, позволяющей проводить процедуру *ex vivo* перфузии в стерильных условиях [7]. В качестве перфузата использовали собственный перфузионный раствор на основе альбумина человека. Объем перфузата составил во всех группах 1,5 литра. Эритроцитарная масса заготавливалась путем центрифугирования цельной делейкоцитированной крови в течение 15 минут со скоростью 3500 оборотов в минуту. К перфузату добавляли: меропенем 1000 мг, метилпреднизолон 1000 мг, инсулин короткого действия 10 ЕД. Целевой уровень гематокрита составлял 15%. Общий вид перфузионного контура представлен на рис. 1.

Время перфузии составило 2 часа, оценка проводилась каждые 30 минут. Оценивались показатели легочного сосудистого сопротивления, динамический комплаенс, респираторный индекс, темп утилизации глюкозы и прирост лактата. По окончании перфузии легкие повторно консервировались экспериментальным раствором в объеме 2000 мл антеградно. Период статического гипотермического хранения после перфузии составил 4 часа во всех наблюдениях. Период наблюдения в послеоперационном периоде составлял



Рис 1. Общий вид замкнутого перфузионного контура

Fig 1. General view of the closed perfusion system

2 часа, после чего проводилась эвтаназия экспериментального животного.

Процедура ортотопической трансплантации левого легкого складывалась из трех этапов

1-й этап – наркотизация экспериментального животного: проводилась в том же порядке, как и в донорской процедуре. Все трансплантации проводились в условиях искусственного кровообращения. В качестве вспомогательного кровообращения использовался аппарат Ex Stream («Биософт-М», Россия) с центробежным насосом Rotaflow (MAQUET, Германия) и оксигенатором Affinity Fusion (Medtronic, США) с набором магистралей. Катетеризацию наружной яремной вены и общей сонной артерии с целью инвазивного мониторинга проводили с правой стороны, с левой стороны проводили артерио- и венесекцию с последующей канюляцией после системной гепаринизации. Венозную канюлю 20 Fr заводили до отметки 20–25 см, что соответствовало ее положению в синусе полых вен. Артериальная канюля 12 Fr заводилась в общую сонную артерию на глубину 5–6 см. После позиционирования канюль начинали искусственное кровообращение на половине от расчетного объема 1500 мл/мин.

2-й этап – левосторонняя торакотомия, пневмонэктомия. Кожный разрез выполняли на уровне 5-го межреберного промежутка, края раны разводились лестничным ретрактором. С целью лучшей визуализации анатомических структур корня прекращалась вентиляция и переходили на искусственное кровообращение на полном расчетном объеме. При выделении корня в первую очередь выделяли и брали в турникет легочную артерию, далее выделяли и брали на держалки легочные вены. После выделения всех сосудистых структур легочную артерию прошивали сшивающим аппаратом, легочные вены перевязывались вручную. Последним прошивался и пересекался левый главный бронх с отступом на 0,5 см от бифуркации трахеи. По завершении пневмонэктомии выполнялся тщательный гемостаз.

3-й этап – трансплантация левого легкого. Трансплантат легких извлекался из стерильного пакета с консервантом и размещался на манипуляционном столике, проводили сепарацию левого легкого. Легочная артерия отсекалась от бифуркации, левый главный бронх пересекался с отступом на одно полукольцо от бифуркации. После размещения трансплантата в ране в первую очередь накладывался бронхиальный анастомоз, непрерывным обвивным швом PDS 4/0 (Ethicon, США). Далее накладывался предсердный анастомоз, непрерывным обвивным швом Prolen 5/0 (Ethicon, США) на атравматической игле, и в последнюю очередь накладывался анастомоз легочной арте-

рии, также непрерывным обвивным швом Prolen 7/0 (Ethicon, США) на атравматической игле.

По завершении анастомозов возобновляли искусственную вентиляцию, приоткрывали зажим на легочной артерии и под визуальным контролем проводили процедуру деаэрации трансплантата через незавязанный предсердный анастомоз. Далее на предсердном анастомозе узел затягивали и завязывали, выполняли контроль гемостаза. После стабилизации гемодинамики останавливалось искусственное кровообращение и вводился протамин в расчетной дозе. Период наблюдения составлял 4 часа, торакотомная рана не ушивалась. Каждый час проводили забор проб крови селективно из левых легочных вен. Полученные данные переносили на график (оценивали рСО₂, рО₂ и респираторный индекс).

Все эксперименты заканчивались взятием биоптатов трансплантата с последующим морфологическим исследованием. Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе, фотосъемку проводили с помощью цифровой фотокамеры. Полученные срезы оценивали на предмет тромбоза сосудов, кровоизлияний, явлений развития интерстициального, альвеолярного отека, а также клеточной инфильтрации.

Эксперимент заканчивался эвтаназией животного посредством остановки сердца раствором с высоким содержанием калия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатель респираторного индекса до момента эксплантации донорских легких составлял 310 ± 40 мм рт. ст. На протяжении всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечалась положительная динамика роста PaO₂/FiO₂. Спустя 120 минут перфузии индекс оксигенации составил 437 ± 25 мм рт. ст., что является хорошим показателем восстановления респираторной функции легких (рис. 2).

С момента начала перфузии уровень лактата в перфузате составлял 1,2 ммоль/л, в течение всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечается плавный рост концентрации лактата. По окончании процедуры EVLP значения лактата в растворе составляли 7,4 ммоль/л, что свидетельствовало об адекватном метаболизме в перфузируемых легких (рис. 3).

На протяжении всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечалось стабильное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Исходно показатель ЛСС составлял 300 ± 100 Дин×с/см⁵, по окончании перфузии – 38,5 ± 12 Дин×с/см⁵, динамика изменения легочного сосудистого сопротивления представлена на рис. 4.

Соотношение PaO₂/FiO₂ спустя 60 минут после ортотопической трансплантации левого легкого составляло 345 ± 25 мм рт. ст., спустя 120 минут респираторный индекс составил 360 ± 25 мм рт. ст. (рис. 5).

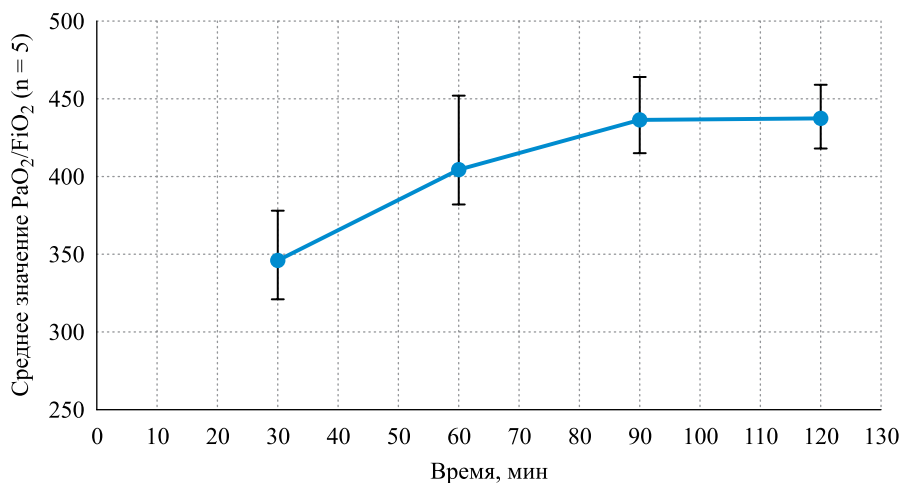


Рис. 2. Динамика изменения показателей на этапе *ex vivo* перфузии PaO₂/FiO₂

Fig. 2. Dynamics of the PaO₂/FiO₂ ratio at the *ex vivo* perfusion stage

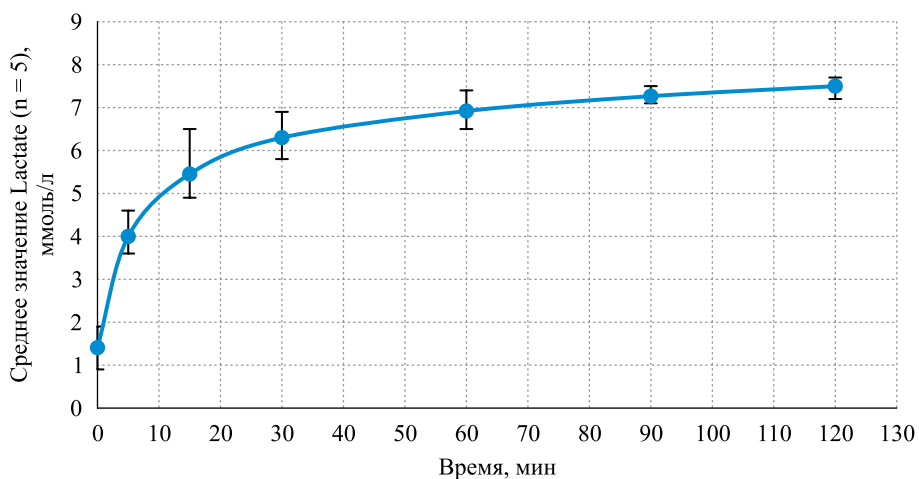


Рис. 3. График прироста уровня лактата во время *ex vivo* перфузии

Fig. 3. Lactate levels during *ex vivo* perfusion

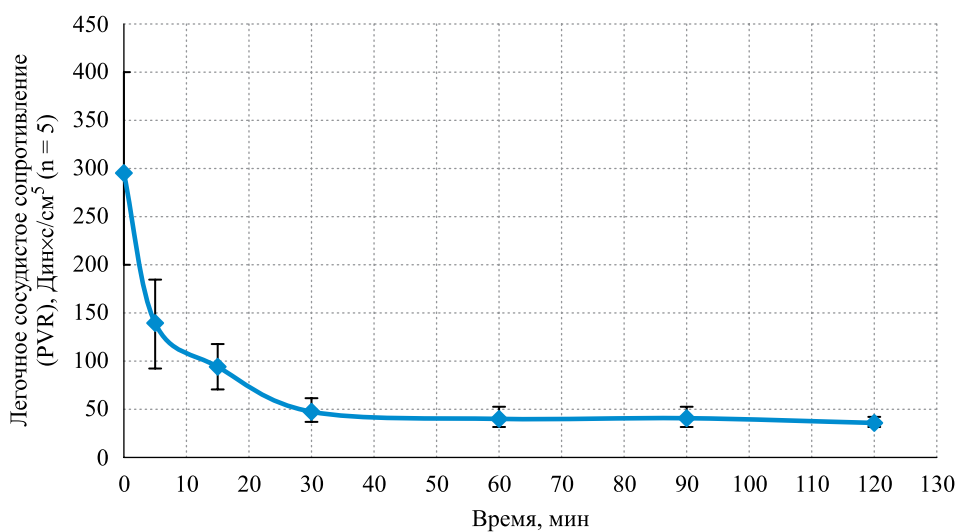


Рис. 4. Динамика легочного сосудистого сопротивления

Fig. 4. Pulmonary vascular resistance dynamics

Изменение показателей податливости легких (динамический комплаенс) во время процедуры нормотермической машинной перфузии *ex vivo* представлено на графике (рис. 6). Положительный прирост значений от момента инициации перфузии до заключительного измерения косвенно указывал на снижение количества внесосудистой воды в донорских легких, являясь критерием эффективности EVLP, и отражал положительную динамику функционального статуса трансплантата.

На протяжении всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечалось стабильное снижение сопротивления в дыхательных путях (resistance). В начале перфузии значение resistance составляло $1,4 \pm 0,5$ см вод. ст./л/с. По окончании перфузии resistance составляло $0,7 \pm 0,4$ см вод. ст./л/с (рис. 7).

Данные морфологического исследования

Перед проведением *ex vivo* перфузии проводили забор гистологического материала из зон ателектазов преимущественно заднебазальных отделов. На срезах отмечалась классическая картина ателектазированной легочной паренхимы в виде спадания альвеолярных воздушных пространств (рис. 8).

При морфологическом исследовании фрагментов легких из зон расправленных массивных ателектазов, полученных спустя 120 минут перфузии, отмечалась сохранная архитектура легочной паренхимы во всех наблюдениях, в большинстве срезов наблюдались хорошо раздутые альвеолы. Микроателектактические зоны были распределены неоднородно и встречались только на отдельных сегментах. Альвеолярные воздушные пространства, а также периброн-

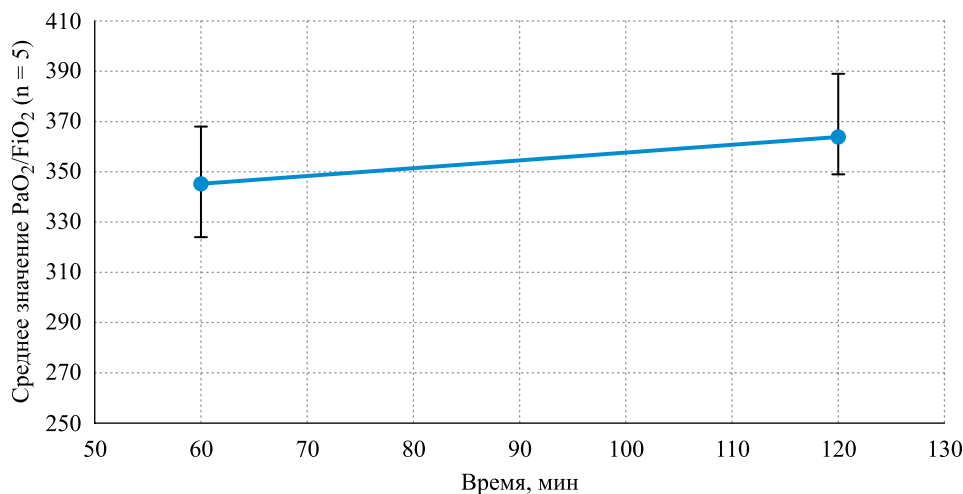


Рис. 5. Динамика изменения показателей индекса оксигенации после трансплантации

Fig. 5. Oxygenation index dynamics after transplantation

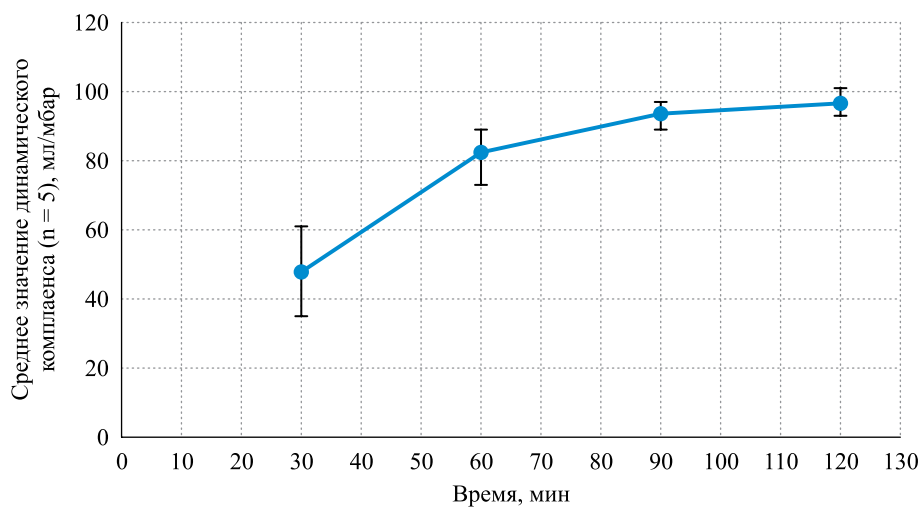


Рис. 6. Динамика изменения показателей динамического комплаенса

Fig. 6. Dynamic compliance dynamics

ховаскулярная соединительная ткань незначительно утолщена (рис. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая потребность в процедуре нормотермической *ex vivo* перфузии создает предпосылки к созданию альтернативных, наиболее технологически выгодных решений. Все чаще в мировой литературе встречаются работы с авторскими модификациями оригинального раствора, также предпринимаются попытки к созданию раствора на основе официальных, общедоступных в клинике препаратов [10].

Разработанный оригинальный отечественный раствор для нормотермической *ex vivo* перфузии на основе общедоступных зарегистрированных препаратов, безусловно, является оптимальным решением для преодоления существующих проблем. В пре-

дыдущих работах были получены положительные результаты экспериментальной апробации перфузионного раствора, приготовленного на основе общедоступных в клинике препаратов. Однако после *ex vivo* перфузии трансплантация легких в условиях эксперимента не проводилась [11, 12]. В данном исследовании главной задачей было создание модели на крупном животном, максимально приближенной к клиническим условиям. Процедура нормотермической *ex vivo* перфузии проводилась по описанному ранее протоколу с использованием оригинального раствора. После *ex vivo* перфузии трансплантат легких консервировался перед предстоящей трансплантацией. В исходе научно-исследовательской работы был разработан протокол однологочной трансплантации на экспериментальной модели барана.

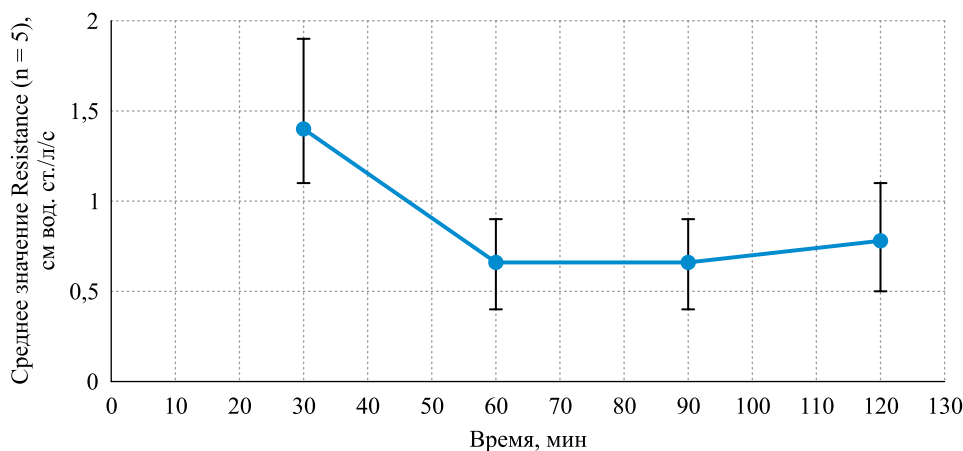


Рис. 7. Динамика показателей сопротивления дыхательных путей во время *ex vivo* перфузии

Fig. 7. Airway resistance dynamics during *ex vivo* perfusion

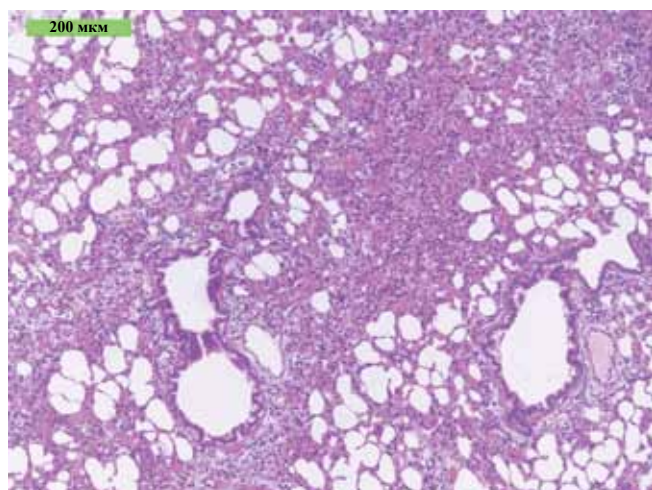


Рис. 8. Гистологическая картина области ателектаза, взятого до начала перфузии

Fig. 8. Histological pattern, area of atelectasis taken before perfusion

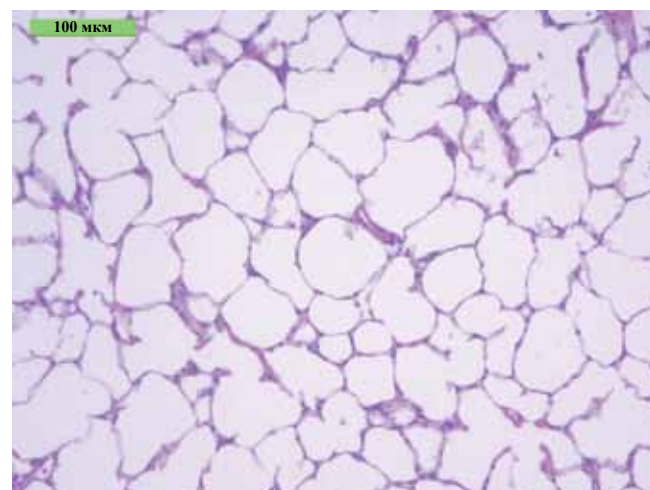


Рис. 9. Гистологическая картина области расправленного ателектаза после *ex vivo* перфузии

Fig. 9. Histological pattern, areas of expanded atelectasis, after *ex vivo* perfusion

В мировой литературе предложено несколько животных моделей, однако в настоящем исследовании было отдано предпочтение баранам в связи с наиболее приемлемой с хирургической точки зрения анатомией магистральных сосудов в области шеи, что необходимо для проведения адекватного анестезиологического обеспечения [13, 14]. Помимо постановки центрального доступа и инвазивного мониторинга артериального давления с контралатеральной стороны возможно выполнение канюляции центральных сосудов с целью имплантации системы механической поддержки кровообращения, дополненной мембранной оксигенацией, что также было реализовано в рамках данной работы. Во время трансплантации с целью предотвращения гидростатического отека легких и поддержания адекватной гемодинамики имплантировали систему вспомогательного кровообращения. Выполнение ортотопической трансплантации легкого в условиях вспомогательного кровообращения значительно увеличивает время для проведения экспериментальной работы, но при этом позволяет избежать множества осложнений и максимально приближает эксперимент к реальной клинической практике [15–17]. В исходе экспериментального исследования удалось добиться удовлетворительных показателей индекса оксигенации во время *ex vivo* перфузии и спустя 2 часа после ортотопической трансплантации легкого. Показатели динамического комплаенса в раннем посттрансплантационном периоде косвенно отражали степень ишемически-реперфузионных повреждений в донорском легком, а значения более 50 мл/мбар наравне с другими показателями позволяют сделать вывод о низком риске возникновения ранней первичной дисфункции трансплантата. Предельные значения сопротивления дыхательных путей во время процедуры нормотермической машинной перфузии и в раннем посттрансплантационном периоде оставались в границах физиологической нормы и были значительно ниже общепринятых констант во время ИВЛ. Низкие показатели сопротивления дыхательных путей являются косвенным признаком удовлетворительного функционального статуса донорских легких, а также свидетельствуют об отсутствии паренхиматозного отека, сопровождающего процесс первичной дисфункции трансплантата.

Динамика снижения показателей легочного сосудистого сопротивления во время перфузии говорит о ее адекватности и эффективности. Методика экспериментальной ортотопической одноплеменной трансплантации в условиях вспомогательного кровообращения с применением периферической канюляции центральных сосудов показала простоту в реализации и высокую эффективность. Отсутствие явлений отека легочной паренхимы и отсутствие патологических изменений во время перфузии и после

ортотопической трансплантации по результатам гистологического исследования говорит об эффективности и безопасности методики [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование показало возможность проведения безопасной и эффективной процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии с использованием отечественного перфузионного раствора. Разработанный протокол ортотопической трансплантации левого легкого в условиях вспомогательного кровообращения, дополненного мембранной оксигенацией, показал свою эффективность и надежность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes DJ et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report – 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019; 38 (10): 1042–1055. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
2. Ohsumi A, Kanou T, Ali A, Guan Z, Hwang DM, Thomas KW et al. A method for translational rat *ex vivo* lung perfusion experimentation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020; 319 (1): 61–70. doi: 10.1152/ajplung.00256.2019.
3. Chakos A, Ferret P, Muston B, Yan TD, Tian DH. *Ex vivo* lung perfusion versus standard protocol lung transplantation–mid-term survival and meta-analysis. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2020; 9 (1): 1–9.
4. Nilsson T. *Ex vivo* Lung Perfusion – Experimental and Clinical Studies. 2018: 88.
5. Zoeller KA. Pulsatile flow does not improve efficacy in *ex vivo* lung perfusion. *The University of Louisville s Institutional Repository. Electronic Theses and Dissertations*. 2013: 1651.
6. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Пашков ИВ, Грудинин НВ, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ и др. Оценка эффективности разработанного перфузионного раствора для нормотермической *ex vivo* перфузии легких по сравнению со Steen Solution™ (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 82–89. Gautier SV, Tsiurulnikova OM, Pashkov IV, Grudinini NV, Oleshkevich DO, Bondarenko DM et al. Evaluation of the efficacy of a novel perfusion solution for normothermic *ex vivo* lung perfusion compared with Steen solution™ (animal experimental study). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 82–89. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-82-89.

7. Готье СВ, Цирульникова ОМ, Паиков ИВ, Филатов ИА, Богданов ВК, Грудинин НВ и др. Нормотермическая *ex vivo* перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 94–101. Gautier SV, Tsirolnikova OM, Pashkov IV, Filatov IA, Bogdanov VK, Grudinini NV et al. Normothermic *ex vivo* perfusion of isolated lungs in an experiment using a Russian made perfusion system. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 94–101. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101.
8. Mohan S, Chiles MC, Patzer RE, Pastan SO, Husain SA, Carpenter DJ et al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney*. 2018; 94 (1): 187–198. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.016.
9. Mattar A, Chatterjee S, Loor G. Bridging to Lung Transplantation. *Critical Care Clinics*. 2019; 35 (1): 11–25. doi: 10.1016/j.ccc.2018.08.006.
10. Buchko MT, Sayed H, Nader SA, Catherine JS, Sanaz H et al. A low-cost Perfusate Alternative for *ex vivo* lung perfusion. *Transplant Proc*. 2020; 52 (10): 2941–2946. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.05.007.
11. Грудинин НВ, Богданов ВК, Шаранов МГ, Буненков НС, Можейко НП, Гончаров РГ и др. Применение пероксиредоксина для preconditionирования трансплантата сердца крысы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 158–164. Grudinini NV, Bogdanov VK, Sharapov MG, Bunenkov NS, Mozheiko NP, Goncharov RG et al. Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 158–164. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-158-164.
12. Cypel M, Keshavjee S. *Ex vivo* Lung Perfusion. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 19 (4): 433–442. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2015.03.001.
13. Kotecha S, Jamie H, Jeremy F, Eldho P, Bronwyn JL, Helen W et al. Continued Successful Evolution of Extended Criteria Donor Lungs for Transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2017; 104 (5): 1702–1709.
14. Raghu G, Carbone RG. Lung Transplantation: Evolving Knowledge and New Horizons. 2018. 370. doi: 10.1007/978-3-319-91184-7.
15. Lee HJ, Hwang Y, Hwang HY, Park IK, Kang CH, Kim YW, Kim YT. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation Prior to Lung Transplantation Does Not Jeopardize Short-term Survival. *Transplant Proc*. 2015; 47 (9): 2737–2742. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.061. PMID: 26680084.
16. Loor G, Warnecke G, Villavicencio MA, Smith MA, Kurekja J, Ardehali A et al. Portable normothermic *ex vivo* lung perfusion, ventilation, and functional assessment with the Organ Care System on donor lung use for transplantation from extended-criteria donors (EXPAND): a single-arm, pivotal trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7 (11): 975–984. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30200-0.
17. Tane S, Noda K, Shigemura N. *Ex vivo* Lung Perfusion: A Key Tool for Translational Science in the Lungs. *Chest*. 2017; 151 (6): 1220–1228. doi: 10.1016/j.chest.2017.02.018.
18. Ordies S, Frick AE, Claes S, Schols D, Verleden SE, Raemdonck DE et al. Prone Positioning During *Ex vivo* Lung Perfusion Influences regional Edema Accumulation. *Journal of Surgical Research*. 2019; 239 (16): 300–308. doi: 10.1016/j.jss.2019.02.003.
19. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35 (10): 1158–1169. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.014.

Статья поступила в редакцию 27.03.2023 г.
The article was submitted to the journal on 27.03.2023