

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ EX VIVO ПЕРФУЗИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПЕРФУЗИОННОГО АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА

С.В. Готье^{1, 2}, О.М. Цирульникова^{1, 2}, И.В. Пашков¹, Д.О. Олешкевич¹, И.А. Филатов⁵, В.К. Богданов⁵, Д.М. Бондаренко¹, Н.П. Можейко¹, А.А. Карпов³, Н.С. Буненков^{3, 4}, 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ООО «Биософт-М», Москва, Российская Федерация

Заболевания респираторной системы в совокупности с инфекционными осложнениями и наследственными болезнями легких занимают третью позицию в международной статистике смерти населения. На сегодняшний день трансплантация легких является признанным методом лечения терминальных стадий хронических заболеваний легких. Однако количество выполняемых операций значительно уступает количеству трансплантаций других солидных органов, что обусловлено высокими требованиями, предъявляемыми к состоянию потенциального донора и характеристикам легочного трансплантата, отражающим эффективность газообменной функции. Несоответствие критериям отбора приводит к отказу от изъятия легких, что, по разным оценкам, наблюдается в 80–85% случаев. Одним из способов увеличения количества трансплантаций легких является их восстановление до уровня оптимальных показателей газообмена, что может быть достигнуто и объективно оценено в ходе экстракорпоральной нормотермической перфузии. Технология *ex vivo lung perfusion* (EVLP) получает все более широкое распространение в ведущих трансплантационных центрах Европы и Северной Америки, что позволяет значительно увеличить количество трансплантаций за счет использования реабилитированных, по средствам EVLP легких, изъятых у субоптимальных доноров. В нашем пилотном исследовании разработанный отечественный аппаратный комплекс для механической поддержки кровообращения продемонстрировал возможность проведения процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии изолированных легких в условиях эксперимента. Базовый и оптимизированный протоколы перфузии в полной мере продемонстрировали свою надежность и эффективность.

Ключевые слова: трансплантация легких, донорство, аппаратная перфузия.

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

NORMOTHERMIC EX VIVO PERFUSION OF ISOLATED LUNGS IN AN EXPERIMENT USING A RUSSIAN-MADE PERFUSION SYSTEM

S.V. Gautier^{1, 2}, O.M. Tsurulnikova^{1, 2}, I.V. Pashkov¹, D.O. Oleshkevich¹, I.A. Filatov⁵, V.K. Bogdanov⁵, D.M. Bondarenko¹, N.P. Mozheiko¹, A.A. Karpov³, N.S. Bunenkov^{3, 4}, N.V. Grudin¹

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Biosoft-M, Moscow, Russian Federation

According to global health statistics, respiratory diseases, together with infectious complications and hereditary lung diseases, rank as the third leading cause of death. Today, lung transplantation (LTx) is a well-recognized modality of treatment for end-stage chronic lung disease. However, the number of LTx surgeries performed is much lower than other solid organs. This is due to the high requirements for the potential donor and characteristics of the lung graft, reflecting the efficiency of gas exchange function. Non-compliance with the selection criteria leads to deselection of donors, which, according to various estimates, occurs in 80–85% of cases. One of the ways to increase the number of lung transplant surgeries is to restore them to the level of optimal gas exchange parameters, which can be achieved and objectively assessed during normothermic ex vivo lung perfusion (EVLP). EVLP is becoming increasingly common at leading transplantation centers in Europe and North America. This has significantly increased the number of transplant surgeries as a result of using lungs procured from suboptimal donors and rehabilitated via EVLP. In our pilot study, the developed Russian-made mechanical circulatory support system showed that performing normothermic EVLP for isolated lungs under experimental conditions is feasible. Basic and optimized perfusion protocols have fully shown that they are reliable and efficient.

Keywords: lung transplantation, donation, ex-vivo perfusion.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания респираторной системы, в том числе с осложнениями, а также наследственными болезнями легких являются социально значимой проблемой во всем мире, так как в своем исходе приводят к терминальной дыхательной недостаточности [1]. Трансплантация легких на сегодняшний день является наиболее эффективным радикальным способом лечения больных с тяжелой дыхательной недостаточностью в исходе заболеваний легких различной этиологии [1–3]. Однако применение трансплантации легких ограничивается крайне низким процентом донорских органов, пригодных для трансплантации [4]. Донорские легкие чрезвычайно восприимчивы к осложнениям смерти мозга, что сопровождается большой частотой развития неспецифических изменений, таких как нейрогенный отек, который делает легкие непригодными для трансплантации и как следствие приводит к отказу от изъятия донорского органа [5]. Совокупность факторов, влияющих на качество легочного трансплантата, обуславливает уменьшение количества пригодных легких донора до 15–20%, в то время как трансплантаты печени и почки в среднем используются в 69 и 90% случаев соответствен-

но [3, 6–8]. Дефицит эффективных доноров легких приводит к летальности в листе ожидания до 20–40% за 1–2 года [9].

Одним из путей решения проблемы дефицита донорских органов является использование доноров с расширенными критериями и применение *ex vivo* перфузии трансплантата с целью восстановления функциональной активности (реабилитации) донорского органа [8].

Относительно недавнее начало применения вышеуказанного метода в мировой практике, а также ограниченное количество исследований делают актуальным и необходимым развитие данного направления в отечественных программах с целью повышения эффективности трансплантационной помощи, что обуславливает потребность в проведении экспериментальных работ по разработке и усовершенствованию методики EVLP.

Целью представленного исследования являлось выполнение и оценка эффективности пилотной процедуры *ex vivo* перфузии изолированных легких по замкнутому контуру с использованием собственного аппаратного перфузионного комплекса в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании использованы изолированные легкие, полученные от барана Романовской породы массой 45 кг. Программа экспериментальной работы была одобрена комитетом по биологической безопасности и биоэтике. Работы проводились с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными и директивы 2010/63/EU [14, 15].

Эксперимент включал стадии наркотизации экспериментального животного, эксплантации легких, статической гипотермической консервации, инициации *ex vivo* перфузии легких с фиксацией основных параметров.

Стадия наркотизации донора

В день проведения эксперимента за 60 минут до операции животных седатировали в загоне раствором золазепам в дозировке 15 мг/кг. Во время седации животное доставляли в операционную, выбривали операционное поле, которое соответствовало анатомическим ориентирам между перстневидным хрящом на шее экспериментального животного и передней проекции линии Тюфье, определяли точки сосудистых доступов. Катетеризировали наружную вену уха катетером 20 G.

Животное позиционировали на операционном столе в положении лежа на спине. В асептических условиях выполняли постановку двухпросветного центрального венозного катетера 7 Fr в наружную яремную вену слева на уровне перстневидного хряща.

Далее в асептических условиях выполнялась катетеризация общей сонной артерии катетером 5 Fr с целью инвазивного мониторинга артериального давления. Мониторинг осуществлялся через систему мониторинга Efficia CM Philips™.

В условиях инвазивного мониторинга АД, ЦВД и ЭКГ проводили премедикацию: лорноксикам – 8 мг, метоклопрамид – 10 мг, хлоропирамин – 20 мг. Вводный наркоз: внутривенно вводили атропин – 1 мг, метилпреднизолон – 500 мг, золазепам – 10 мг/кг.

Интубацию трахеи выполняли методом прямой ларингоскопии. Искусственная вентиляция легких проводилась наркозно-дыхательным аппаратом 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/мин. Глубину анестезии регулировали использованием испарителя для изофлурана.

Оптимальная наркотизация для проведения операции эксплантации достигалась на отметке испарителя 2,5–3%об. Оптимальными параметрами гемодинамики являлись: АД – 110/80 мм рт. ст., SpO₂ – 99–100, ЧСС – 90 уд./мин.

Процедура изъятия донорских легких

Хирургический доступ выполняли через срединную стернотомию. Перикард вскрывали продольно, тупым способом разделялась аорта и легочная артерия. После введения гепарина натрия в дозировке 300 ЕД/кг накладывали кисетные швы на аорту и легочную артерию. Аорта канюлировалась катетером 7 Fr для сбора донорской крови. Легочная артерия канюлировалась прямой канюлей 20 Fr. Первым этапом осуществляли заготовку аутокрови животного в гемоконтейнер с цитратным консервантом. По завершении заготовки крови в легочную артерию вводился раствор простагландина E1 (алпростадил) 20 мкг. С целью декомпрессии левых отделов сердца надсекалось ушко левого предсердия продольным разрезом. Далее через легочную артерию вводился раствор Celsior™ (Ganzyme, Франция) при t 4 °C в объеме 2 литра. По окончании перфузии консервирующего раствора приступали к эксплантации легких. Для удобства изъятия легкие забирались вместе с сердцем единым комплексом, на трахею в 5–6 см от бифуркации накладывали аппаратный шов. По завершении эксплантации легкие помещались в стерильный пакет с последующей статической гипотермической консервацией в термоконтанере в течение 2 часов.

Сборка перфузионного контура для EVLP

В эксперименте перфузионный контур имел замкнутую структуру. В состав контура входили: кардиотомный резервуар, мембранный оксигенатор. К оксигенатору подключался гидроциркуляторный теплообменный элемент, деоксигенирующая смесь в составе: N₂ – 86%, CO₂ – 8%, O₂ – 6%, кислородно-воздушная смесь. В системе магистралей между кардиотомным резервуаром и оксигенатором устанавливался центробежный насос искусственного кровообращения «ООО Биософт-М» с гидрофильной головкой. Магистраль после оксигенатора соединялась с канюлей, установленной в легочной артерии. Отток в оксигенатор осуществлялся активным способом через канюлю, установленную в левом предсердии. Измерение давления в системе магистралей проводилось путем установки трех инвазивных датчиков: первый устанавливался 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 измерял давление в канюле, установленной в левом предсердии. Трансплантат позиционировали в стерильном контейнере, сообщаемом с кардиотомным резервуаром. Перфузия трансплантата осуществлялась через легочную артерию, дренаж перфузата происходил активно через канюлю, установленную через стенку левого желудочка в левое

предсердие. Устройство контура схематично изображено на рис. 1.

В качестве перфузата использовали собственный перфузионный раствор на основе альбумина человека. Объем перфузата составлял 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 – 4 ЕД, раствор глюкозы 40% – 5 мл. Целевой уровень гематокрита составлял 15%.

Протокол эксперимента был разработан на основе протокола *ex vivo* перфузии донорских легких, предложенного М. Сурел et al. (Торонто, Канада) в 2009 году [20]. Продолжительность процедуры *ex vivo* перфузии составила 360 минут.

Инициация EVLP

Исходная температура перфузата составляла 20 °С, целевое давление в легочной артерии не должно превышать 15 мм рт. ст. Скорость перфузии регулировалась исходя из значений давления в легочной артерии и левом предсердии в начале перфузии и составляла 150–200 мл/мин. Давление в левом предсердии регулировалось высотой позиционирования кардиотомного резервуара, оптимальный диапазон составлял 3–5 мм рт. ст. Поток газо-воздушной смеси, где $FiO_2 < 0,5$, устанавливался, соответствуя целевым минимальным значениям $pO_2 > 100$ мм рт. ст. Для

достижения pCO_2 на уровне 40–50 мм рт. ст. требовалось использование деоксигенирующей смеси со скоростью потока, составляющей 1 : 1 к скорости перфузии. Контроль ионного и газового состава перфузионного раствора проводился на газоанализаторе ABL 800. Целевой объем перфузии составлял 40% от расчетного сердечного выброса. При стабилизации всех параметров в течение 20 минут проводилось увеличение скорости перфузии до 800 мл/мин, согревание перфузата до 32 °С.

По достижению целевой температуры в 34 °С инициировалась искусственная вентиляция легких. Параметры вентиляции складывались из объема на вдохе 7 мл/кг, ПДКВ – 5 см вод. ст., ЧД – 10/мин. Фракция кислорода на вдохе составляла $FiO_2 < 0,5$. Проводился контроль газового состава перфузата. В течение последующих 20 минут достигали целевой температуры 37 °С, объемная скорость перфузии увеличивалась до 40% от сердечного выброса (из расчета 70 мл/кг массы экспериментального животного) и составляла 1200 мл/мин. Продолжительность перфузии составила 360 минут. Общий вид легочного трансплантата в момент перфузии представлен на рис. 2.

Оценка функции трансплантата в ходе процедуры EVLP

После согревания трансплантата до 37 °С и стабилизации параметров газового и ионного состава перфузата при фракции кислорода на вдохе 50%

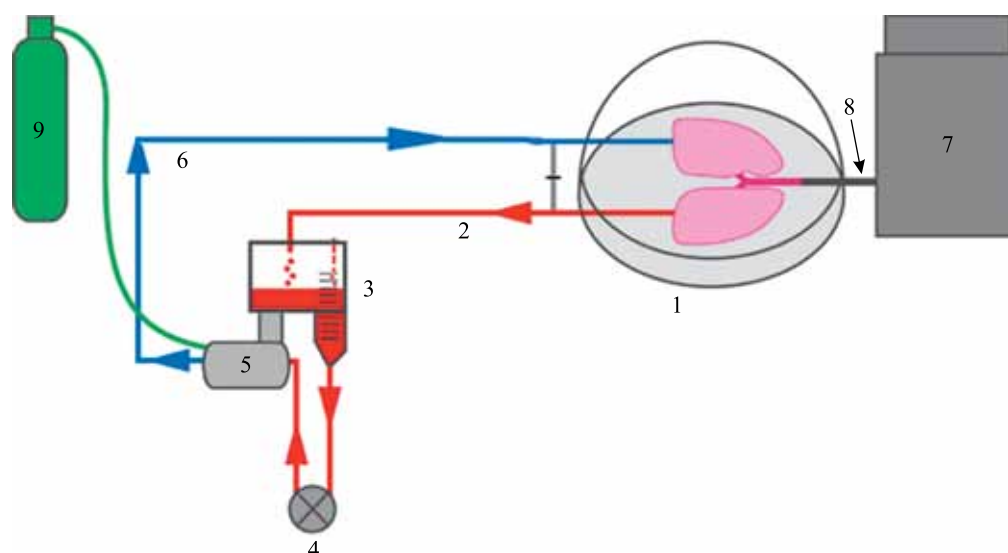


Рис. 1. Схема перфузионного контура: 1 – орган-контейнер открытого типа; 2 – артериальная магистраль от левого предсердия; 3 – кардиотомный резервуар; 4 – центробежный насос; 5 – оксигенатор; 6 – венозная магистраль к легочной артерии; 7 – аппарат искусственной вентиляции легких; 8 – дыхательный контур; 9 – баллон с деоксигенирующей смесью, соединенный с оксигенатором

Fig. 1. Schematic layout of perfusion circuit: 1 – open organ chamber; 2 – left atrial line; 3 – cardiectomy reservoir; 4 – centrifugal pump; 5 – oxygenator; 6 – venous line to the pulmonary artery; 7 – ventilator; 8 – air line; 9 – balloon with deoxygenating mixture connected to oxygenator



Рис. 2. Вид легочного трансплантата в момент перфузии

Fig. 2. View of the lung graft during perfusion

($\text{FiO}_2 = 0,50$) проводилась инструментальная, мануальная и лабораторная оценка. Пальпаторно и визуально хирургом оценивались однородность паренхимы легких и отсутствие в ней инфильтративных изменений, осуществлялось расправление ателектазов. На протяжении всего периода перфузии путем прямого измерения оценивалось давление в легочной артерии и левом предсердии. Данные отображались на мониторе в режиме реального времени и фиксировались каждые 30 минут. Основными параметрами являлись: давление в легочной артерии (PAP, мм рт. ст.) и легочное сосудистое сопротивление (PVR, Wood/ м^2), которое рассчитывалось по формуле:

$$\text{PVR} = \frac{\text{PAP} - \text{LAP}}{\text{PaF}},$$

где PVR – легочное сосудистое сопротивление; PAP – давление в легочной артерии (мм рт. ст.); LAP – давление в левом предсердии (мм рт. ст.); PaF – объем перфузии (л/мин).

PVR выражалось в единицах Wood, для расчета в единицах $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$ результат уравнения умножали на 80.

С целью анализа оксигенирующей функции легких отбирали две порции крови из венозной (легочная артерия) и артериальной канюли (левое предсердие). Анализ образцов проводили на газоанализаторе крови ABL 800 (Radiometer Medical ApS, Дания). Использовали уравнение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (отноше-

ние парциального напряжения кислорода в крови к фракции кислорода на вдохе) для расчета индекса оксигенации. Полученные данные были перенесены на график в зависимости от временных точек, соответствующих периодам оценки трансплантата.

По завершении перфузии фрагменты паренхимы легких фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формальдегида (pH 7,4) не менее 24 часов. Для закрепления материала в парафиновые блоки использовали изопропиловый спирт и петролейный эфир. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе при окуляре 10, объективах 4, 10, 40 и 100. Фотосъемку проводили с помощью цифровой фотокамеры.

Полученные срезы оценивал врач-патологоанатом на предмет тромбоза сосудов, кровоизлияний, явлений развития интерстициального, альвеолярного отека, а также клеточной инфильтрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ до момента эксплантации донорских легких составляло 240 мм рт. ст. На протяжении всей процедуры *ex vivo* перфузии прослеживалась положительная динамика роста респираторного индекса. Спустя 360 минут перфузии индекс оксигенации составил 430 мм рт. ст., что является хорошим показателем восстановления респираторной функции легких (рис. 3).

Легочное сосудистое сопротивление

В течение всей процедуры *ex vivo* перфузии отмечалось стабильное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). В начале ЛСС составляло 800 $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$, однако под конец перфузии показатель ЛСС составил 320 $\text{дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$, динамика изменения легочного сосудистого сопротивления представлена на рис. 4.

Динамический комплаенс

Динамика изменений показателей динамического комплаенса от 20 до 46 мл/см вод. ст. на конец перфузии свидетельствует о ее адекватности и является косвенным критерием отсутствия отека легочной паренхимы. Именно данный показатель объективно представляет потенциал рекрутабельности легких и отражает воздушность и растяжимость легочной паренхимы. Данные изменения показателей динамического комплаенса легочного трансплантата не являются однозначным критерием пригодности донорского органа, однако свидетельствуют о сохранности легочной паренхимы (рис. 5).

Данные морфологического исследования

Гистологическое исследование образцов легких после перфузии показало структурную целостность ткани и отсутствие признаков отека. В большинстве

срезов альвеолы были хорошо раздуты. Альвеолярные воздушные пространства, а также перибронховаскулярная соединительная ткань незначительно утолщены (рис. 6).

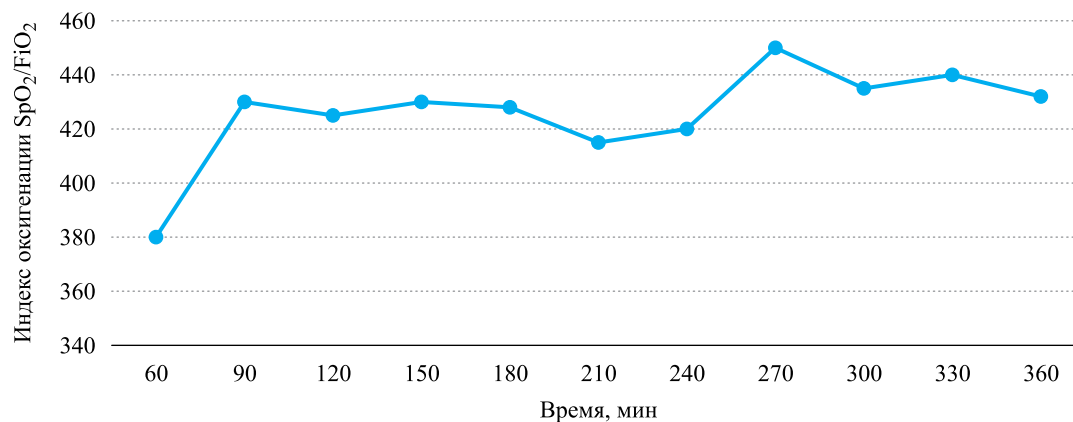


Рис. 3. Динамика изменения показателей индекса оксигенации

Fig. 3. Oxygenation index dynamics

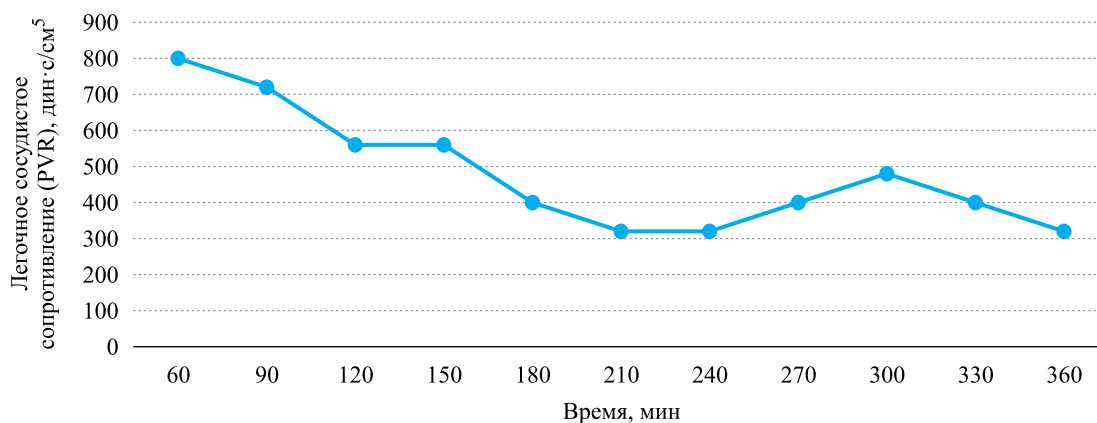


Рис. 4. Динамика изменения легочного сосудистого сопротивления.

Fig. 4. Pulmonary vascular resistance dynamics

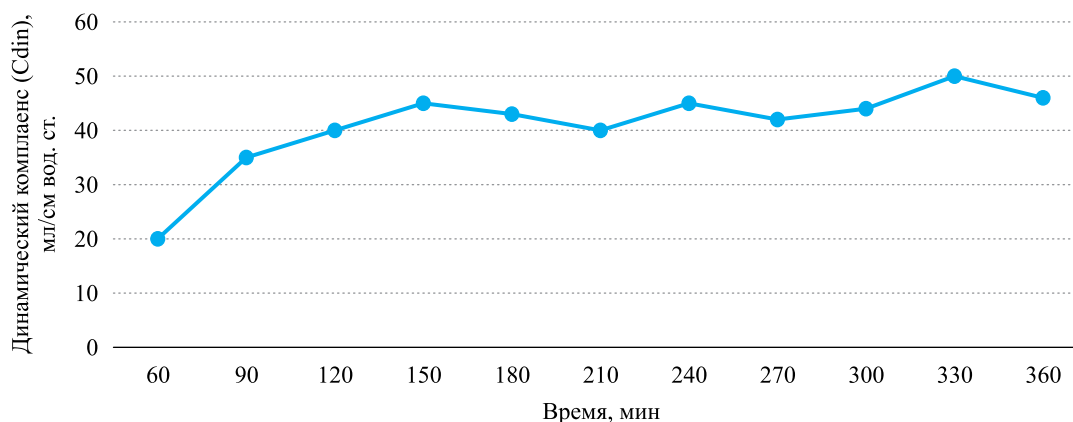


Рис. 5. Динамика изменения показателей динамического комплаенса

Fig. 5. Dynamic compliance dynamics

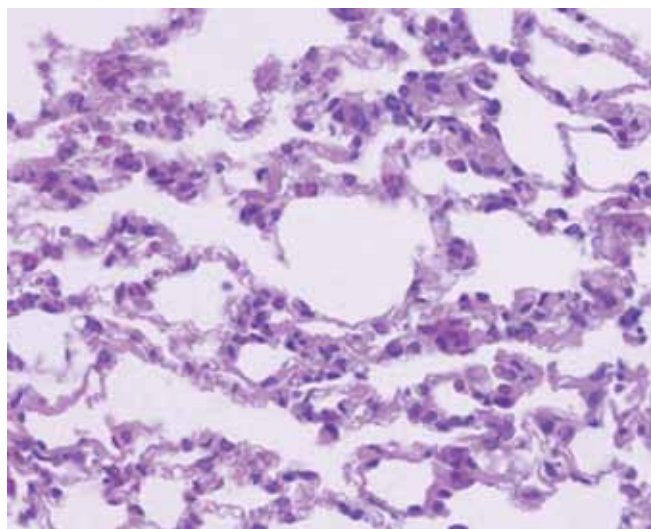


Рис. 6. Гистологическая картина препарата легкого, взятого по окончании перфузии

Fig. 6. Histological view of a lung specimen taken at the end of perfusion

Фрагменты легкого имели сохранное строение. Паренхима легких патологически не изменена во всех группах образцов; в большинстве срезов отмечались хорошо раздутые альвеолы. Микроателектазы были распределены неоднородно в обеих группах и встречались только на отдельных участках. Альвеолярные воздушные пространства, а также перибронховаскулярная соединительная ткань незначительно утолщены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиологические процессы, являющиеся следствием смерти головного мозга, приводят к интракорпоральному повреждению органов, в результате чего объективная оценка истинного функционального состояния донорских легких в значительной мере затруднена. Некоторые причины отказа от изъятия донорского органа (отек легких, низкие показатели газообмена, наличие большого количества гнойного бронхиального секрета и др.) могут быть скорректированы и оценены повторно при использовании методов экстракорпоральной перфузии легких [15, 17, 18].

С целью восстановления и оценки скомпрометированных легких, полученных от субоптимальных доноров, в клинической практике ведущих мировых трансплантационных центров используется методика экстракорпоральной нормотермической перфузии легочных трансплантатов (англ. *ex-vivo lung perfusion* – EVLP) [15]. Данная методика позволяет минимизировать последствия воздействия на трансплантат повреждающих патофизиологических факторов донора, провести реабилитацию и повторную оценку трансплантата легких [5, 16–20].

Появление процедуры нормотермической перфузии донорских легких *ex vivo* открыло новые горизонты в развитии трансплантации легких во всем мире. В 2006 году исследовательская команда Stig Steen et al. (Lund University Hospital, Sweden) доложила первые результаты успешной трансплантации одного легкого после процедуры EVLP [23]. В 2009 году Cypel et al. (Toronto, Canada) представили собственный протокол, впоследствии ставший наиболее распространенным за счет лучших результатов и в связи с возможностью проведения длительной перфузии, более 12 часов [6]. Процедура EVLP позволила в несколько раз расширить пул донорских легких, тем самым увеличив количество трансплантаций. В проведенном исследовании за основу был взят протокол перфузии, разработанный Cypel et al. для оценки и реабилитации легких. В исследовании удалось продемонстрировать эффективность процедуры EVLP на первом компактном отечественном аппарате вспомогательного кровообращения в эксперименте на модели барана. Условия эксперимента были максимально приближены к клинической практике.

На сегодняшний день в Российской Федерации не зарегистрировано ни одного устройства для нормотермической перфузии органов. Разработка отечественного перфузионного оборудования является приоритетным направлением в условиях дефицита донорских легких. Устройство вспомогательного кровообращения, разработанное компанией ООО «Биософт-М», отличается малыми габаритами, высоким функционалом и простотой эксплуатации по сравнению с зарубежными образцами. Выбранный нами протокол перфузии по замкнутому типу является оптимальным и перспективным, позволяющим длительно перфузировать донорские легкие. Возможность длительной перфузии дает больше шансов на восстановление функции донорских легких, полученных от донора с расширенными критериями [6, 21]. Согласно протоколу Торонто, время, необходимое для адекватной оценки восстановления функции трансплантата легких, составляет от 4 до 12 часов [6, 22]. В эксперименте удалось добиться удовлетворительных показателей индекса оксигенации, составившего 430 мм рт. ст. на окончание перфузии, а также динамики снижения легочного сосудистого сопротивления, что свидетельствует об адекватной перфузии. Отсутствие явлений отека легочной паренхимы, патологических изменений по результатам гистологического исследования говорит об эффективности и безопасности методики [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование показало возможность проведения процедуры нормотермической *ex vivo* перфузии с использованием устройства, разработанного для вспомогательного кровообращения

и адаптированного для целей нормотермической *ex vivo* перфузии. Представленный протокол продемонстрировал свою эффективность и перспективы дальнейшего использования и совершенствования.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chambers DC 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.
2. Nelems JM et al. Human lung transplantation. *Chest*. 1980; 78 (4): 569–573.
3. Chakos A et al. 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. ISBN 978-91-629-0467-8. <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/55384>.
5. Zoeller KA. Pulsatile flow does not improve efficacy in *ex vivo* / The University of Louisville s Institutional Repository – 2013.
6. Cypel M, Keshavjee S. Ex vivo Lung Perfusion. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 19 (4): 433–442.
7. Gulyaev V, Zhuravel S, Novruzbekov M et al. Will the machine perfusion of the liver increase the number of donor organs suitable for transplantation? *Transplantologiya*. 2018; 10 (4): 308–326.
8. Raghu G, Carbone RG. Lung Transplantation: Evolving Knowledge and New Horizons. 2018: 370.
9. Mohan S et al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney International*. 2018; 94 (1): 187–198.
10. Mattar A, Chatterjee S, Loo G. Bridging to Lung Transplantation. *Critical Care Clinics*. 2019; 35 (1): 11–25.
11. Буненков НС, Комок ВВ, Грудинин НВ и др. SAS Enterprise Guide 6.1: представление базовых характеристик пациентов. *Медицинский академический журнал*. 2021; 21 (1): 59–64. Bunenkov NS, Komok VV, Grudin N et al. SAS Enterprise Guide 6.1: predstavlenie bazovykh karakteristik pacientov. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2021; 21 (1): 59–64. doi: 10.17816/MAJ64682.
12. Грудинин НВ, Богданов ВК, Шаранов МГ и др. Применение пероксиредоксина для preconditionирования трансплантата сердца крысы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 158–164. Grudin N, Bogdanov V, Sharapov M et al. Use of peroxiredoxin for preconditioning of heterotopic heart transplantation in a rat. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 158–164. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-158-164>.
13. Готье СВ, Цирульников ОМ, Пашиков ИВ 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, Tsurulnikova OM, Pashkov IV 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-82-89>.
14. Reed RM, Eberlein M. Sizing strategies in heart and lung transplantation: You cannot manage what you do not measure. *Future Cardiology*. 2014; 10 (3): 303–306.
15. Kotecha S et al. Continued Successful Evolution of Extended Criteria Donor Lungs for Transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*. 2017; 104 (5): 1702–1709.
16. Lee HJ et al. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation Prior to Lung Transplantation Does Not Jeopardize Short-term Survival. *Transplantation Proceedings*. Elsevier Inc. 2015; 47 (9): 2737–2742.
17. Loo G 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*. Elsevier Ltd. 2019; 7 (11): 975–984.
18. Martin JT, Zwischenberger JB. Artificial Lung and Novel Devices for Respiratory Support. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc. 2013; 25 (1): 70–75.
19. Tane S, Noda K, Shigemura N. Ex vivo Lung Perfusion: A Key Tool for Translational Science in the Lungs. *Chest*. Elsevier Inc. 2017; 151 (6): 1220–1228.
20. Ordies S et al. Prone Positioning During Ex vivo Lung Perfusion Influences Regional Edema Accumulation. *Journal of Surgical Research*. Elsevier Inc. 2019; 239 (16): 300–308.
21. Lund LH 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*. Elsevier. 2016; 35 (10): 1158–1169.
22. Cypel M et al. Normothermic *ex vivo* lung perfusion in clinical lung transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364 (15): 1431–1440.
23. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Leif Eriksson L.A.S. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. 2005; 357: 1–5.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022 г.

The article was submitted to the journal on 23.05.2022