

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-140-148

## РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕТОДИКИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕВОГО ЛЕГКОГО НА МОДЕЛИ КРОЛИКА

*В.К. Богданов, И.В. Пашков, Я.С. Якунин, Е.А. Стаханова, А.З. оглы Гулуев,  
А.П. Кулешов, О.Ю. Есипова, Н.В. Грудинин*

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

**Цель:** разработка, освоение и оценка эффективности методики трансплантации изолированного легкого на животной модели кролика с использованием для фармакохолодовой консервации раствора Перфадекс плюс®. **Материалы и методы.** В данном исследовании использовались кролики породы Шотландский великан ( $n = 20$ ), которые были поделены на две группы: доноров и реципиентов. Донорские легкие консервировались раствором Перфадекс плюс® и хранились 6 часов при температуре 4 °C. Животным-реципиентам выполнялась унилатеральная ортотопическая трансплантация левого легкого. Период послеоперационного наблюдения составлял 24 часа. В ходе наблюдения осуществлялся лабораторно-инструментальный контроль с оценкой газового состава крови, уровня лактата, параметров ИВЛ, показателей центральной гемодинамики. Дважды выполнялся рентген грудной клетки в прямой проекции, а по завершении наблюдения отбирался материал для гистологического исследования. **Результаты.** В результате проведенной работы были получены высокие показатели индекса оксигенации в посттрансплантационном периоде ( $>350$  при  $p < 0,023$ ), а также физиологические показатели лактата ( $3 \pm 0,3$  ммоль/л при  $p < 0,002$ ) и пикового давления на вдохе ( $15 \pm 1$  см вод. ст.,  $p < 0,001$ ). По данным рентгенологических исследований было получено отсутствие рентгенологических признаков выраженной первичной дисфункции трансплантата во всех случаях (среднее значение RALE score 1), что подтверждалось результатами гистологических исследований. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют возможность проведения трансплантации левого легкого кролику, состоятельность и эффективность методики трансплантации легкого на биологической модели кролика с использованием раствора Перфадекс плюс® с достижением удовлетворительных параметров газообмена, вентиляции и метаболизма.

*Ключевые слова:* трансплантология, трансплантация легких, модель трансплантации легких у кроликов, консервирующий раствор, фармакохолодовая консервация.

## DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL TECHNIQUE FOR ORTHOTOPIC LEFT LUNG TRANSPLANTATION IN A RABBIT MODEL

*V.K. Bogdanov, I.V. Pashkov, Ya.S. Yakunin, E.A. Stakhanova, A.Z. Guluev, A.P. Kuleshov,  
O.Yu. Esipova, N.V. Grudin*

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

**Objective:** to develop, master and evaluate the efficiency of an isolated lung transplantation (LT) technique on a rabbit animal model using Perfadex Plus® solution for cold static storage. **Materials and methods.** Scottish Giant rabbits ( $n = 20$ ) were used in this study and divided into two groups: donors and recipients. Donor lungs were preserved with Perfadex Plus® solution and stored for 6 hours at 4 °C. Recipient animals underwent unilateral orthotopic left LT. The postoperative follow-up period was 24 hours. Laboratory and instrumental control

**Для корреспонденции:** Богданов Владимир Константинович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.  
Тел. (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

**Corresponding author:** Vladimir Bogdanov. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.  
Phone: (900) 110-42-41. E-mail: bogdanovv@bk.ru

with assessment of blood gas composition, lactate level, ventilation parameters, and central hemodynamic parameters, was performed during the follow-up. Chest X-ray in direct projection was performed twice, and at the end of follow-up, material was taken for histologic examination. **Results.** We obtained a high oxygenation index in the post-transplant period ( $>350$  at  $p < 0.023$ ), as well as physiological indicators of lactate ( $3 \pm 0.3$  mmol/L at  $p < 0.002$ ) and peak inspiratory pressure ( $15 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0.001$ ). Radiological examination showed no radiological signs of severe primary graft dysfunction in all cases (mean RALE score 1), which was confirmed by histological studies. **Conclusion.** Left LT in rabbits is possible, the LT technique on a biological rabbit model using Perfadex Plus® solution is valid and efficient with the achievement of satisfactory gas exchange, ventilation and metabolism parameters.

*Keywords: transplantology, lung transplantation, rabbit lung transplantation model, preservative solution, cold static storage.*

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует ряд нерешенных проблем в работе направления трансплантации и перфузии донорских легких – ишемически-реперфузионное повреждение, отсутствие высокоэффективной антиоксидантной защиты, отсутствие дешевой и легко воспроизводимой экспериментальной модели для научных исследований, результаты которых можно экстраполировать на человека [1–3]. Животные являются предпочтительной экспериментальной моделью для исследования дыхательной системы, аналогичной человеческой. Выбор оптимальной животной модели очень важен и должен иметь способность дыхательной системы патофизиологически реагировать на стрессовые условия, а реакция должна быть близка к ответу дыхательной системы человека на аналогичные триггеры, и как следствие, животная модель должна имитировать состояние легких человека в ответ на травму и хирургическое вмешательство на клиническом, биологическом, физиологическом и патологическом уровнях [4–6].

Безусловно, для имитации патофизиологии трансплантации легких предпочтительнее является экспериментальная модель крупных животных, поскольку структурно-функциональные особенности и анатомические характеристики близки к человеческим. Однако сложность содержания, высокая стоимость одного исследования и видовая специфичность каждого крупного животного – собаки, свиньи и овцы – диктуют необходимость поиска оптимального животного. Экспериментальные животные – кролики, основываясь на данных международной литературы, филогенетически близки к крупным млекопитающим [7, 8]. Иммунологическая реакция на аллотрансплантацию солидных органов у этих животных близка по специфичности к аналогичным проявлениям у человека. Не менее значимым аспектом при выборе животной модели трансплантации легких является возможность обеспечения адекватного мониторинга витальных функций в период наблюдения, а также потенциальный объем крови для проведения гематологических исследований [9].

Поэтому нами была проведена работа, направленная на создание воспроизводимой модели ортотопической левосторонней трансплантации донорского легкого у кроликов. В данном исследовании описываются особенности анестезиологического обеспечения и хирургической техники работы как на доноре, так и на реципиенте, демонстрируется состоятельность методики в целом.

**Цель настоящего исследования:** разработка и оптимизация ортотопической трансплантации левого донорского легкого на экспериментальной модели кролика для оценки воспроизводимости животной модели.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы самцы кроликов породы «шотландский великан» массой 4,5–5 килограммов. Животные были разделены на 2 группы: доноры ( $n = 10$ ) и реципиенты ( $n = 10$ ). 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.

Дизайн эксперимента включал в себя эксплантацию донорских легких, статическое гипотермическое хранение в течение 6 часов и процедуру ортотопической левосторонней трансплантации легкого. Период наблюдения с целью оценки степени ишемически-реперфузионного повреждения и эффективности консервирующих свойств опытного раствора составлял 24 часа. По завершении эксперимента животное выводилось из эксперимента посредством обескровливания.

## Процедура эксплантации донорских легких

В рамках предоперационной подготовки седацию проводили раствором золепама (Золетил 100, Virbac, Франция) в дозе 50 мг подкожно. В условиях асептики и антисептики выполняли установку внутривенного катетера Vasofix Certo 22 G (BBraun,

Германия) в краевую вену уха, катетер фиксировался пластырем. В качестве премедикации использовали внутривенное введение атропина 0,3 мг и дексаметазона 2 мг. Наркотизацию донора проводили раствором золезепама 10 мг/кг, пропофола (Fresenius Kabi, Германия) в дозе 25 мг с последующей комбинацией ингаляционным анестетиком изофлуран (Baxter, США) 1,5% об. Интубацию трахеи выполняли посредством прямой ларингоскопии интубационной трубкой № 4 с раздуваемой манжетой. После верификации корректной интубации вводили раствор рокурония бромид (Fresenius Kabi, Германия) в расчетной дозе 10 мг.

Искусственную вентиляцию проводили наркозно-дыхательным аппаратом WATO EX-65 Pro vet (Mindray, Китай) в режиме с контролем по объему (VCV, volume control ventilation) с параметрами: объем вентиляции (V) – 50 мл, частота дыхательных движений (ЧДД) – 35/мин, пиковое давление на вдохе ( $P_{peak}$ ) – 17 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) – 3 см вод. ст., соотношение вдох : выдох (I : E) – 1 : 1, фракция кислорода на вдохе ( $FiO_2$ ) – 0,6, давление углекислого газа на выдохе ( $EtCO_2$ ) – 40 мм рт. ст. Мониторинг витальных функций осуществляли аппаратом ePM 12M Vet (Mindray, Китай) со средними показателями частоты сердечных сокращений 170 уд/мин,  $SpO_2$  – 98, неинвазивное артериальное давление (ниАД) – 90/45 мм рт. ст. С целью анальгезии использовали трамадол («Трамвет», Россия) внутривенно 25 мг. Поддержание гемодинамики обеспечивали внутривенным введением раствора калия и магния аспарагината («Панангин», Gedeon Richter, Венгрия) 10 мл/ч и норэпинефрина 100 нг/кг через шприц-дозатор.

Хирургический доступ выполняли посредством срединной стернотомии. После достижения гемостаза и мобилизации ствола легочной артерии внутривенно вводили раствор гепарина натрия 5000 ЕД с временем экспозиции 3 минуты, с последующим селективным введением раствора алпростадил («Вазапостан», IDT BIOLOGIKA, Германия) в дозе 10 мкг. Легочную артерию канюлировали внутривенным катетером 14 G и инициировали антеградную пневмоплегия раствором Перфадекс плюс® температурой 4 °C и объемом 60 мл через шприц-дозатор со скоростью 500 мл/ч и временем экспозиции 7–8 минут. Параметры ИВЛ изменяли: V – 25 мл, ЧДД – 20/мин,  $P_{peak}$  – 11 см вод. ст., РЕЕР – 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1. По окончании перфузии консервирующего раствора в первую очередь удаляли сердце, пересекали легочные связки. Трахея мобилизовалась на всем протяжении, после чего на высоте вдоха перевязывалась шелковой лигатурой и пересекалась. По завершении эксплантации легкие помещались в стерильный пакет с последующим статическим

гипотермическим хранением в термоконтейнере в течение 6 ч до момента имплантации реципиенту.

### **Процедура ортотопической левосторонней трансплантации легкого**

Анестезиологическое обеспечение животного-реципиента отличалось от донорского этапа тем, что в краевую вену уха устанавливали внутривенный катетер Certofix Mono Paed S110 22 G (BBraun, Германия) и в срединную артерию уха имплантировался катетер СК-FLON 26 G (Индия) с целью инвазивного мониторинга артериального давления. После наркотизации реципиента и обеспечения мониторинга витальных функций животное укладывали на правый бок, операционное поле обрабатывали раствором антисептика и изолировали стерильным операционным бельем.

Хирургический доступ осуществляли посредством левосторонней торакотомии в 4-м межреберье с резекцией 5-го ребра. Края раны расширяли ретрактором, после достижения гемостаза приступали к мобилизации элементов корня левого легкого. Тупым и острым способом выделяли из окружающих тканей легочную артерию, главный бронх и по отдельности легочные вены. После выделения всех сосудистых структур легочную артерию, верхнюю и нижнюю легочные вены перевязывали. В последнюю очередь перевязывали и пересекали левый главный бронх с отступом на 0,5 см от бифуркации трахеи (рис. 1).

По завершении пневмонэктомии вводили раствор гепарина натрия в дозе 150 мг и инициировали одностороннюю вентиляцию с параметрами: V – 25 мл, ЧДД – 55/мин,  $P_{peak}$  – 16 см вод. ст., РЕЕР – 5 см вод. ст., I : E = 1 : 1,  $FiO_2$  – 0,8,  $EtCO_2$  – 36 мм рт. ст. Спустя 90 минут после начала анестезии внутривенно вводили 30 мг золезепама и 25 мг трамадола. Седация на протяжении всей операции проводилась изофлураном 1,0 об.%. Поддержание гемодинамики обеспечивалось внутривенным введением растворов калия и магния аспарагината 5–10 мл/ч и норэпинефрином 100–460 нг/кг. Каждые 30 минут выполняли исследование газового и электролитного состава крови на аппарате EDAN Blood Gas Analyzer (Edan Instruments, Китай), пробы отбирали из катетера в артерии уха. Коррекцию электролитных и метаболических нарушений проводили симптоматически.

С целью удобства наложения зажима на левое предсердие перикард вскрывали в поперечном направлении от устьев легочных вен. Далее накладывали сосудистый зажим на легочную артерию и левый главный бронх. С целью избежать перекручивания сосудистых анастомозов в первую очередь накладывали бронхиальный анастомоз. Бронхиальный анастомоз формировали непрерывным обвивным швом

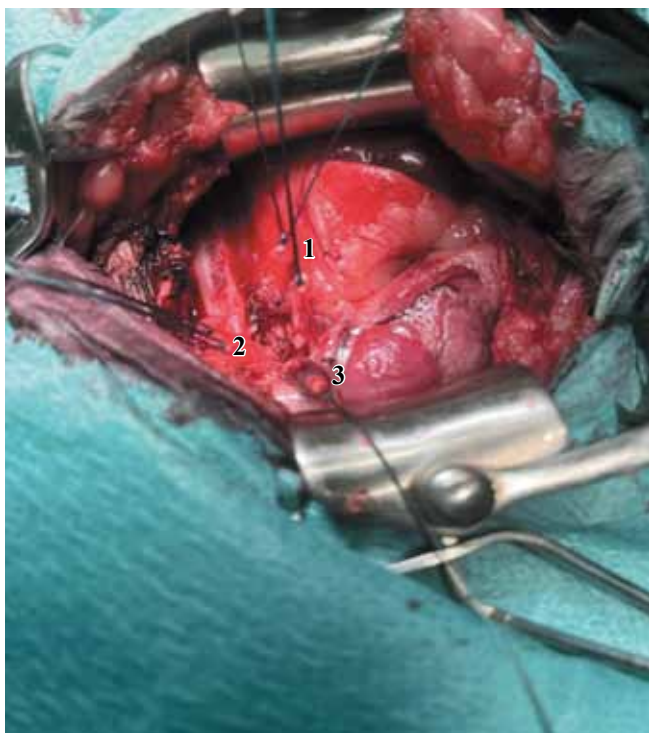


Рис. 1. Состояние после пневмонэктомии левого легкого: 1 – легочная вена; 2 – легочная артерия; 3 – главный бронх

Fig. 1. Condition after pneumonectomy of the left lung: 1 – pulmonary vein; 2 – pulmonary artery; 3 – main bronchus

нитью PDS 6/0. Анастомоз легочной артерии выполняли непрерывным обвивным швом нитью Prolene 8/0. В последнюю очередь приступали к предсердному анастомозу. На легочные вены накладывали сосудистый зажим Сатинского с максимальным захватом свободной стенки левого предсердия. Легочные вены пересекались, и угловыми сосудистыми ножницами формировали единую манжету левого предсердия, анастомоз накладывали нитью Prolene 7/0. По завершении формирования анастомозов приступали к реперфузии трансплантата. После имплантации донорского легкого перед пуском кровотока внутривенно вводили метилпреднизолон (Pfizer, Бельгия) в дозе 50 мг. Возобновлялась вентиляция, первым снимали зажим с легочных вен, тем самым инициировали ретроградную перфузию, после заполнения трансплантата и появления крови из незавязанной линии швов на легочной артерии, шов завязывали. Далее снимали зажим с легочной артерии, тем самым полностью возобновляли кровоток в трансплантате. Маневр рекрутмента проводился автоматически с  $P_{\text{peak}} = 30$  см вод. ст.

### Рентгенологическое исследование

При рентгенологическом исследовании выполняли снимок грудной клетки в прямой проекции. С целью оценки тяжести ишемически-реперфузи-

онных поражений была принята шкала RALE (the radiographic assessment of lung edema, рентгенографическая оценка отека легких) [10]. Особенностью данной методики измерения степени тяжести поражения легких является ее универсальность и простота, а также валидность применения на животных. Так как выполнялась трансплантация только левого легкого, то и оценка по шкале RALE проводилась унилатерально. Легкое было визуально разделено на два квадранта, а каждому квадранту был присвоен балл консолидации от 0 до 4 для количественной оценки степени альвеолярных помутнений на основе процента квадранта с помутнениями, показатель плотности от 1 до 3 для количественной оценки общей плотности альвеолярных помутнений, за исключением случаев, когда балл консолидации для этого квадранта был равен 0. В связи с тем что консолидация – процесс, требующий более 24 часов наблюдения, а его оценка затруднительна при коротких сроках наблюдения, его значение условно принималось за 1.

Расчет поражения левого легкого проводили по формуле: балл при оценке консолидации верхней доли  $\times$  балл при оценке плотности верхней доли =  $Q_1$ ; балл при оценке консолидации нижней доли  $\times$  балл при оценке плотности нижней доли =  $Q_2$ ;  $Q_1 + Q_2$  = общий балл шкалы RALE (total RALE score).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (число исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой Холма. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Динамика газового состава и лактата крови, показателей пикового давления на входе животных-реципиентов

Основными исследуемыми параметрами при трансплантации левого легкого являлись пиковое давление в дыхательных путях животного-реципиента (рис. 3), концентрация лактата (рис. 4), а так-

же расчетный показатель – индекс отношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в артериальной крови из артериального катетера (рис. 2). Во всех исследуемых случаях отмечалась удовлетворительная функция трансплантата при контрольной оценке показателей газового состава, пикового давления в дыхательных путях и лактата непосредственно из легочной вены.

При исследовании индекса оксигенации отмечалось умеренное снижение показателей во всех случаях после имплантации и через 1 час и отражено значением  $345 \pm 32$  (от 283 до 385). После реперфузии трансплантата и в конце 24 часов наблюдения показатели индекса оксигенации более 350 наблюдались в пяти случаях ( $n = 5$ ). Однако при оценке статистической совокупности отмечались высокие средние значения показателей индекса оксигенации по прошествии трех часов наблюдения.

Динамика изменения пикового давления на вдохе являлась значимым показателем для оценки функционального статуса донорского легкого с учетом того, что параметры ИВЛ подбирались индивидуально. В исходе наблюдения при оценке статистической совокупности отмечались низкие значения данного показателя:  $15 \pm 1$  (от 14 до 16) см вод. ст., что свидетельствовало о сохранной функции трансплантата и отсутствии выраженного интерстициального отека.

Динамика показателей лактата являлась отражением интенсивности ишемически-реперфузионного повреждения после трансплантации, а также коррект-

ности проводимой ИВЛ и адекватного согревания животного. При оценке статистической совокупности отмечалось, что лишь в двух случаях концентрация лактата превысила значение в 8 ммоль/л, однако в исходе периода наблюдения концентрация лактата в крови оставалась на физиологическом уровне –  $3 \pm 0,3$  ммоль/л.

Результаты проведенного исследования газовых показателей, пикового давления в дыхательных путях на вдохе и значений лактата после трансплантации в 10 временных точках свидетельствовали об эффективном газотранспорте и удовлетворительном функциональном статусе донорских легких во всех случаях.

## Рентгенологические исследования

Рентгенологическое исследование проводилось дважды в течение периода наблюдения во всех случаях. Результаты рентгенологических исследований представлены в таблице.

По данным рентгенологических исследований, во всех случаях трансплантаты легких имели признаки первичной дисфункции трансплантата. Однако в конце периода наблюдения во всех случаях отмечался регресс значительных признаков ишемически-реперфузионного повреждения.

Стоит отметить, что, по данным литературы, это первый опыт применения шкалы RALE для оценки тяжести повреждения донорского легкого в экспе-

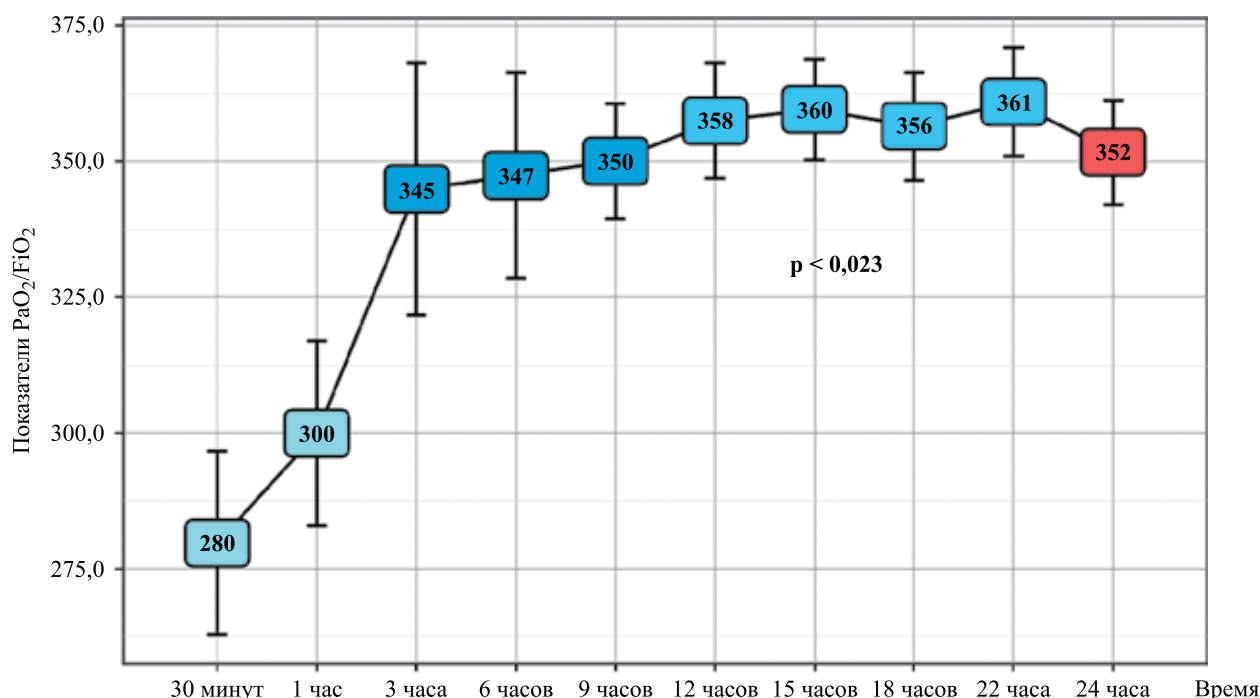


Рис. 2. Динамика индекса оксигенации после трансплантации левого легкого. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения,  $p$  – статистическая значимость

Fig. 2. Dynamics of oxygenation index after left lung transplantation. The graph shows mean values, vertical lines indicate standard deviations,  $p$  is statistical significance

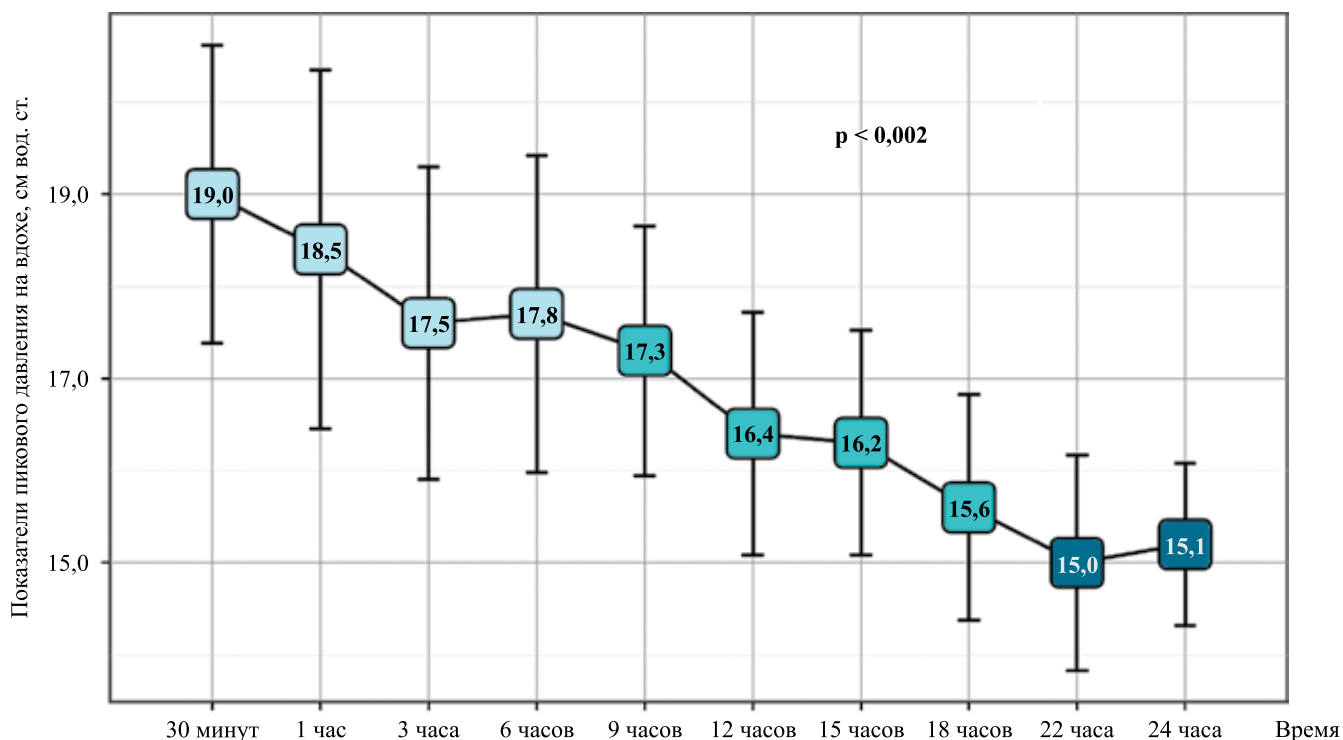


Рис. 3. Динамика изменения пикового давления на вдохе после трансплантации левого легкого. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения,  $p$  – статистическая значимость

Fig. 3. Dynamics of changes in peak inspiratory pressure after left lung transplantation. The graph shows mean values, vertical lines indicate standard deviations,  $p$  is statistical significance

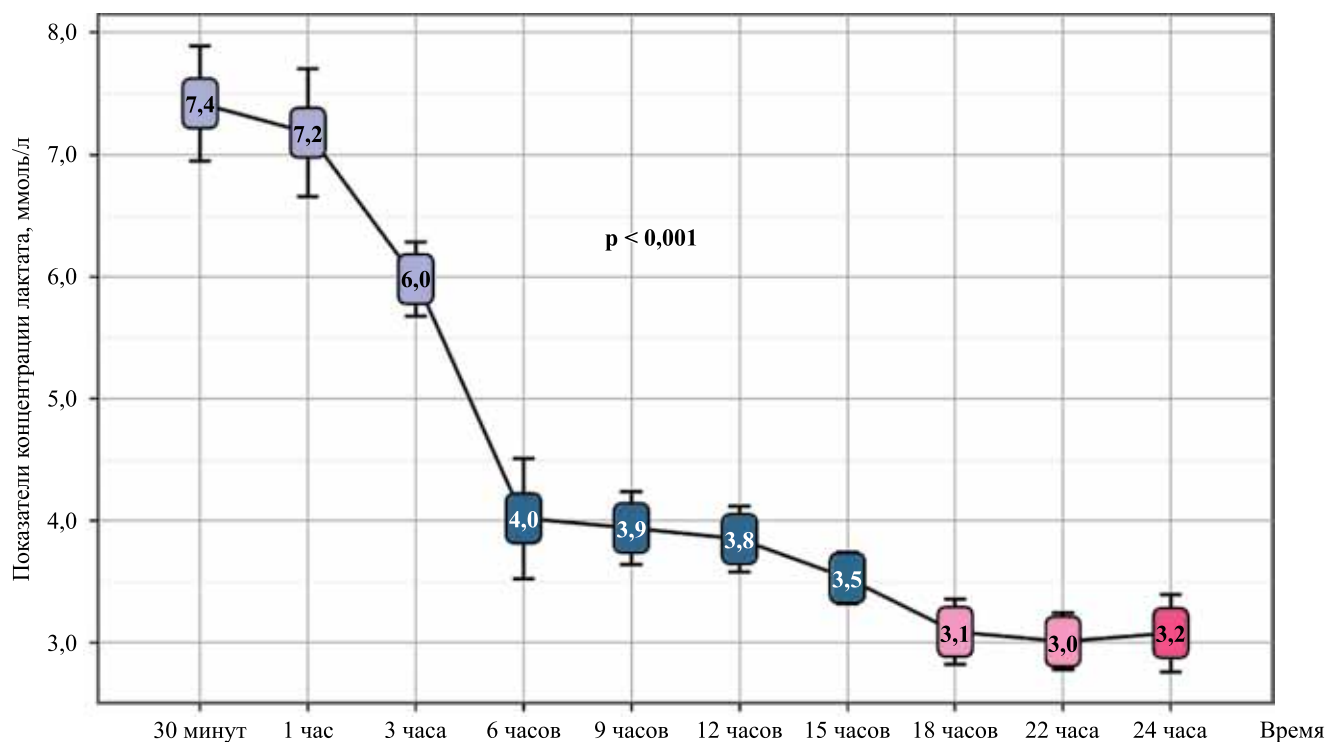


Рис. 4. Динамика изменения концентрации лактата в артериальной крови после трансплантации левого легкого. График представлен средними значениями, вертикальными линиями обозначены стандартные отклонения,  $p$  – статистическая значимость

Fig. 4. Dynamics of changes in arterial blood lactate levels after left lung transplantation. The graph shows mean values, vertical lines indicate standard deviations,  $p$  is statistical significance

рименте у кроликов, что предполагает возможность снижения достоверности оценки ишемически-реперфузионных повреждений при исследовании и описании рентгенограммы.

### Гистологические исследования после трансплантации

Оценка гистологических образцов проводилась при увеличении  $\times 100$  (рис. 5, а) и  $\times 200$  (рис. 5, б) по всей площади образца в каждом случае.

При морфологическом исследовании спустя 24 часа после имплантации донорского легкого не было выявлено разницы в микроструктуре легочной паренхимы в сравниваемых образцах. Так, во всех случаях отмечались сохранение архитектоники легочной паренхимы, целостность альвеолокапиллярной мембраны, умеренные явления интерстициального отека, сохранность функциональных

структур, отсутствие диссеминированных участков кровоизлияний.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Процедура трансплантации легких имеет продолжительную историю. Еще в прошлом веке предпринимались попытки трансплантации легких советским ученым Владимиром Демиховым в эксперименте на собаках, немалый вклад в развитие данного направления внес французский исследователь и хирург Алексис Каррель, обеспечивший становление базовых принципов методики. Примечательно то, что каждый ученый в мировой истории с большим уважением занимался научным поиском в экспериментальных исследованиях на животных [11]. Именно исследования на животных позволяют с большой точностью и выдающейся результативностью приобретать опыт и знания для реализации их в клинической практике. Необходимость поиска универсальной животной

Таблица

#### Динамика рентгенологической картины после трансплантации левого легкого

#### Dynamics of the radiologic picture after left lung transplantation

Реципиент	RALE Score после трансплантации	RALE Score спустя 24 часа после трансплантации
1	2	1
2	1	1
3	1	1
4	2	2
5	2	2
6	1	1
7	2	1
8	2	1
9	2	2
10	1	1

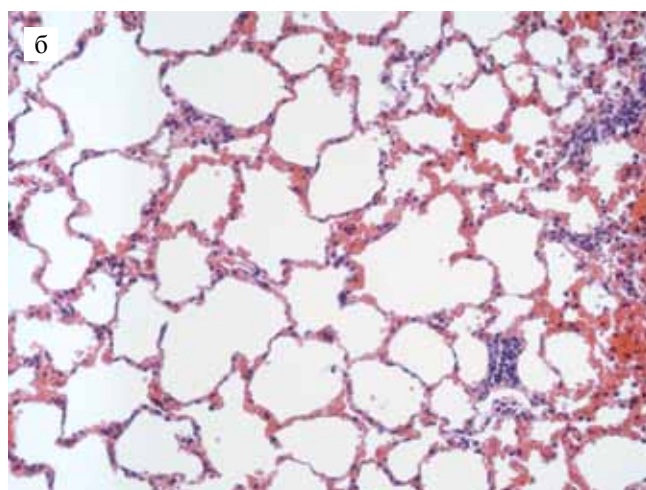
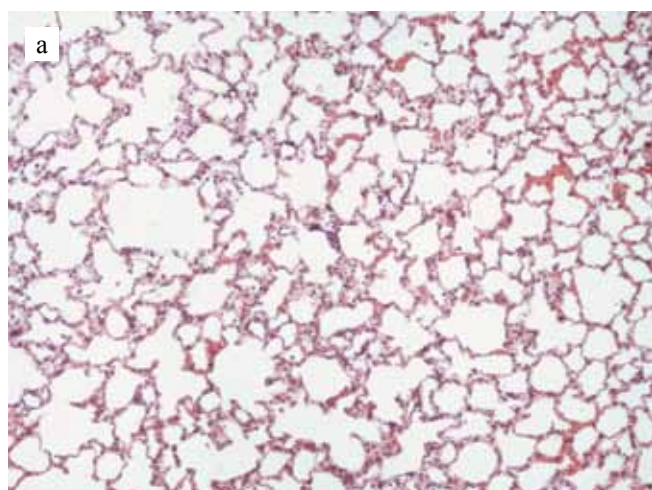


Рис. 5. Результаты морфологических исследований: гистологическая картина паренхимы донорского левого легкого спустя 24 часа после трансплантации; а –  $\times 100$ , б –  $\times 200$

Fig. 5. Morphological study results: histological picture of donor left lung parenchyma at 24 hours after transplantation; а –  $\times 100$ ; б –  $\times 200$

модели трансплантации легких актуальна и в настоящее время, однако сегодня человечество как никогда приблизилось к совершенству и профессионализму, а также глубокому пониманию решений для борьбы с ишемически-реперфузионным повреждением [12].

Несмотря на то что существуют различные экспериментальные модели трансплантации легких у животных, каждая обладает своими особенностями, сильными и слабыми сторонами. Модель ортотопической трансплантации левого легкого у кроликов является сложной с хирургической и анестезиологической точек зрения. Малый вес животного требует очень грамотного анестезиологического подхода, который сопоставим с работой педиатрических кардиоанестезиологов. Постоянный контроль газового и электролитного состава крови необходим для своевременной коррекции метаболических нарушений, а возможности инфузионной терапии сильно ограничены ввиду прямого влияния объема инфузии на послеоперационный интерстициальный отек и газотранспортную функцию крови. С хирургической точки зрения основные проблемы при работе с моделью кролика связаны с необходимостью владения навыками в области микрохирургии. Тонкие сосудистые стенки, хрупкие тканевые структуры и анатомические особенности представляют сложность для оператора.

Несмотря на обилие биохимических, морфологических и функциональных показателей для оценки статуса донорских легких в клинической программе трансплантации органов, нет более объективного и статистически достоверного критерия, характеризующего функциональный статус трансплантата, чем индекс оксигенации. Так, при исследовании этого показателя в рамках данной работы были получены высокие значения индекса оксигенации, что в совокупности с гистологической картиной и результатами рентгенологических исследований, а также параметрами вентиляции в раннем послеоперационном периоде и динамикой изменения концентрации лактата свидетельствует о высокой эффективности методики ортотопической трансплантации левого легкого на животной модели кролика при стандартных сроках ишемии [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное исследование показало возможность выполнения ортотопической трансплантации левого легкого на экспериментальной модели кролика. Экспериментальная модель показала свою эффективность и воспроизводимость. Безусловно, экономическая целесообразность данной модели выглядит более привлекательно в отличие от использования крупных лабораторных животных. Предложенная экспериментальная модель расширит арсенал

исследовательских коллективов, занимающихся проблемами трансплантации легких.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hsich E, Singh TP, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Perch M et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report – 2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41 (10): 1366–1375. doi: 10.1016/j.healun.2022.07.018. Epub 2022 Jul 25. PMID: 36031520; PMCID: PMC10281817.
2. Huang L, Vellanki RN, Zhu Z, Wouters BG, Keshavjee S, Liu M. De Novo Design and Development of a Nutrient-Rich Perfusate for Ex Vivo Lung Perfusion with Cell Culture Models. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13117. doi: 10.3390/ijms241713117. PMID: 37685927; PMCID: PMC10487937.
3. Sharapov MG, Goncharov RG, Filkov GI, Trofimenko AV, Boyarintsev VV, Novoselov VI. Comparative Study of Protective Action of Exogenous 2-Cys Peroxiredoxins (Prx1 and Prx2) Under Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (8): 680. doi: 10.3390/antiox9080680. PMID: 32751232; PMCID: PMC7465264.
4. Грудинин НВ, Богданов ВК, Шарапов 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. Grudin N V, Bogdanov V K, Sharapov M G, Bunenkov N S, Mozheiko N P, Goncharov R G 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>.
5. Готье СВ, Пашиков ИВ, Богданов ВК, Олешкевич ДО, Бондаренко ДМ, Можейко НП и др. Ex vivo перфузия донорских легких с использованием разработанного раствора с последующей ортотопической левосторонней трансплантацией легкого (экспериментальное исследование). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (2): 158–166. Gautier S V, Pashkov I V, Bogdanov V K, Oleshkevich D O, Bondarenko D M, Mozheiko N P et al. Normothermic ex vivo lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2023; 25 (2): 158–166. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2023-2-158-166>.
6. Tian D, Shiya H, Sato M, Nakajima J. Rat lung transplantation model: modifications of the cuff technique. *Ann Transl Med*. 2020; 8 (6): 407. doi:

- 10.21037/atm.2020.02.46. PMID: 32355851; PMCID: PMC7186686.
7. Yoshida S, Sekine Y, Saitoh Y, Yasufuku K, Iwata T, Fujisawa T. Surgical technique of experimental lung transplantation in rabbits. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 11 (1): 7–11. PMID: 15788962.
  8. Kamaruzaman NA, Kardia E, Kamaldin N', Latahir AZ, Yahaya BH. The rabbit as a model for studying lung disease and stem cell therapy. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 691830. doi: 10.1155/2013/691830. PMID: 23653896. PMCID: PMC3638694.
  9. Mapara M, Thomas BS, Bhat KM. Rabbit as an animal model for experimental research. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012; 9 (1): 111–118. doi: 10.4103/1735-3327.92960. PMID: 22363373. PMCID: PMC3283968.
  10. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018; 73 (9): 840–846. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211280. PMID: 29903755. PMCID: PMC6410734.
  11. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2023; 44 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.ccm.2022.11.004. PMID: 36774157.
  12. Готье СВ, Цирульников ОМ, Паиков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК 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, Tsiulnikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK 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. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-2-94-101>.
  13. Lehr CJ, Dalton JE, Gunsalus PR, Gunzler DD, Valapour M. A new method for classifying prognostic risk factors in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant*. 2023; 42 (11): 1569–1577. doi: 10.1016/j.healun.2023.06.009. PMID: 37352993. PMCID: PMC10592481.

Статья поступила в редакцию 02.12.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 02.12.2023