

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-183-194

МОДЕЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.С. Буненков¹⁻³, А.Л. Акопов², С.В. Попов³⁻⁵, А.А. Карпов^{1, 7}, С.М. Минасян^{1, 2},
Р.Г. Гусейнов^{3, 4, 6}, В.В. Перепелица^{3, 4}, М.М. Галагудза^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург,
Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»
имени В.И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Трансплантация легких является единственным методом лечения многих заболеваний легких в терминальных стадиях. Несмотря на существенный прогресс в трансплантологии и хирургии, трансплантация легких остается высокотехнологичной хирургической операцией, которая выполняется в ограниченном количестве научных центров. Первичная дисфункция графта, острое отторжение, хроническая дисфункция легочного аллогraftа являются серьезными проблемами, которые могут значительно ухудшить результаты пересадки легких. Одним из рациональных подходов является изучение указанных патологических состояний в ходе экспериментальных исследований с использованием моделей на животных. Проведен обзор литературы по выбору релевантной модели, воспроизводящей патологические процессы, развивающиеся после трансплантации легких. Поиск и анализ литературы производился в базах данных MEDLINE и Elibrary, а также изучены рекомендации Национального института здоровья США за период до декабря 2023 г. Обнаружено, что наиболее часто используемыми моделями являются модели на мелких лабораторных животных (без пересадки легких) и модели на крупных животных (с пересадкой легких).

Ключевые слова: модель трансплантации легких, первичная дисфункция графта, острое отторжение легких, хроническое отторжение легких.

Для корреспонденции: Буненков Николай Сергеевич. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.
Тел. (812) 338-62-79. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

Corresponding author: Nikolay Bunenkov. Address: 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.
Phone: (812) 338-62-79. E-mail: bunenkov2006@gmail.com

LUNG TRANSPLANTATION MODELS FOR PRECLINICAL TRIAL (LITERATURE REVIEW)

N.S. Bunenkov¹⁻³, A.L. Akopov², S.V. Popov³⁻⁵, A.A. Karpov^{1, 7}, S.M. Minasyan^{1, 2}, R.G. Gusejnov^{3, 4, 6}, V.V. Perepelitsa^{3, 4}, M.M. Galagudza^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», St. Petersburg, Russian Federation

Lung transplantation (LT) is the only treatment for many end-stage lung diseases. Despite significant progress in transplantology and surgery, LT remains a high-tech surgical procedure performed at select research centers. Primary graft dysfunction, acute rejection, and chronic lung allograft dysfunction are serious problems that can worsen lung transplant outcomes significantly. Using animal models in experimental studies to investigate these pathologic conditions is one of the more rational approaches. A literature review was conducted in order to select a suitable model that reproduces pathologic processes developing after LT. The literature was searched and analyzed in MEDLINE and Elibrary databases, and the US National Institute of Health guidelines for the period up to December 2023 were reviewed. It was found that the most frequently used models are small laboratory animal models (without LT) and large animal models (with LT).

Keywords: lung transplantation model, primary graft dysfunction, acute lung rejection, chronic lung rejection.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация легких является единственным методом лечения многих заболеваний легких в терминальных стадиях [7]. Несмотря на существенный прогресс в трансплантологии и хирургии, трансплантация легких остается высокотехнологичной хирургической операцией, которая выполняется в ограниченном количестве научных центров. За 2022 год в России было выполнено 14 пересадок легких [17]. Первичная дисфункция графта (primary graft dysfunction), острое отторжение (acute rejection), хроническая дисфункция легочного аллографта (chronic lung allograft dysfunction) являются серьезными проблемами, которые могут значительно ухудшить результаты пересадки легких. Одним из рациональных подходов является изучение указанных патологических состояний в ходе экспериментальных исследований на животных [16, 26, 27, 37]. В связи с этим представляется полезным обобщить современные данные по выбору релевантной модели, воспроизводящей патологические процессы, развивающиеся после трансплантации легких.

Существенно приближенной к клинической ситуации в доклинических исследованиях трансплантации легких является такая модель, в которой воспроизводится трансплантация легких, т. е. забор органа у животного-донора, его консервация и хирургическая имплантация реципиенту (рис. 1) [4, 23, 24, 28, 40].

Однако данная модель имеет существенные недостатки, такие как чрезвычайная техническая сложность (например, шов легочных сосудов мыши или крысы) и высокая стоимость (операционный микроскоп и/или использование аппарата искусственного кровообращения и оксигенаторов для двулегочной трансплантации) [4, 15, 24, 28, 30].

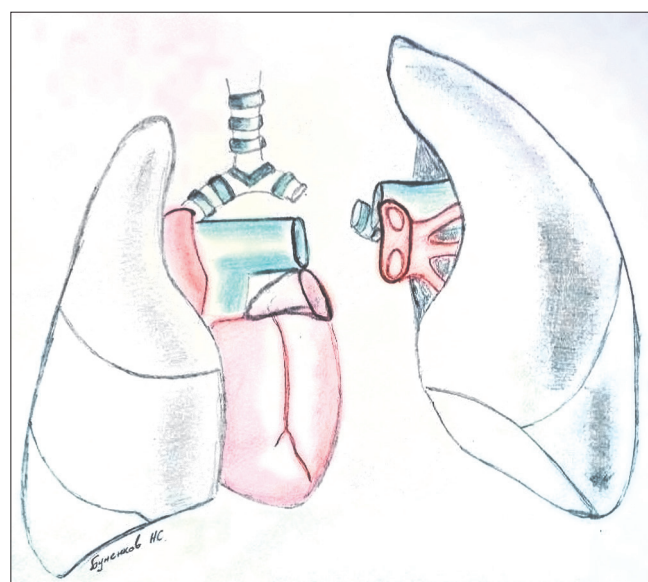


Рис. 1. Упрощенная схема трансплантации одного легкого

Fig. 1. Simplified diagram of single lung transplantation

Следует также отметить, что хирургическая техника трансплантации легких в экспериментах на крупных и мелких животных существенно отличается.

Анализ базы данных MEDLINE, поиск литературы в Российской национальной библиотеке, а также в Научной электронной библиотеке Elibrary за период с 2013 г. до декабря 2023 г. позволил собрать информацию об оптимальных моделях для доклинических исследований трансплантации легких.

Для изучения результатов трансплантации легких в эксперименте используют следующие модели.

1. Первичная дисфункция графта:
 - а – пережатие корня легкого;
 - б – перфузия изолированных легких *ex vivo*;
 - в – работа с клеточными культурами.
2. Острое отторжение:
 - а – гетеротопическая трансплантация трахеи;
 - б – ортотопическая трансплантация трахеи;
 - в – ортотопическая трансплантация легких.
3. Хроническое отторжение:
 - а – гетеротопическая трансплантация трахеи;
 - б – ортотопическая трансплантация трахеи;
 - в – внутрилегочная трансплантация трахеи;
 - г – трансплантация костного мозга;
 - д – ортотопическая трансплантация легких.

Первичная дисфункция графта (ПДГ) представляет собой разной степени тяжести острое повреждение легочного трансплантата, начиная от повышения проницаемости легочных капилляров и заканчивая тяжелым диффузным повреждением альвеол в первые 72 часа после трансплантации легких. Инструментальными данными, указывающими на развитие ПДГ, являются признаки отека легких по данным рентгенографии, а также прогрессирующее снижение насыщения крови кислородом без видимых на то причин [12, 30].

***In vitro* моделирование ПДГ** подразумевает культивирование/сокультивирование клеток легких в условиях острой гипоксии с последующей реоксигенацией [5, 10, 41, 43]. Также описана модель хранения клеточных культур в консервирующем растворе (Perfadex) при 4 °C с согреванием до комнатной температуры, с последующей реоксигенацией среды при 37 °C. Исследования *in vitro* показали, что с увеличением длительности холодового аэробного времени усиливается апоптоз, ремоделирование цитоскелета, проницаемость мембран, а также иммунный ответ. Исследования *in vitro* позволяют рационально использовать ресурсы, однако они должны подтверждаться опытами *in vivo* [6, 30, 51].

***In vivo* моделирование ПДГ** возможно с помощью одностороннего пережатия корня легкого с последующей реперфузией (рис. 2).

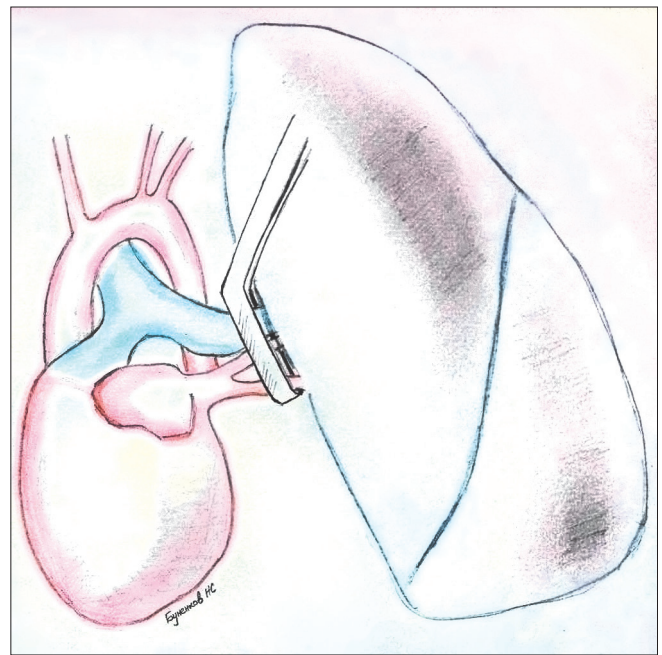


Рис. 2. Пережатие корня легкого – один из способов изучения патофизиологических изменений после пересадки легкого

Fig. 2. Lung root compression is one way to study pathophysiologic changes after lung transplantation

В условиях искусственной вентиляции легких выполняется торакотомия, на корень легкого накладывается зажим или лигатура. Такая модель широко применяется на мелких грызунах [30, 35]. Ложнооперированная группа включает животных, которым выполнен доступ к корню легкого без его пережатия. Недостаток такой модели заключается в том, что повреждение легких вследствие искусственной вентиляции может маскировать ишемически-реперфузионное повреждение. Однако следует отметить, что эта модель соответствует клинической ситуации, когда легкие могут повреждаться как вследствие искусственной вентиляции, так и в результате ишемически-реперфузионного повреждения [30, 50].

Другой вариант модели подразумевает изолированное пережатие легочной артерии с сохранением газообмена (негипоксическая ишемия легких) [30].

Еще одна модель для изучения ишемически-реперфузионного повреждения легких на мелких животных включает изоляцию легкого *ex vivo* или *in situ* с постоянной перфузией синтетической средой с заданной температурой, поддерживаемой теплообменником [14, 18, 19, 30, 38].

Также для изучения ПДГ используется ортотопическая трансплантация одного легкого, ауто- или аллотрансплантация легких. Время холодового хранения увеличивается вплоть до 18 часов [25, 30]. В случае аллогенной трансплантации помимо ПДГ

модель позволяет изучать антиген-зависимые процессы, предшествующие острому отторжению.

Ключевыми критериями для оценки результата консервации являются: 1) определение степени отека легкого (взвешивание органа до/после реперфузии); 2) транслокация введенного внутривенно красителя (голубого Эванса) или изотопной метки либо флюоробелка, или измерение накопления эндогенного белка (общий белок, альбумин, IgM) в бронхоальвеолярном лаваже [43]. Также для оценки функции легких используется оценка параметров гемодинамики в малом и большом кругах кровообращения, отбор крови для определения газового состава [29].

Ишемически-реперфузионное повреждение легких сопровождается перекисным окислением липидов и снижением парциального давления кислорода в артериальной крови, уменьшением комплаенса и повышением легочного сосудистого сопротивления [30]. Также в легких отмечается накопление фибрина, повышение экспрессии ингибитора активатора плазминогена PAI-1, экстравазация и накопление иммунных клеток, повышение уровня аларминов (в частности, HMGB1), миелопероксидазы (маркер активации нейтрофилов и мононуклеаров и инфильтрации), провоспалительных цитокинов и хемокинов [29, 30, 39].

К преимуществам модели с пережатием корня легкого следует отнести техническую простоту по сравнению с ортотопической трансплантацией одного легкого. Модель подходит для тестирования терапевтической доступности препаратов, оценки потенциала реабилитации легкого и изучения биомаркеров-предикторов ПДГ.

Модель ортотопической трансплантации легких более информативна при необходимости разработки хирургической техники, а также для изучения иммунных реакций после трансплантации [30, 47].

Значительный интерес вызвала методика оптимизации аллогraftа в ходе *ex vivo* перфузии легких (EVLP) [19, 30, 38]. В большинстве моделей с применением технологии EVLP использовали легкие человека или крупных животных (свиньи) с последующей трансплантацией или без нее [30].

Оценка ПДГ. Трансплантация солидных органов сопровождается иммунным ответом, обусловленным наличием чужеродных антигенов. Методы, позволяющие оценить мобилизацию клеток иммунной системы и ее активацию, ограничены. Однако ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) и ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) помогают визуализировать ряд патологических процессов, например активацию Т-клеток по захвату глюкозы или активацию нейтрофилов посредством связывания с рецептором FPR1. Также сообщается

об использовании прижизненной мультифотонной микроскопии для визуализации ПДГ [30].

Моделирование острого отторжения. Существует две формы острого отторжения (ОО): острое клеточное отторжение (ОКО) и антителоопосредованное отторжение (АОО) [30]. ОКО хорошо описано и классифицируется на два подтипа: 1) тип А, который сопровождается формированием лимфоцитарного инфильтрата (от умеренного периваскулярного без очевидных признаков повреждения ткани легкого до вовлечения в процесс интерстиция с очевидными признаками повреждения легких с васкулитом); 2) тип В – воспаление дыхательных путей, которое проявляется лимфоцитарным бронхитом легкой степени тяжести (без признаков повреждения ткани) или высокой степени тяжести (инфильтраты с повреждением дыхательных путей) [3, 30]. ОКО обоих типов повышает риск развития облитерирующего бронхолита. Механизмы АОО не так подробно описаны, однако известно, что они включают накопление C4d депозитов в капиллярах, нейтрофильный капиллярит, наличие макрофагов внутри сосудов и острое повреждение легких. Доклинические модели подходят для изучения как ОКО, так и АОО [30, 36].

Острое отторжение легких у крыс и мышей. С 1960-х годов эксперименты с выполнением ортотопической трансплантации легких на собаках и крысах позволили изучить многие аспекты ОО [30, 36]. Например, ОО после пересадки легких развивается быстрее, чем после трансплантации сердца. Наиболее часто в 1990–2000 гг. для изучения ОО использовали модель гетеротопической трансплантации трахеи на мышцах. ОО сопровождалось ранним воспалением, некрозом эпителия, фибропролиферацией в просвете дыхательных путей, что не наблюдалось после пересадки изографта. Данная модель подходит для изучения ОКО, а также хронического отторжения.

Позже была разработана модель ортотопической трансплантации трахеи для изучения ранних изменений при остром отторжении. Внутрилегочная трансплантация трахеи используется для изучения формирования лимфоидной ткани *de novo* после трансплантации [30].

Ортотопическая трансплантация легких у мышей, несмотря на чрезвычайную техническую сложность, позволяет наблюдать гистологические изменения ранее 3 дней после пересадки от МНС-несовместимого донора, которые сопровождаются периваскулярной и перибронхиальной мононуклеарной инфильтрацией. Эти изменения подобны тем, что наблюдаются в биоптатах легких у пациентов с ОО после трансплантации [8, 30, 34]. Модель ортотопической трансплантации легких на мышцах позволяет изучать роль респираторных патогенов в иммунном ответе и остром отторжении. Инфекция *Pseudomonas aeruginosa*

может нарушить толерантность, достигнутую иммуносупрессией после аллогенной трансплантации легких. Данная модель подходит для разработки методов диагностики острого отторжения. Например, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой может использоваться для визуализации отторжения легочного аллографта, т. к. инфильтрирующие графт Т-лимфоциты имеют высокую интенсивность метаболизма [30]. Таким образом, трансплантация легких на мышах позволяет изучать механизмы острого отторжения, разрабатывать неинвазивные методы его диагностики, а также развития иммунологической толерантности и разрабатывать стратегию профилактики отторжения.

Антителоопосредованное отторжение. Иммунный ответ при HLA-несовместимости и нарушение толерантности к антигенам собственных тканей представляют серьезную проблему для приживания и функционирования трансплантата. Механизмы антителоопосредованного отторжения изучены недостаточно, однако было показано, что образование антител против HLA *de novo* предрасполагает к иммунному ответу против собственных антигенов легких и развитию синдрома острого бронхиолита [22, 30]. С целью изучения механизмов развития анти-МНС-отторжения разработана доклиническая модель на мышах, предполагающая введение в нативные легкие экзогенных анти-МНС-антител, вызывающих выработку антител и Т-клеточный ответ против антигенов собственных легких, V типа коллагена – col(V), K- α 1 тубулина и в конечном итоге развитие фиброза [22, 30]. После трансплантации легких человеку вырабатываются антитела против col(V), который находится преимущественно в интерстиции и не представлен иммунной системе [30]. В модели трансплантации легких на крысах несовместимость по минорному комплексу гистосовместимости аллографта приводит к Т- и В-клеточному ответу на col(V) и, по-видимому, является главным источником аутоантигенов, которые связывают антитела [30]. Для изучения роли алло- и аутоантител при остром и хроническом отторжении более предпочтительна ортотопическая трансплантация легких на мышах [30, 33].

Микрососудистое повреждение и поражение дыхательных путей. По результатам вскрытия пациентов, умерших с синдромом облитерирующего бронхиолита, было обнаружено, что хроническое отторжение коррелировало с повреждением микрососудистого русла дыхательных путей [30]. Такая связь между микрососудистым повреждением при остром отторжении и последующим хроническим отторжением предполагается для всех солидных трансплантатов.

Модель ортотопической трансплантации трахеи подходит для изучения микроциркуляторного русла дыхательных путей, т. к. микроциркуляторное русло

хорошо визуализируется при микроскопии плоских срезов ткани [9, 30, 44]. Трансплантация трахеи выполняется посредством простого отсечения трахеи донора и вшивания ее реципиенту вместо вырезанного участка нативной трахеи. Возможен вариант параллельного подшивания трахеи с оставлением нативной трахеи. В экспериментах на описанной модели было установлено, что при остром отторжении временно нарушается микроциркуляция в дыхательных путях с формированием локальной гипоксии и ишемии, что не может быть устранено иммуносупрессией [30, 33]. Таким образом, в основе развития хронического отторжения также лежат неиммунные механизмы. Предложенная модель позволяет оценивать с помощью фиброоптики оксигенацию и перфузию ткани в течение времени. Кроме того, в зоне бронхиальных анастомозов происходит необратимое повреждение микроциркуляторного русла, т. к. не восстанавливается кровоток по бронхиальным артериям, что делает зоны анастомоза подверженными риску несостоятельности и инфицирования. Ишемия в зоне анастомозов способствует инфицированию, особенно *Aspergillus* и *Pseudomonas* [30].

Модель с использованием аллографта трахеи – признанная и эффективная платформа для доклинических исследований, однако в настоящее время менее актуальна, так как в клинической практике она может быть децеллюризирована и заселена клетками реципиента перед трансплантацией с целью предотвращения острого отторжения и снижения дозировки иммуносупрессантов [1, 20, 30]. Процесс заселения донорской трахеи клетками реципиента можно изучать в модели ортотопической трансплантации трахеи на мышах, наблюдая как процессы деструкции, так и репарации, обусловленные миграцией популяции клеток. Также данная модель позволяет отслеживать судьбу клеток аллографта. Ортотопическая трансплантация легких позволяет изучать вклад клеток реципиента как в повреждение, так и в репарацию дыхательных путей и легочной паренхимы [30].

Вклад лимфатической системы в острое отторжение. В здоровом легком имеется чрезвычайно сложная сеть лимфатических сосудов, состоящая из субплевральной системы преимущественно возле нижних долей и глубокой, проходящей вдоль дыхательных путей и кровеносных сосудов в интерстиции [30, 45]. Отток лимфы из висцеральной плевры и прилегающих тканей осуществляется по поверхностной системе лимфатических сосудов в область корня легкого, где соединяется с глубоким лимфатическим сплетением. В момент трансплантации бронхи, бронхиальные артерии, легочные артерия и вены пересекаются на уровне корня, однако сшиваются только легочные вены и артерия. Недавнее клиническое исследование выявило, что

в отличие от трансплантации почки у пациентов с хронической дисфункцией легочного аллогraftа лимфангиогенез не нарушен [48]. В модели ауто-трансплантации легких на собаке было показано восстановление лимфатической сети на 7-е сутки после операции [30]. В случае аллогенной трансплантации с иммуносупрессией лимфатическая сеть восстанавливается между 2-й и 4-й неделями после операции. Для изучения динамики лимфатического дренажа после трансплантации также подходит модель аллогенной ортотопической трансплантации легких на мышах, которая показала значительное уменьшение лимфатической сети после трансплантации, что сопровождалось накоплением низкомолекулярного гиалурона в аллогraftе [34]. Предполагается, что стимулирование лимфангиогенеза способствует защите аллогraftа в посттрансплантационном периоде. В целом роль лимфатической системы в развитии острого и хронического отторжения плохо изучена и требует серьезных исследований.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕГОЧНОГО АЛЛОГРАФТА

Высокая частота хронической дисфункции аллогraftа продолжает оставаться значительным препятствием в улучшении отдаленных результатов трансплантации легких. В 1980-е годы облитерирующий бронхиолит являлся частой причиной дисфункции легочного трансплантата [30, 48]. В последующем облитерирующий бронхиолит часто диагностировался у пациентов после трансплантации костного мозга. Гистологическая картина облитерирующего бронхиолита после трансплантации легких включает анатомические нарушения мембранных и респираторных бронхиол, васкулопатию с утолщением интимы и медики легочных артерий и вен [48]. Клинически обструктивный бронхиолит проявляется прогрессирующим снижением функции легких по обструктивному типу и обозначается в литературе как синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) [45, 48]. Через 5 лет после трансплантации легких СОБ встречается в 50% случаев [21, 30]. Клинические исследования показывают связь между острым отторжением, специфическим лимфоцитарным бронхитом и СОБ [13, 30]. Остальные осложнения после трансплантации легких, такие как ПДГ, также связаны с СОБ. СОБ является преобладающей причиной хронической дисфункции легочного аллогraftа, однако недавно был описан синдром рестрикции аллогraftа, проявляющийся плевральным и субплевральным фиброзом, формированием интраальвеолярного фибринозного экссудата и острой пневмонией с фиброзом [30, 48]. В разработанных в последнее время моделях облитерирующего бронхиолита на мышах применяется полностью МНС-не-

совместимая ортотопическая трансплантация легких с хронической иммуносупрессией и оценкой структуры и функции легких через 10 недель. На такой модели удалось добиться проявления синдрома рестрикции аллогraftа [30].

Моделирование облитерирующего бронхиолита *in vitro* подразумевает использование определенных популяций клеток, например бронхиального эпителия, мезенхимных стромальных клеток, гладких миоцитов бронхиол [30]. Модели на животных предполагают трансплантацию аллогенной ткани с целью воспроизведения фиброзного ремоделирования дыхательных путей путем гетеротопической или ортотопической трансплантации трахеи, а также ортотопической трансплантации одного легкого [30, 40].

Трансплантация трахеи в модели хронического отторжения. Изначально облитерирующий бронхиолит изучали в модели гетеротопической трансплантации, при которой донорская трахея пересаживалась под кожу животным на дорсальной стороне шеи или в сальник [30, 46]. Вследствие ишемически-реперфузионного повреждения, а также острого отторжения трансплантат к 21-му дню подвергался фибропролиферации, а частичное слущивание эпителия происходило на 14-й день [30, 46]. И наоборот, изографты к 7-му дню имели гиперплазированный эпителий, а к 14-му и 21-му дням представляли собой почти интактную трахею [30]. Модель хорошо воспроизводится как на мышах, так и на крысах, однако на крысах фиброз более выражен и подходит для изучения аллоантиген-опосредованного фиброза дыхательных путей. Степень облитерации просвета дыхательных путей может быть оценена количественно в разные сроки после трансплантации. В частности, выраженность фиброза может быть количественно оценена с помощью гистологической окраски пикросирусом или трихромом. Кроме того, трахея может быть обработана ферментами с последующей проточной цитометрией клеточной суспензии для оценки клеточного состава. Также данная модель удобна для наблюдения микроциркуляторного русла и лимфатических сосудов, что важно при изучении облитерирующего бронхиолита.

Главный недостаток данной модели заключается в том, что фиброз происходит в большой хрящевой дыхательной трубке, которая гистологически отличается от мелких дыхательных путей, в которых развивается облитерирующий бронхиолит в случае пересадки легких человека [30, 49]. Также релевантность данной модели ограничена отсутствием контакта дыхательных путей с воздухом и отсутствием лимфатического оттока. Следует подчеркнуть, что у человека облитерирующий бронхиолит развивается в сложном микроокружении *in vivo* с участием различ-

ных клеточных ниш, что невозможно воспроизвести при внелегочной трансплантации трахеи [30, 42]. Таким образом, гетеротопическая трансплантация трахеи подходит только для предварительной высокопроизводительной оценки склонности к аллоиммунному фиброзу, а полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью [30, 49].

При ортотопической трансплантации трахеи регенерация эпителия вследствие миграции эпителиальных клеток реципиента препятствует развитию облитерирующего бронхиолита и фиброзной окклюзии. Несмотря на то что при ортотопической трансплантации трахеи не развивается облитерирующее поражение дыхательных путей, наблюдается лимфоцитарный бронхит (предшествующий облитерирующему бронхиолиту), а также субэпителиальный фиброз [11, 30].

С целью попытки вызвать фиброз дыхательных путей также используется внутрилегочная трансплантация трахеи через торакотомию. Еще одна хорошая модель предполагает трансплантацию человеческой трахеи совместно с мононуклеарами периферической крови иммунодефицитным мышам [30].

Ортотопическая трансплантация легких с целью изучения хронического отторжения. Ортотопическая трансплантация одного легкого на крысах успешно используется для изучения острого отторжения, однако значительно ограничивает возможности моделирования хронического отторжения, так как не позволяет вызвать облитерирующий бронхиолит. Трансплантация легких от МНС-несовместимого донора или не совместимого по минорному комплексу гистосовместимости вызывает изменения аллогraftа, аналогичные облитерирующему бронхиолиту. Однако в научном сообществе в настоящий момент нет единого мнения о релевантности данной модели для изучения облитерирующего бронхиолита и возможности экстраполяции полученных результатов на человека [30, 42]. В модели ортотопической аллогенной трансплантации одного легкого на крысах через 2–3 мес. развивались бронхиолит-подобные изменения, однако, по данным литературы, результаты и их воспроизводимость значительно различаются в зависимости от поставщиков животных и исследовательских центров [30, 49]. Поэтому в настоящий момент в научном сообществе нет консенсуса о том, что какая-либо модель трансплантации легких на крысах полностью релевантна для изучения хронического отторжения [30, 42]. Сообщается о попытках приблизить модель на крысах к клинической ситуации путем введения в трахею после аллогенной трансплантации легкого желудочного сока [31].

Использование МНС-несовместимых мышей позволяет получить тяжелое острое отторжение к 7-му дню после трансплантации легкого, однако

почти полное разрушение легочной ткани делает невозможным длительное наблюдение, вследствие чего животное погибает раньше, чем у него развивается облитерирующий бронхиолит [30, 49]. Такую особенность попытались обойти, используя не совместимых по минорному комплексу гистосовместимости мышей, благодаря чему развилось умеренное отторжение в течение 1 недели. Перибронхиальный и интрапросветный фиброз наблюдался к 21–28-му дню [30]. Однако подобные изменения наблюдались только у 50% мышей и только лишь в небольшом количестве дыхательных путей [31]. С целью продления жизни аллогraftа в модели на МНС-несовместимых мышах использовали иммуносупрессию (циклоsporин + стероиды), что позволило добиться бронхиолитоподобных изменений у 25–50% животных, однако через 12 недель после трансплантации у остальных животных не было признаков облитерирующего бронхиолита или наблюдалась гистологическая картина здорового легкого [30, 49]. Подобные различия связаны с разной степенью достигнутой иммуносупрессии. Суммируя данные литературы, можно заключить, что для изучения фиброза дыхательных путей, характерного для хронического отторжения, следует использовать умеренно МНС-несовместимых мышей, которые имеют не слишком большие различия в антигенном профиле. Подобный подход используется при изучении реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации костного мозга [30]. Пересадка легкого от трансгенных мышей B6D2F1/J реципиентам DBA/2J (H-2-d) позволила получить изменения в дыхательных путях, подобные тем, которые наблюдаются у человека при хроническом отторжении [30].

Фиброзное ремоделирование аллогraftа является главной причиной хронической дисфункции легочного аллогraftа, поэтому релевантная модель для доклинических исследований должна воспроизводить фиброз с целью поиска мишеней для терапевтического воздействия. В качестве первого звена развития фиброза выступают мезенхимные клетки [30, 32]. Предполагается, что мезенхимные клетки из донорских легких вносят преобладающий вклад в развитие облитерирующего бронхиолита [30, 32]. В модели гетеротопической трансплантации трахеи мезенхимные клетки, способствовавшие фиброзу, происходили из клеток реципиента [30, 49]. В модели аллогенной ортотопической пересадки легкого на мышах было показано, что клетки, экспрессировавшие коллаген I, были донорского происхождения [30]. Таким образом, при изучении роли мезенхимных клеток в развитии хронического отторжения модель с пересадкой целого легкого является более предпочтительной, чем с пересадкой трахеи, так как

в большей степени отражает клиническую ситуацию [30, 32]. Выбор моделей для изучения механизмов отторжения после пересадки легких представлен в виде схемы на рис. 3.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Американское торакальное общество в 2022 г. выпустило официальный документ с рекомендациями по оценке острого повреждения легких в эксперименте на животных [29]. Документ составлен по результатам опроса 50 экспертов, работающих в области клинической (пульмонология, реаниматология, педиатрия, иммунология и др.) и фундаментальной медицины (клеточная биология, физиология), изучающих острое повреждение легких [29].

В клинической практике острое повреждение легких описывают, используя термин «острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)», однако в моделях на мелких животных отсутствует ряд проявлений ОРДС, поэтому они не могут полностью воспроизвести клиническую ситуацию [2, 29]. Крупные животные в большей степени воспроизводят клинические проявления ОРДС, поэтому результаты экспе-

риментов на крупных животных являются важными для клинического применения [29].

Американское торакальное общество рекомендует использование такой модели острого повреждения легких, которая демонстрирует четыре следующих критерия: гистологические изменения, повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, признаки воспалительного ответа, изменения показателей физиологического функционирования (табл.) [29].

Согласно рекомендациям Американского торакального общества, доклиническая модель острого повреждения легких должна демонстрировать не менее трех из четырех вышеприведенных критериев повреждения легких [29]. Для демонстрации острого повреждения легких достаточно представить результаты измерения как минимум одного параметра для каждого из четырех критериев. В случае доклинического исследования препаратов или трансляции в клиническую практику рекомендуется демонстрация всех четырех критериев повреждения с представлением как минимум одного показателя для каждого критерия [29].

Термин «острое повреждение» предполагает установление некоторых временных рамок от момента воздействия повреждающего фактора до проявления



Рис. 3. Моделирование патологических процессов после трансплантации легких. ТКМ – трансплантация костного мозга; EVLP – перфузия легких *ex vivo*

Fig. 3. Modeling of pathological processes after lung transplantation. ТКМ – bone marrow transplantation; EVLP – *ex vivo* lung perfusion

вышеописанных признаков повреждения, однако в настоящий момент точный временной интервал не определен [29, 45]. Некоторые авторы указывают, что повреждение следует считать острым, если признаки повреждения произошли в течение 24 часов после

воздействия неблагоприятного фактора [29]. Другие называют 72 часа, до 7 дней и даже до 10 дней [29]. Таким образом, согласно рекомендациям Американского торакального общества, временной интервал может быть выбран в зависимости от целей иссле-

Таблица

Параметры, отражающие степень повреждения легких в экспериментах на животных
Parameters reflecting the degree of lung injury in animal experiments

Критерий	Параметры
Гистологические изменения	– наличие белковой жидкости в альвеолах – признаки повреждения альвеолярного эпителия (гибель клеток, слущивание эпителия, пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа) – инфильтрация нейтрофилами – утолщение альвеолярной стенки и/или интерстициальный отек – диффузное повреждение альвеол – гиалиновые мембраны / фибрин в дыхательных путях – эритроциты в дыхательных путях или их экстравазация – нейтрофильная инфильтрация альвеолярных стенок или интерстиция – периваскулярное воспаление, накопление нейтрофилов в сосудах – периваскулярный отек – опеченение – ослабление или потеря межклеточных контактов – микротромбы
Повреждение альвеолярно-капиллярного барьера	– повышение концентрации IgM или высокомолекулярных белков плазмы в БАЛ – увеличение соотношения сухой/влажной ткани – увеличение концентрации общего протеина в БАЛ – накопление голубого Эванса в легочном гомогенате – повышение проницаемости легочных сосудов и/или фильтрационного коэффициента – накопление метки в дыхательных путях (флюоресцентных меток, альбумин меченый I-131) – поступление через барьер высокомолекулярных соединений (≥ 70 kD, например Декстран) – накопление метки, введенной в дыхательные пути в кровотоке – наличие маркеров повреждения дыхательных путей (RAGE, SP-D, KL-6) – эритроциты/кровь в просвете дыхательных путей – повышение концентрации RAGE в БАЛ – проникновение высокомолекулярных меток (>300 kD) через барьер – снижение функции сурфактанта
Воспалительный ответ	– повышение концентрации хемокинов и цитокинов – увеличение количества нейтрофилов в БАЛ или легочной ткани (абсолютное количество или концентрации/активности нейтрофильной эластазы или миелопероксидазы) – увеличение провоспалительной субпопуляции моноцитов и макрофагов (и/или лимфоциты) в БАЛ или легочной ткани – экспрессия молекул адгезии эндотелиальных клеток – изменения активности провоспалительных генов – активация инфламмасом – митохондриальная дисфункция – нейтрофильные внеклеточные ловушки
Изменения физиологических показателей функционирования	– насыщение артериальной крови кислородом – снижение комплаенса (растяжимости) – изменение клиренса альвеолярной жидкости – снижение оксигенации, определенной неинвазивными методами – ухудшение показателей дыхания – изменения легких на рентгене – увеличение насыщения углекислотой крови / нарастание мертвого пространства легких – потеря массы тела – нарушение функции различных органов – нарушение системной гемодинамики

Примечание. KL-6 – сialiрированный углеводный антиген; RAGE – рецепторы конечных продуктов гликирования; SP-D – сурфактантный белок D; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; MCP – моноцитарный хемотаксический белок.

Note. KL-6 – Krebs von den Lungen-6; RAGE – receptors for advanced glycation end products; SP-D – surfactant protein D; БАЛ – bronchoalveolar lavage; MCP – monocyte chemotactic protein.

дования, полагая, что интервал в 24 часа слишком строгий [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для изучения ПДГ могут быть рекомендованы модели *in vitro* и *in vivo*, а именно операции с пересадкой корня легкого без трансплантации легкого либо ортотопическая трансплантация легкого. Возможно также использование *ex vivo* перфузии легкого (EVLPR).

Для изучения острого отторжения рекомендуются модель гетеротопической трансплантации трахеи, а также более технически сложная ортотопическая трансплантация трахеи. Для изучения иммунологической толерантности также подходит ортотопическая трансплантация легкого.

Облитерирующий бронхиолит в терминальных бронхиолах может быть смоделирован в опытах с гетеротопической трансплантацией трахеи. Ортотопическая трансплантация трахеи позволяет изучать поражение крупных дыхательных путей при хроническом отторжении, однако окклюзивное поражение при этом не наблюдается. Ортотопическая аллогенная трансплантация легкого на мышах – чрезвычайно технически сложная модель для изучения хронического отторжения, при этом характеризуется нестабильностью и разнородностью получаемых результатов. Следует также отметить, что в настоящее время не удовлетворена потребность в модели, воспроизводящей синдром рестрикции аллогraftа.

Для определения тяжести повреждения трансплантата после пересадки легких в экспериментальных моделях используются не менее трех или четырех критериев, включая гистологические изменения, повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, признаки воспаления, изменения физиологических показателей. Требуется дальнейшая разработка моделей, воспроизводящих патологические процессы, развивающиеся у пациентов после трансплантации легких.

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания 720000Ф.99.1.БН62АБ22000 «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Акопов АЛ, Ильин АА, Сидельникова ЭВ. Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022; 21 (1): 87–94. Akopov AL, Ilin AA, Sidelnikova EV. Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022; 21 (1): 87–94. [In Russ, English abstract]. doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94.
2. Bilodeaux J, Farooqi H, Osovskaya M, Sosa A, Wallbank A, Knudsen L et al. Differential effects of two-hit models of acute and ventilator-induced lung injury on lung structure, function, and inflammation. *Front Physiol*. 2023; 14: 1217183.
3. Boehler A, Chamberlain D, Kesten S, Slutsky AS, Liu M, Keshavjee S. Lymphocytic airway infiltration as a precursor to fibrous obliteration in a rat model of bronchiolitis obliterans. *Transplantation*. 1997; 64 (2): 311–317.
4. Bribriescio AC, Li W, Nava RG, Spahn JH, Kreisel D. Experimental models of lung transplantation. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013; 5 (1): 266–272.
5. Burkhanova U, Harris A, Leir SH. Enhancement of airway epithelial cell differentiation by pulmonary endothelial cell co-culture. *Stem Cell Res*. 2022; 65: 102967.
6. Calabrese DR, Tsao T, Magnen M, Valet C, Gao Y, Malavia B et al. NKG2D receptor activation drives primary graft dysfunction severity and poor lung transplantation outcomes. *JCI Insight*. 2022; 7 (24): e164603. doi: 10.1172/jci.insight.164603. PMID: 36346670; PMCID: PMC9869973.
7. Chang SH, Chan J, Patterson GA. History of Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2023; 44 (1): 1–13.
8. Cheon IS, Son YM, Sun J. Tissue-resident memory T cells and lung immunopathology. *Immunol Rev*. 2023; 316 (1): 63–83.
9. Danielson A, Liu L, Shontz KM, Syed H, Dharmadhikari S, Reynolds SD et al. Spatial and Temporal Analysis of Host Cells in Tracheal Graft Implantation. *Laryngoscope*. 2021; 131 (2): E340–E345.
10. Dasgupta S, Dayagi DY, Haimovich G, Wyler E, Olander T, Singer RH et al. Global analysis of contact-dependent human-to-mouse intercellular mRNA and lncRNA transfer in cell culture. *Elife*. 2023; 12: e83584.
11. Den Hondt M, Vanaudenaerde B, Verbeken E, Vranckx JJ. Requirements for Successful Trachea Transplantation: A Study in the Rabbit Model. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 141 (6): 845e–856e.
12. Diamond JM, Cantu E, Porteous MK, Suzuki Y, Meyer KC, Lederer DJ et al. Clinical Trials in Organ Transplantation I. Peripheral Blood Gene Expression Changes Associated With Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17 (7): 1770–1777.
13. Diel R, Simon S, Gottlieb J. Chronic Lung Allograft Dysfunction Is Associated with Significant Disability after Lung Transplantation – A Burden of Disease Analysis in 1025 Cases. *Adv Respir Med*. 2023; 91 (5): 432–444.
14. Есипова ОЮ, Богданов ВК, Есипов АС, Кулешов АП, Бучнев АС, Волкова ЕА и др. Разработка нового малообъемного оксигенатора и создание гидродинамического стенда для *ex vivo* перфузии легких на мелких животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 106–112. Esipova OYu, Bogdanov VK, Esipov AS, Kuleshov AP, Buchnev AS, Volkova EA et al. Development of a new low-

- volume oxygenator and creation of a hydrodynamic test bench for *ex vivo* lung perfusion in small animals. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 106–112. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-106-112.
15. Fan K, Qiao XW, Nie J, Yuan L, Guo HZ, Zheng ZK et al. Orthotopic and heterotopic tracheal transplantation model in studying obliterative bronchiolitis. *Transpl Immunol*. 2013; 28 (4): 170–175.
 16. Galagudza MM, Blokhin IO, Shmonin AA, Mischenko KA. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008; 8 (1): 47–65. doi: 10.2174/187152908783884966. PMID: 18336253.
 17. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
 18. Готье СВ, Цирульников 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, Tsurulnikova OM, Pashkov IV, Grudin 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 Transplantology and Artificial Organs*. 2021; 23 (3): 82–89. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-82-89.
 19. Готье СВ, Цирульников ОМ, Пашков 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, Tsurulnikova 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. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101.
 20. Giannou AD, Ohm B, Zazara DE, Lucke J, Zhang T, Sabihi M et al. Protocol for orthotopic single-lung transplantation in mice as a tool for lung metastasis studies. *STAR Protoc*. 2023; 4 (4): 102701.
 21. Habert P, Chetrit E, Coiffard B, Bregeon F, Thomas P, Loundou A et al. Early chest CT abnormalities to predict the subsequent occurrence of chronic lung allograft dysfunction. *Insights Imaging*. 2023; 14 (1): 154. doi: 10.1186/s13244-023-01509-3. PMID: 37741923; PMCID: PMC10517910.
 22. Halverson LP, Hachem RR. Antibody-Mediated Rejection: Diagnosis and Treatment. *Clin Chest Med*. 2023; 44 (1): 95–103.
 23. Jin X, Kaes J, Van Slambrouck J, Inci I, Arni S, Geudens V et al. Comprehensive Review on the Surgical Aspect of Lung Transplant Models in Mice and Rats. *Cells*. 2022; 11 (3): 480. doi: 10.3390/cells11030480. PMID: 35159289; PMCID: PMC8833959.
 24. Jungraithmayr WM, Korom S, Hillinger S, Weder W. A mouse model of orthotopic, single-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 137 (2): 486–491.
 25. Kanou T, Ohsumi A, Kim H, Chen M, Bai X, Guan Z et al. Inhibition of regulated necrosis attenuates receptor-interacting protein kinase 1-mediated ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (10): 1261–1270.
 26. Karpov AA, Vachrushev NS, Shilenko LA, Smirnov SS, Bunenkov NS, Butskih MG et al. Sympathetic Denervation and Pharmacological Stimulation of Parasympathetic Nervous System Prevent Pulmonary Vascular Bed Remodeling in Rat Model of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10 (2): 40. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09014. PMID: 35295664; PMCID: PMC8919224.
 27. Karpov AA, Vaulina DD, Smirnov SS, Moiseeva OM, Galagudza MM. Rodent models of pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heliyon*. 2022; 8 (3): e09014. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09014. PMID: 35295664; PMCID: PMC8919224.
 28. Krupnick AS, Lin X, Li W, Okazaki M, Lai J, Sugimoto S et al. Orthotopic mouse lung transplantation as experimental methodology to study transplant and tumor biology. *Nat Protoc*. 2009; 4 (1): 86–93. doi: 10.1038/nprot.2008.218. PMID: 19131960; PMCID: PMC3848695.
 29. Kulkarni HS, Lee JS, Bastarache JA, Kuebler WM, Downey GP, Albaiceta G et al. Update on the Features and Measurements of Experimental Acute Lung Injury in Animals: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022; 66 (2): e1–e14. doi: 10.1165/rcmb.2021-0531ST. PMID: 35103557; PMCID: PMC8845128.
 30. Lama VN, Belperio JA, Christie JD, El-Chemaly S, Fishbein MC, Gelman AE et al. Models of Lung Transplant Research: a consensus statement from the National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *JCI Insight*. 2017; 2 (9): e93121. doi: 10.1172/jci.insight.93121. PMID: 28469087; PMCID: PMC5414568.
 31. Li B, Hartwig MG, Appel JZ, Bush EL, Balsara KR, Holzknecht ZE et al. Chronic aspiration of gastric fluid induces the development of obliterative bronchiolitis in rat lung transplants. *Am J Transplant*. 2008; 8 (8): 1614–1621.
 32. Li X, Wu J, Zhu S, Wei Q, Wang L, Chen J. Intra-graft immune cells: accomplices or antagonists of recipient-

- derived macrophages in allograft fibrosis? *Cell Mol Life Sci.* 2023; 80 (7): 195.
33. Li X, Zhao Y, Sun W, Zhang C, Yu Y, Du B et al. Neutrophil depletion attenuates antibody-mediated rejection in a renal transplantation mouse model. *Clin Exp Immunol.* 2024; 216 (2): 211–219. doi: 10.1093/cei/uxad128. Epub ahead of print. PMID: 38150328.
34. Liao M, Wang C, Zhang M, Qiao K. Insight on immune cells in rejection and infection postlung transplant. *Immun Inflamm Dis.* 2023; 11 (7): e868.
35. Looby N, Roszkowska A, Yu M, Rios-Gomez G, Pipkin M, Bojko B et al. In vivo solid phase microextraction for therapeutic monitoring and pharmacometabolomic fingerprinting of lung during in vivo lung perfusion of FOLFOX. *J Pharm Anal.* 2023; 13 (10): 1195–1204.
36. Lunardi F, Vedovelli L, Pezzuto F, Le Pavec J, Dorf-muller P, Ivanovic M et al. Assessing the Role of Phosphorylated S6 Ribosomal Protein in the Pathological Diagnosis of Pulmonary Antibody-Mediated Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2024; 43 (3): 403–413. doi: 10.1016/j.healun.2023.10.002. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37806601.
37. Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, Karpov AA, Vlasov TD. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20 (4): 510–519.
38. 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 SV, Pashkov IV, Bogdanov VK, Oleshkevich DO, Bondarenko DM, Mozheiko NP et al. Normothermic ex vivo lung perfusion using a developed solution followed by orthotopic left lung transplantation (experimental study). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2023; 25 (2): 158–166. doi: 10.15825/1995-1191-2023-2-158-166.
39. Rizo-Tellez SA, Sekheri M, Filep JG. Myeloperoxidase: Regulation of Neutrophil Function and Target for Therapy. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11 (11): 2302. doi: 10.3390/antiox11112302. PMID: 36421487; PMCID: PMC9687284.
40. Sato M, Keshavjee S, Liu M. Translational research: animal models of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9 (9): 1981–1987.
41. Shah DD, Raghani NR, Chorawala MR, Singh S, Prajapati BG. Harnessing three-dimensional (3D) cell culture models for pulmonary infections: State of the art and future directions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023; 396 (11): 2861–2880.
42. Shen Z, Xia T, Zhao J, Pan S. Current status and future trends of reconstructing a vascularized tissue-engineered trachea. *Connect Tissue Res.* 2023; 64 (5): 428–444.
43. Smith P, Jeffers LA, Koval M. Measurement of Lung Vessel and Epithelial Permeability in vivo with Evans Blue. *Methods Mol Biol.* 2021; 2367: 137–148.
44. Stocco E, Barbon S, Mammanna M, Zambello G, Contran M, Parnigotto PP et al. Preclinical and clinical orthotopic transplantation of decellularized/engineered tracheal scaffolds: A systematic literature review. *J Tissue Eng.* 2023; 14: 20417314231151826.
45. Sun B, Lei M, Zhang J, Kang H, Liu H, Zhou F. Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1289194.
46. Sun F, Shen Z, Zhang B, Lu Y, Shan Y, Wu Q et al. Biomimetic in situ tracheal microvascularization for segmental tracheal reconstruction in one-step. *Bioeng Transl Med.* 2023; 8 (4): e10534.
47. Tian D, Shiiya H, Sato M, Nakajima J. Rat lung transplantation model: modifications of the cuff technique. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (6): 407.
48. Traxler D, Schweiger T, Schwarz S, Schuster MM, Jaksch P, Lang G et al. The Lymphatic Phenotype of Lung Allografts in Patients With Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome. *Transplantation.* 2017; 101 (2): 310–315.
49. Tseng HT, Lin YW, Huang CY, Shih CM, Tsai YT, Liu CW et al. Animal Models for Heart Transplantation Focusing on the Pathological Conditions. *Biomedicines.* 2023; 11 (5): 1414. doi: 10.3390/biomedicines11051414. PMID: 37239085; PMCID: PMC10216327.
50. Wong A, Liu M. Inflammatory responses in lungs from donation after brain death: Mechanisms and potential therapeutic targets. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40 (9): 890–896.
51. Zhao Y, Main K, Aujla T, Keshavjee S, Liu M. Necrosis in Organ Transplantation: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Cells.* 2023; 12 (18): 2296. doi: 10.3390/cells12182296.

Статья поступила в редакцию 28.05.2024 г.
The article was submitted to the journal on 28.05.2024