

DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54

Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития**В.А. Гуляев, М.Ш. Хубутия, М.С. Новрузбеков, А.С. Миронов, О.Д. Олисов, К.Н. Луцык, С.В. Журавель, К.М. Магомедов, Р.Б. Ахметшин, Б.И. Яремин***ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3*Контактная информация: Мурад Сафтарович Новрузбеков, д-р мед. наук, заведующий
научным отделением трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
e-mail: n.m.s@bk.ru

Дата поступления статьи: 19.12.2018

Принята в печать: 14.01.2019

В работе анализируются вехи истории и предпосылки появления и развития ксенотрансплантации. Дан анализ современных барьеров для развития этого вида трансплантации органов и тканей – иммунологических, инфекционных, генетических, этических и регуляторных. Приведен обзор существующих теоретических и экспериментальных исследований. Оцениваются перспективы выполнения ксенотрансплантации в различных сочетаниях видов. Приведен обзор форм и вариантов реакции отторжения ксенотрансплантатов. Описаны генноинженерные подходы к преодолению ксеноиммунологической несовместимости. Дана оценка путей преодоления существующих барьеров и перспективы дальнейшего развития ксенотрансплантации как научного раздела трансплантологии.

Ключевые слова: ксенотрансплантация, история медицины, генная инженерия

Гуляев В.А., Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С. и др. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. 2019;11(1):37–54. DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54

Xenotransplantation: history, problems and development prospects**V.A. Gulyaev, M.Sh. Khubutiya, M.S. Novruzbekov, A.S. Mironov, O.D. Olisov, S.V. Zhuravel',
K.M. Magomedov, R.B. Akhmetshin, B.I. Yaremin***N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia*Correspondence to: Murad S. Novruzbekov, Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Liver Transplantation Department,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: nms@bk.ru

Received: December 19, 2018

Accepted for publication: January 14, 2019

The paper reviews the milestones and prerequisites in the history of the emergence and development of xenotransplantation. The currently existing barriers (immunological, infectious, genetic, ethical, and regulatory) to the development of this organ and tissue transplantation type have been studied. Available data on theoretical research and experimental studies have been reviewed. The prospects for performing xenotransplantation in various combination of species have been assessed. The forms and variants of the xenograft rejection reaction have been described. Genetic engineering approaches to overcoming xenoimmunological incompatibility are described. An assessment is made of ways to overcome existing barriers and prospects for the further development of xenotransplantation as a scientific section of transplantology.

Keywords: xenotransplantation, history of medicine, genetic engineeringGulyaev V.A., Khubutiya M.Sh., Novruzbekov M.S., et al. Xenotransplantation: history, problems and development prospects. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(1):37–54. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54

C1-INH – С1-ингибитор
 CRP – С-реактивный белок
 EMCV – энцефаломиокардит
 GTKO – галактоза-а-1,3-галактозилтрансфераза
 IL-2 – интерлейкин-2
 NK – натуральные киллеры

PCMV – свиной цитомегаловирус
 PCV – свиной цирковирус типа 2
 PERV – свиной эндогенный ретровирус
 PLHV – свиной лимфотропный вирус герпеса
 vWF – фактор Виллебранда свиньи
 XNA – ксенореактивные натуральные антитела

Введение

Трансплантация органов позволила добиться значительных успехов в лечении различных заболеваний в стадии декомпенсации с высоким процентом выживаемости. В США с 1988 по 2014 г. выполнены более 617 000 пересадок солидных органов и еще приблизительно столько же во всем остальном мире [1]. Актуальной проблемой остается постоянно растущий дефицит между количеством доступных для пересадки органов и числом пациентов, ожидающих их [1]. Так, в США каждый день регистрируют 30 смертей пациентов в листе ожидания, которые так и не дождались спасительной операции [2]. Изменения в законодательстве лишь частично позволили решить эту проблему. Национальный закон США о трансплантации органов был подписан в октябре 1984 г., что привело к увеличению пула донорских органов на 85%, при этом на 243% увеличилось число реципиентов в листе ожидания [3].

В 10-х гг. XXI века увеличение количества трансплантаций связано с расширением критериев использования доноров «высокого риска», но число пациентов в листе ожидания увеличилось еще больше [2–4]. Стоит подчеркнуть, что существующая система органного донорства, в том числе и использование доноров с расширенными критериями, не обеспечивает достаточного количества солидных органов. В этой связи, одним из решений проблемы нехватки органов уже многие годы считается развитие ксенотрансплантации – трансплантации от одного биологического вида другому биологическому виду. Например, использование органов свиней могло бы обеспечить человечество донорскими органами в полном объеме. Свиньи многим авторам представляются приемлемым выбором в качестве альтернативного источника органов для человека [5]. В последние 25 лет достигнут значительный прогресс в понимании иммунологии ксенотрансплантации органов, позволяющий лучше понять другие барьеры, препятствующие ее успешным результатам – такие как молекулярная несовместимость и коагулопатия [6]. Эти достижения вернули надежду на то, что проблемы ксенотрансплантации могут быть клинически решены. В то

же время сохраняются значительные сомнения в том, что даже после преодоления иммунологических и биологических барьеров органы животных после пересадки человеку будут функционировать должным образом, и риск данной трансплантации будет приемлемым.

Целью настоящего обзора является освещение вопросов истории развития ксенотрансплантации, прогресса в использовании органов модифицированных животных в качестве источника для пересадки приматам и человеку, перспективы клинического применения как органов, так и клеток, генерирующих утраченные функции, а также существующие проблемы в данном разделе науки.

Определение

Согласно определению US Food and Drug Administration, к ксенотрансплантации относится любая процедура, которая включает в себя трансплантацию, имплантацию или инфузию в организм реципиента либо (1) живых клеток, тканей или органов, имеющих происхождение от иного вида, либо (2) жидкостей, клеток, тканей или органов организма того же вида, что и у реципиента, но имевших *ex vivo* контакт с живыми клетками животных, тканями или органами другого вида [7]. К этой категории относятся также фетальные нейроны (стволовые клетки), клетки поджелудочной железы свиньи, инкапсулированные хромаффинные клетки надпочечников быка, костный мозг приматов, экстракорпоральные устройства с использованием целого органа или его клеток. Биологические препараты или материалы, полученные от животных, но не содержащие живых клеток, такие как свиные сердечные клапаны или свиной инсулин, не рассматриваются в качестве продуктов ксенотрансплантации и не подходят под данное определение.

Классификация

В соответствии с классификацией, предложенной R. Calne, по степени филогенетического родства и выраженности реакции отторжения выделяется два вида ксенотрансплантации [4].

· **Конкордантная** ксенотрансплантация органов – пересадка, которая выполняется между филогенетически близкими или родственными видами, например, такими как мышь и крыса, обезьяна и яванская макака; или, предположительно, приматы и человек. Реакция отторжения органа в этих случаях занимает несколько дней.

· **Дискордантная** ксенотрансплантация – выполнение пересадки между разными видами (например, свинья и обезьяна, или свинья и человек). При дискордантной ксенотрансплантации развивается сверхострое отторжение продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов. Клинический опыт на людях при дискордантной ксенотрансплантации очень ограничен. В состоявшихся дискордантных ксенотрансплантациях человеку, несмотря на любое лечение, у реципиентов развивалось гуморальное отторжение, и функция органа сохранялась не более 34 ч [8, 9].

Иммунологический барьер при конкордантной пересадке органов легче преодолеть и получить относительную толерантность, чем при дискордантной. Невысокий титр циркулирующих антител при конкордантной комбинации позволяет почти избежать немедленного отторжения органа при сверхостром отторжении, по сравнению с дискордантной. Основным препятствием для успеха конкордантной ксенотрансплантации является клеточный иммунитет [10, 11].

История развития

В 1960-х гг. Кит Реемтсма в Тулейнском университете в Луизиане (рис. 1) предположил, что почки приматов могут быть использованы в лечении почечной недостаточности у людей. В то время хронический гемодиализ еще не проводили, а трансплантацию почек людей не выполняли. Ксенотрансплантация почек являлась реальной альтернативой смерти. К. Реемтсма выбрал шимпанзе в качестве источника органов из-за его тесной эволюционной связи с людьми. Он осуществил 13 двойных пересадок почки шимпанзе человеку [12].

Большинство выполненных им трансплантаций закончилось неудачно в сроки от 4 до 8 нед в результате либо острого отторжения, либо инфекционных осложнений. Тем не менее, один из пациентов Реемтсма жил в течение 9 мес, вернулся к работе школьным учителем. Концепция использования приматов в качестве доноров почки была поддержана несколькими хирургами, в частно-

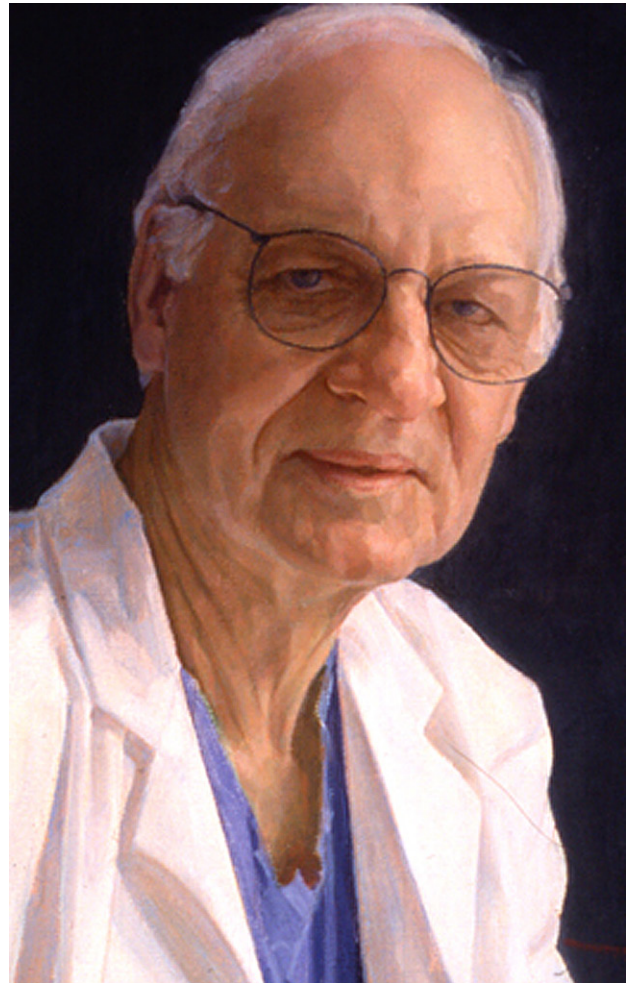


Рис. 1. Кит Реемтсма (1925–2000). Фрагмент портрета, 1996 г., Колледж врачей и хирургов Колумбийского университета, художник Сара Бельчеч-Свенсон [<http://belchetz-swenson.com/work>]

Fig. 1. Keith Reemtsma (1925–2000). Fragment of the portrait, 1996, College of Physicians & Surgeons of Columbia University, painted by Sarah Belchetz-Swenson [<http://belchetz-swenson.com/work>]

сти, отцом современной трансплантации Томасом Старзлом (рис. 2) в Колорадо, который использовал обезьян в качестве доноров [13]. Его результаты были похожи на таковые у Реемтсма, за исключением того, что Старзл не достиг сколько-нибудь долгосрочного выживания. Джеймс Харди (рис. 3), пионер трансплантации легких, посетил Реемтсма и был впечатлен состоянием некоторых пациентов с пересадками почки от шимпанзе. В 1964 г. Харди планировал выполнить первую трансплантацию сердца и предполагал использовать шимпанзе в качестве потенциальных доноров на случай, если посмертный донор окажется непригодным. В качестве реципиента расценивался крайне тяжелый

пациент с распространенным атеросклерозом после ампутации конечностей. В связи с внезапной смертью донора Харди был вынужден выполнить пересадку сердца от шимпанзе [14]. Сердце оказалось недостаточного размера для поддержания адекватной гемодинамики даже в течение нескольких часов.

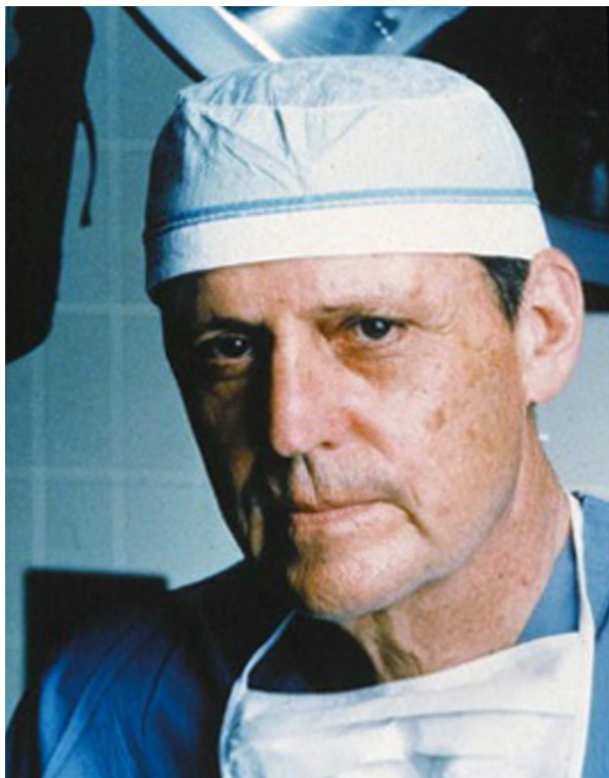


Рис. 2. Томас Старзл (1926–2017) [<https://www.gettyimages.com/photos/thomas-starzl>]

Fig. 2. Thomas Starzl (1926–2017) [<https://www.gettyimages.com/photos/thomas-starzl>]

Вдохновившись попыткой Харди, Леонард Бейли (рис. 4) выполнил ксенотрансплантацию маленькой девочке в 1983 г. Этот случай известен как «случай Baby Fay». В то время было практически невозможно получить человеческие органы у младенцев. Технически операция была выполнена успешно, но девочка погибла на 20-е сут от отторжения. Возможной причиной в данном случае была АВ0-несовместимость, так как у обезьян группа крови 0(I) практически не встречается [15].

Томас Старзл, один из пионеров в области трансплантации почек и печени, выполнил несколько пересадок печени между приматами и детьми в 1960-х гг. в Колорадо без значимо-

го успеха [15, 16]. Когда внедрение такролимуса ключевым образом изменило результаты иммуносупрессивной терапии, он и его команда в Питтсбурге выполнили две пересадки печени от обезьян взрослым пациентам в 1990-х гг., причем один пациент выжил и жил в течение 70 сут [17]. Результаты, однако, не были достаточно успешными, чтобы оправдать продолжение этого исследования.

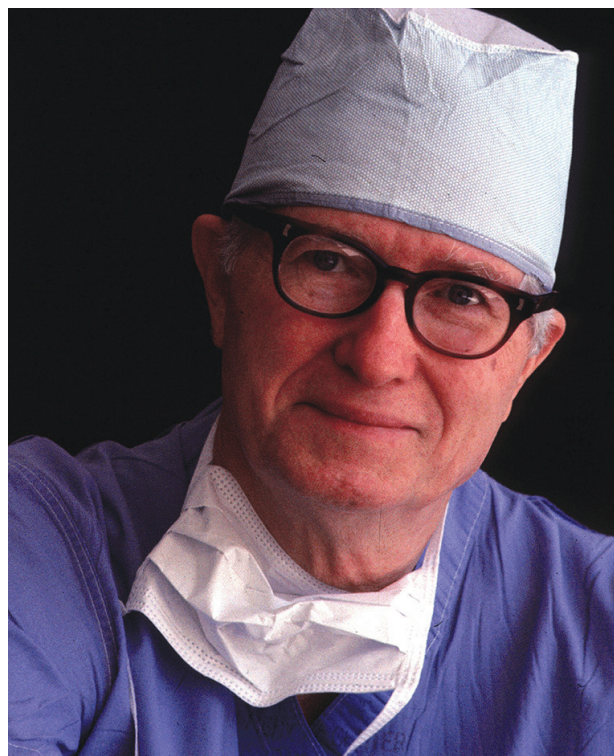


Рис. 3. Джеймс Харди (1918–2003) [<https://www.findagrave.com/memorial/7364547/james-d-hardy>]

Fig. 3. James Hardy (1918–2003) [<https://www.findagrave.com/memorial/7364547/james-d-hardy>]

Шведская группа во главе с Карлом Гротом предприняла первую попытку трансплантации свиных островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом в 1993 г. [18]. Хотя свиной С-пептид был обнаружен в крови некоторых пациентов, указывая, что некоторые островки выжили, клинический результат оставался неудовлетворительным.

Выбор животного – потенциального донора для ксенотрансплантации человеку

Доступность приматов для медицинских целей в 1960-х гг. быстро сократилась, когда они были занесены в список исчезающих видов. Кроме

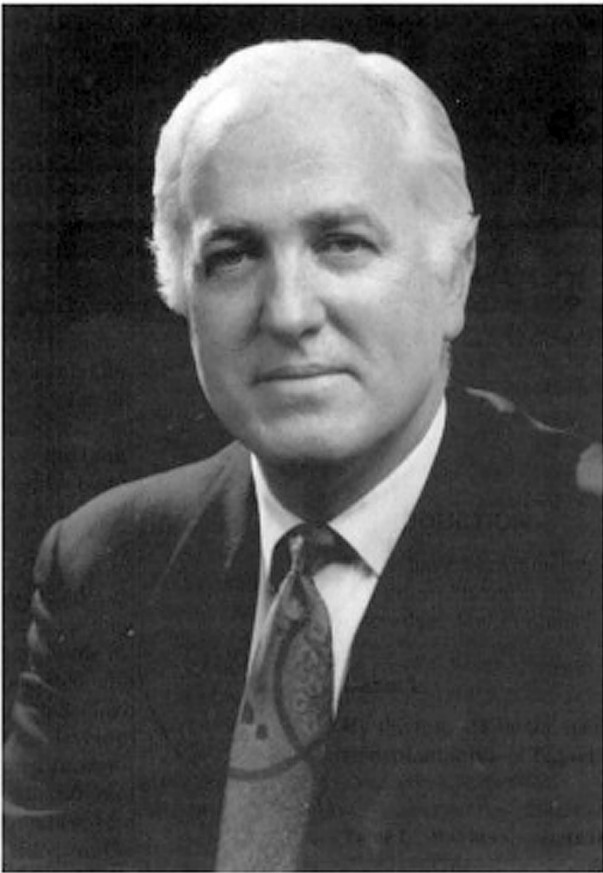


Рис. 4. Леонард Бейли (родился в 1942 г.) [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174391>]

Fig. 4. Leonard Bailey (born in 1942) [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919115003337?via%3Dihub#fig4>]

того, например, бабуины плохо размножаются в неволе, имеют длительный срок беременности и дают мало потомства. Негативное отношение к ксенотрансплантации возросло в 1990-е гг. после выявления ретровирусов и возможной передачи ксеногенной инфекции реципиенту. Из-за этических проблем и, особенно, в связи с риском передачи опасных вирусов, ксенотрансплантация органов от шимпанзе и других обезьян человеку была запрещена [19]. Теоретически ксеногенные вирусы могут представлять опасность геному человека из-за риска интеграции генома животного человека при переносе их ретровирусами. Опасения трансмиссии перекрестных инфекций привели к введению моратория на клинические испытания в сфере ксенотрансплантации человеку от обезьян [20].

Другим вероятным объектом донорства органов для ксенотрансплантации человеку являет-

ся свинья. По иммунологическим показателям в качестве источника органов свинья менее пригодна, чем примат. В то же время, выведение трансгенных свиней с локусом гена галактозы- α -1,3-галактозилтрансферазы (ГТКО), сопоставимые размеры органов человека и свиньи, простота разведения означают, что свинья является вероятным потенциальным донором органов, тканей и клеток для ксенотрансплантации [21]. Значительное филогенетическое расстояние между свиньями и людьми снижает риск передачи вирусных инфекций, а тщательное обследование и квалифицированное выращивание животных способствуют минимизации риска передачи зоонозных инфекций. Прогресс в понимании барьеров ксеноиммунобиологии свиней и приматов и разрешение его с помощью генной инженерии дают надежду на получение неограниченного количества органов и клеток, необходимых для нужд трансплантации.

Физиологические барьеры ксенотрансплантации

При использовании органов свиньи для ксенотрансплантации человеку возникают два принципиальных вопроса – размер органа и срок его жизни. Сердце или почки молодой свиньи могут расти, но насколько долго это будет происходить и до каких размеров, неизвестно. Кроме того, естественная продолжительность жизни свиньи составляет около 15 лет, и данных о старении в органах, подвергшихся ксенотрансплантации, нет. Есть сомнения и в эффективности гормональных факторов. Известно, что свиной инсулин может оказывать влияние на гликемию у человека, но далеко не все свиные гормоны эффективно преодолевают видовой барьер. Так, у человека неэффективны свиной ренин и свиной эритропоэтин [22]. Печень производит более 2000 белков, и ясно, что многие из них окажутся несовместимыми или не будут реализовывать необходимые функции через видовой барьер. Это делает ксенотрансплантацию печени менее многообещающей, чем других органов. Ксенотрансплантация свинных почек приматам сопровождалась влиянием на плазменно-электролитный обмен, хотя не все функции человеческой почки были воспроизведены. Другой проблемой является температура тела. Температура тела свиней составляет примерно 39 °С, тогда как температура человеческого тела – около 37 °С. Функциональные последствия этого факта для активности свиных ферментов

при более низкой температуре остаются неясными [23].

Сверхострое отторжение ксенотрансплантата и пути его преодоления

Основной проблемой дискордантной ксенотрансплантации является феномен сверхострого отторжения. Он характеризуется быстрым наступлением отеков, кровотечений и сосудистых тромбозов, обусловлен наличием предрасполагающих антител и происходит в течение нескольких минут после реперфузии ксенотрансплантата [24, 25].

Реакция сверхострого отторжения в основном опосредована за счет действия ксенореактивных натуральных антител. Ксенореактивные натуральные антитела (XNA) похожи на те, которые вырабатываются естественным образом против антигенов группы крови. Эпитоп, который является основной мишенью этих антител, — трисахаридная группа галактозил α -(1,3)-галактозил- β -(1,4)-N-ацетил-глюкозаминил, также называемая gal. Человек не обладает этим эпитопом из-за отсутствия фермента, который его синтезирует. Поэтому организм приматов распознает этот эпитоп как чужеродный и дает к нему иммунный ответ. В связи с экспрессией эпитопа gal микробами в кишечнике люди иммунизированы к нему и имеют предрасполагающие антитела. XNA производит эффект сверхострого отторжения в основном посредством активации системы комплемента с вовлечением NK-клеток и повреждения эндотелия. Ряд лечебных стратегий сосредоточен на борьбе с синтезом XNA — за счет плазмасорбции, плазмафереза. К сожалению, anti-gal возвращались к нормальному уровню в течение нескольких дней. Были предприняты попытки предотвратить синтез anti-gal посредством использования цитотоксинов против плазмоцитов, способных производить эти антитела [26].

Основной путь реализации повреждения ксенотрансплантата — это активация системы комплемента с выделением различных цитокинов и фактора активации тромбоцитов. Один из подходов, предложенных для обхода этого механизма, предлагает истощение системы комплемента с использованием яда кобры. Альтернативная стратегия включает в себя применение C1-ингибитора (C1-INH), единственного физиологического ингибитора первого этапа активации комплемента. К сожалению, оба этих метода нарушают физиологическое функционирование системы компле-

мента. Созданы генноинженерные клоны свиней, которые экспрессируют человеческие регуляторы комплемента CD55 (коэффициент ускорения распада), CD46 (моноцитарный хемотаксический белок) и CD49. Эксперимент *in vitro* показал, что такая экспрессия защищает клетки от комплемент-индуцированного лизиса [27].

Конечной причиной потери ксенотрансплантата при сверхостром отторжении является сосудистый тромбоз. Было применено ингибирование тромбина, чтобы продлить выживание трансплантата. В настоящее время представляются перспективными исследования, направленные на экспрессию молекул антикоагулянтов клетками ксенотрансплантата [28].

Еще одной концепцией является разведение генноинженерных свиней с полным блокированием экспрессии эпитопа gal. Такие клоны, называемые нокаутированными, в настоящее время в разных видах выводят в лабораторных условиях. Получены первые обнадеживающие результаты ксенотрансплантации органов от нокаутированных мышей и свиней [29].

Острое гуморальное отторжение

Следующий барьер, который предстоит преодолеть при развитии ксенотрансплантации — острое гуморальное отторжение. Основными его гистопатологическими проявлениями являются отек, тромбоз сосудов, кровоизлияния и межклеточный отек. Эти явления обычно возникают в течение 24 ч после трансплантации и прогрессируют до развития необратимого повреждения ксенотрансплантата в ближайшие дни. Первоначальный ответ опосредован формированием антител IgM, преимущественно к эпитопу gal, с последующим увеличением уровня IgG. Повреждающее их действие опосредуется, в конечном итоге, за счет внутрисосудистого свертывания. Подходы к профилактике острого гуморального отторжения ксенотрансплантата включают истощение anti-gal антител через использование иммуноаффинных колонок для иммуносорбции плазмы. Robson et al. показали, что использование синтетического ингибитора тромбина с низким молекулярным весом может продлить выживание, улучшив функцию ксенотрансплантата [30].

Клеточное отторжение

Еще одним средством повреждения ксенотрансплантата является клеточная реакция отторжения. Ксеногенная антиген-продуциру-

ющая клетка представляет рецептор к реципиентским CD4⁺ Т-клеткам. Это приводит к производству интерлейкина-2 (IL-2) клетками CD4⁺ Т. IL-2 действует на клетку CD8⁺ Т, которая сама распознает ксеногенный белок [31]. Указанный механизм прямого иммунного ответа сходен с таковым при аллогенной трансплантации, а значит, будет поддаваться стандартной иммуносупрессивной терапии. Однако известно, что в аллотрансплантации существует не только прямое иммунное распознавание, но и косвенное, опосредованное через фагоцитоз. Это также происходит в ксенотрансплантации, однако есть много больше пептидных различий между разными видами, чем между разными организмами одного и того же вида. Таким образом, потенциал косвенного ксенораспознавания гораздо выше, чем косвенного аллораспознавания [32]. Одним из возможных решений этой проблемы являются стратегии, направленные на достижение иммунологической толерантности. К таковым относится создание донорского химеризма, то есть сосуществования кроветворения донора и реципиента в одном организме. Создать протокол, обеспечивающий достижение донорского химеризма без токсичных миелоаблативных стратегий, является давнейшей задачей. Первоначальные протоколы включали неспецифическую ликвидацию уже существующих зрелых донор-реактивных Т-клеток и NK-клеток. В последнее время были разработаны модели, в которых, как представляется, можно деактивировать и устранить только донор-специфические Т-клетки, оставляя другие Т-клетки по существу нетронутыми с помощью костимулирования. Индукция донорского химеризма приводит к стабильной толерантности в конкордантных ксенотрансплантациях. Ранние данные позволяют предположить, что это также может быть возможно и в дискордантных парах [33].

Kosimi et al. имеют опыт индуцированной толерантности к аллотрансплантированным почкам у обезьян при использовании смешанного кроветворного химеризма, даже при прекращении иммуносупрессивной терапии. Однако известным риском данной стратегии является развитие реакции «трансплантат против хозяина» – атаки донорских иммунных клеток на ткани реципиента. Вероятно, в случае ксенотрансплантации выраженность указанной реакции будет более яркой [34].

Инфекционный риск

Риск передачи инфекционных агентов через видовой барьер является серьезной угрозой для человечества [35, 36].

Термин ксеноз (ксенозооноз) был предложен для описания передачи инфекций путем трансплантации ксеногенных тканей или органов. Ксеноз потенциально создает ранее не существовавшие эпидемиологические опасности из-за передачи патогенных микроорганизмов, в частности вирусов, с жизнеспособными клеточными трансплантатами. Когда инфекционный агент получает доступ в новый вид хозяина, его патогенетические способности становятся непредсказуемыми [37].

Например, в своем естественном хозяине, обезьяне макака, вирус простого герпеса церкопитека 1 (В вирус) имеет клинический профиль, очень похожий на инфекцию вируса простого герпеса у людей. Однако вирус инфекции В людей или других приматов (не макак) приводит к быстро прогрессирующему миеломенингоэнцефалиту с показателем летальности приблизительно 70% [38].

К микроорганизмам, вызывающим серьезную озабоченность в плане их потенциальной опасности при ксенотрансплантации, относятся герпесвирусы и ретровирусы, *Toxoplasma gondii*, микобактерия туберкулеза, вирус энцефаломиокардита, филловирусы (Марбург и Эбола), вирус оспы обезьян и вирусы геморрагической лихорадки [39].

Ретровирусы, в силу наличия фермента обратной транскриптазы, встраивают свой геном в хост хромосомной ДНК. Убедительные аргументы свидетельствуют о том, что пандемия ВИЧ была вызвана адаптацией обезьяньих ретровирусов, введенных в организм человека различными путями. Скрытое инфицирование людей до 1970 г. привело к более чем десятилетию активной передачи ВИЧ от человека человеку до того, как СПИД впервые был признан в качестве проблемы общественного здравоохранения в 1980-х гг. [40].

Эндогенные ретровирусы существуют как часть геномного материала большинства, если не всех видов млекопитающих, включая человека и вызывают озабоченность и неопределенность не меньшую, чем внешние ретровирусы. Предположительно эндогенные ретровирусы произошли от внешних вирусов, которые стали постоянно интегрироваться в геном, вертикально передаваясь через наследование. У оригинальных видов этот процесс протекает доброкачественно,

тогда как у близких видов те же вирусы могут быть патогенными [23].

Увеличение филогенетического расстояния между свиньями и людьми предположительно делает свиней более безопасными донорами, чем приматы. Однако это предположение не было полностью изучено. Обнаружение свинных эндогенных ретровирусов (PERVs), способных инфицировать клетки человека *in vitro*, подняло серьезные вопросы, касающиеся безопасного клинического применения ксенотрансплантации от свиней человеку [24].

Филогенетический анализ показывает, что PERVs тесно связаны с вирусом лейкемии гиббонов, эндогенным ретровирусом коал и индуцибельным мышинным эндогенным ретровирусом [25]. РНК PERVs определяется в нескольких видах свиной ткани (например, почки, легкие, печень, сердце, островковые клетки поджелудочной железы). Однако выделение вируса мРНК не обязательно коррелирует с высвобождением инфекционных частиц. Многие человеческие клетки четко экспрессируют рецепторы, специфичные для PERV А и В, в то время как PERV С-специфические рецепторы не могут быть обнаружены в большинстве случаев [36].

Кроме PERVs патогенным потенциалом в отношении людей могут обладать свиной цитомегаловирус (PCMV), свиной лимфотропный вирус герпеса (PLHV) и свиной цирковирус типа 2 (PCV). В Новой Зеландии свиньи, подготовленные для ксенотрансплантации, оказались носителями энцефаломиокардита (EMCV) и гепатита Е [38]. Важно то, что свиньи не имеют экзогенного антиретровирусного эквивалента вируса HTLV или ВИЧ. Два штамма вируса PERV (штаммы А и В) присутствуют только в подмножестве свиней и имеют потенциал для инфицирования клеток человека *in vitro*. Важно отметить, что штаммы PCMV могут быть изолированы из пула потенциальных ксенотрансплантатов путем раннего отлучения поросят от кормления материнским молоком.

Экспериментальная ксенотрансплантация органов от свиней нечеловеческим приматам продемонстрировала отсутствие передачи PERV. В одном из исследований предлагалось, что снижение риска передачи эндогенных ретровирусов от свиней к обезьянам коррелирует с уменьшением количества циркулирующих anti- α -gal антител [26]. Другие работы показали отсутствие инфекции PERV у обезьян, после трансплантации трансгенной печени. Японские исследовате-

ли пытаются создать генно-инженерных трансгенных свиней, которые были бы генетически неспособны поддерживать инфекционный процесс, вызванный эндогенными ретровирусами. Такая порода свиней будет экспрессировать так называемые «гены молчания» РНК [37].

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии являются одинаково смертельным заболеванием для людей и животных. Относящиеся к ним болезни Крейтцфельда–Якоба, болезнь хронического истощения и бычьего губчатая энцефалопатия вызваны прионами. Различные отчеты документально показывают возможность прионов преодолевать видовой барьер от крупного рогатого скота, белок и кроликов до людей. Существуют доказанные случаи передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии при трансплантации [24, 26]. Еще одним фактором риска является то обстоятельство, что человек-реципиент ксеногенного трансплантата может быть заразным в плане ксеноза и передаст эту нехарактерную для человеческой популяции болезнь людям из своего окружения. Потенциальное клиническое применение ксенотрансплантации людям, возможно, потребует особых противоэпидемических мер в отношении реципиентов и их близкого окружения.

Современное состояние ксенотрансплантации органов

Пересадка сердца. Анатомически свиное сердце хотя и не идентично человеческому, но имеет с ним значительное сходство, формирует сопоставимый с человеческим сердцем ударный объем. Среднее артериальное давление, частота сокращений сердца также сопоставимы. В настоящее время частота развития сверхострого отторжения сведена к минимуму при трансплантациях сердца приматам от генно-модифицированных свиней. В 1998 г. наиболее продолжительная выживаемость гетеротопически пересаженного ксеногенного сердца составляла 31 сут, тогда как к концу 2013 г. пересаженный орган функционировал более 12 мес [27]. Гетеротопическое ксеногенное сердце от GTKO/hCD46 свиней выживает в среднем в течение 236 сут [38].

Пересадкой вспомогательных устройств кровообращения врачи занимаются более 50 лет. При накоплении сопоставимого опыта сердечной ксенотрансплантации преимущества естественной, полной имплантации сердца свиней перевесят преимущества механического сердца. Ezzelarab et al. [22] изучили коагуляционный профиль у здо-

ровых павианов и павианов-реципиентов, получивших сердца от ГТКО-модифицированных свиней. У некоторых из них развилась тяжелая коагулопатия. При пересадке сердца свиньи примату аутоиммунное поражение принимает форму тромботической микроангиопатии. Например, за счет коагулопатии потребления в ранней стадии возникают ишемические повреждения миокарда [18]. При этом в плазме крови реципиента снижается концентрация фибриногена, тромбоцитов, а также увеличивается уровень D-димера и международного нормализованного отношения [28].

После удаления пересаженного органа показатели свертывания нормализуются. Коагулопатия при ксенотрансплантации сердца может быть связана с экспрессией разных генных профилей сосудистого эндотелия. Сердца, полученные от CD39-трансгенных мышей, были устойчивы к тромбозу при ксенотрансплантации на модели «мышь-крыса». Ricci et al. [18] исследовали значение эндомиокардиальной функции правого желудочка и пришли к выводу, что гистологическая оценка образцов эндомиокардиальной биопсии правого желудочка является эффективным методом мониторинга сверхострого отторжения после ксенотрансплантации сердца. Выведение трансгенных свиней (hCRP) с одним или несколькими регуляторными протеинами свертывающей системы человека, например, тромбомодулина (CD39), эндотелиального клеточного белка C-рецепторов изучаются.

Пересадка почки. Почка играет важную роль в поддержании гомеостаза, выведении метаболитов, в регуляции электролитного, жидкостного баланса и осмолярности плазмы крови. Анатомия почки свиньи удивительно похожа на человеческую. Максимальная концентрирующая способность (1080 мОсм/л) и скорость клубочковой фильтрации (126–175 мл/ч) свинных почек аналогичны человеческим. Консумптивная коагулопатия при пересадке почки развивается реже, чем при пересадке сердца, но другие осложнения развиваются быстрее. По этим причинам модель пересадки почки от свиньи примату оказалась сложнее, чем аналогичная пересадка сердца. Самая продолжительная выживаемость достигала 90 сут. По данным Shimizu et al., основной причиной потери трансплантата hDAF-трансгенных почек является тромботическая микроангиопатия и гломерулонефрит [15]. Отложение IgM антител с последующей активацией комплемента играет важную роль в механизме гломерулярного

повреждения эндотелия и формировании множественных тромбов [28].

Yamada et al. [22] получили 80-суточную выживаемость почек у 2 бабуинов. Но при пересадке комбинации почки свиньи и ткани тимуса в качестве иммуномодулятора максимальная выживаемость трансплантата составила 83 сут [27]. Гистологическая структура почек была сохранена, но продолжающаяся интенсивная иммуносупрессивная терапия сама вызывала осложнения. Kelishadi et al. [39] показали, что добавление гена hDAF (CD55) ГТКО свиньям улучшает выживаемость и функцию пересаженных свинных почек у бабуинов.

Клинические испытания для пациентов с хронической почечной недостаточностью по ксенотрансплантации почки маловероятны, поскольку тяжелая коагулопатия угрожает жизни и не может стать альтернативой безопасному диализу. Дополнительно выявлена протеинурия, требующая массивной инфузии донорского альбумина, что также осложняет клиническую практику. Вызвано ли это активацией антител к эндотелиальным клеткам трансплантата или физиологической несовместимостью между свиньями и приматами, пока неизвестно. Почки свиней адекватно поддерживают гомеостаз, электролитный баланс и осмолярность у приматов [18, 27, 39].

Таким образом, к потенциальным факторам, способствующим развитию тромботической микроангиопатии, относятся наличие предрасполагающих антител, активность клеток натуральных киллеров или макрофагов, предрасполагающее физиологическое несоответствие между гемостазом свиней и приматов.

Пересадка печени. Несмотря на анатомические различия (печень свиньи имеет 3 доли, полая вена проходит интрапаренхиматозно в хвостатой доле), технически печень свиньи может быть трансплантирована приматам. Не решена главная проблема, связанная с развитием тромбоцитопении у реципиентов-приматов после трансплантации им печени свиньи. Печень имеет разнообразные функции, начиная от синтеза многих жизненно важных белков, факторов свертывания крови, биохимических молекул для детоксикации вредных веществ. Продолжительность жизни трансплантата удалось увеличить с уровня менее 3 сут в 1998 г. до 9 сут в 2014 г. [18]. Недостаточность трансплантата в первую очередь является результатом сверхострого отторжения с застоем, кровоизлиянием и некрозом, вызванными тяжелой коагулопатией.

Ортотопически трансплантированная печень, полученная от модифицированных свиней, функционирует адекватно, циркулирующий фибриноген свиньи отмечается уже на первые сутки после трансплантации и принимает участие в системе гомеостаза, но во всех случаях развивается острая почечная недостаточность. Канальцевое повреждение подтверждается гистологической оценкой, а электрофорез сыворотки показал диапазон выделяемых с мочой низкомолекулярных протеинов, при этом выживание реципиента составляет примерно 1 нед. При световой микроскопии наблюдались очаговые инфаркты, межклеточные кровоизлияния и широко распространенные в микрососудистом русле признаки коагулопатии. Процесс характеризуется циткиновой экспрессией, прогрессивным проникновением моноцитов и натуральных киллеров в ткани. Отмечено только небольшое количество Т-клеток (~ 5%). Роль макрофагов и натуральных киллеров при остром отторжении еще предстоит определить, однако при этом ни ксенореактивные натуральные антитела, ни Т-клетки не имели существенного значения у крыс со сниженной концентрацией комплемента [14, 16, 28].

Наличие печени свиньи вызывает немедленную агрегацию тромбоцитов и фагоцитоз, или то и другое на печеночных синусоидальных эндотелиальных клетках и гепатоцитах. Тромбоциты теряются из циркулирующей крови почти сразу, вызывая спонтанное внутриорганный кровотечение в нескольких местах. Считается, что активация эндотелиальных клеток играет ключевую роль, но вызывающие ее факторы пока четко не определены. Исследования Eksler et al. [12], указывают на то, что печень свиньи может адекватно функционировать у примата, продуцируя факторы коагуляции, которые поддерживают нормальный ее профиль. Nara et al. [13] отмечают, что после пересадки печень свиньи будет вырабатывать белки комплемента.

Свинья, получившая гены CRP, вероятно, будет защищена от комплемента свиньи даже в присутствии человеческих антисвинных антител. hDAF-трансгенная печень свиней будет экспрессировать как человеческие, так и свиньи антигены. Имеются данные, что человеческие С-реактивные протеины могут эффективно нейтрализовать активированный свиной комплемент. Но Tai et al. [34] доказали, что комбинация античеловеческих антител свиньи и комплемента свиньи может повреждать человеческие ткани.

Воспалительные иммунные комплексы могут образовываться, когда белки, секретируемые пересаженным органом, связываются. Другие взаимодействия между протеинами, например фактора Виллебранда свиньи (vWF) с рецепторами тромбоцитов человека 1b могут привести к тромбоцитопении. Но способность печени очищаться от растворимых иммунных комплексов может снижать и повреждения печени. Клетки Купфера в печени ксенотрансплантата фагоцитируют эритроциты реципиентов приматов, и для поддержания нормального уровня гематокрита требуются частые гемотрансфузии. Но органы от ГТКО свиней в сочетании с дополнительными трансгенами CRP, вероятно, обеспечивают защиту от сверхострого отторжения, что, возможно, продлит выживаемость для того, чтобы использовать ксенотрансплантат в качестве моста к аллотрансплантации [29].

Трансплантация легких. Первый опыт по ксенотрансплантации легких был получен в 1968 г. Bryant et al. [31], которые, используя перфузионный аппарат *ex vivo*, показали, что в отличие от легких обезьян легкие свиньи из-за высокого легочного сосудистого сопротивления и массивного отека быстро теряют свою функцию. Комплекс происходящих при этом патологических явлений авторы обозначили как «сверхострая дисфункция легочного ксенотрансплантата». Хрупкая структура легкого свиньи делает его более восприимчивым к иммунно-опосредованным повреждениям у приматов. Несмотря на значительные усилия, на сегодняшний день выживаемость трансплантата легких свиньи после трансплантации бабуинам была пролонгирована только на 9 ч в 1998 г. и до 5 сут на сегодняшний день. Ксенотрансплантат легких свиньи наиболее подвержен быстрой дисфункции из-за коагулопатии. Даже использование разных иммуносупрессивных протоколов и схем по удалению антител или комплемента и выведение новых генетически модифицированных свиней, таких как hDAF и CD46, не обеспечило более длительной выживаемости. В отличие от других органов (сердце и почки), легкие высвобождают большое количество vWF. В нормальных условиях активация тромбоцитов и адгезия происходят при связывании vWF с рецепторами GPIb на тромбоцитах, но только в том случае, если тромбоциты подвергаются сдвигу напряжения. Но свиной фактор фон Виллебранда связывается с человеческим (или обезьяньим) GPIb без сдвига напряжения, что приводит к агрегации тромбоцитов даже при отсутствии актива-

ции. Комплексы vWF-ксеноантитело оставались способными агрегировать тромбоциты приматов. При удалении фактора Виллебранда у донора и истощении легочных макрофагов выживание продлевается [18]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что свиной vWF играет важную роль в патогенезе дисфункции легочного ксенотрансплантата [19]. Gonzalez-Stawinski et al. [17], используя CD46-трансгенных свиней, показали важность anti-gal антител при ксенотрансплантации легких.

Сверхострая дисфункция легочного ксенотрансплантата, по-видимому, связана с факторами, отличными от антител к gal, поскольку выживаемость и легочная сосудистая резистентность легких, полученных от обычных свиней, были лучше, чем у генно-модифицированных животных. При скромных результатах трансплантации легких свиньи может помочь в подборе генетических мутаций или экзогенных препаратов для улучшения показателей выживаемости при ксенотрансплантации почек или сердца. Экспериментальный опыт ксенотрансплантации легких свиньи ограничен, отчасти в связи с тяжелой вазоконстрикцией, которая возникает в только что пересаженных легких, хотя было продемонстрировано, что легкие свиньи обеспечивают адекватную оксигенацию и обмен углекислого газа у приматов [37]. Возможно, будущие исследования с генетически модифицированными свиньями, экспрессирующими TFPI или CD39, позволят добиться дальнейшего прогресса.

Трансплантация островков поджелудочной железы. Инсулин свиньи отличается от человеческого только одной аминокислотой и функционально сопоставим с человеческим. Инсулин свиньи десятилетиями использовался для лечения больных сахарным диабетом [37]. Поэтому существуют достоверные доказательства того, что хорошо функционирующие у свиней островковые клетки будут иметь возможность поддержания нормогликемии у больных сахарным диабетом. Экспериментальные исследования по пересадке свиных островков приматам являются более обнадеживающими, чем ксенотрансплантация органов свиньи, поэтому они могут существенно расширяться в применении в течение последующих лет [35]. Без иммуносупрессии островки поджелудочной железы от обычных свиней выживают 250 сут, а от модифицированных – более 1 года. Данные свидетельствуют о наличии антител, комплемента, которые вовлекаются в процесс повреждения трансплантата. Фетальные

и неонатальные свиньи экспрессируют ГТКО, островки у взрослых свиней не имеют экспрессии этого антигена. Островки поджелудочной железы, полученные от hCD46 свиньи, выживают в течение 396 сут. И при умеренной иммуносупрессии нормогликемия сохраняется более 1 года у обезьян с экспериментальным сахарным диабетом [19].

Неонатальные островки более устойчивы к повреждениям, чем взрослые [21]. Генетически модифицированные островки свиньи могут использоваться в течение нескольких дней после рождения, и их не нужно будет размещать на несколько месяцев или лет для получения достаточного количества. Casu et al. [11] исследовали аспекты метаболизма глюкозы в ксенотрансплантатах островков свиньи у обезьян. Существуют различия в метаболизме глюкозы обезьян и свиньи, что увеличивает сложности в получении нормогликемии у животных после трансплантации островков свиньи. Вероятно, получить нормогликемию у людей после пересадки свиных островков будет проще.

Трансплантация нейрональных клеток. Изучается потенциал свиней в качестве источника клеток, способных корректировать различные нейродегенеративные изменения [32]. Функция трансплантата у обезьян с экстрапирамидными нарушениями продолжалась более 1 года. Например, существует значительный потенциал для клеток свиньи, продуцирующих дофамин в таких условиях, как болезнь Паркинсона. Предварительные сообщения от Cozzi et al. указывают на значительное улучшение двигательной функции у обезьян, у которых было индуцировано состояние, похожее на болезнь Паркинсона [26].

Трансплантация гепатоцитов. Ксенотрансплантация гепатоцитов свиньи имеет некоторые преимущества по сравнению с ксенотрансплантацией печени. Проведено очень мало исследований, но использование артериализованных ксенотрансплантатов доказало свою ценность с использованием различных иммуносупрессивных режимов. Гепатоциты от обычной свиньи выживают в течение 80 сут без повторной имплантации [30].

Трансплантация кожи. В сложных экспериментах по трансдукции клеток костного мозга бабуина гена классом SLA II с последующей трансплантацией костного мозга и трансплантацией почки свиньи или кожи, Merino et al. [21] сообщили о выживаемости трансплантата кожи

свиньи в течение 17 и 21 сут. Wiener et al. [15] сообщили о длительном выживании свиной кожи от ГТКО-модифицированных свиней у бабуинов. Трансплантаты кожи от ГТКО сохранялись до 14 сут, в то время, как полученные от свиньи немодифицированного типа были отторгнуты на 4-е сут.

Ксенотрансплантация роговицы. Ксенотрансплантация может обеспечить неограниченный ресурс роговиц для пациентов с роговичной слепотой. Хотя число умерших доноров-людей, имеющих в большинстве стран западного мира, достаточно для этой цели, во многих частях мира наблюдается весьма значительная нехватка роговицы человека [37]. Исследования *in vivo* на приматах показывают, что даже роговицы свиней дикого типа (немодифицированные) остаются функциональными в течение нескольких месяцев при местном лечении кортикостероидами. Текущие экспериментальные данные *in vitro* показали, что роговицы свиней ГТКО/CD46 проявляют значительную устойчивость к иммунному ответу человека [19]. С новыми генетическими модификациями, вероятно то, что с иммунной точки зрения роговица свиньи скоро будет сопоставима с роговицей человека. С биомеханической точки зрения они также сопоставимы [22].

Этические вопросы

Сама идея ксенотрансплантации порождает множество этических вопросов, касающихся как людей, так и животных [1, 19, 26].

Животные, используемые для ксенотрансплантации, должны выращиваться изолированно, чтобы обеспечить исключение из колонии известных потенциальных патогенов для людей. Обширный опыт контактов человека с тканями свиней, в том числе таких пациентов, которые получали свиной инсулин, а также факторы свертывания и трансплантаты кожи, обнадеживает. Однако ни один из этих методов лечения не был связан с долговременным присутствием большого числа свиных клеток или органов в организме человека с ослабленным иммунитетом [27].

Потенциальный риск ксенотрансплантации для общества создает уникальную ситуацию с получением информированного согласия реципиента ксенооргана. Его согласие на ксенотрансплантацию должно сопровождаться с его стороны неоспоримым, не подлежащим отзыву соглашением, согласно которому реципиент соглашается на пожизненный мониторинг, прекращает донорство

крови и информирует всех людей, находящихся с ним в близком контакте, о ксенотрансплантации и потенциальном риске распространения им инфекций. Реципиент ксеногенного органа лишается права отказаться от лечения и проведения исследований в любое время, чем отрицает основополагающее право личности, как это определено в Хельсинкской декларации и Федеральном кодексе США [9]. Возможно, согласие на ксенотрансплантацию создает прецедент наложения на реципиента, не подлежащего последующему отзыву, обязательства (так называемый пакт Одиссея, отсылающий нас к сюжету об Одиссее, привязавшего себя к мачте корабля и запретившему развязывать, несмотря на его же просьбы) [24]. «Пакт Одиссея» при ксенотрансплантации позволит трансплантационной команде совершать определенные действия, необходимые для обеспечения выполнения обязательств, данных реципиентом до операции. Если субъект изменит свое мнение в будущем относительно своих предыдущих соглашений, таких, как право на отказ от судебного разбирательства или на информирование близких по поводу контактов, о потенциальных рисках ксенотрансплантации, «пакт Одиссея» будет иметь обязательную силу в виде карантина или даже содержания под стражей, тем самым защищая общество в целом [21].

С точки зрения общественного здравоохранения, уведомление близких и лиц, осуществляющих уход, о потенциальных инфекционных рисках, связанных с реципиентом ксенотрансплантации, может нарушать принципы конфиденциальности. В связи с этим возникают вопросы относительно необходимости получения информированного согласия третьих сторон при выборе пациента для такой трансплантации [22].

Еще одна проблема заключается в том, что лица, находящиеся в тесном контакте с реципиентами ксенотрансплантата, также должны воздерживаться от донорства крови и соглашаться на мониторинг, если это станет необходимым. Применение таких правил может оказаться невозможным, учитывая, что интимные контакты могут многократно меняться в течение жизни человека [18].

С учетом этих трудных вопросов необходимы участие общества и государственный надзор в отношении решения вопроса о том, будет ли страна допущена к исследованиям в сфере ксенотрансплантации [18]. Повышение осведомленности общественности о проблемах ксенотрансплантации является единственным адекватным

механизмом для обеспечения общественной настороженности в отношении потенциальных опасностей ксеноза для здоровья людей [34].

Потенциальные риски ксенотрансплантации не могут быть ограничены географическими границами страны, в которой проводят операцию. В отсутствие международных правил и процедур контроля наиболее агрессивные меры безопасности любого государства, по всей видимости, будут безуспешными. Этот вопрос является актуальным из-за постоянной миграции населения и широкого использования межконтинентальных воздушных путешествий, которые могут быстро распространить инфекционный агент к географически отдаленным местам. Этический принцип справедливости требует от всех государств нести ответственность в отношении контроля над рисками инфекционных заболеваний. Эта проблема является крайне сложной и требует всемирно признанного международного договора с единой системой иммиграционного надзора для проверки проникновения потенциально опасных инфекционных патогенов [37].

Ксенотрансплантации могут вызвать различные психосоциальные проблемы, связанные с эмоциональной и личностной идентичностью реципиентов. Эти вопросы также должны быть тщательно обсуждены с потенциальным реципиентом заранее [27].

Понятие прав для животных как доноров органов является спорным. Высшие приматы имеют сложные социальные модели поведения, поэтому существуют различные этические проблемы в отношении их использования. Что касается свиней, вопрос является гораздо менее спорным. Тем не менее, по поводу использования животных с целью получения ксеногенных биологических сеток для лечения дефектов мягкой ткани представители People for the Ethical Treatment of Animals заявили, что они были «против использования животных и тканей животных для экспериментов, медицинской подготовки и клинического лечения...», включая использование биологических сеток» [19]. Многие активисты по правам животных выступают против идеи ксенотрансплантации, поскольку они утверждают, что люди не имеют права использовать жизни других животных для этих нужд.

Религия играет значительную роль в повседневной жизни многих людей и таким образом влияет на образ жизни, привычки в еде и отношение к лечению. Три главных монотеистических вероисповедания ставят человечество на уникальное место в иерархии живущих существ [8]. Христианские Церкви считают, что человечество имеет мандат, чтобы руководить жизнью творения к его общему благу [23]. С другой стороны, и Иудаизм, и Ислам запрещают выращивание и употребление свиней в пищу. Тем не менее, использование свиных органов для ксенотрансплантации не считается употреблением свинины. Кроме того, как Иудаизм, так и Ислам допускают исключения из законов о питании, особенно в ситуациях, когда человеческая жизнь может быть спасена только таким способом [22].

Буддизм рассматривает донорство органов как вопрос, который должен быть оставлен на совести каждого человека. Индуистский принцип заключается в том, что тело должно оставаться нетронутым для перехода в вечную жизнь, поэтому трансплантация не выполняется. Тем не менее, Индуистское законодательство не запрещает жертвовать своими органами или принимать орган. За исключением коров, которые являются священными в Индуизме, нет никаких запретов на использование частей животных для облегчения человеческих страданий [29].

Заключение

Таким образом, ксенотрансплантация оставляет большое поле для исследований и содержит ряд сложных вопросов, ответы на которые еще не даны. Поиск путей обеспечения безопасного и эффективного функционирования органов животных в организме людей позволяет глубже понять механизмы отторжения органов при их аллотрансплантации, разработать стратегии, улучшающие результаты лечения пациентов методом трансплантации органов. Поднятые проблемы включают новые фундаментальные аспекты в молекулярной биологии, цитологии, иммунологии, этике, а значит, служат точками дальнейшего роста и развития клинической и экспериментальной трансплантологии.

Литература

1. Budiani-Saberi D.A., Delmonico F.L. Organ trafficking and transplant tourism: a commentary on the global realities. *Am. J. Transpl.* 2008;8(5):925–929. PMID:18416734 DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02200.x
2. Ekser B., Ezzelarab M., Hara H., et al. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *Lancet.* 2012;379(9816):672–683. PMID:2201902 DOI:10.1016/S0140-6736(11)61091-X
3. Yamada K., Scalea J. Current progress in xenogeneic tolerance. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2012;17(2):168–173. PMID:22262105 DOI:10.1097/MOT.0b013e32835090f6
4. Starzl T.E., Fung J., Tzakis A., et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet.* 1993;341(8837):65–71. PMID:8093402
5. Reemtsma K., McCracken B.H., Schlegel J.U., et al. Renal Heterotransplantation in man. *Ann. Surg.* 1964;160:384–410. PMID:14206847
6. Cooper D.K.C., Ekser B., Tector A.J., et al. A brief history of clinical xenotransplantation. *Int. J. Surg.* 2015;23(Pt B):205–210. PMID:26118617 DOI:10.1016/j.ijsu.2015.06.060
7. Bailey L.L., Nehlsen-Cannarella S.L., Concepcion W., Jolley W.B. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA.* 1985;254(23):3321–3329. PMID:2933538
8. Fink J.S., Schumacher J.M., Elias S.L., et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant.* 2000;9(2):273–278. PMID:10811399
9. US Food and Drug Administration. United States. Availability for public disclosure and submission to FDA for public disclosure of certain data and information related to human gene therapy or xenotransplantation. Electron resource. *Fed. Register.* 2001;66(12):4688–4706. Available at: <http://www.fda.gov/cber/rules/frgene011801.htm>.
10. Gunzburg W.H. Xenotransplantation: A summary of the International business communications fourth international congress. *Liver Transpl. Surg.* 2000;6(3):388–394. PMID:10827248 DOI:10.1053/lt.2000.5067
11. Rood P.P., Tai H.C., Hara H., et al. Late onset of, development of natural anti-nonGal antibodies in infant humans and baboons: implications for xenotransplantation in infants. *Transplant. Int.* 2007;20(12):1050–1058. PMID:17850234 DOI:10.1111/j.1432-2277.2007.00546.x
12. Platt J.L. A perspective on xenograft rejection and accommodation. *Immunol. Rev.* 1994;141:127–149. PMID:7868152
13. Lin C.C., Chen D., McVey J.H., et al. Expression of tissue factor and initiation of clotting by human platelets and monocytes after incubation with porcine endothelial cells. *Transplantation.* 2008;86(5):702–709. PMID:18791452 DOI:10.1097/TP.0b013e31818410a3
14. Yamada K., Scalea J. Current progress in xenogeneic tolerance. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2012;17(2):168–173. PMID:22262105 DOI:10.1097/MOT.0b013e32835090f6
15. Gollackner B., Goh S.K., Qawi I., et al. Acute vascular rejection of xenografts: roles of natural and elicited xenoreactive antibodies in activation of vascular endothelial cells and induction of procoagulant activity. *Transplantation.* 2004;77(11):1735–1741. PMID:15201675
16. Cooper D.K., Good A.H., Koren E., et al. Identification of α -galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl. Immunol.* 1993;1(3):198–205. PMID:7521740
17. Ramirez P., Montoya M.J., Rios A., et al. Prevention of hyperacute rejection in a model of orthotopic liver xenotransplantation from pig to baboon using polytransgenic pig livers (CD55, CD59, and H-transferase). *Transplant. Proc.* 2005;37(9):4103–4106. PMID:16386637 DOI:10.1016/j.transproceed.2005.09.186
18. Ezzelarab M., Ayares D., Cooper D.K. The potential of genetically-modified pig mesenchymal stromal cells in xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2010;17(1):3–5. PMID:20149183 DOI:10.1111/j.1399-3089.2009.00567.x
19. Osborne F.N., Kalsi K.K., Lawson C., et al. Expression of human ecto-5'-nucleotidase in pig endothelium increases adenosine production and protects from NK cell-mediated lysis. *Am. J. Transplant.* 2005;5(6):1248–1255. PMID:15888028 DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.00868.x
20. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Хватов В.Б. и др. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов. *Трансплантология.* 2017;9(3):211–225. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225
21. Garkavenko O., Muzina M., Muzina Z., et al. Monitoring for potentially xenozoonotic viruses in New Zealand pigs. *J. Med. Virol.* 2004;72(2):338–344. PMID:14695679 DOI:10.1002/jmv.10575
22. Bittmann I., Mihica D., Plesker R., Denner J. Expression of porcine endogenous retroviruses (PERV) in different organs of a pig. *Virology.* 2012;433(2):329–336. PMID:22975674 DOI:10.1016/j.virol.2012.08.030
23. Zhao G., Moore D.J., Kim J.I., et al. An immunosufficient murine model for the study of human islets. *Xenotransplantation.* 2014;21(6):567–573. PMID:25041432 DOI:10.1111/xen.12126
24. Paradis K., Langford G., Long Z. et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissues. *Science.* 1999;285(5431):1236–1241. PMID:10455044
25. Chen G., Sun H., Yang H. et al. The role of anti-non-gal antibodies in the development of acute humoral xenograft rejection of hDAF transgenic porcine kidneys in baboons receiving anti-gal antibody neutralization therapy. *Transplantation.* 2006;81(2):273–283. PMID:16436972 DOI:10.1097/01.tp.0000188138.53502.de
26. Cozzi E., Simioni P., Boldrin M., et al. Alterations in the coagulation profile in renal pig-to-monkey xenotransplantation. *Am. J. Transplant.* 2004;4(3):335–345. PMID:14961985
27. Denner J. The porcine virome and xenotransplantation. *Virol. J.* 2017;14(1):171. PMID:28874166 DOI:10.1186/s12985-017-0836-z
28. Güell M., Niu D., Kan Y., et al. PERV inactivation is necessary to guarantee absence of pig-to-patient PERVs transmission in xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2017;24(6). PMID:29171094 DOI:10.1111/xen.12366
29. Fischer K., Kraner-Scheiber S., Petersen B., et al. Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by 'combineering', gene stacking and gene editing. *Sci. Rep.* 2016;6:29081. PMID:27353424 DOI:10.1038/srep29081
30. Cooper D.K.C., Wijkstrom M., Hariharan S., et al. Selection of patients for initial clinical trials of solid organ xenotransplantation. *Transplantation.* 2017;101(7):1551–1558. PMID:27906824 DOI:10.1097/TP.0000000000001582
31. Chan J.L., Singh A.K., Corcoran P.C., et al. Encouraging experience using multi-transgenic xenografts in a pig-

to-baboon cardiac xenotransplantation model. *Xenotransplantation*. 2017;24(6). PMID:28940570 DOI:10.1111/xen.12330

32. Padela A.I., Duivenbode R. The ethics of organ donation, donation after circulatory determination of death, and xenotransplantation from an Islamic perspective. *Xenotransplantation*. 2018;25(3):1–12. PMID:29913041 DOI:10.1111/xen.12421

33. Tönjes R.R. Non-viral pathogens: Identification, relevance, and prevention for xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2018;25(3):e12413. PMID:29913046 DOI:10.1111/xen.12413

34. Cooper D.K., Pierson 3rd R.N., Herzig B.J., et al. Regulation of clinical xenotransplantation – time for a reappraisal. *Transplantation*. 2017;101(8):1766–1769. PMID:28737658 DOI:10.1097/

TP.0000000000001683

35. Hawthorne W.J., Cimen A., Ezzelarab M., et al. Thomas Starzl – visionary and xenotransplantation pioneer: commentary from the International xenotransplant association vanguard committee. *Xenotransplantation*. 2017;24(2):e12310. PMID:28421679 DOI:10.1111/xen.12310

36. Pullen L.C. Xenotransplantation: time to get excited? *Am. J. Transplant*. 2017;17(12):2995–2996. PMID:29145696 DOI:10.1111/ajt.14553

37. Paris W., Seidler R.J.H., FitzGerald K., et al. Jewish, Christian and Muslim theological perspectives about xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2018;25(3):e12400. PMID:29687920 DOI:10.1111/xen.12400

38. Llore N.P., Bruestle K.A., Griesemer A. Xenotransplantation tolerance: appli-

cations for recent advances in modified swine. *Curr. Opin. Organ Transplant*. 2018;23(6):642–648. PMID:30379724 DOI:10.1097/MOT.0000000000000585

39. Yamamoto T., Iwase H., King T.W., et al. Skin xenotransplantation: Historical review and clinical potential. *Burns*. 2018;44(7):1738–1749. PMID:29602717 DOI:10.1016/j.burns.2018.02.029

40. Platt J.L. Xenotransplantation: Biological Barriers. In: *Encyclopedia of Animal Science*. CRC Press, 2018. Vol. 2. 1117–1120.

41. Denner J. Can antiretroviral drugs be used to treat porcine endogenous retrovirus (PERV) infection after xenotransplantation? *Viruses*. 2017;9(8). pii:E213 PMID:28786944 DOI:10.3390/v9080213

References

1. Budiani-Saberi D.A., Delmonico F.L. Organ trafficking and transplant tourism: a commentary on the global realities. *Am J Transpl*. 2008;8(5):925–929. PMID:18416734 DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02200.x

2. Ekser B., Ezzelarab M., Hara H., et al. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *Lancet*. 2012;379(9816):672–683. PMID:2201902 DOI:10.1016/S0140-6736(11)61091-X

3. Yamada K., Scalea J. Current progress in xenogeneic tolerance. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(2):168–173. PMID:22262105 DOI:10.1097/MOT.0b013e32835090f6

4. Starzl T.E., Fung J., Tzakis A., et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet*. 1993;341(8837):65–71. PMID:8093402

5. Reemtsma K., McCracken B.H., Schlegel J.U., et al. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg*. 1964;160:384–410. PMID:14206847

6. Cooper D.K.C., Ekser B., Tector A.J., et al. A brief history of clinical xenotransplantation. *Int J Surg*. 2015;23(Pt B):205–210. PMID:26118617 DOI:10.1016/j.ijsu.2015.06.060

7. Bailey L.L., Nehlsen-Cannarella S.L., Concepcion W., Jolley W.B. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*. 1985;254(23):3321–3329.

PMID: 2933538

8. Fink J.S., Schumacher J.M., Elias S.L., et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant*. 2000;9(2):273–278. PMID:10811399

9. *US Food and Drug Administration*. United States. Availability for public disclosure and submission to FDA for public disclosure of certain data and information related to human gene therapy or xenotransplantation. Electron resource. Fed. Register. 2001;66(12):4688–4706. Available at: <http://www.fda.gov/cber/rules/frgene011801.htm>

10. Gunzburg W.H. Xenotransplantation: A summary of the International business communications fourth international congress. *Liver Transpl Surg*. 2000;6(3):388–394. PMID:10827248 DOI:10.1053/lv.2000.5067

11. Rood P.P., Tai H.C., Hara H., et al. Late onset of, development of natural anti-nonGal antibodies in infant humans and baboons: implications for xenotransplantation in infants. *Transplant Int*. 2007;20(12):1050–1058. PMID:17850234 DOI:10.1111/j.1432-2277.2007.00546.x

12. Platt J.L. A perspective on xenograft rejection and accommodation. *Immunol Rev*. 1994;141:127–149. PMID:7868152

13. Lin C.C., Chen D., McVey J.H., et al. Expression of tissue factor and initia-

tion of clotting by human platelets and monocytes after incubation with porcine endothelial cells. *Transplantation*. 2008;86(5):702–709. PMID:18791452 DOI:10.1097/TP.0b013e31818410a3

14. Yamada K., Scalea J. Current progress in xenogeneic tolerance. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(2):168–173. PMID:22262105 DOI:10.1097/MOT.0b013e32835090f6

15. Gollackner B., Goh S.K., Qawi I., et al. Acute vascular rejection of xenografts: roles of natural and elicited xenoreactive antibodies in activation of vascular endothelial cells and induction of procoagulant activity. *Transplantation*. 2004;77(11):1735–1741. PMID:15201675

16. Cooper D.K., Good A.H., Koren E., et al. Identification of α -galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol*. 1993;1(3):198–205. PMID:7521740

17. Ramirez P., Montoya M.J., Rios A., et al. Prevention of hyperacute rejection in a model of orthotopic liver xenotransplantation from pig to baboon using polytransgenic pig livers (CD55, CD59, and H-transferase). *Transplant Proc*. 2005;37(9):4103–4106. PMID:16386637 DOI:10.1016/j.transproceed.2005.09.186

18. Ezzelarab M., Ayares D., Cooper

- D.K. The potential of genetically-modified pig mesenchymal stromal cells in xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2010;17(1):3–5. PMID:20149183 DOI:10.1111/j.1399-3089.2009.00567.x
19. Osborne F.N., Kalsi K.K., Lawson C., et al. Expression of human ecto-5'-nucleotidase in pig endothelium increases adenosine production and protects from NK cell-mediated lysis. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1248–1255. PMID:15888028 DOI:10.1111/j.1600-6143.2005.00868.x
20. Khubutiya M.Sh., Gulyayev V.A., Khvatov V.B., et al. Immunological tolerance in organ transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2017;9(3):211–225. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-3-211-225
21. Garkavenko O., Muzina M., Muzina Z., et al. Monitoring for potentially xenozoonotic viruses in New Zealand pigs. *J Med Virol*. 2004;72(2):338–344. PMID:14695679 DOI:10.1002/jmv.10575
22. Bittmann I., Mihica D., Plesker R., Denner J. Expression of porcine endogenous retroviruses (PERV) in different organs of a pig. *Virology*. 2012;433(2):329–36. PMID:22975674 DOI:10.1016/j.virol.2012.08.030
23. Zhao G., Moore D.J., Kim J.I., et al. An immunosufficient murine model for the study of human islets. *Xenotransplantation*. 2014;21(6):567–573. PMID:25041432 DOI:10.1111/xen.12126
24. Paradis K., Langford G., Long Z., et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenousretrovirus in patients treated with living pig tissues. *Science*. 1999;285(5431):1236–1241. PMID:10455044
25. Chen G., Sun H., Yang H., et al. The role of anti-non-galantibodies in the development of acute humoral xenograft rejection of hDAF transgenic porcine kidneys in baboons receiving anti-gal antibody neutralization therapy. *Transplantation*. 2006;81(2):273–283. PMID:16436972 DOI:10.1097/01.tp.0000188138.53502.de
26. Cozzi E., Simioni P., Boldrin M., et al. Alterations in the coagulation profile in renal pig-to-monkey xenotransplantation. *Am J Transplant*. 2004;4(3):335–345. PMID:14961985
27. Denner J. The porcine virome and xenotransplantation. *Virol J*. 2017;14(1):171. PMID:28874166 DOI:10.1186/s12985-017-0836-z
28. Güell M., Niu D., Kan Y., et al. PERV inactivation is necessary to guarantee absence of pig-to-patient PERVs transmission in xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2017;24(6). PMID:29171094 DOI:10.1111/xen.12366
29. Fischer K., Kraner-Scheiber S., Petersen B., et al. Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by 'combineering', gene stacking and gene editing. *Sci Rep*. 2016;6:29081. PMID:27353424 DOI:10.1038/srep29081
30. Cooper D.K.C., Wijkstrom M., Hariharan S., et al. Selection of patients for initial clinical trials of solid organ xenotransplantation. *Transplantation*. 2017;101(7):1551–1558. PMID:27906824 DOI:10.1097/TP.0000000000001582
31. Chan J.L., Singh A.K., Corcoran P.C., et al. Encouraging experience using multi-transgenic xenografts in a pig-to-baboon cardiac xenotransplantation model. *Xenotransplantation*. 2017;24(6). PMID:28940570 DOI:10.1111/xen.12330
32. Padela A.I., Duivenbode R. The ethics of organ donation, donation after circulatory determination of death, and xenotransplantation from an Islamic perspective. *Xenotransplantation*. 2018;25(3):1–12. PMID:29913041 DOI:10.1111/xen.12421
33. Tönjes R.R. Non-viral pathogens: Identification, relevance, and prevention for xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2018;25(3):e12413. PMID:29913046 DOI:10.1111/xen.12413
34. Cooper D.K., Pierson 3rd R.N., Hering B.J., et al. Regulation of clinical xenotransplantation – time for a reappraisal. *Transplantation*. 2017;101(8):1766–1769. PMID:28737658 DOI:10.1097/TP.0000000000001683
35. Hawthorne W.J., Cimen A., Ezzelarab M., et al. Thomas Starzl – visionary and xenotransplantation pioneer: commentary from the International xenotransplant association vanguard committee. *Xenotransplantation*. 2017;24(2):e12310. PMID:28421679 DOI:10.1111/xen.12310
36. Pullen L.C. Xenotransplantation: time to get excited? *Am J Transplant*. 2017;17(12):2995–2996. PMID:29145696 DOI:10.1111/ajt.14553
37. Paris W., Seidler R.J.H., FitzGerald K., et al. Jewish, Christian and Muslim theological perspectives about xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2018;25(3):e12400. PMID:29687920 DOI:10.1111/xen.12400
38. Llore N.P., Bruestle K.A., Griesemer A. Xenotransplantation tolerance: applications for recent advances in modified swine. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(6):642–648. PMID:30379724 DOI:10.1097/MOT.0000000000000585
39. Yamamoto T., Iwase H., King T.W., et al. Skin xenotransplantation: Historical review and clinical potential. *Burns*. 2018;44(7):1738–1749. PMID:29602717 DOI:10.1016/j.burns.2018.02.029
40. Platt J.L. Xenotransplantation: Biological Barriers. In: *Encyclopedia of Animal Science*. CRC Press, 2018. Vol. 2. 1117–1120
41. Denner J. Can antiretroviral drugs be used to treat porcine endogenous retrovirus (PERV) infection after xenotransplantation? *Viruses*. 2017;9(8). pii:E213 PMID:28786944 DOI:10.3390/v9080213

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.
CONFLICT OF INTERESTS.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ.
FINANCING.

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
The study was performed without external funding.

Информация об авторах

Владимир Алексеевич Гуляев	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0001-8650-0855
Могели Шалвович Хубутия	акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-0746-1884
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-6362-7914
Александр Сергеевич Миронов	канд. мед. наук, заведующий отделением консервирования тканей и производства трансплантатов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0001-9592-7682
Олег Даниелович Олисов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-0691-5581
Константин Николаевич Луцык	канд. мед. наук, заведующий операционным блоком Городского центра трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0003-2305-4055
Сергей Владимирович Журавель	д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии и реанимации для трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-9992-9260
Кубай Магомедович Магомедов	врач-хирург операционного блока Городского центра трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-5057-6628
Равиль Борисович Ахметшин	врач-хирург операционного блока (для трансплантации органов) ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0003-1117-7883
Борис Иванович Яремин	канд. мед. наук, доцент, врач-хирург операционного блока Городского центра трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0001-5889-8675

Information about authors

Vladimir A. Gulyaev	Dr. Med. Sci., Leading Researcher of the Kidney and Pancreas Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0001-8650-0855
Mogeli Sh. Khubutiya	Acad. of RAS, Prof., Dr. Med. Sci., President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-0746-1884
Murad S. Novruzbekov	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-6362-7914
Aleksandr S. Mironov	Cand. Med. Sci., Head of the Department for Tissue Preservation and Transplant Production, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0001-9592-7682
Oleg D. Olisov	Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-0691-5581
Konstantin N. Lutsyk	Cand. Med. Sci., Head of the Operating Theatre of the City Center for Liver Transplantation at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0003-2305-4055
Sergey V. Zhuravel	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Anesthesiology and Intensive Care for Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-9992-9260
Kubay M. Magomedov	Surgeon of the Operating Theatre of the City Center for Liver Transplantation at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-5057-6628
Ravil' B. Akhmetshin	Surgeon of the Operating Theatre (for Organ Transplantation), N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0003-1117-7883
Boris I. Yaremin	Cand. Med. Sci., Assistant Professor, Surgeon of the Operating Theatre of the City Center for Liver Transplantation at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0001-5889-8675