

# Опыт применения биорезорбируемых имплантатов для коррекции объема плевральной полости и оценка их биосовместимости

Т.К. Токаев<sup>1,3</sup>, А.О. Штышно<sup>3</sup>, А.С. Бикбаев<sup>1</sup>, В.К. Токаев<sup>4</sup>,  
Д.В. Плоткин<sup>2,3</sup>, М.В. Сеницын<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup>Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>4</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии

## Application experience of bioresorbable implants in correcting the volume of the pleural cavity and their biocompatibility assessment

T. Tokaev<sup>1,3</sup>, A. Shtykhno<sup>3</sup>, A. Bikbaev<sup>1</sup>, V. Tokaev<sup>4</sup>,  
D. Plotkin<sup>2,3</sup>, M. Sinitsyn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup>Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control Government Department of Health

<sup>4</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the FSBI National Medical Research Radiological Centre

© Коллектив авторов, 2024 г.

### Резюме

**Цель исследования:** обосновать в эксперименте использование биорезорбируемых биополимерных плевральных имплантатов из полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) для коррекции объема грудной клетки. **Материалы и методы.** В качестве экспериментальных животных использовались кролики — половозрелые самки породы шиншилла, возраст 1–1,5 года, масса 3500–4300 г. Количество особей — 5. Для изу-

чения изменений в имплантатах и местных реакций тканей *in vivo*, в максимально приближенных к клиническим условиям применения, использовали метод интраплевральной имплантации. В качестве имплантатов использовались биорезорбируемые высокопористые образцы на основе полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) с разным соотношением полимеров и степенью пористости. Оценка имплантата и местных реакций тканей осуществлялась за пять имплантационных

периодов: 7, 21, 54, 66 и 78 нед. **Результаты.** При изучении морфологической картины в имплантатах в течение длительного эксперимента наблюдали хорошую биосовместимость, что проявлялось отсутствием некроза в имплантатах и окружающих тканях. В прилежащих мягких тканях (легкое, плевра, мягкие ткани грудной стенки) в первом и втором имплантационном периодах отмечаются минимальные реактивные изменения в виде очагового фиброза мышечных волокон, очаговой мононуклеарной инфильтрации в фиброзной ткани. **Заключение.** При изучении морфологических изменений в имплантате и прилежащих тканях грудной стенки отмечено отсутствие некроза и гнойно-воспалительных изменений как в самом имплантате, так и в окружающих тканях грудной стенки и легкого. Доказано, что высокопористый плевральный имплантат на основе полилактида и поликапролактона является безопасным и перспективным материалом для коррекции объема грудной клетки. Это может быть востребовано как в общей торакальной хирургии, так и для хирургического лечения пациентов с распространенным туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** биополимеры, полилактид, поликапролактон, биосовместимый имплантат, плевральный имплантат, коррекция объема грудной клетки

### Summary

**Objective:** To substantiate experimentally the possibility of using bioresorbable biopolymer pleural implants made of polylactide and polycaprolactone (PLA/PCL) to correct the volume of the chest. **Materials and methods.** Rabbits were used as experimental animals — mature

females of the Chinchilla breed, age 1–1.5 years, weight 3500–4300 g. The number of individuals were 5. For studying changes in implants and local tissue reactions in vivo, as close as possible to clinical conditions, the method of intrapleural implantation was used. Bioresorbable highly porous samples based on polylactide and polycaprolactone (PLA/PCL) with different polymer ratios and porosity degrees were used as implants. The implant and local tissue reactions were evaluated over five implantation periods: 7, 21, 54, 66 and 78 weeks. **Results.** The study of morphology in implants during a long experiment showed good biocompatibility, which was confirmed by the absence of necrosis in implants and surrounding tissues. In the first and second implantation periods minimal reactive changes were detected in the adjacent soft tissues (lung, pleura, soft tissues of the chest wall), existing as a focal fibrosis of muscle fibers, focal mononuclear infiltration of fibrous tissue. **Conclusion:** As a result of studying morphological changes in the implant and adjacent tissues of the chest wall, the absence of necrosis and purulent-inflammatory changes both in the implant itself and in the surrounding tissues of the chest wall and lung was confirmed. It has been proven that a highly porous pleural implant based on polylactide and polycaprolactone is a safe and promising material for correcting the volume of the chest, which can be in demand both in general thoracic surgery and for the surgical treatment of patients with advanced pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** biopolymers, polylactide, polycaprolactone, biocompatible implant, pleural implant, chest volume correction

### Введение

В течение последних лет в Российской Федерации отмечается значительное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу — снижение заболеваемости и смертности. В то же время одной из ведущих проблем фтизиатрии остается значительный рост частоты случаев болезни с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулезного комплекса (МБТ) и связанное с ним снижение эффективности лечения [1, 2]. Недостаточная эффективность химиотерапии в ряде наблюдений определяет необходимость применения хирургических методов лечения [3].

Одним из перспективных методов лечения пациентов с распространенным лекарственно устойчивым деструктивным туберкулезом легких являются коллапсохирургические операции. Применяемые до настоящего времени хирургические методы коррекции

объема плевральной полости (различные виды торакопластики, торакомиопластики, диафрагмопластика, оментопластика) травматичны, зачастую сопровождаются деформацией грудной клетки и выраженным послеоперационным болевым синдромом. В отличие от них, операция экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой (имплантацией) принципиально отличается малым травматизмом [4–8].

Однако остается нерешенной проблема выбора имплантата. Известные имплантируемые материалы природного происхождения (коллаген, коллагеновые губки, структурированный коллаген, фибриноген, желатин, гиалуриновая кислота и др.) характеризуются быстрыми сроками резорбции, недостаточными для наступления коллапсохирургического эффекта [9–14]. Применение биостабильных материалов синтетического происхождения (пенополиуретан, стеклопластик, полиметилметакрилат, полистирол, силикон и др.)

часто сопровождается различными осложнениями воспалительного характера как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения [15–23].

Применение новых пломбировочных материалов в хирургии туберкулеза, отвечающих требованиям к физико-механическим и биологическим свойствам, привело бы к решению этих проблем.

В последнее время в различных хирургических специальностях отмечается тенденция к более широкому применению в клинической практике биологических имплантатов [18]. Синтетические полимеры полилактид и поликапролактон входят в состав различных биоматериалов и имплантатов, используемых в челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, а также в эндоваскулярной хирургии. Одним из основных преимуществ биологических имплантатов является резорбция — после достижения лечебного эффекта имплантат не требуется удалять. Несмотря на активное использование биополимеров в медицине, исследований по их применению в хирургии туберкулеза не проводилось, соответственно нет зарегистрированных медицинских изделий для этих целей.

Проведенный анализ данных литературы позволил установить основные требования к новым биополимерным имплантатам: низкая удельная плотность, соответствие модуля Юнга имплантата модулю упругости мягких тканей грудной клетки, контролируемость сроков резорбции имплантатов, способность замещаться в процессе резорбции собственной тканью, способность к неоваскуляризации. На основании этого определены перспективные образцы высокопористого биорезорбируемого материала на основе полилактида и поликапролактона, которые по физико-механическим свойствам отвечают необходимым требованиям в качестве потенциального материала для имплантата [18].

Таким образом, в настоящее время проведение научного исследования по обоснованию применения новых биополимеров в хирургии, включая хирургию туберкулеза органов дыхания, своевременно и актуально.

### Цель исследования

Обосновать в эксперименте использование биорезорбируемых биополимерных плевральных имплантатов из полилактида и поликапролактона (PLA/PCL) для коррекции объема грудной клетки.

### Материалы и методы исследования

#### Характеристика имплантируемых объектов

Экспериментальные образцы для имплантации были произведены в лабораториях Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

(г. Москва). В качестве исходных материалов для лабораторных образцов плевральных имплантатов были выбраны: поли(L-)лактид (PLA) марки 4032D «Nature Works» (США) со средневесовой молекулярной массой (Mw) 200 кДа и индексом полидисперсности (PDI) ~2; поликапролактон (PCL) № 440744 «SigmaAldrich» (США) со среднечисловой молекулярной массой (Mn) 80 кДа и индексом полидисперсности (PDI) ~2. В отделе нанобиоматериалов и структур Курчатовского центра на основе разработанной технологии методом сублимационной сушки замороженных растворов смеси полимеров PLA/PCL в 1,4-диоксане были изготовлены лабораторные образцы пористых материалов трех составов.

Образец № 1, состав — 3 масс.% смеси PLA/PCL в начальном растворе с соотношением полимеров 3:1, образец № 3, состав — 1,7 масс.% смеси PLA/PCL в начальном растворе с соотношением полимеров 1:1.

Варьируя состав полимерной смеси, задавали требуемую механическую жесткость системы на основе полилактида и поликапролактона в широком диапазоне — от модулей упругости, соответствующих мягким тканям, до модулей упругости, характерных для хрящевой ткани. Добавление поликапролактона в смесевую композицию приводило к заметному снижению модуля упругости.

Следует отметить, что предложенный подход настройки прочностных свойств губчатых материалов не изменял радикально их принципиальной цити- и гемосовместимости, так как варьировал лишь индекс соотношения полилактида и поликапролактона. Для губчатых материалов, примененных в данном исследовании, модули упругости имели следующие значения:  $1800 \pm 250$  кПа (образец 1),  $1240 \pm 320$  кПа (образец 2),  $97,7 \pm 9,5$  кПа (образец 3).

### Экспериментальная модель

В качестве экспериментальных животных использовались пять половозрелых кроликов-самок породы шиншилла, возраст 1–1,5 года, масса 3500–4300 г.

Для исследования имплантатов и местных реакций тканей *in vivo*, в максимально приближенных к клиническим условиям применения, использовали метод интраплевральной имплантации. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, декларированными в «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 170», а также руководствуясь ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами» [24] и стандартом ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными» [25].

### Сроки эксплантации

Оценка имплантата и местных реакций тканей осуществлялась за пять имплантационных периодов: 7, 21, 54, 66 и 78 нед; животных выводили из эксперимента путем передозировки средств для наркоза. На каждую точку эксплантации использовалось по одному животному.

Фрагменты ткани фиксировали в забуференном формалине, проводили в автоматическом режиме (изоприл), заливали в парафиновые блоки, нарезали на микротоме толщиной 2 мкм. Гистологические микропрепараты изучали под микроскопом AXIO Imager A1 с микрофотосъемкой на цифровую камеру CanonPowerShot A640. Сканированные изображения препаратов получали на цифровом сканере

NikonSuperCoolscan 8000 ED (масштабная линия на сканах — 1 мм).

Кроме того, морфологическую картину имплантатов, ложе и окружающих тканей оценивали согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации» [26] (табл. 1).

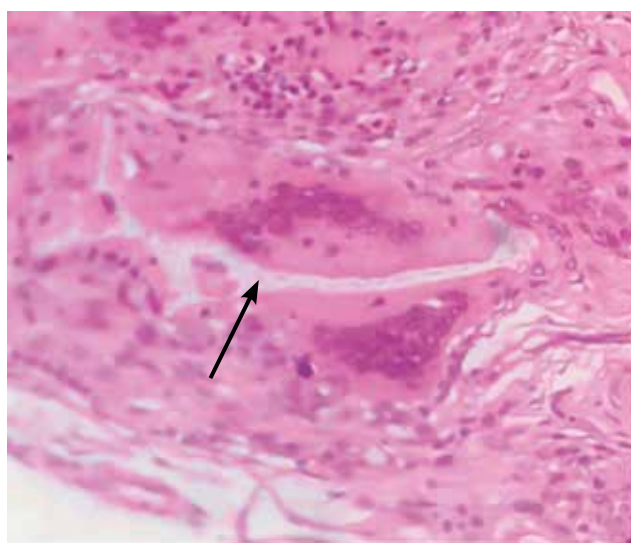
Оценка результатов в соответствии с балльной системой: не обладает раздражающим действием — от 0 до 2,9 балла, обладает легким раздражающим действием — от 3,0 до 8,9 балла, умеренное раздражающее действие — от 9,0 до 15,0 баллов, тяжелое раздражающее действие >15 баллов [26].

Таблица 1

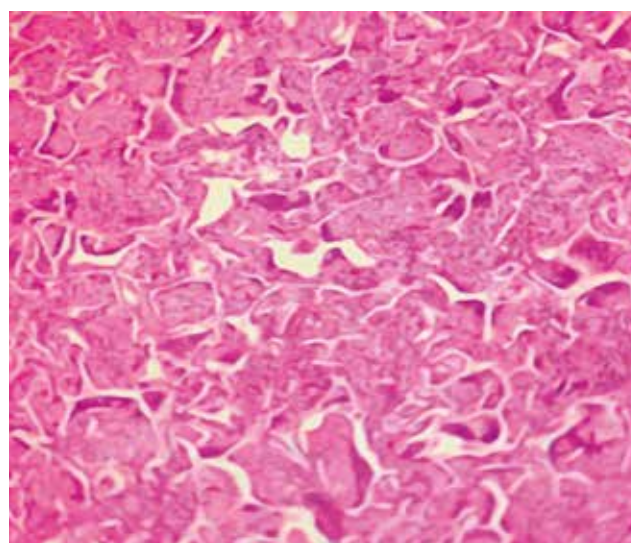
### Гистологическая системы оценки — тип клетки/ответная реакция

Тип клетки/ ответная реакция	Балл				
	0	1	2	3	4
Полиморфноядерные клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Лимфоциты	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Плазменные клетки	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Макрофаги	0	Редко, 1–5*	5–10*	Обильный инфильтрат	Плотно упакованные
Гигантские клетки	0	Редко, 1–2	3–5	Обильный инфильтрат	Пласты
Некроз	0	Минимальный	Легкий	Средний	Тяжелый

\* Число клеток на одно поле при увеличении  $\times 400$ .



а



б

**Рис. 1.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации в первом имплантационном периоде (7 нед): а — гигантская многоядерная клетка инородных тел с признаками фагоцитоза материала имплантата (частица имплантата указана стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ ; б — материал имплантата между гигантскими клетками инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

## Результаты и их обсуждение

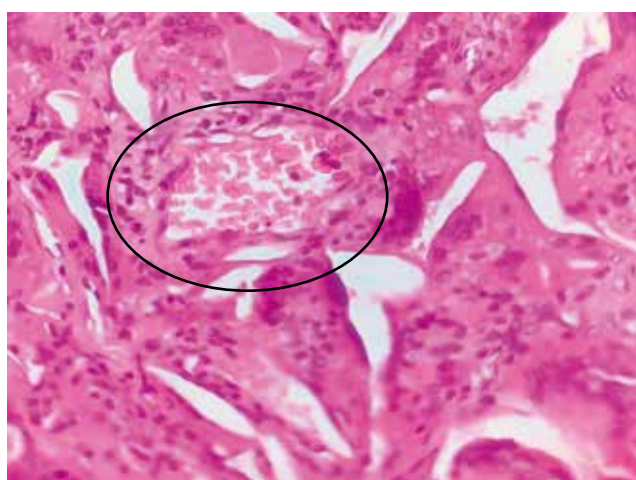
### Морфологическая картина и динамика изменений в имплантатах в различные сроки после интраплевральной имплантации

При морфологическом исследовании имплантатов в первом имплантационном периоде к 7-й неделе вокруг образцов отмечено формирование тонкой фиброзной капсулы, что подтверждено окраской по Ван-Гизону. Имплантаты полностью замещались гигантскими многоядерными клетками инородных тел. В гигантских многоядерных клетках типа инородных тел зафиксированы признаки фагоцитоза материала имплантата в виде бесформенных полупрозрачных,

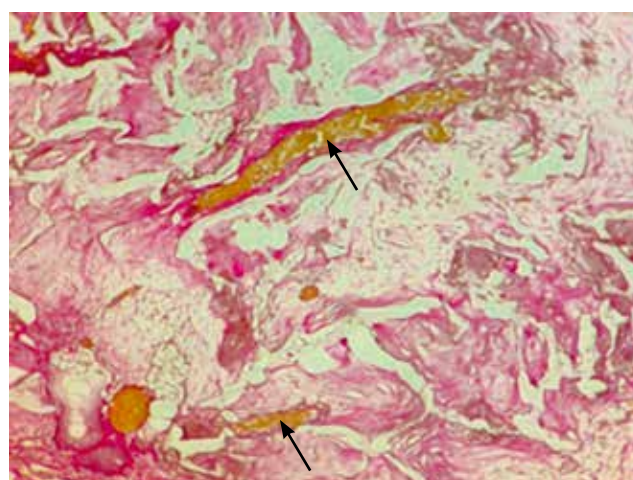
бесцветных или слабо базофильных (местами с легким сероватым оттенком) масс (рис. 1, а). Материал имплантата визуализирован также между гигантскими многоядерными клетками инородных тел (рис. 1, б).

В этот же период отмечено начало васкуляризации, субкапсулярно сформированы сосуды капиллярного типа (рис. 2, а), в то время как ко второму имплантационному периоду отмечено формирование сосудов более крупного диаметра — синусоидного типа (рис. 2, б). В толще имплантата выявлена слабо выраженная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация.

Фиброзные изменения в различных типах имплантатов отличаются друг от друга. Так, в образце № 3 (1,7%) отмечается слабо выраженный фиброз (рис. 3, а),

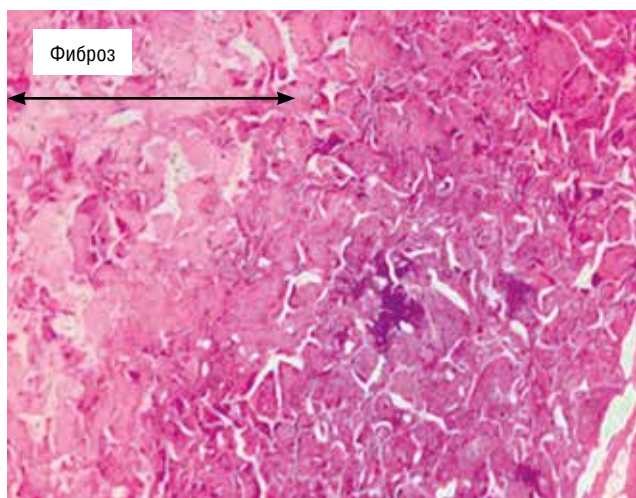


а

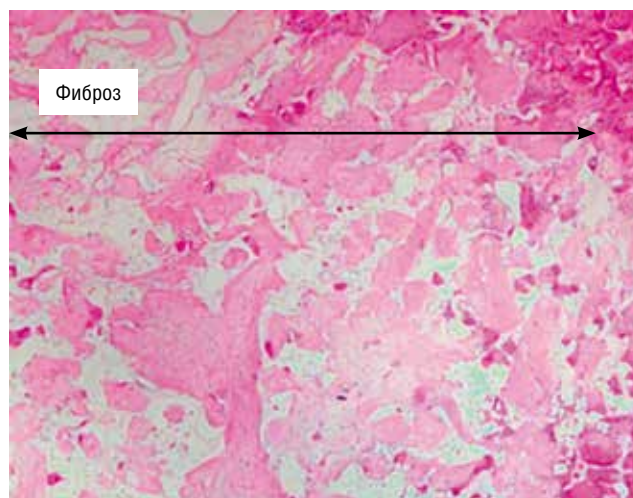


б

**Рис. 2.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации в первом имплантационном периоде (7 нед): а — сосуд капиллярного типа в имплантате (обведен). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; б — сосуды синусоидного типа (указаны стрелками). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$



а



б

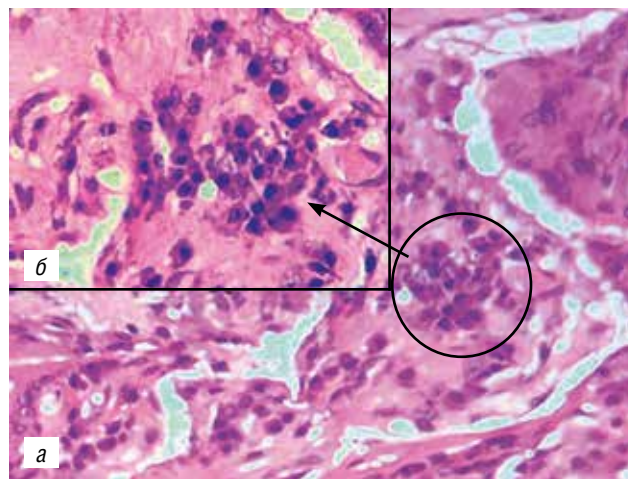
**Рис. 3.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации в первом имплантационном периоде (7 нед): а — образец № 3 (1,7%). Мелкоочаговый фиброз имплантата. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б — образец № 1 (3%) Субтотальный фиброз имплантата. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

а в образце № 1 (3%) — субтотальный фиброз (рис. 3, б). В прилежащей плевре отчетливо определяется мелкоочаговая плазматическая реакция. В прилежащих мягких тканях (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка) патологических изменений не выявлено.

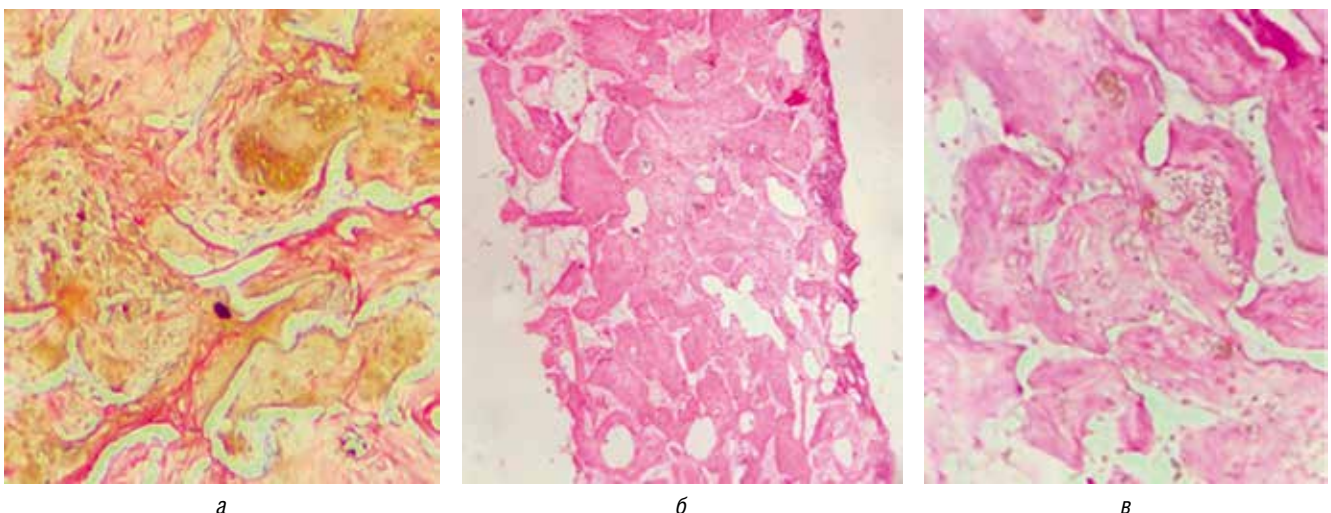
Во втором имплантационном периоде, на 21-й неделе, при морфологическом исследовании выявлено, что гигантские клетки инородных тел расположены в толще имплантата несколько более плотно по сравнению с первым имплантационным периодом. Это обусловлено некоторым уменьшением количества материала имплантата между гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел. При этом фагоцитоз материала имплантатов сохраняется, в цитоплазме ги-

гантских клеток инородных тел определяются частицы материала композитного имплантата. Мелкоочаговая мононуклеарная инфильтрация лимфоидного характера выражена больше, чем в первом имплантационном периоде, что проявляется большим количеством инфильтратов. На рис. 4 на примере образца № 3 (1,7%) представлены скопления плазматических клеток в толще имплантата (рис. 4, а, б). Помимо капилляров, визуализируются крупные сосуды синусоидного типа.

В образце № 3 (1,7%) выявлен слабо выраженный фиброз в виде тонких одиночных коллагеновых волокон (рис. 5, а). Оценить изменения в образце № 1 (3%) не представилось возможным по причине развития субтотального фиброза, что подтверждено окраской на соединительную ткань (по Ван-Гизону) (рис. 5, а, б).



**Рис. 4.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на втором имплантационном периоде (21 нед): а — мелкоочаговая плазматическая инфильтрация в имплантате; б — фрагмент рис. 4, а. Окраска гематоксилином и эозином: а —  $\times 200$ ; б —  $\times 400$



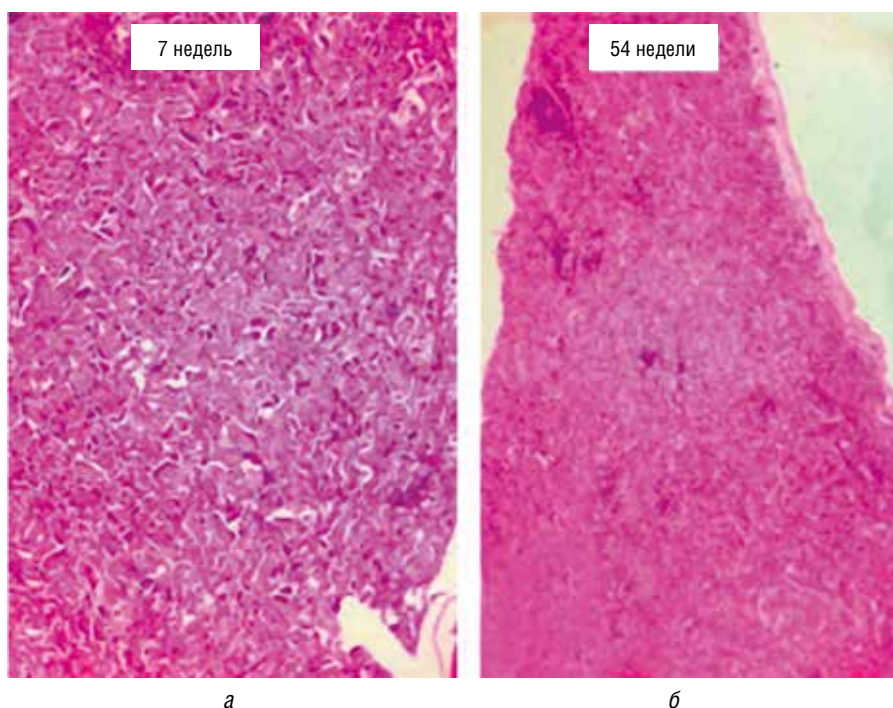
**Рис. 5.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на втором имплантационном периоде (21 нед): а — слабо выраженный фиброз в образце № 3 (коллагеновые волокна окрашены в красный цвет). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 100$ ; б — субтотальный фиброз образца № 1. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; в — фиброз образца № 1, фрагмент предыдущего рисунка (фиброзная ткань окрашена в красный цвет). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 200$

К третьему имплантационному периоду, на 54-й неделе, гигантские клетки инородных тел в имплантате располагаются более плотно по сравнению с первым и вторым имплантационными периодами (7 нед и 21 нед). Количество материала имплантата уменьшается по сравнению с первым и вторым имплантационными периодами (7 нед и 21 нед) (рис. 6, а, б).

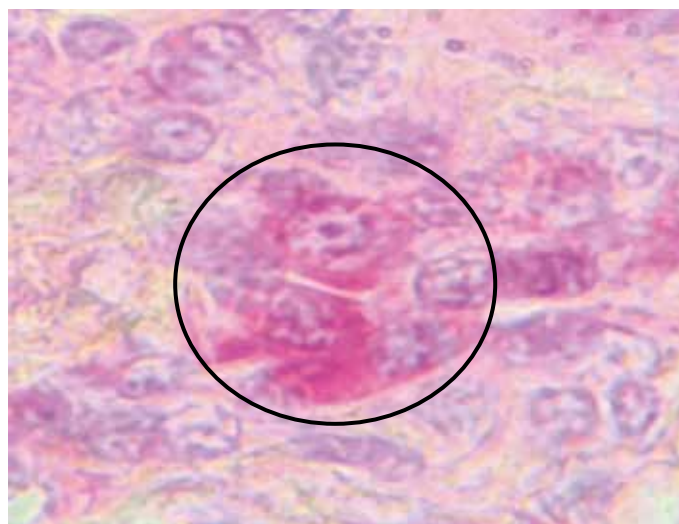
В сравнении с образцом № 3 (1,7%) количество материала имплантата между гигантскими клетка-

ми инородных тел в образце № 1 (3%) несколько больше, гигантские клетки располагаются более рыхло. Лимфоидная инфильтрация менее выражена по сравнению с первым имплантационным периодом (7 нед), в инфильтрате встречаются единичные плазматические клетки, что подтверждено окраской по Браше (рис. 7).

Обращает на себя внимание, что лимфоидная инфильтрация в образце № 1 (3%) менее выражена



**Рис. 6.** Общий вид имплантатов в сроке 7 нед (а) и 54 нед (б). В сроке 54 нед (третий имплантационный период) материал имплантата между гигантскими клетками инородных тел практически отсутствует, клетки располагаются вплотную друг к другу. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$



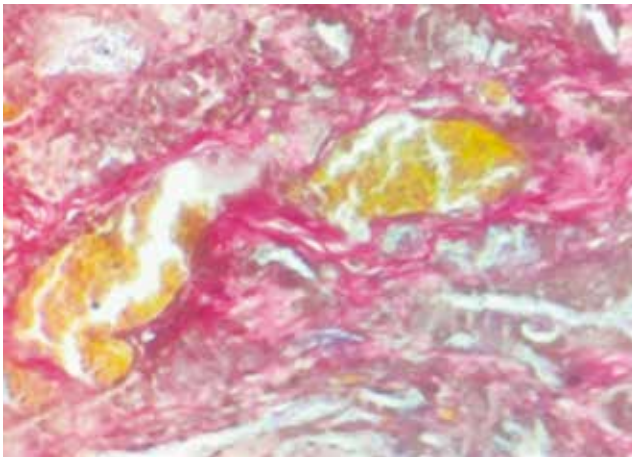
**Рис. 7.** Морфологическая картина в имплантатах при интраплевральной имплантации в третьем имплантационном периоде (54 нед): плазматические клетки в составе инфильтрата в имплантате (цитоплазма плазматических клеток окрашена в розово-малиновый цвет). Окраска по Браше,  $\times 1000$

по сравнению с образцом № 3 (1,7%), но различия в выраженности инфильтрации незначительные. Отмечается диффузный, умеренно выраженный фиброз имплантата, который более заметен в образце № 1 (3%) по сравнению с образцом № 3 (1,7%). Сосуды располагаются не только субкапсулярно, но и в толще имплантата: сосуды капиллярного, синусоидного типа и единичные более крупные сосуды (рис. 8). В легком и мягких тканях изменений не отмечено.

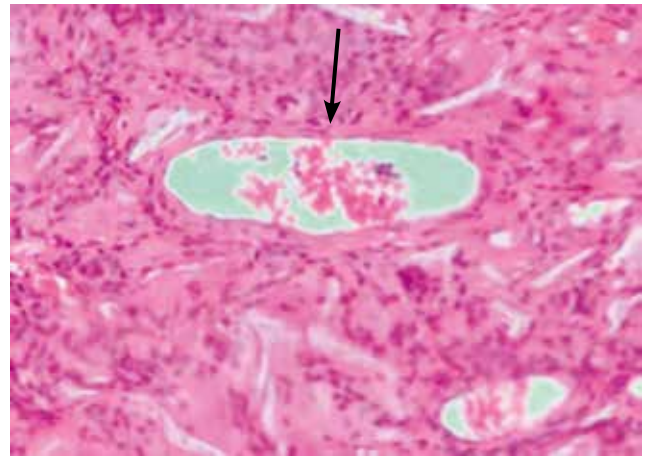
В четвертом имплантационном периоде (66 нед) зафиксированы следующие особенности микроскопической картины. В образце № 3 (1,7%) гигантские клетки инородных тел расположены несколько более плотно, чем в третьем имплантационном периоде (1,7% — 54 нед), между гигантскими клетками инородных тел практически отсутствует материал имплантата

(рис. 9). Между гигантскими клетками инородных тел располагаются одноядерные макрофаги.

Гигантские клетки инородных тел в образце № 1 (3%) расположены несколько плотнее по сравнению с тем же образцом третьего имплантационного периода, но менее плотно, чем в параллельной группе — в образце № 3 (1,7% — 66 нед). Сохраняются признаки фагоцитоза частиц материала имплантата, но количество фагоцитирующих гигантских клеток снижено. В образце № 3 (1,7%) инфильтрация менее выражена по сравнению с тем же образцом третьего имплантационного периода (1,7% — 54 нед). В образце № 1 (3%) инфильтрация практически идентична таковой в группе третьего имплантационного периода (3% — 54 нед). Фиброз диффузный, умеренно выраженный, более выражен в образце № 3 (1,7%) (рис. 10). В толще

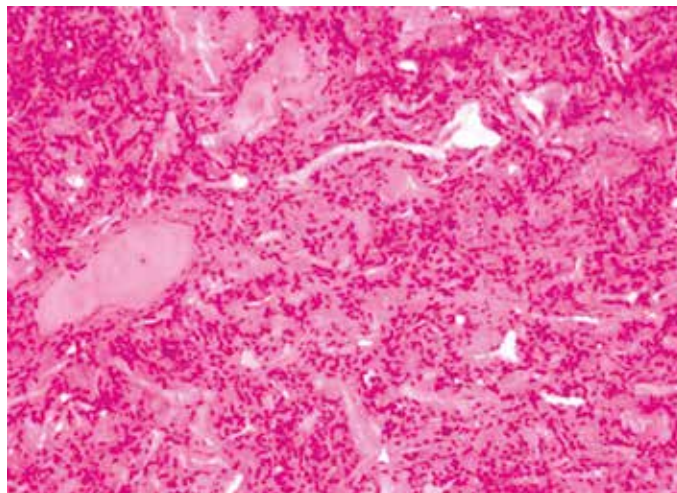


а



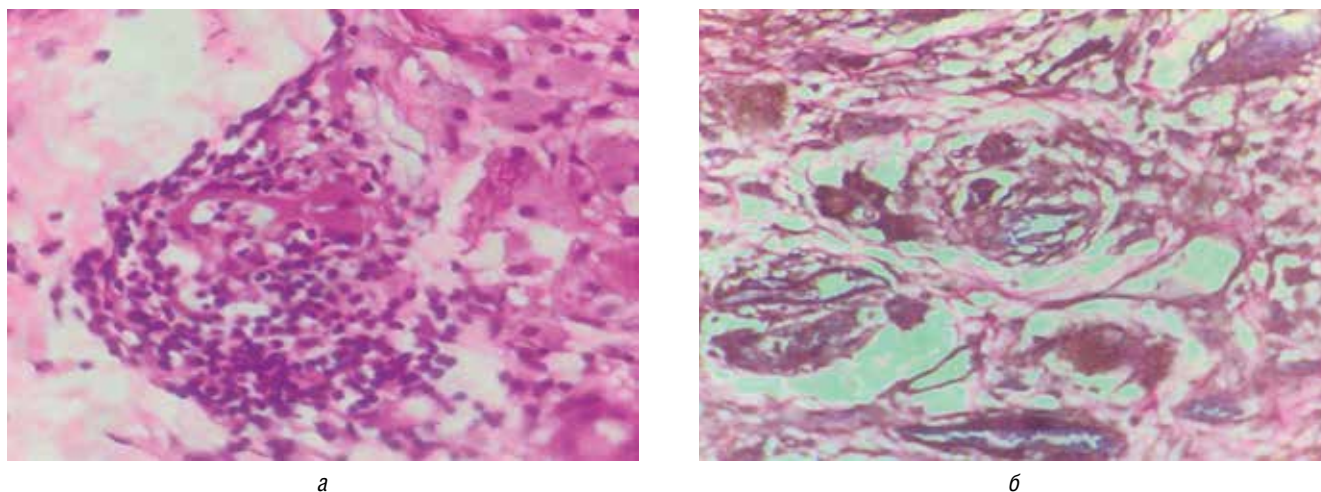
б

**Рис. 8.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на третьем имплантационном периоде (54 нед): а — сосуды синусоидного типа в толще имплантата. Окраска по Ван-Гизону,  $\times 20$ ; б — более крупный сосуд (артерия) в толще имплантата. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

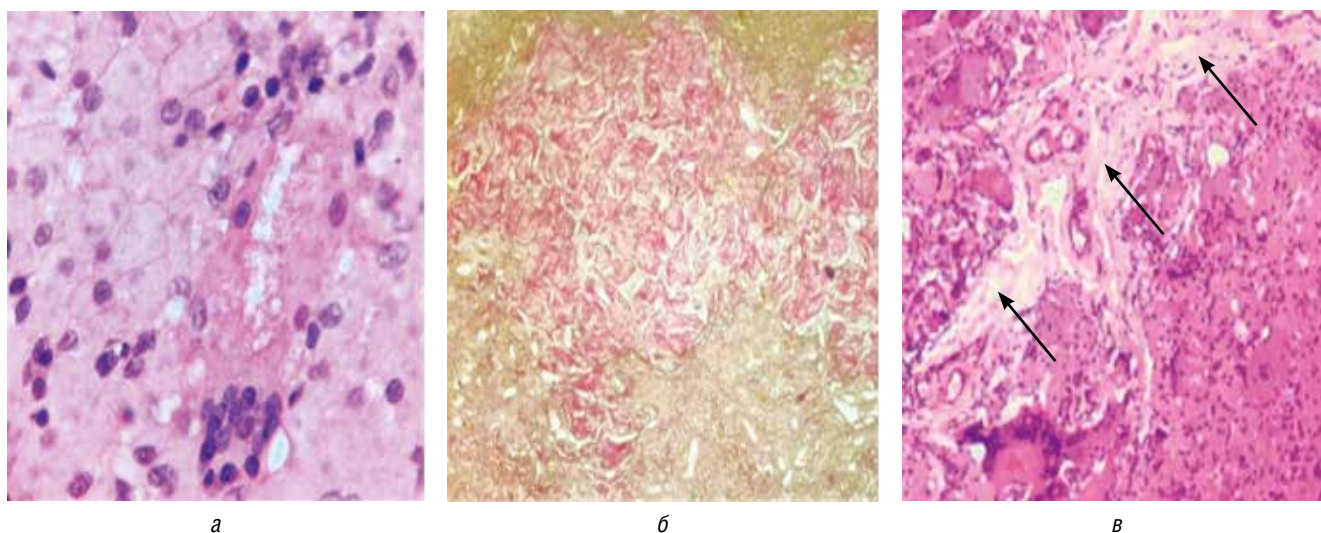


**Рис. 9.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на четвертом имплантационном периоде (66 нед): скудное количество материала имплантата между гигантскими клетками инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$





**Рис. 10.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на четвертом имплантационном периоде (66 нед): *а* — мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация в материале имплантата, инфильтрат вокруг погибающей гигантской клетки инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; *б* — диффузный фиброз в имплантате. Окраска по Ван-Гизону,  $\times 400$



**Рис. 11.** Морфологическая картина в имплантатах PLA/PCL при интраплевральной имплантации на пятом имплантационном периоде (78 нед): *а* — макрофагальная реакция в имплантате. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; *б* — мелкоочаговый фиброз имплантата (участок фиброза окрашен в розовый цвет). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 100$ ; *в* — участок диффузного фиброза в имплантате (указан стрелками). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

имплантатов сосуды капиллярного, синусоидного типа и единичные более крупные сосуды. Легкое и мягкие ткани интактны.

В пятом имплантационном периоде (78 нед) плотность расположения гигантских клеток инородных тел в образце № 3 (1,7%) более выражена, чем в третьем и четвертом имплантационных периодах (1,7% — 56 и 76 нед). В образце № 1 (3%) плотность расположения гигантских клеток инородных тел несколько меньше, чем в образце № 3 (1,7%) и в четвертом имплантационном периоде (3% — 76 нед). Между гигантскими клетками инородных тел располагаются одноядерные макрофаги (рис. 11, *а*). В образце № 3 (1,7%) инфильтрация более выражена в сравнении с третьим

и четвертым имплантационными периодами (1,7% — 54 и 76 нед). В образце № 1 (3%) инфильтрация менее выражена по сравнению с четвертым имплантационным периодом (3% — 76 нед) и по сравнению с образцом № 3 (1,7% в сроке 78 нед), но более выражена, чем в образце № 3 (1,7%) в 66 нед. Фиброз слабо выражен, мелкоочаговый или проявляется в виде тонких рыхлых отдельно расположенных коллагеновых волокон, что подтверждено окраской на соединительную ткань (рис. 11, *б, в*). В толще имплантатов сосуды капиллярного, синусоидного типа и единичные более крупные сосуды, артерии и вены. Легкое и мягкие ткани без изменений.

Таким образом, морфологическая картина в имплантатах при интраплевральной имплантации

показывает, что в течение эксперимента в имплантатах формируется тонкая фиброзная капсула, происходит уменьшение количества материала имплантатов (биодegradация), особенно между гигантскими клетками инородных тел. Наименьшее количество материала имплантата между гигантскими клетками инородных тел отмечено в имплантатах образца № 3 (1,7%). Фагоцитоз материала имплантата гигантскими клетками инородных тел сохраняется постоянно, но с течением времени также становится менее выраженным.

Васкуляризация имплантатов начинается с субкапсулярных, поверхностных отделов с развития мелких сосудов капиллярного типа с последующим вращением сосудов в толщу имплантатов, формированием, помимо капилляров, более крупных тонкостенных сосудов синусоидного типа, а через 66–78 нед и более крупных сосудов (артерий и вен).

Выраженность лимфоидной инфильтрации имплантатов незначительно колеблется при различных сроках имплантации, наблюдается невыраженная плазмочитарная реакция, интенсивность которой изменяется при различных сроках имплантации без четкой зависимости от срока имплантации.

Явления фиброза постепенно нарастают с увеличением срока имплантации, но незначительно (до слабо или умеренно выраженного диффузного фиброза, в части имплантатов — очагового фиброза). В имплантатах образца № 1 (3%) в сроках имплантации 7 и 21 нед — фиксируется субтотальный фиброз образцов. В более поздние сроки фиброз определяется как слабо или умеренно выраженный, диффузный или мелкоочаговый.

Следовательно, используемые биокomпозитные материалы, независимо от состава образцов, резорбируются путем фагоцитоза (поглощения большей части материала гигантскими клетками инородных тел) и замещаются грануляционной, а затем соединительной тканью.

### Морфологическая оценка местных тканевых реакций в области имплантации в различные сроки после установки имплантата

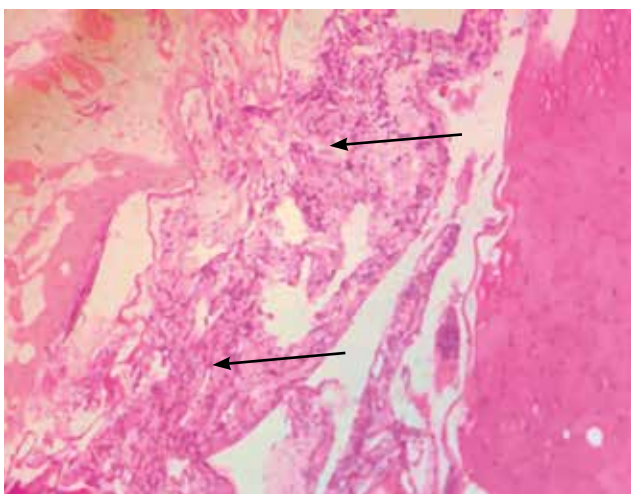
В ходе экспериментальной работы путем оценки и сравнения микроскопической картины тканевой реакции прилежащих к имплантату тканей получены следующие данные, зависящие от срока имплантации.

#### Первый имплантационный период — 7 нед

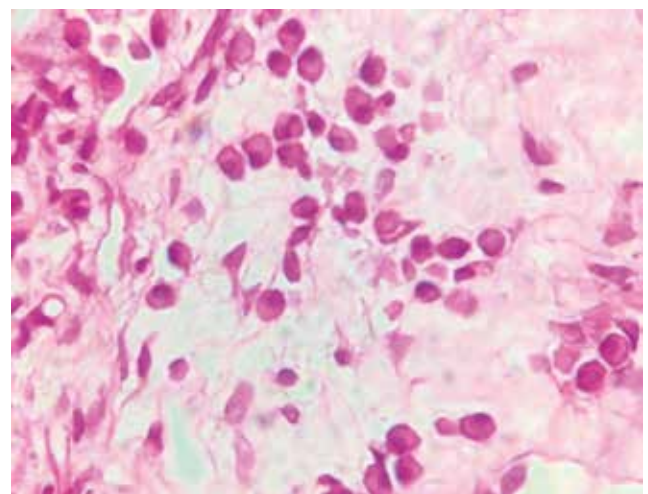
Образец № 3 (1,7%) — в прилежащем к имплантату участке париетальной плевры очаговая мононуклеарная инфильтрация с преобладанием клеток с эксцентрически расположенным ядром (более соответствуют плазматическим клеткам). Мышечная и жировая ткань не изменена (рис. 12, а).

Образец № 1 (3%) — в прилежащих мягких тканях очаговый фиброз, очаговая мононуклеарная инфильтрация в фиброзной ткани (макрофагально-плазмочитарная). Слабо выраженный диффузный фиброз жировой клетчатки. Участок плевры с умеренно выраженной диффузной мононуклеарной инфильтрацией с преобладанием плазматических клеток (рис. 12, б).

По данным эксперимента (табл. 2) выявлено, что наименьшее значение среднего балла отмечалось во всех группах животных. Среди них наименьшая ответная реакция выявлена на образец № 1, наибольшая — на образец № 3.



а



б

**Рис. 12.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, первый имплантационный период — 7 нед: а — слабо выраженная инфильтрация в плевре (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б — плазматические клетки в инфильтрате (фрагмент рис. 12, а). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Таблица 2

**Оценка местной реакции прилежащих мягких тканей на имплантат через 7 нед после имплантации**

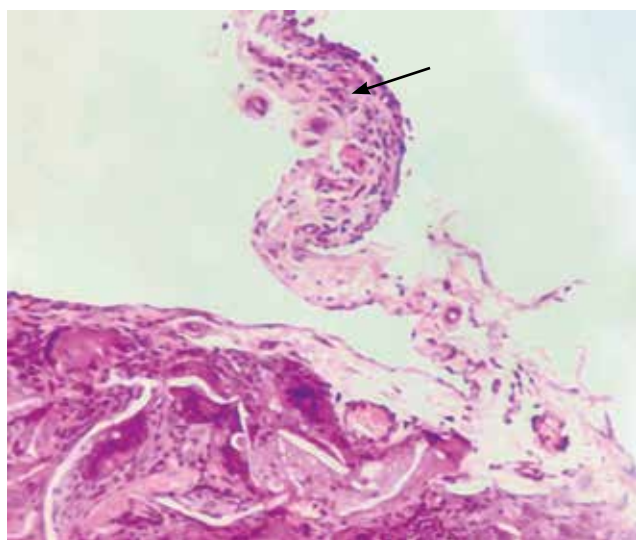
Показатель	Образец	
	№ 1	№ 3
Средний балл 1 случая	2,0	2,8
Среднее отклонение	1,3	1,1

**Второй имплантационный период — 21 нед**

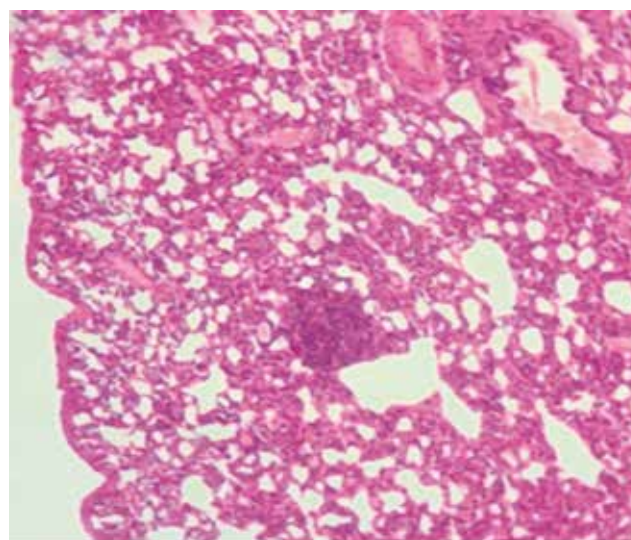
Образец № 3 (1,7%) с прилежащим к имплантату микроучастком фиброзной ткани с умеренно вы-

раженной инфильтрацией. В инфильтрате мелкое скопление клеток с эксцентрически расположенным ядром (плазматические клетки). Фрагмент легкого с венозным полнокровием, небольшими дистелектазами, мелкоочаговой слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией, признаков фиброзирования не найдено, что подтверждено окраской по Ван-Гизону. Сосуды и бронхи обычного строения, в стенке бронха очаговая фолликулоподобная инфильтрация. Плевра тонкая, интактная (рис. 13, а).

Образец № 1 (3%) — прилежащие к имплантату мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая ткань) без изменений, легкое обычного

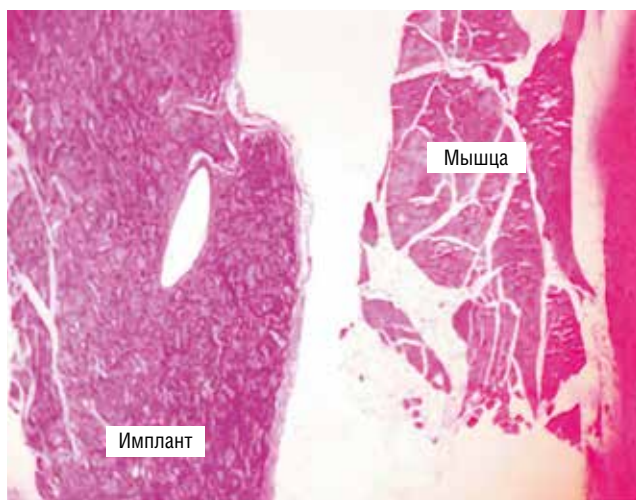


а

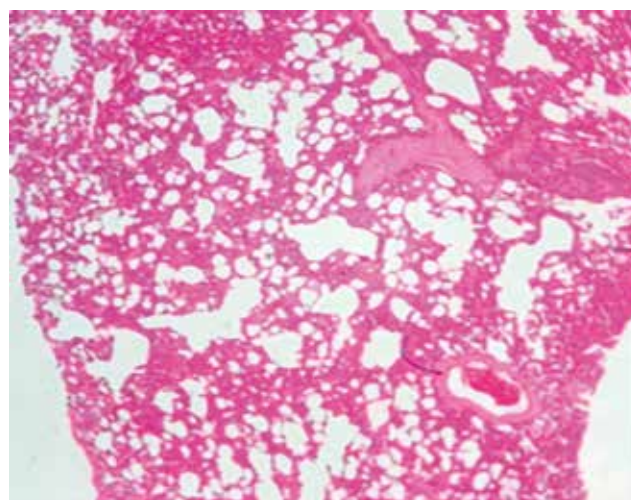


б

**Рис. 13.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, второй имплантационный период — 21 нед: а — слабо выраженная инфильтрация в прилежащем к имплантату участке фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — легкое обычного строения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$



а



б

**Рис. 14.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, третий имплантационный период — 54 нед: а — мышечная ткань интактная. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — легочная ткань обычного строения, небольшие дистелектазы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$

строения (рис. 13, б), фрагмент костной ткани обычного строения, в межбалочном пространстве красный костный мозг.

### Третий имплантационный период — 54 нед

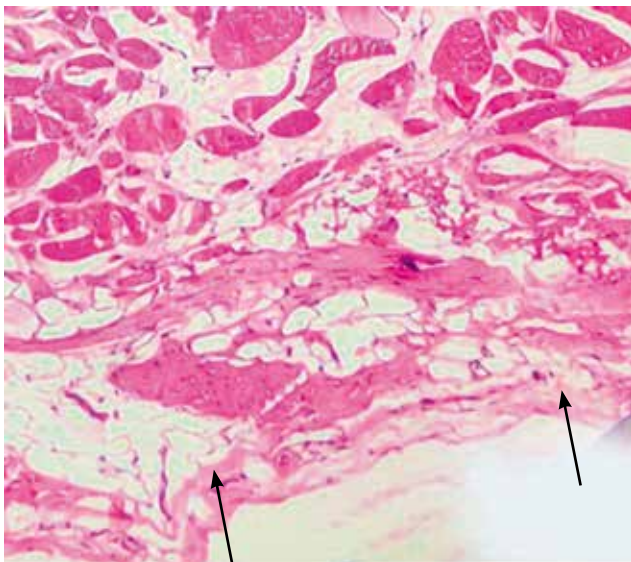
Образец № 3 (1,7%) — прилежащие к имплантату мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка с нервными волокнами и фиброзная ткань) без изменений (рис. 14, а). Фрагмент легкого с небольшими дистелектазами. Мелкоочаговая скудная лимфоидная инфильтрация, при окраске по Браше — в инфильтратах и в межальвеолярных перегородках единичные плазматические клетки. Сосуды и бронхи обычного строения. Слабо выраженное венозное полнокровие. Плевра тонкая, интактная, фиброз не выявлен, что подтверждено соответствующими гистологическими окрасками.

Образец № 1 (3%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка и фиброзная ткань) без изменений. Фрагмент легкого с небольшими дистелектазами (рис. 14, б). Сосуды и бронхи обычного строения. Слабо выраженное венозное полнокровие. Плевра тонкая, интактная.

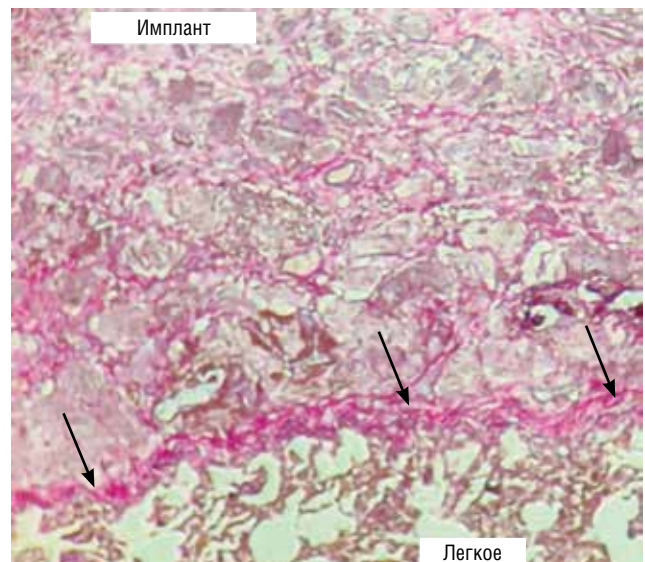
Таблица 3

### Оценка местной реакции прилежащих мягких тканей на имплантат через 54 нед после имплантации

Показатель	Образец	
	№ 1	№ 3
Средний балл 1 случая	2,9	2,6
Среднее отклонение	1,5	0,7



а



б

**Рис. 15.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, четвертый имплантационный период — 66 нед: а — париетальная плевра интактная (указана стрелками). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — висцеральная плевра интактная (указана стрелками). Окраска по Ван-Гизону,  $\times 40$

По данным табл. 3 показатели образцов № 1–3 были практически неотличимы. Это свидетельствовало о минимальной местной реакции окружающих тканей на изучаемые образцы.

### Четвертый имплантационный период — 66 нед

Образец № 3 (1,7%) — фрагмент мягких тканей (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая клетчатка, фиброзная ткань) обычного строения. В одном фрагменте мышечной ткани небольшой очаговый отек. Фрагменты легкого с дистелектазами, преобладают ателектазы. Сосуды и бронхи обычного строения. Скудная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация. Умеренно выраженное венозное полнокровие. Париетальная плевра интактная (рис. 15, а). Висцеральная плевра тонкая, интактная, без фиброза, в том числе в месте прилегания имплантата (окраска по Ван-Гизону) (рис. 15, б). В участке легкого, прилежащем к имплантату, очаговые умеренно выраженные реактивные изменения — в просвете альвеол макрофаги, десквамированный альвеолярный эпителий.

Образец № 1 (3%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая ткань с нервными окончаниями) без изменений. Фрагменты легкого с дистелектазами, с небольшими участками ателектазов. Сосуды и бронхи обычного строения. Скудная мелкоочаговая лимфоидная инфильтрация. Слабо выраженное венозное полнокровие. Висцеральная плевра тонкая, интактная (окраска по Ван-Гизону).

### Пятый имплантационный период — 78 нед

Образец № 3 (1,7%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая

с нервными волокнами, фиброзная ткань) обычного строения, мелкие единичные участки фиброза (окраска по Ван-Гизону), в одном из сосудов признаки слабо выраженного продуктивного васкулита (очаговая мононуклеарная инфильтрация, при окраске по Браше плазматических клеток не найдено). Легкое обычного строения, очень мелкие дистелектазы (рис. 16, а). Мелкоочаговая скудная лимфоидная инфильтрация, фолликулоподобные структуры в стенке мелких бронхов. Периваскулярно слабо выраженный отек. Плевра тонкая, интактная.

Образец № 1 (3%) — прилежащие мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань с включениями жировой клетчатки) обычного строения (рис. 16, б). Легкое обычного строения, мелкие дистелектазы. В межальвеолярных перегородках минимальная мелкоочаговая скудная лимфоидная реакция. Очаговая лимфоидная инфильтрация в стенке мелких бронхов, местами с формированием нечетких фолликулоподобных структур. Плевра тонкая, интактная.

Таблица 4

#### Оценка местной реакции прилежащих мягких тканей на имплантат через 78 нед после имплантации

Показатель	Образец	
	№ 1	№ 3
Средний балл 1 случая	2,4	2,6
Среднее отклонение	1,3	1,4

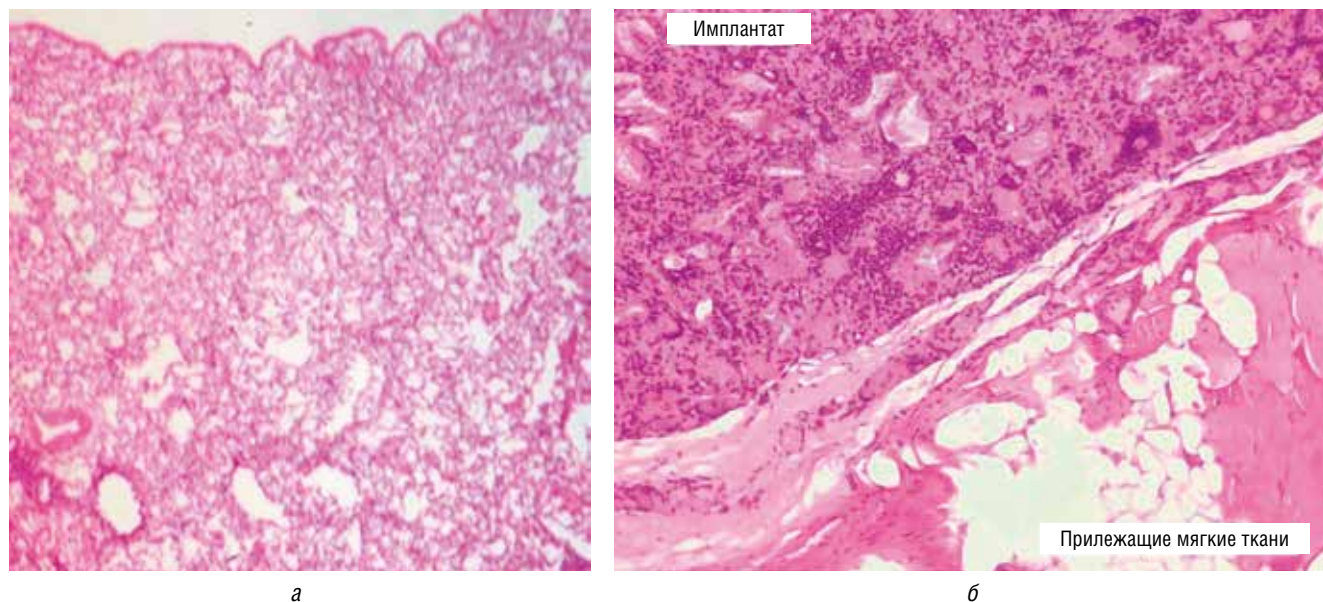
При сравнении реакции местных тканей через 78 нед после имплантации обращает на себя внимание минимально выраженная воспалительная реакция, практически неотличимая для всех образцов (табл. 4).

При морфологическом исследовании реакции местных тканей на интраплевральную имплантацию — реактивные изменения местных тканей минимальные. В первом имплантационном периоде (7 нед) в прилежащих к имплантатам мягких тканях наблюдаются очаговый фиброз мышечных волокон, очаговая мононуклеарная инфильтрация в фиброзной ткани (макрофагально-плазмоцитарная). В прилежащей плевре слабо выраженная мелкоочаговая плазматическая реакция.

Во втором имплантационном периоде в прилежащих мягких тканях слабо выраженная клеточная инфильтрация, которая фиксируется лишь в отдельных препаратах.

В третьем, четвертом и пятом имплантационных периодах прилежащие к имплантатам легкое, плевра, мягкие ткани (поперечно-полосатая мышечная ткань, жировая ткань) не показывают каких-либо патологических изменений.

Таким образом, в прилежащих мягких тканях (легкое, плевра, мягкие ткани грудной стенки) в первом и втором имплантационных периодах реактивные изменения минимально выражены. При дальнейшем исследовании в третьем, четвертом и пятом трансплантационных периодах перифокальных изменений не отмечено. Различий между разными видами имплантатов не выявлено.



**Рис. 16.** Реакция местных тканей при интраплевральной имплантации, пятый имплантационный период — 78 нед: а — легкое интактное. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; б — прилежащие к имплантату мягкие ткани обычного строения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

## Заключение

В ходе экспериментального исследования установлено, что в имплантатах из предложенного биокompозитного материала формируется тонкая фиброзная капсула, происходит уменьшение количества материала имплантатов (биodeградация), особенно между гигантскими клетками инородных тел. Наименьшее количество материала имплантата между гигантскими клетками инородных тел зафиксировано в имплантатах образца № 3 (1,7%). Фагоцитоз материала имплантата гигантскими клетками инородных тел сохраняется постоянно, но с течением времени также становится менее выраженным. Васкуляризация имплантатов начинается с субкапсулярных, поверхностных отделов с развития мелких сосудов капиллярного типа, с последующим вращением сосудов в толщу имплантатов, с формированием помимо капилляров более крупных тонкостенных сосудов синусоидного типа, а через 66–78 нед также и более крупных коллекторов (артерий и вен). Явления фиброза образцов постепенно нарастают с увеличением срока имплантации, но незначительно (до слабо или умеренно выраженного диффузного фиброза, в части имплантатов — очагового фиброза). В имплантатах образца № 1 (3%) в сроках имплантации 7 нед и 21 нед фиксируется субтотальный фиброз образцов. В более поздние сроки фиброз определяется как слабо или умеренно выраженный, диффузный или мелкоочаговый.

При исследовании реакции окружающих тканей (легкое, плевра, мягкие ткани грудной стенки) в пер-

вом и втором имплантационных периодах реактивные изменения минимально выражены. При дальнейшем исследовании в третьем, четвертом и пятом трансплантационных периодах перифокальных изменений не отмечено. Различий между разными видами имплантатов не выявлено.

Следовательно, используемые биокompозитные материалы, независимо от состава образцов резорбируются путем фагоцитоза (поглощения большей части материала гигантскими клетками инородных тел) и замещаются грануляционной, а затем соединительной тканью без выраженной воспалительной реакции окружающих тканей (не превышающей 2,9 балла).

Таким образом, изучаемые образцы плевральных имплантатов с разными физико-механическими свойствами с доказанной биосовместимостью и биобезопасностью обладают оптимальными свойствами биорезорбции и биodeградации, способны со временем полностью прорасти соединительной тканью и обладают свойствами не инициировать реактивную воспалительную реакцию окружающих тканей. На основании полученных данных можно сделать вывод, что высокопористый плевральный имплантат на основе полилактида и поликапролактона является безопасным и перспективным материалом для коррекции объема грудной клетки, что может быть востребовано как в общей торакальной хирургии, так и для хирургического лечения пациентов с распространенным туберкулезом легких.

## Список литературы

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких 2022; 100 (3): 6–12. [Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A. Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic — 2020–2021. Tuberculosis and Lung Diseases 2022; 100 (3): 6–12 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12.
2. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (12): 7–19. [Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. Tuberculosis and Lung Diseases 2020; 98 (12): 7–19 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19.
3. Dara M., Sotgiu G., Zaleskis R., Migliori G.B. Untreatable tuberculosis: is surgery the answer?. Eur. Respir. J. 2015; 45 (3): 577–582. doi: 10.1183/09031936.00229514.
4. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M., Hill A.C., Jereb J.A., Mase S.R. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2013; 17 (1): 6–16. doi: 10.5588/ijtld.12.0198.
5. Бозуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.: Медицина, 1979: 296. [Bogush L.K. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Moscow: Meditsina, 1979: 296 (In Russ.)].
6. Ямпольская В.Д. Экстраплевральный пневмоторакс и олеоторакс при туберкулезе легких. М.: Медгиз, 1963: 240. [Yampol'skaya V.D. Extrapleural pneumothorax and oleothorax in pulmonary tuberculosis. Moscow: Medgiz, 1963: 240 (In Russ.)].
7. Николаев И.С., Жаднов В.З., Терентьева В.М. Хирургическое лечение больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза 1987; 6: 45–47. [Nikolaev I.S., Zhadnov V.Z., Terent'eva V.M. Surgical treatment of patients with widespread destructive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis problems 1987; 6: 45–47 (In Russ.)].
8. Стойко Н.Г. Хирургическое лечение легочного туберкулеза. М.: Медгиз, 1949: 271. [Stoyko N.G. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Moscow: Medgiz, 1949: 271 (In Russ.)].
9. Кекин Е.С. Экстраплевральная пломбировка гемиторакса сухим фибриногеном после резекции легкого у больных туберкулезом. Проблемы туберкулеза 1983; 1: 52–55. [Kekin E.S. Extrapleural filling of hemithorax with dry fibrinogen after lung resection in patients with tuberculosis. Tuberculosis problems 1983; 1: 52–55 (In Russ.)].
10. Зыков Г.А., Свинцов А.Е., Мохирев А.И., Храмов В.Е., Князев О.Ф. Способ коррекции плевральной полости при

- частичной резекции легкого. Патент RU 2533969 С1. [Zukov G.A., Svinco A.E., Mohirev A.I., Hramcov V.E., Knjazev O.F. Method for correcting the pleural cavity during partial resection of the lung. Patent RU 2533969 S1 (In Russ.).]
11. Чудных С.М., Иванов А.В., Малов А.А. Видеоассистированный экстраплевральный пневмолиз в лечении больных деструктивными формами туберкулеза. Московский хирургический журнал 2009; 1 (5): 19–25. [Chudnykh S.M., Ivanov A.V., Malov A.A. Video-assisted extrapleural pneumolysis in the treatment of patients with destructive forms of tuberculosis. Moscow Surgical Journal 2009; 1 (5): 19–25 (In Russ.).]
  12. Иванов А.В., Петерсон С.Б., Чудных С.М., Кобелевская Н.В., Малов А.А., Емельянов С.И. Способ хирургического лечения деструктивных форм туберкулеза легких. Патент RUS 2280413 (2004). [Ivanov A.V., Peterson S.B., Chudnykh S.M., Koblevskaia N.V., Malov A.A., Emel'janov S.I. Method of surgical treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis. Patent RUS 2280413 (2004) (In Russ.).]
  13. Гиллер Д.Б., Иванов А.В., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Токаев К.В., Багиров М.А. и др. Способ операции экстраплеврального пневмолиза при туберкулезе легких. Патент RUS 2290878 (2006). [Giller D.B., Ivanov A.V., Giller B.M., Giller G.V., Tokaev K.V., Bagirov M.A. et al. Method of extrapleural pneumolysis operation for pulmonary tuberculosis. Patent RUS 2290878 (2006) (In Russ.).]
  14. Агказев Т.В., Синицын М.В. Способ операции экстраплеврального пневмолиза. Патент RU 2448658С1, (2010) [Agkacev T.V., Sinitsyn M. V. Method of operation of extrapleural pneumolysis. Patent RU 2448658С1, (2010) (In Russ.).]
  15. Bertin F., Labrousse L., Gazaille V., Vincent F., Guerlin A., Laskar M. New modality of collapse therapy for pulmonary tuberculosis sequels: tissue expander. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84 (3): 1023–1025. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.013.
  16. Синицын М.В., Агказев Т.В., Решетников М.Н., Позднякова Е.И., Ицков А.В., Газданов Т.А. Экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой в лечении больных деструктивным туберкулезом легких. Хирург 2018; 1-2: 54–63. [Sinitsyn M.V., Agkatshev T.V., Reshetnikov M.N., Pozdnyakova E.I., Itskov A.V., Gazdanov T.A. Extrapleural pneumolysis with filling in the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. Khirurg 2018; 1-2: 54–63 (In Russ.).]
  17. Красникова Е.В., Багиров М.А., Ловачева О.В., Попова Л.А., Садовникова С.С., Карпина Н.Л. Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови. Туберкулез и болезни легких 2019; 97 (3): 16–25. [Krasnikova E.V., Bagirov M.A., Lovacheva O.V., Popova L.A., Sadovnikova S.S., Karpina N.L. Efficacy of extrapleural plombage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases. Tuberculosis and Lung Diseases 2019; 97 (3): 16–25 (In Russ.).] doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25.
  18. Васильева И.А., Севастьянов В.И., Токаев К.В., Зюзя Ю.Р., Григорьев Т.Е., Токаев Т.К., Бикбаев А.С., Токаев В.К., Загоскин Ю.Д., Луканина К.И., Чвалун С.Н. Оценка *in vivo* биосовместимых свойств резорбируемых пористых материалов для плевральной имплантации. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2021; 23 (1): 49–59. [Vasileva I.A., Sevastianov V.I., Tokaev K.V., Zyuza Yu.R., Grigoriev T.E., Tokaev T.K., Bikbaev A.S., Tokaev V.K., Zagoskin Yu.D., Lukanina K.I., Chvalun S.N. *In vivo* assessment of the biocompatible properties of resorbable porous materials for pleural implantation. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2021; 23 (1): 49–59 (In Russ.).] doi: 10.15825/1995-1191-2021-1-49-59.
  19. Calado T., Alvoeiro M., Cabral D., Antunes M., Félix F. Surgical Treatment of Complications 55 Years After Extraperiosteal Lucite Ball Plombage for Pulmonary Tuberculosis. Rev. Port. Cir. Cardiorac. Vasc. 2017; 24 (3–4): 139.
  20. Teschner M. Chirurgie von Spät komplikationen einer ehemals stattgefundenen aktiven Behandlung der Lungentuberkulose mittels extrapleuraler Plombeneinlage [Surgery of late complications of previous active treatment of lung tuberculosis with extrapleural plombage]. Pneumologie 1998; 52 (2): 115–120.
  21. Xie D., Huang D., Jiang G., Zhou X., Zhou Y., Ding J. Thoracic wall abscess as a late complication of extrapleural plombage. Ann. Thorac. Surg. 2013; 96 (4): e107. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.032.
  22. Bollmann T., Hegenscheid K., Busemann A. et al. Spontaneous haemoptysis as a late complication of plombage in a tuberculosis patient. Wien Med. Wochenschr. 2011; 161 (7–8): 217–221. doi: 10.1007/s10354-011-0886-6.
  23. Massard G., Thomas P., Barsotti P. et al. Long-term complications of extraperiosteal plombage. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64 (1): 220–225. doi: 10.1016/s0003-4975 (97)00344-5.
  24. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. М.: Стандартинформ, 2016. [GOST 33216-2014. Guide to the care and maintenance of laboratory animals. Rules for keeping and caring for laboratory rodents and rabbits. Moscow: Standartinform, 2016 (In Russ.).]
  25. ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными. М.: Стандартинформ, 2009. [GOST R ISO 10993-2-2009. Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 2. Requirements for the treatment of animals. Moscow: Standartinform, 2009 (In Russ.).]
  26. ГОСТ ISO 10993-6-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации. М.: Стандартинформ, 2013. [GOST ISO 10993-6-2011. Medical products. Assessment of the biological effects of medical devices. Part 6. Studies of local effects after implantation. Moscow: Standartinform, 2013 (In Russ.).]

Поступила в редакцию: 15.04.2024 г.

### Сведения об авторе:

Токаев Тимур Казбекович — научный сотрудник отдела хирургии туберкулеза органов дыхания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского д. 4, к. 2; врач — торакальный хирург ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: tthoracic@gmail.com; ORCID 0000-0002-4827-2588;

*Штыкно Анна Олеговна* — врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: shtykhno@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2485-8143;

*Бикбаев Александр Сергеевич* — врач — торакальный хирург ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского д. 4. к. 2; e-mail: sashabikbaev@gmail.com; ORCID 0000-0001-5548-9534;

*Токаев Валерий Казбекович* — кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: tokaevvk1@mail.ru; ORCID 0000-0003-1354-3576;

*Плоткин Дмитрий Владимирович* — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: kn13@list.ru; ORCID 0000-0002-6659-7888;

*Синицын Михаил Валерьевич* — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского д. 4, к. 2; профессор кафедры фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6; e-mail: msinitsyn@mail.ru; ORCID 0000-0001-5548-9534.



## ТЫ МОЖЕШЬ!

- 1 СТАТЬ УМНЕЕ**  
У некурящих людей лучше работает мозг, развиты память и логическое мышление.
- 2 ОБРЕСТИ СВОБОДУ**  
Никотиновая зависимость – это добровольное рабство, которое забирает здоровье, деньги и будущее.
- 3 БЫТЬ ЗДОРОВЫМ И ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ**

