Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2024, Т. 13, №6, с. 42–49
https://doi.org/10.17116/onkolog20241306142

P.A. Herzen Journal of Oncology
2024, Vol. 13, №6, pp. 42–49
https://doi.org/10.17116/onkolog20241306142

Эффективность и безопасность облитерации плевральной полости порошком никелида титана в эксперименте

© Л.А. ЕФТЕЕВ[1], Е.В. БЛИНОВА[2], Ю.С. ЕСАКОВ[1], Д.Н. ШИМАНОВСКИЙ[2], Е.С. МАРЧЕНКО[3], А.А. ЕПИШКИНА[2], В.Г. ШАТАЛОВ[1], О.С. ВАВИЛОВА[4], А.И. ОСИПЬЯНЦ[4], С.В. ГЮНТЕР[3], С.С. ДЫДЫКИН[2], В.Н. ГАЛКИН[1]

[1]ГБУЗ «Онкоцентр №1 — филиал Городская клиническая больница им. С.С. Юдина №1» г. Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия;
[4]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Метастатический плеврит занимает важное место в структуре летальности при генерализации опухолей различной локализации. Разнообразие подходов к лечению метастатического плеврита до настоящего времени не позволяет выбрать универсальный, в связи с чем поиск сбалансированного метода с точки зрения удобства применения, эффективности и безопасности является актуальной проблемой хирургии и онкологии.

Цель. Оценить в эксперименте безопасность и эффективность облитерации плевральной полости порошком никелида титана с дисперсностью гранул от 20 до 160 мкм и медианой 80 (60, 100) мкм.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты экспериментального исследования безопасности и эффективности метода облитерации плевральной полости с использованием порошка никелида титана с дисперсностью гранул от 20 до 160 мкм и медианой 80 (60, 100) мкм в сравнении с тальком медицинским в хроническом лабораторном эксперименте на 18 (в тексте 12) половозрелых минипигах.

Результаты. Было показано, что порошок никелида титана в концентрациях 0,01, 0,1, 1, 10, 100 мг/мл не обладает цитотоксичностью в отношении культур клеток фибробластов и эпителиоцитов человека с использованием МТТ-теста. В хроническом лабораторном эксперименте на минипигах было установлено, что воздействие порошка никелида титана на плевру приводит к формированию выраженного спаечного процесса без признаков воспаления и выпота в плевральную полость по сравнению с референсным методом плевродезом медицинским тальком.

Заключение. Порошок никелида титана не обладает цитотоксичностью на культурах клеток человека, безопасен в эксперименте на минипигах при внутриплевральном распылении, сопоставим по эффективности облитерации плевральной полости с плевродезом медицинским тальком.

Ключевые слова: *метастатический плеврит, плевродез, порошок никелида титана, тальк медицинский.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Ефтеев Л.А. — https://orcid.org/0000-0002-9054-0742
Блинова Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-0050-0251
Есаков Ю.С. — https://orcid.org/0000-0002-5933-924X
Шимановский Д.Н. — https://orcid.org/0000-0002-8211-8138
Марченко Е.С. — https://orcid.org/0000-0003-4615-5270
Епишкина А.А. — https://orcid.org/0000-0002-7824-7949
Шаталов В.Г. — https://orcid.org/0009-0000-9004-0476
Вавилова О.С. — https://orcid.org/0000-0002-1096-9996
Осипьянц А.И. — https://orcid.org/0000-0001-6492-5457
Гюнтер С.В. — https://orcid.org/0000-0001-6963-2047
Дыдыкин С.С. — https://orcid.org/0000-0002-1273-0356
Галкин В.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6619-6179
Автор, ответственный за переписку: Есаков Ю.С. — e-mail: Lungsurgery@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Ефтеев Л.А., Блинова Е.В., Есаков Ю.С., Шимановский Д.Н., Марченко Е.С., Епишкина А.А., Шаталов В.Г., Вавилова О.С., Осипьянц А.И., Гюнтер С.В., Дыдыкин С.С., Галкин В.Н. Эффективность и безопасность облитерации плевральной полости порошком никелида титана в эксперименте. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(6):42–49. https://doi.org/10.17116/onkolog20241306142

Efficacy and safety of pleural cavity obliteration with titanium nickelide powder in the experiment

© L.A. EFTEEV[1], E.V. BLINOVA[2], YU.S. ESAKOV[1], D.N. SHIMANOVSKII[2], E.S. MARCHENKO[3], A.A. EPISHKINA[2], V.G. SHATALOV[1], O.S. VAVILOVA[4], A.I. OSIPYANTS[4], S.V. GYUNTER[3], S.S. DYDYKIN[2], V.N. GALKIN[1]

[1]Oncocentre No.1, branch of S.S. Yudin City Clinical Hospital No.1, Moscow, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[3]National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia;
[4]National Research Nuclear University, Moscow, Russia

ABSTRACT
Metastatic pleuritis occupies an important place in the structure of mortality at generalisation of tumours of various localisation. The variety of approaches to the treatment of metastatic pleurisy so far does not allow choosing a universal one; therefore, the search for a balanced method in terms of convenience of application, efficiency and safety is an urgent problem of surgery and oncology.
Objective. To evaluate in experiment the safety and efficacy of pleural cavity obliteration with titanium nickelide powder with granule dispersion from 20 to 160 microns and median 80 (60, 100) microns.
Material and methods. This paper presents the results of an experimental study of the safety and effectiveness of the pleural cavity obliteration method using titanium nickelide powder with a granule dispersion of 20 to 160 μm and a median of 80 (60, 100) μm in comparison with medical talc in a chronic laboratory experiment on 18 sexually mature minipigs.
Results. It was shown that titanium nickelide powder in concentrations of 0.01, 0.1, 1, 10, 100 mg/ml does not have cytotoxicity towards human fibroblast and epithelial cell cultures using the MTT test. In a chronic laboratory experiment on minipigs, it was found that the effect of titanium nickelide powder on the pleura leads to the formation of a pronounced adhesive process without signs of inflammation and effusion into the pleural cavity compared to the reference method of pleurodesis with medical talc.
Conclusion. Titanium nickelide powder does not exhibit cytotoxicity in human cell cultures, is safe in experiments on mini-pigs during intrapleural spraying, and is comparable in the effectiveness of pleural cavity obliteration with pleurodesis with medical talc.

Keywords: *metastatic pleuritis, pleurodesis, titanium nickelide powder, medical talc.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Efteev L.A. — https://orcid.org/0000-0002-9054-0742
Blinova E.V. — https://orcid.org/0000-0003-0050-0251
Esakov Yu.S. — https://orcid.org/0000-0002-5933-924X
Shimanovskii D.N. — https://orcid.org/0000-0002-8211-8138
Marchenko E.S. — https://orcid.org/0000-0003-4615-5270
Epishkina A.A. — https://orcid.org/0000-0002-7824-7949
Shatalov V.G. — https://orcid.org/0009-0000-9004-0476
Vavilova O.S. — https://orcid.org/0000-0002-1096-9996
Osipyants A.I. — https://orcid.org/0000-0001-6492-5457
Gyunter S.V. — https://orcid.org/0000-0001-6963-2047
Dydykin S.S. — https://orcid.org/0000-0002-1273-0356
Galkin V.N. — https://orcid.org/0000-0002-6619-6179
Corresponding author: Esakov Yu.S.– e-mail: Lungsurgery@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Efteev LA, Blinova EV, Esakov YuS, Shimanovskii DN, Marchenko ES, Epishkina AA, Shatalov VG, Vavilova OS, Osipyants AI, Gyunter SV, Dydykin SS, Galkin VN. Efficacy and safety of pleural cavity obliteration with titanium nickelide powder in the experiment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(6):42–49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20241306142

Метастатический плеврит (МП) представляет одну из ведущих причин плеврального выпота, занимая до 25% среди всех этиологических факторов [1—4]. К МП наиболее часто приводят рак легкого, молочной железы, яичников и лимфопролиферативные заболевания[5—7]. Метастатическое поражение плевры сопровождается патологическим накоплением жидкости в 55—60% наблюдений, что предопределяет худший прогноз для продолжительности жизни по сравнению с метастатическим поражением плевры без выпота [1, 3, 4, 8, 9]. Сегодня предложено большое количество методов лечения злокачественного плеврита, однако согласно опросу членов Европейского общества торакальных хирургов (ESTS) в 2018 г. клиническими рекомендациями по лечению МП руководствуются менее 50% респондентов, что свидетельствует об отсутствии универсальной технологии, удовлетворяющей потребностям специалистов [1].

Поиск оптимального метода лечения МП сохраняет актуальность. В 2022 г. предложен метод облитерации плевральной полости порошком никелида титана, обладающим потенциальными преимуществами перед альтернативными методами плевродеза, включающими плевродез медицинским тальком [10, 11]. В настоящей работе описана эффективность и безопасность облитерации плевральной полости порошком никелида титана на основании клеточных и тканевых реакций в эксперименте.

Цель исследования — оценить в эксперименте безопасность и эффективность облитерации плевральной полости порошком никелида титана с дисперсностью гранул от 20 до 160 мкм и медианой 80 (60, 100) мкм.

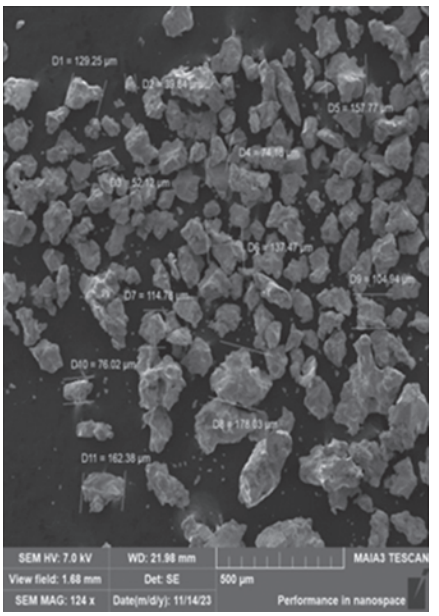
Материал и методы

Исследование выполнено в рамках гранта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении (соглашение №2002-30/23).

В проведенных ранее исследованиях была определена оптимальная дисперсность порошка никелида титана для облитерации плевральной полости, при которой эффективность плевродеза была сопоставима с плевродезом медицинским тальком [10, 11].

На первом этапе оценили цитотоксичность порошка никелида титана с дисперсностью от 20 до 160 мкм и медианой 80 (60, 100) мкм в культуре фибробластов (ATCC, США) и эпителиоцитов человека (ATCC, США) после 24-часовой инкубации культур клеток в концентрациях 0,01, 0,1, 1, 10, 100 мг/мл. Учет морфологических изменений клеток или их лизиса проводили на инвертерном микроскопе Axiovert (Carl Zeiss, Германия). Оценку выживаемости клеток по уровню митохондриальной активности осуществляли с использованием МТТ-теста [12].

На втором этапе в экспериментальном исследовании провели сравнение эффективности плевродеза порошком никелидом титана с медицинским тальком на 12 половозрелых самках минипигов массой 18– 22 кг. Содержание и вывод животных



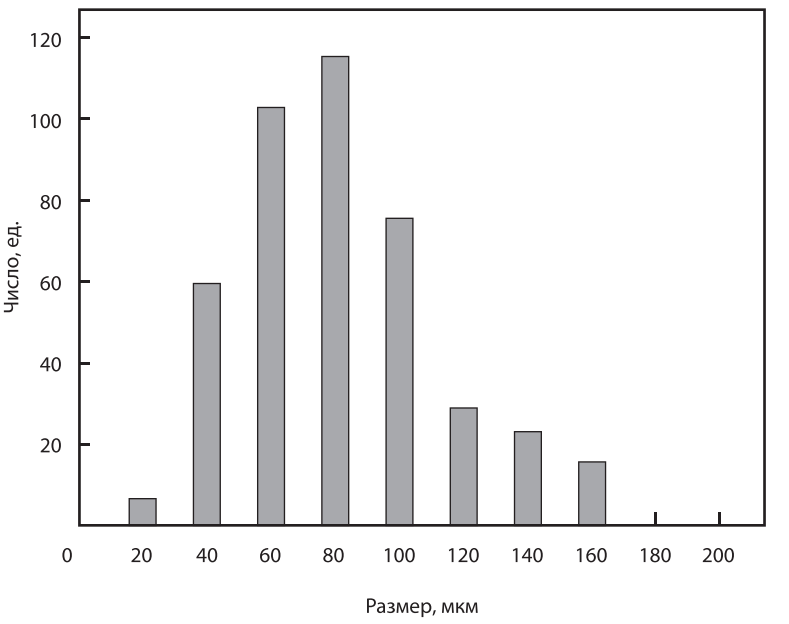


Рис. 1. **Микрофотограмма и график распределения размера частиц в порошке никелида титана.**
Fig. 1. **Microphotogram and graph of particle size distribution in titanium nickelide powder.**

из эксперимента проведены в соответствии с требованиями Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, использующихся для научных целей» [13].

Животные в исследовании были разделены на 2 группы по 6 минипигов. В 1-й группе (контрольная) плевродез выполняли медицинским тальком (Марка ТМО. ТУ 5727-003-46689024-2012); во 2-й группе для плевродеза использован порошок никелида титана с дисперсностью от 20 до 160 мкм и медианой 80 (60, 100) мкм **(рис. 1)**. Объем экспериментальных групп сформирован исходя из принципа минимальной достаточности для оценки изучаемых явлений и получения репрезентативных данных.

Все операции выполнены на правой плевральной полости с использованием ветеринарного наркоза в условиях раздельной искусственной вентиляции легких. В плевральную полость устанавливали два троакара диаметром 10 мм по передней и средней аксилярной линии в пятом и седьмом межреберьях, после коллабирования легкого при помощи специально разработанного доставочного устройства под контролем зрения выполняли распыление порошка никелида титана или медицинского талька по всей поверхности висцеральной и париетальной плевры. Плевральную полость дренировали одним силиконовым дренажем через нижний троакарный доступ, который удаляли после ушивания троакарных вколов и контроля герметичности плевральной полости на операционном столе перед переводом животного на самостоятельное дыхание.

Животные из эксперимента были выведены на 7, 14, 21-е сутки после операции (по 2 животных из каждой группы) с оценкой изменений в оперированной и интактной (левой) плевральной полости во всех наблюдениях. Лабораторные показатели в клинических и биохимических анализах крови были исследованы накануне и после окончания операции, а также на 1, 3, 5, 7-е сутки после операции и в день вывода из эксперимента. Выраженность спаечного процесса оценивали макроскопически по 3-балльной шкале (предложенной Hurewitz и соавт.): 0 — отсутствие спаек, 1 — единичные рыхлые плевральные сращения, 2 — умеренно выраженный спаечный процесс, представленный рыхлыми и плотными соединительнотканными тяжами в разных отделах плевральной полости, 3 — выраженный спаечный процесс во всех отделах плевральной полости [14]. Также рассчитывали площадь спаек в процентном отношении к площади поверхности плевры. При морфометрии толщина висцеральной плевры на каждом препарате измерена минимум по 3 раза с расчетом медианы и межквартильного интервала. Также морфологическая оценка выраженности фиброза висцеральной и париетальной плевры проведена на основании шкалы Эшкрофта, дополненной методом микроскопического исследования с использованием гистохимической окраски трихром по Массону и иммуногистохимической окраски на Collagen IV типа [15, 16].

При сравнении количественных признаков проведен дисперсионный анализ для оценки нормальности распределения с последующим использованием ANOVA и применением функциональных возможностей критериев оценки множественных сравнений Ньюмена—Кейлса. При ненормальном распределении вариант применяли критерии Манна—Уитни, а также Краскела—Уоллиса.

Результаты

При 24-часовой инкубации культуры клеток фибробластов в присутствии порошка никелида титана, добавленного непосредственно в среду культивирования в концентрациях 0,01, 0,1, 1, 10, 100 мг/мл, лизиса клеток и изменения их цитоморфологии не наблюдалось. Балл оценки цитотоксичности соответствовал 0. При 24-часовой инку-

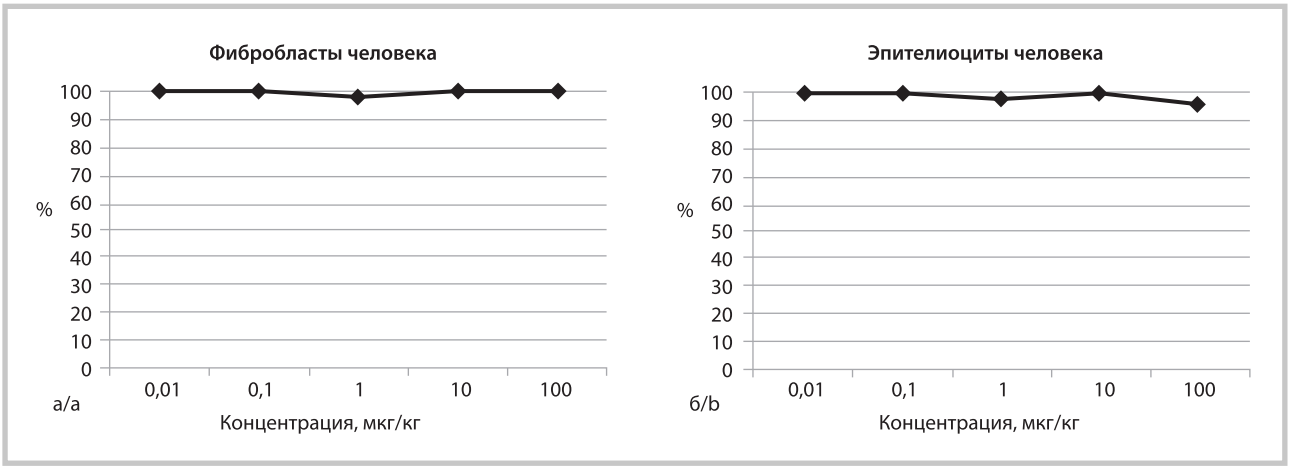


Рис. 2. **Выживаемость культур клеток при 24-часовой инкубации культуры клеток в присутствии порошка никелида титана.**
а — фибробласты; б — эндотелиальные клетки.

Fig. 2. **Cell culture survival rate during 24-hour incubation of cell culture in the presence of titanium nickelide powder.**
a — fibroblasts; b — endothelial cells.

бации культуры эпителиоцитов человека в присутствии порошка никелида титана, добавленного непосредственно в среду культивирования в вышеупомянутом диапазоне концентраций, выживаемость клеток снижалась до 96% при концентрации 100 мкг/мл, что было статистически недостоверно **(рис. 2)**.

Расчетная доза медицинского талька на одну процедуру плевродеза составила 4 г, что соответствует общепринятой дозировке в клинической практике и реализовано в зарубежных медицинских изделиях для плевродеза на основе талька. Масса порошка никелида титана была рассчитана исходя из объема, эквивалентного соответствующей дозе медицинского талька, необходимого для тотального покрытия плевральной полости крупного экспериментального животного, и составила 15 г на одну процедуру.

В 1-й группе на 7-е сутки эксперимента на макроскопической картине преобладал умеренно выраженный спаечный процесс, средний балл которого по шкале Hurewitz и соавт. составил 2,5±0,5, средняя арифметическая доли площади, занятой спайками,–63,33±4,33%. Воспалительные изменения сопровождались плевральным выпотом объемом 125±25мл, утолщением висцеральной плевры и выпадением фибрина. На 14-е сутки макроскопически также отмечено нарастание воспалительных изменений по сравнению с состоянием на 7-е сутки после операции, сопровождавшихся плевральным выпотом объемом до 300±50 мл, утолщением висцеральной плевры и увеличением количества фибрина. Средний балл спаечного процесса по шкале Hurewitz составил 2,5±0,5, средняя арифметическая доли площади, занятой спайками,– 73,00±7,09%. На 21-е сутки средний балл спаечного процесса по шкале Hurewitz был 3, средняя арифметическая доли площади, занятой спайками, –83,67±2,03%. Несмотря на выраженный спаечный процесс, отмечался реактивный плевральный выпот, объем которого 425± 75 мл **(рис. 3)**.

Во 2-й группе на 7-е сутки спаечный процесс был умеренно выражен и представлен рыхлыми соединительнотканными тяжами с локализацией в разных отделах плевральной полости, средний балл по шкале Hurewitz составил 2,0±0,5, средняя арифметическая площади, занятой спайками, была равна 52,0±12,74%, объем плеврального выпота был 25±5 мл. На 14-е сутки спайки были распределены равномерно во всех отделах плевральной полости с полной облитерацией синусовых пространств. Средний балл по шкале Hurewitz составил 2,5±0,5, средняя арифметическая площади спаек –69,00±9,02%.Незначительные воспалительные изменения сопровождались плевральным выпотом объемом 35±5 мл. К 21-м суткам эксперимента средний балл по шкале Hurewitz составил 3,0±0,0, средняя арифметическая доли площади, занятой спайками, равнялась 87,33±2,40%. Макроскопически выявлено отсутствие признаков воспалительных изменений, объем плеврального выпота до 12,5±2,5 мл, висцеральная плевра на стороне операции утолщена **(рис. 4)**.

При оценке неоперированной контрольной плевральной полости у животных во всех исследуемых группах в контрольные сроки экспериментального исследования листки париетальной и висцеральной плевры макроскопически были не изменены, имели гладкую блестящую поверхность без спаек. Объем жидкости в плевральных полостях не превышал 4±1 мл.

При морфологическом исследовании висцеральной плевры на 7-е сутки после операции при окрашивании гематоксилином и эозином во всех группах отмечены явления склероза висцеральной и париетальной плевры с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией в 1-й группе и менее выраженными инфильтративными изменениями и ангиоматозом во 2-й группе. При окрашивании по Массону соединительнотканные волокна демонстрируют очаговое окрашивание в синий цвет, при окраске на Collagen IV коллагеновые волокна имеют очаговое окрашивание (до 25% от площади препарата). Степень фиброза по Эшкрофту в 1-й и 2-й группах составила 3 и 2 балла соответственно. При морфометрии и оценке толщины висцеральной плевры в 1-й и 2-й группах на 7-е сутки отмечена тенденция к большей выраженности фиброзных изменений в группе с мелкодисперсным никелидом титана, статистически значимых различий не установлено (p>0,05). Медиана толщины висцеральной плевры на 7-е сутки после плевродеза в 1-й и 2-й группах составила

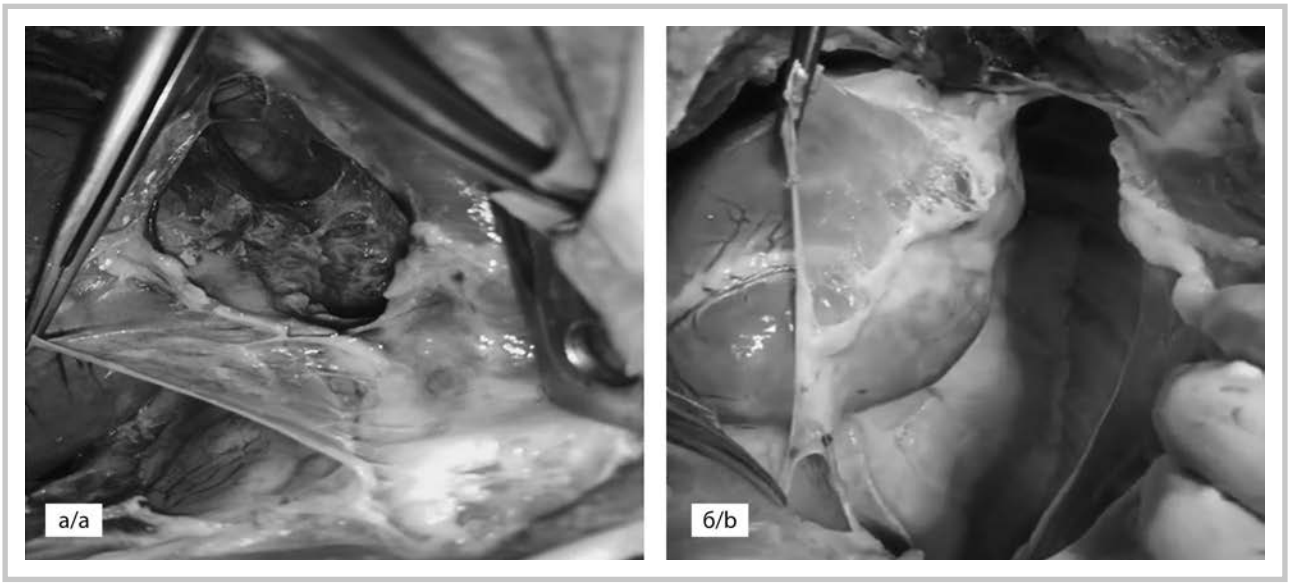


Рис. 3. **Вид плевральной полости на 21-е сутки после плевродеза медицинским тальком.**

а — вид полости на стороне операции; б — контралатеральная контрольная полость.

Fig. 3. **View of the pleural cavity on the 21st day after pleurodesis with medical talc.**

a — view of the cavity on the side of surgery; b — contralateral control cavity.

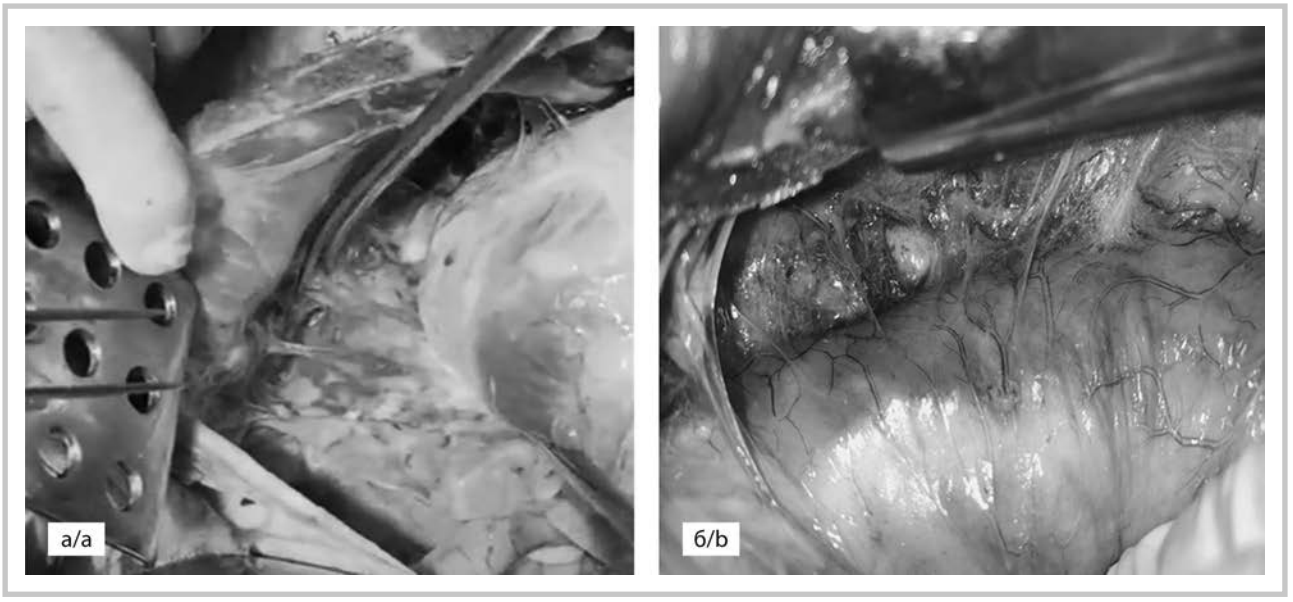


Рис. 4. **Вид плевральной полости на 21-е сутки после плевродеза мелкодисперсным порошком никелида титана.**

а — спаечный процесс имеет тотальный характер, соединительнотканные спайки плотные, легкое выделяется с техническими трудностями, при этом травмируется; б — в области плевральных синусов тотальная облитерация листков плевры.

Fig. 4. **View of the pleural cavity on the 21st day after pleurodesis with finely dispersed titanium nickelide powder.**

a — the adhesions are total, connective tissue adhesions are dense, the lung is isolated with technical difficulties and is traumatized; b — total obliteration of pleural sheets in the area of pleural sinuses.

157,4 (115,4, 213,3) и 244,1 (172,7, 301,6) мкм соответственно, что во всех наблюдениях было статистически значимо больше по сравнению с интактной плевральной полостью (p<0,05; критерий Манна—Уитни).

На 14-е сутки во всех группах на фоне сохранения равно выраженных явлений лимфогистиоцитарной инфильтрации отмечено большее утолщение висцеральной плевры, а также утолщение межальвеолярных перегородок в субплевральных отделах легкого. При окрашивании по Массону и на Collagen IV картина значимо не отличалась между группами и была идентичной таковой на 7-е сутки после операции.

На 21-е сутки после вывода животных из эксперимента в 1-й группе установлена морфологическая картина формирования фиброза висцеральной и париетальной плевры с незначительной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, в группах с плевродезом порошком никелида титана лимфогистиоцитарная инфильтрация была также значительно менее выражена по сравнению с более ранними сроками наблюдения. При окрашивании по Массону соединительнотканные волокна окрашивались в синий цвет, коллагеновые волокна демонстрируют очаговое цитоплазматическое окрашивание на Collagen IV типа до 25% от площади препарата во всех группах. По шкале Эшкрофта степень фиброза висцеральной плевры на 21-е сутки после операции в 1-й и 2-й группах соответствовала 6-й и 4-й степени соответственно. В обеих группах висцеральная плевра была утолщена от 89,6 до 696,5 мкм в 1-й группе и от 116,8 до 292,6 мкм во 2-й с медианами 179,7 (105,9, 453,5) мкм и 245,3(185,6, 266,6) мкм соответственно. Толщина висцеральной плевры не имела статистически значимых различий между группами. В то же время при сравнении с толщиной плевры контрольной контралатеральной стороны во всех наблюдениях различия были статистически значимыми **(рис. 5)**.

При морфометрическом и морфологическом исследовании была прослежена динамика изменения толщины висцеральной плевры после плевродеза медицинским тальком в 1-й группе и порошком никелидом титана во 2-й группе. Так, на 7-е сутки отмечалось увеличение толщины висцеральной плевры во всех группах, и после пика на 14-е сутки плевра оставалась утолщенной на 21-е сутки после операции, что можно объяснить снижением выраженности локальных воспалительных реакций и формированием склеротических изменений.

При анализе лабораторных показателей отмечено увеличение лейкоцитов крови на 5—14-е сутки эксперимента во всех наблюдениях. Пиковые значения лейкоцитоза (максимально $34{,}4\times10^9$/л) зарегистрированы на 5-е сутки в группе плевродеза медицинским тальком (1-я группа) и на 14-е сутки после операции в обеих группах без статистически значимых различий. В последующем намечена тенденция к снижению лейкоцитоза до значений, близким к исходным, что может отражать естественную динамику раневого процесса в плевральной полости. Пиковые значения уровня С-реактивного белка зарегистрированы на 5-е сутки после операции с последующим снижением к 21-м суткам эксперимента. Максимальное значение зарегистрировано во 2-й группе — 18 мг/л без статистически значимых различий между группами на всех сроках наблюдения **(рис. 6)**.

Обсуждение

Таким образом, в серии хронических лабораторных экспериментов плевродез порошком никелида титана с медианой дисперсности гранул 80 (60, 100) мкм показал свою эффективность, эквивалентную таковой при облитерации плевральной полости медицинским тальком. При оценке цитотоксичности доказана безопасность порошка никелида титана в культуре клеток эндотелиоцитов и фибробластов. Механизм действия предложенного метода плевродеза связан с полигональной микропористой структурой частиц никелида титана **(см. рис. 1)**, обеспечивающих их адгезию к листкам плевры и в последующем прорастание в первую очередь соединительной тканью, что реали-

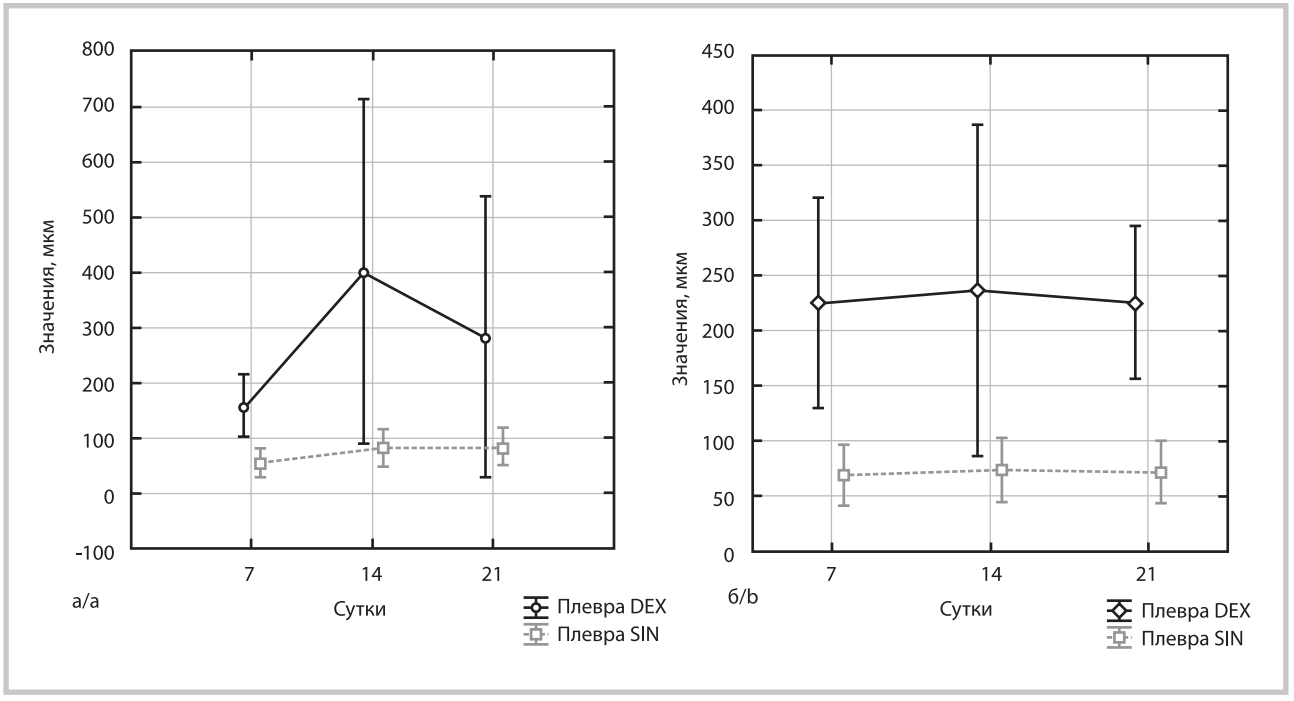


Рис. 5. **Динамика толщины висцеральной плевры в сравнении с интактной плеврой.**

а — порошок медицинского талька; б — мелкодисперсный порошок никелида титана.

Fig. 5. **Dynamics of visceral pleura thickness in comparison with intact pleura.**

a — medical talc powder; b — finely dispersed titanium nickelide powder.

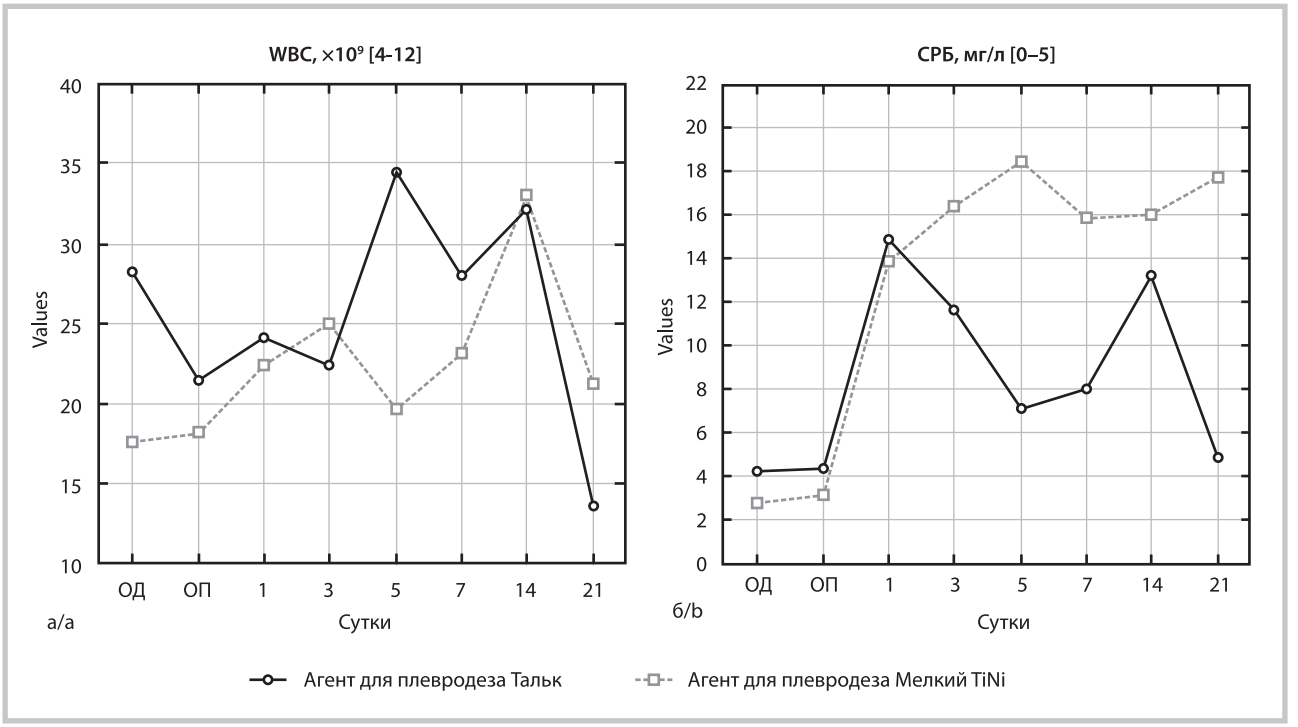


Рис. 6. **Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах в зависимости от суток эксперимента.**
а — уровень лейкоцитов крови; б — С-реактивный белок.

Fig. 6. **Dynamics of laboratory parameters in the studied groups depending on the day of the experiment.**
a — level of blood leukocytes; b — C-reactive protein.

зуется в формировании спаечного процесса между листками париетальной и висцеральной плевры. Биологическая инертность порошка никелида титана обеспечивает меньшую выраженность воспалительных реакций, характерных для плевродеза тальком.

Заключение

Разработанный метод плевродеза порошком никелидом титана эффективен и безопасен в эксперименте, сопоставим по эффективности облитерации плевральной полости с плевродезом медицинским тальком, вызывая при этом менее выраженные воспалительные и инфильтративные реакции со стороны висцеральной плевры. Дисперсность порошка никелида титана имеет значение и должна находиться в диапазоне не менее 20 мкм с предпочтительной медианой размера частиц в 80 мкм с целью повышения эффективности и безопасности плевродеза. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности предложенной технологии в клинической практике.

Участие авторов
Концепция и дизайн исследования – Есаков Ю.С., Блинова Е.В., Марченко Е.С, Галкин В.Н., Дыдыкин С.С.
Сбор и обработка материала – Ефтеев Л.А., Шимановский Д.Н., Шаталов В.Г., Вавилова О.С., Гюнтер С.В.
Статистическая обработка – Епишкина А.А., Ефтеев Л.А.
Написание текста – Ефтеев Л.А., Есаков Ю.С.
Редактирование — Блинова Е.В., Есаков Ю.С., Марченко Е.С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, Iyer NP, Lee YCG, Lewis SZ, Maskell NA. Management of malignant pleural effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):839-849. https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1415ST
2. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1987-2001. https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.ats8-00
3. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality gaps and comparative effectiveness of management strategies for recurrent malignant pleural effusions. *Chest*. 2018;153(2):438-452. https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.026
4. Psallidas I, Kalomenidis I, Porcel JM, Robinson BW, Stathopoulos GT. Malignant pleural effusion: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):189-198. https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2016
5. Agalioti T, Giannou AD, Krontira AC, Kanellakis NI, Kati D, Vreka M, Pepe M, Spella M, Lilis I, Zazara DE, et al. Mutant KRAS promotes malignant pleural effusion formation. *Nat Commun*. 2017;8:15205. https://doi.org/10.1038/ncomms15205
6. Cattapan K, Tanomkiat W, Geater SL, Kiranantawat N. Procedure-related tumour seeding in lung cancer with malignant pleural effusion: radiological features and outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018;62(5):619-624. https://doi.org/10.1111/1754-9485.12727

7. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, Wei S. From breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(4):471-478. https://doi.org/10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS

8. Jovanovic D. Etiopathogenesis of malignant pleural effusion. *AME Med J*. 2021;6:28. https://doi.org/10.21037/amj-2019-mpe-05

9. Stathopoulos GT. Translational advances in pleural malignancies. *Respirology*. 2011;16(1):53-63. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01890.x

10. Есаков Ю.С., Ефтеев Л.А., Шимановский Д.Н., Герасименко М.В., Вавилова О.С., Блинова Е.В., Шаталов В.Г., Гюнтер С.В., Марченко Е.С., Дыдыкин С.С., Галкин В.Н. Новый метод облитерации плевральной полости порошком никелида титана (экспериментальное исследование). *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал)*. 2023;7(3):12-18.
Esakov YuS, Efteev LA, Shimanovskii DN, Gerasimenko MV, Vavilova OS, Blinova EV, Shatalov VG, Gyunter SV, Marchenko ES, Dydykin SS, Galkin VN. A new method of pleural cavity obliteration by titanium nickelide (experimental study). *Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2023;7(3):12-18. (In Russian). https://doi.org/10.17116/operhirurg2023703112

11. Марченко Е.С., Есаков Ю.С., Епишкина М.А., Гюнтер С.В., Блинова Е.В., Вавилова О.С., Шаталов В.Г., Ефтеев Л.А. Клеточные и тканевые реакции при хирургической облитерации плевральной полости порошковым никелидом титана в эксперименте. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023;25(12):111-118.
Marchenko ES, Esakov YuS, Epishkina MA, Gyunter SV, Blinova EV, Vavilova OS, Shatalov VG, Efteev LA. Kletochnye i tkanevye reaktsii pri khirurgicheskoi obliteratsii plevral'noi polosti poroshkovym nikelidom titana v eksperimente. *Mediko-Farmatsevticheskii Zhurnal «Pul's»*. 2023;25(12):111-118. (In Russian). https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-12-111-118

12. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official J Eur Union*. 2010: L 276/33. Available at: http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj

13. Hurewitz AN, Lidonicci K, Wu CL, Reim D, Zucker S. Histologic changes of doxycycline pleurodesis in rabbits. Effect of concentration and pH. *Chest*. 1994;106(4):1241-1245. https://doi.org/10.1378/chest.106.4.1241

14. Berman JS, Serlin D, Li X, Whitley G, Hayes J, Rishikof DC, Ricupero DA, Liaw L, Goetschkes M, O'Regan AW. Altered bleomycin-induced lung fibrosis in osteopontin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(6):L1311-L1318. https://doi.org/10.1152/ajplung.00394.2003

15. Kakugawa T, Mukae H, Hayashi T, Ishii H, Abe K, Fujii T, Oku H, Miyazaki M, Kadota J, Kohno S. Pirfenidone attenuates expression of HSP47 in murine bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(1):57-65. https://doi.org/10.1183/09031936.04.00120803

16. *ГОСТ ISO 10993-5:2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Исследования на цитотоксичность методами in vitro*. Часть 5. 2024. 33с.
ISO 10993-5:2023. Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Tests for in vitro cytotoxicity. Part 5. 2024. 33p. Available at: https://protect.gost.ru/document1.aspx?control=31&baseC=6&page=239&month=4&year=2016&search=Гост&id=255219

Поступила 13.05.2024
Received 13.05.2024
Принята в печать 28.05.2024
Accepted 28.05.2024