



© CC BY Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.712-089 : 576.32.36-08  
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-27-36

И. С. Поляков<sup>1,2</sup>, В. А. Порханов<sup>1,2</sup>, А. Л. Коваленко<sup>1</sup>, И. В. Гилевич<sup>1,2\*</sup>, О. Н. Понкина<sup>1</sup>,  
В. С. Зима<sup>1</sup>, Д. Д. Карал-оглы<sup>3</sup>, С. В. Орлов<sup>3</sup>, А. С. Сотниченко<sup>2</sup>, А. Г. Завгородняя<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи, Россия

## ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Поступила в редакцию 02.05.2023 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Бронхиальные свищи чаще всего возникают после оперативного вмешательства на легких и являются крайне тяжелым осложнением с высокой смертностью. Способы лечения бронхиальных свищей, несмотря на их разнообразие, не всегда являются эффективными. В работе представлен способ профилактики развития бронхиальных свищей, основанный на клеточной терапии.

**Цель** — оценить влияние клеточной терапии на регенерацию поврежденной ткани бронха в эксперименте на нечеловекообразных приматах.

**Методы и материалы.** Исследование было выполнено на 6 особях нечеловекообразных приматов. Лабораторные животные были разделены на 2 группы: опытная и контрольная. Каждому примату была выполнена левая пневмоэктомия с формированием культи главного бронха. В опытной группе в зону культи был введен регенеративный продукт, в контрольной группе — 0,9 % раствор NaCl. Регенеративный продукт состоял из аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, активированной температурным лизисом, и культуры ксеногенных фибробластов. Период наблюдения за приматами составил 7, 14 и 21 суток, в течение которого забирали периферическую кровь для изучения динамики биологически активных веществ. По окончании периода наблюдения было проведено гистологическое исследование аутопсийного материала.

**Результаты.** В первые сутки в обеих группах наблюдалась типичная воспалительная реакция, связанная с интраоперационным повреждением тканей, но в дальнейшем морфологические изменения в обеих группах были различными. В опытной группе воспалительные явления были слабо выражены, восстановление непрерывности слизистой оболочки и формирование рубцовой ткани начинало происходить раньше, чем в группе контроля. Анализ динамики плазменных медиаторов в послеоперационном периоде выявил более раннее доминирование репаративных процессов в опытной группе.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что клеточная терапия способствует ускорению процессов регенерации тканей, тем самым предотвращая несостоятельность шва культи бронха.

**Ключевые слова:** нечеловекообразные приматы, бронхиальные свищи, клеточная терапия, фибробласты, плазма, обогащенная тромбоцитами

**Для цитирования:** Поляков И. С., Порханов В. А., Коваленко А. Л., Гилевич И. В., Понкина О. Н., Зима В. С., Карал-оглы Д. Д., Орлов С. В., Сотниченко А. С., Завгородняя А. Г. Возможности клеточной терапии в торакальной хирургии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2023; 30(1):27–36. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-27-36.

\* **Автор для связи:** Ирина Валериевна Гилевич, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. E-mail: giliv@list.ru.

Igor S. Polyakov<sup>1,2</sup>, Vladimir A. Porhanov<sup>1,2</sup>, Aleksey L. Kovalenko<sup>1</sup>, Irina V. Gilevich<sup>1,2\*</sup>, Olga N. Ponkina<sup>1</sup>, Viktor S. Zima<sup>1</sup>, Djina D. Karal-ogly<sup>3</sup>, Sergey V. Orlov<sup>3</sup>, Alexander S. Sotnichenko<sup>2</sup>, Anna G. Zavgorodnyaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia

## POSSIBILITIES OF CELL THERAPY IN THORACIC SURGERY

Received 02.05.2023; accepted 19.05.2023

### Summary

**Introduction.** Bronchial fistula often occurs after lung surgery. This is an extremely severe complication with high mortality. Despite the variety of methods for the treatment of bronchial fistula, the results are not always effective. In our paper, we presented a method of preventing the development of bronchial fistula based on the cell therapy.

The **objective** of the study was to evaluate the effects of the cell therapy on the regeneration of damaged bronchial tissue in an experiment on non-human primates.

**Methods and materials.** The study was performed on 6 non-human primates. Laboratory animals were divided into 2 groups: experimental and control. The left pneumonectomy with the formation of a stump of the main bronchus was done in each primate. In the experimental group, a regenerative product was introduced into the stump; in the control group, 0.9 % NaCl solution was used. The regenerative product consisted of autologous platelet-rich plasma activated by thermal lysis and the suspension of the xenogeneic fibroblast's culture. The primates were observed for 7, 14 and 21 days, the peripheral blood was taken to study the dynamics of biologically active substances. A histological examination of the autopsy material was performed at the end of the follow-up time.

**Results.** On the early postoperative period, a typical inflammatory reaction was observed and resulted by the intraoperative tissue damage. Then the morphological changes were different in both group. The inflammatory were mild, the restoration of the natural function of the mucous membrane and the formation of scar tissue were earlier in the experimental group than in the control group. An analysis of the dynamics of plasma mediators in the postoperative period revealed an earlier dominance of regenerative processes in the experimental group.

**Conclusion.** The results of the study showed that the cell therapy stimulates the tissue regeneration, thereby preventing the failure of the bronchial stump suture.

**Keywords:** non-human primates, bronchial fistula, cell therapy, fibroblasts, platelet rich plasma

**For citation:** Polyakov I. S., Porhanov V. A., Kovalenko A. L., Gilevich I. V., Ponkina O. N., Zima V. S., Karal-ogly D. D., Orlov S. V., Sotnichenko A. S., Zavgorodnyaya A. G. Possibilities of cell therapy in thoracic surgery. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):27–36. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-27-36.

\* **Corresponding author:** Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S. V. Ochapovsky, 167, 1 May str., Krasnodar, 350086, Russia. E-mail: giliv@list.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальный свищ (БС) представляет собой патологический процесс, при котором образуется сообщение между бронхиальным деревом и плевральной полостью [1]. БС обычно возникает в результате резекции легкого, причем частота колеблется от 4,5 до 20 % после пневмонэктомии [2], а смертность, связанная с БС, составляет от 16,0 до 71,2 % [3–5].

Сроки начала и распознавания бронхоплевральных свищей сильно варьируют, но, как правило, приходятся на 10–20 дни после операции [3]. Лечение БС проводят с помощью методов видеоассистированной торакоскопической хирургии, открытой торакотомии или эндоскопических методов [6]. Для закрытия дефектов дыхательных путей часто применяют внутригрудную транспозицию сальника [7, 8], введение окклюдеров, стентов, фибринового клея и др. [1, 9, 10].

Современные хирургические подходы к закрытию бронхоплевральных свищей, хотя и крайне неоднородны, не являются надежными или одинаково успешными, отличаются травматичностью, сопряжены со значительным риском осложнений, высокой частотой повторной несостоятельности

культы бронха и летальностью, достигающей 18–50 % [11].

Основной патогенетический вариант развития свищей заключается в нарушении местного кровоснабжения и ишемическом некрозе стенки бронха. По мнению многих авторов, снизить риск развития бронхоплевральных свищей можно за счет улучшения васкуляризации культы. Применение клеточной терапии, в основе которой лежит стимуляция регенеративных процессов, в том числе и неоангиогенеза, должно будет оказывать положительный эффект на культю бронха [12].

Терапевтическая эффективность клеточной терапии для лечения свищей разной локализации изучается во многих исследованиях. Так, в литературе представлены результаты применения клеточной терапии в лечении пищеводных, колоноRECTальных свищей, а также бронхиальной локализации [13–18]. В качестве клеточного продукта современные авторы рассматривают мезенхимальные стволовые клетки, полученные из разных источников, в том числе из жировой ткани, фибробласты, эндотелиоциты и эпителиоциты [3, 5, 18–20]. В некоторых работах описаны результаты

применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, фибринового клея, факторов роста [1, 21 – 23].

В нашей работе в качестве модели экспериментального животного были использованы приматы. Выбор данной модели был основан на анатомическом и физиологическом сходстве дыхательной системы приматов и человека, что позволило бы максимально точно воспроизвести все аспекты оперативного вмешательства на легких: выделение дыхательных путей и легких, технику наложения швов, перевязку сосудов и с учетом особенностей животной модели полноценно оценить последующие результаты клеточной терапии.

**Цель** исследования — оценить влияние клеточной терапии на регенерацию поврежденной ткани верхних дыхательных путей в эксперименте на нечеловекообразных приматах.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

*Создание экспериментальной модели.* Исследование выполнено на 6 нечеловекообразных приматах вида *Pario anubis* (павианы анубисы) в условиях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии». Содержание приматов и все манипуляции проводились в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 от 07.01.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33218-2014 от 07.01.2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами». Ход экспериментальных исследований был согласован и контролировался биоэтической комиссией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», протокол № 92/1. Павианов брали в эксперимент после двухнедельного карантина.

Все исследования выполняли на половозрелых особях мужского пола средним возрастом  $11,6 \pm 5,0$  лет, весом —  $21,9 \pm 4,41$  кг. Павианы были разделены на 2 группы: опытная и контрольная. Опытной группе вводили регенеративный продукт, контрольной группе — физиологический раствор NaCl 0,9 %.

Модель дефекта верхних дыхательных путей была воссоздана с применением анестезиологического пособия и активной хирургической тактики. Под общим наркозом после обработки операционного поля выполняли левую торакотомию по 4 межреберью длиной 10 см. После мобилизации левого главного бронха выполнена пневмонэктомия и сформирована культя главного бронха. В культю бронха в зону шва вводили исследуемые продукты в объеме 4 мл. Кожный разрез ушит. В течение 7 дней после операции была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном 100 мг.

Приматов выводили из эксперимента по истечении 7, 14 и 21 суток после операции. Весь период

эксперимента животные содержались в индивидуальных клетках. Регулярно проводился мониторинг витальных и физиологических показателей, забор периферической крови для проведения исследований.

*Приготовление регенеративного продукта.* Регенеративный продукт, вводимый в зону культы бронха, включал в себя 2 компонента: 1) аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, активированная температурным лизисом (лизат тромбоцитов); 2) ксеногенные дермальные фибробласты.

Для эксперимента использовали ксеногенные дермальные фибробласты человека, P4, полученные из криобанка лаборатории. За 3 дня до эксперимента культуру фибробластов размораживали и пассировали стандартным методом на культуральный флакон в полной питательной среде, включающей в себя раствор DMEM (Gibco, США), 10 % фетальную бычью сыворотку (BioScience, Израиль) и 1 % раствор антибиотика-антимикотика (BioScience, Израиль). В день эксперимента культура клеток была трипсинизирована и подготовлена в виде суспензии для применения. Для однократного введения было использовано 6 млн клеток в 2 мл.

Для получения лизата тромбоцитов за 3 дня до эксперимента у приматов забирали периферическую кровь в объеме 20 мл. Путем двукратного центрифугирования выделяли плазму, обогащенную тромбоцитами, после чего ее помещали в морозильную камеру на  $-80$  °C и подвергали циклу заморозки-разморозки для дегрануляции гранул тромбоцитов и получения 2 мл лизата. Готовый двухкомпонентный регенеративный продукт использовали для введения в раневую поверхность в общем объеме 4 мл.

*Гистологическое исследование.* Аутопсийный материал фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине для дальнейшего гистологического анализа. После фиксации проводили заливку образцов в парафин по стандартной методике с получением парафиновых блоков. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм получали при помощи ротационного микротомы и помещали на высокоадгезивные стекла с полилизининовым покрытием. Для общегистологической оценки срезы депарафинизировали и гидратировали с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

*Иммуноферментный анализ.* Для изучения динамики провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, факторов роста проводили забор периферической крови в ЭДТА-пробирки с последующим центрифугированием, выделением плазмы и замораживанием при  $-20$  °C. Количественное определение содержания цитокинов в образцах плазмы проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). В работе применяли наборы моноклональных антител против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6),

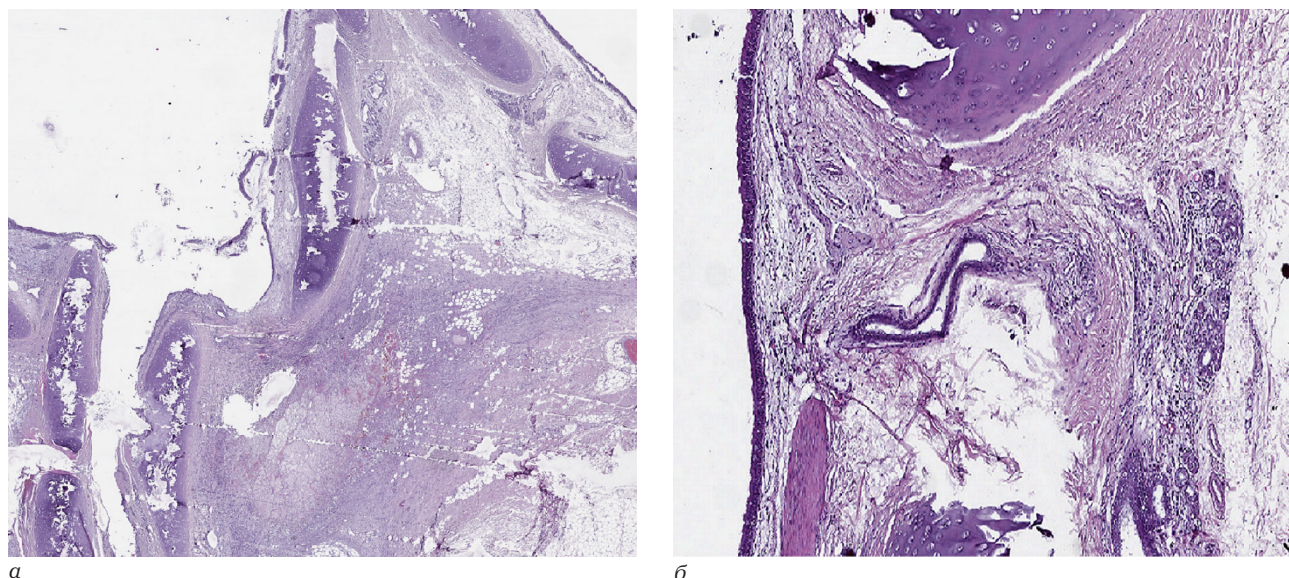


Рис. 1. Морфологический анализ ткани культи бронха на 7-е сутки после операции: *a* – контрольная группа; *б* – опытная группа. Окраска гематоксилин – эозином Ув.: ×100

Fig. 1. Morphological analysis of bronchial stump on 7<sup>th</sup> day after operation: *a* – control group; *б* – experimental group. H&E staining. Magnification: ×100

интерлейкина-10 (IL-10), металлопротеиназы-2 (MMP-2), тромбоцитарного фактора роста (PDGF).

Для статистической обработки данных использовали как параметрические, так и непараметрические критерии, обработку материалов исследования осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6. Значения достоверности различия выражались в виде «*p*», где  $p < 0,05$  считалось статистически достоверным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В периоде наблюдения за павианами обеих групп интра- и постоперационная летальность отсутствовала. Ни одного случая инфекционных осложнений зафиксировано не было. Физиологические параметры, такие как частота дыхания, сердечный ритм и температура варьировали в пределах нормы.

Применение у приматов двухкомпонентного продукта из лизата тромбоцитов и культуры фибробластов не привело к развитию аллергических реакций, гнойно-воспалительных изменений, токсических реакций, что было подтверждено как клинически, так и гистологически.

В первые сутки в обеих группах экспериментальных животных наблюдалась банальная воспалительная реакция, связанная с интраоперационным повреждением тканей. Однако в последующие дни наблюдения динамика течения раневого процесса в контрольной и опытной группах отличалась.

В контрольной группе в течение 7 суток после операции (рис. 1, *a*) в области оперативного вмешательства в бронхе был сформирован некротический дефект, дно которого представлено юной

грануляционной тканью, покрытой фибрином. Сохранившийся респираторный эпителий наползал с краев раны на поверхность грануляционной ткани. В эпителиальных клетках отсутствовали признаки секреторной деятельности и обнаруживалась выраженная базофилия цитоплазмы.

В отличие от контрольной, в опытной группе (рис. 1, *б*) отмечалось abortивное течение воспалительной реакции в области оперативного вмешательства, отсутствовали признаки выраженных экссудативных и инфильтративных проявлений, некротических изменений. Вокруг лигатур в области культи бронха формировались гранулемы инородных тел, в состав которых входили многочисленные малодифференцированные соединительнотканые клетки, макрофаги, гигантские многоядерные клетки, новообразованные капилляры, фибробласты и тонкие коллагеновые волокна. К этому времени наблюдались и признаки формирования созревающей грануляционной ткани в области резекции с преобладанием фибробластов и коллагеновых волокон.

Дальнейшее наблюдение показало, что через 14 суток в контрольной группе (рис. 2, *a*) продолжали наблюдаться признаки умеренной воспалительной реакции, интрамуральный некроз стенки бронха, неполная эпителизация его культи, покрытой фибринозной пленкой. В участках подслизистого слоя имело место нарушение микроциркуляции в виде отека, стазов и диапедезных кровоизлияний.

В то же время в опытной группе (рис. 2, *б*) в стенке бронха и перибронхиально в зоне лигатур определялась оформленная волокнистая рубцовая ткань, отмечалось полное восстановление непрерывности слизистой оболочки. Дистальная часть

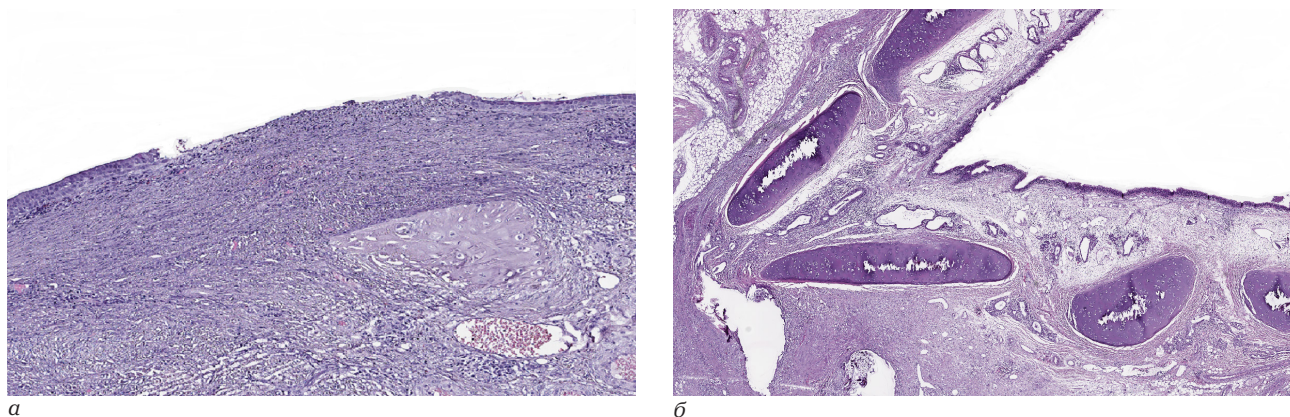


Рис. 2. Морфологический анализ ткани культи бронха на 14 сутки после операции: *a* – контрольная группа; *б* – опытная группа. Окраска гематоксилин-эозином Ув.:  $\times 100$

Fig. 2. Morphological analysis of bronchial stump on 14<sup>th</sup> day after operation: *a* – control group; *b* – experimental group. H&E staining. Magnification:  $\times 100$

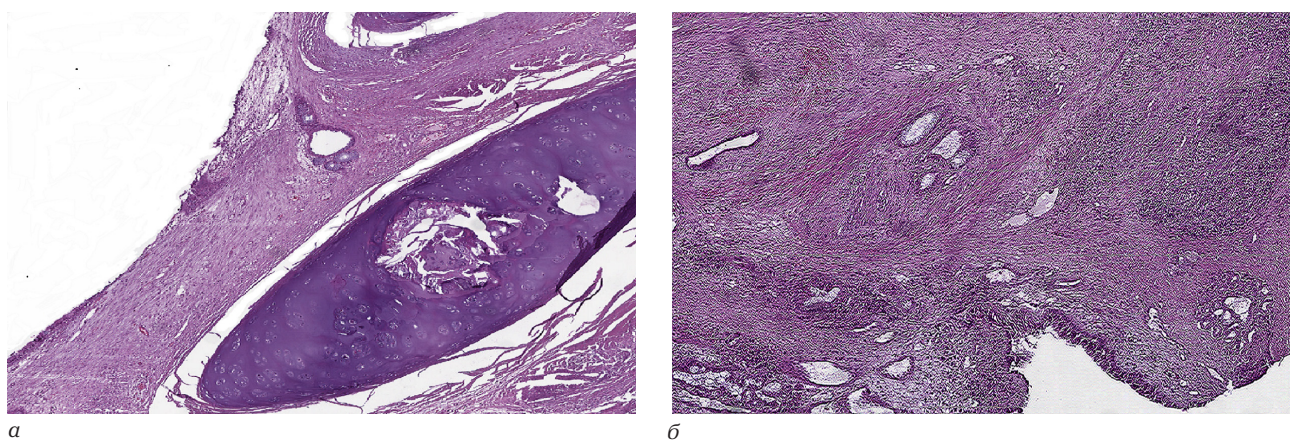


Рис. 3. Морфологический анализ ткани культи бронха на 21 сутки после операции: *a* – контрольная группа; *б* – опытная группа. Окраска гематоксилин-эозином Ув.:  $\times 200$

Fig. 3. Morphological analysis of bronchial stump on 21<sup>th</sup> day after operation: *a* – control group; *b* – experimental group. H&E staining. Magnification:  $\times 200$

культи бронха в подслизистом слое имела полоску рубцовой ткани с клетками респираторного эпителия, что, в свою очередь, свидетельствовало о доминировании регенеративных процессов.

Обнаруженные морфологические изменения в обеих группах через 21 день соответствовали этапу завершения пролиферативной фазы послеоперационной воспалительной реакции и окончания формирования рубцовой ткани. В контрольной группе подслизистый слой был представлен плотной волокнистой тканью с разнонаправленными волокнами и сохранением участков неполного восстановления эпителия (рис. 3, *a*). В опытной группе отмечалось полное восстановление непрерывности слизистой оболочки с многорядным мерцательным эпителием, была сформирована плотная рубцовая ткань в подслизистом слое с однонаправленными коллагеновыми волокнами по силе натяжения (рис. 3, *б*).

Результаты анализа динамики плазменных медиаторов в послеоперационном периоде выявили различия в группах наблюдения. Наиболее выраженные изменения концентрации ИЛ-6 в опытной группе были отмечены в раннем послеоперационном периоде с максимумом на 3 и 7 сутки с посте-

пенным снижением в последующие дни наблюдения, в отличие от контрольной, где постепенное увеличение концентрации ИЛ-6 достигло максимальных значений к 14 суткам наблюдения. В опытной группе уровень VEGF линейно увеличивался в послеоперационном периоде начиная с 3 дня наблюдения (172,4 пг/мл) вплоть до 21 суток (318,6 пг/мл). В отличие от этого, в контрольной группе отсутствовала выраженная динамика VEGF (средний  $565,24 \pm 29,5$  пг/мл) на всем периоде наблюдения,  $p \leq 0,05$ . В соответствии с нашими данными, уровень PDGF также увеличивался в течение всего периода наблюдения в опытной группе с 934,0 пг/мл до 6177,8 пг/мл, в то время как в контрольной группе максимальная концентрация уровня PDGF была выявлена на 3 (4123,4 пг/мл) и 14 сутки (3950,2 пг/мл),  $p \leq 0,05$ .

Концентрация ИЛ-4 в опытной группе постепенно увеличивалась на всем протяжении наблюдения с 6,8 до 8,6 пг/мл, в контрольной группе динамика ИЛ-4 не была выражена и оставалась в пределах  $2,52 \pm 0,2$  пг/мл. Примечательно, что статистически значимой разницы между динамикой ИЛ-10 в группах наблюдения не было выявлено,  $p = 0,05$ . В

обеих группах максимальное повышение концентрации IL-10 наблюдалось на 14 сутки. При исследовании динамики ММП-2 в опытной группе было выявлено изменение его концентрации в течение периода наблюдения с прогрессивным увеличением к 14 суткам с 390,6 до 640,0 нг/мл,  $p \leq 0,05$ , в контрольной группе не было обнаружено существенной динамики ММП-2, уровень оставался в одних и тех же пределах в течение 21 дня и составил  $454,5 \pm 26,2$  нг/мл.

Полученные данные свидетельствуют о более раннем доминировании репаративных процессов в опытной группе вследствие подавления выраженности воспалительной реакции, ускоренного перехода к пролиферативной фазе, что может быть опосредовано паракринным действием исследуемого продукта.

В нашей работе описан новый терапевтический подход к профилактике и лечению бронхиальных свищей, основанный на применении двухкомпонентного регенеративного продукта из фибробластов и лизата тромбоцитов. Мы учли, что фибробласты являются основными клетками соединительной ткани, а плазма, обогащенная тромбоцитами, известна содержанием значительного количества факторов роста.

Принимая во внимание эволюционную близость обезьян и человека и их анатомо-физиологическое сходство, предложенный метод был апробирован на модели нечеловекообразных приматов. По мнению В. З. Агрба и др. (2012) данные, полученные на приматах в эксперименте, наиболее адекватно отражают аналогичные процессы у человека [24].

В настоящее время имеются описанные в литературе результаты клеточной терапии свищей на основе применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Полученные на различных моделях животных (коза, свинья, крысы) результаты были признаны достаточно многообещающими, хотя механизмы регенерации остаются не до конца ясными [25]. Почти во всех случаях применяли инъекционные методы введения и использовали каркасы или фибриновый клей в качестве носителей для клеток [26].

В работе F. Petrella et al. (2104) была оценена эффективность терапии МСК бронхиальных свищей на модели козы. Полученные данные свидетельствовали, что данный способ эффективно позволяет закрыть бронхоплевральную фистулу, в отличие от контрольной группы, где свищи сохранялись по истечении 28-дневного срока наблюдения. Гистологически было подтверждено закрытие свища за счет пролиферации фибробластов и развития коллагенового матрикса [5].

Результаты успешного лечения БС МСК у людей описаны многими авторами, но в большинстве работ представлены единичные клинические случаи [5, 19, 27]. J. M. Aho et al. (2016) описывают применение графта из синтетического полимерного мате-

риала, засеянного аутологичными МСК, для закрытия бронхиальных свищей. Однако для установки такого графта требовалось проведение повторной торакотомии и время (5 дней) для его подготовки [3].

Считается, что регенеративный потенциал МСК связан с паракринным эффектом, со стимуляцией пролиферации фибробластов и синтезом коллагенового матрикса, с иммуномодуляцией, влиянием на неопангенез за счет секреции различных факторов роста [3, 5, 28, 29].

Учитывая, что в основе механизма лежит активация фибробластов, мы решили использовать непосредственно сами эти клетки совместно с лизатом тромбоцитов, полученным из плазмы, обогащенной тромбоцитами. Ранее в работе В. И. Егорова и др. (2015) были представлены положительные результаты применения аллогенных фибробластов для лечения БС размером до 5 мм с положительным эффектом [30].

Общеизвестно, что бронхопластика, лимфодиссекция, радиотерапия и/или химиотерапия являются высокими факторами риска развития несостоятельности культи анастомоза прежде всего за счет нарушения тканевой микроциркуляции [26]. Поэтому потенцирование неопангенеза, снижение риска ишемии культи бронха является необходимым условием для предотвращения развития свищей. Плазма, обогащенная тромбоцитами, содержит многократно увеличенную концентрацию VEGF, стимулирующего неопангенез, фактора роста фибробластов, тканевого фактора роста и многих других факторов, активно влияющих на миграцию клеток, их пролиферацию. Основываясь на этих свойствах, был обусловлен выбор лизата тромбоцитов, полученного из плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве составляющего компонента для регенеративного продукта [31].

Предложенный нами способ продемонстрировал стимуляцию клеточной пролиферации и ускоренный синтез коллагена в области культи бронха, что было подтверждено морфологическим анализом. В опытной группе наблюдалась более выраженная пролиферация фибробластов и развитие коллагенового матрикса с формированием рубцовой ткани, необходимой для предотвращения эпизодов несостоятельности культи.

Повышение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови характерно для раннего послеоперационного периода, что было показано в обеих группах наблюдения за павианами. В последующие дни наблюдения динамика изменений медиаторов воспаления и факторов роста в контрольной и опытной группах животных различался. Так, например, в опытной группе возрастание концентрации IL-4 в послеоперационном периоде может благоприятно влиять на процессы заживления. В исследованиях показано, что IL-4 является секретруемым цитокином, который регулирует функцию фибробластов, в том числе

способствует дифференцировке миофибробластов, отложению коллагена и пролиферации [32]. IL-10, изменения концентрации которого были одинаковы для обеих групп, стимулирует ангиогенез *de novo*, тканевую регенерацию и ремоделирование ткани [33]. Показано, что IL-6, несмотря на его провоспалительный эффект, дополнительно стимулирует пролиферацию эпителия [34]. На основании этих данных можно предположить, что более раннее повышение концентрации противовоспалительных цитокинов в опытной группе дополнительно свидетельствует о более выраженных репаративных процессах. Следует отметить, что в опытной группе также наблюдалась динамика возрастания концентрации плазменных факторов роста, которые стимулируют клеточные реакции за счет миграции клеток, их пролиферации, активации синтетической функции [35]. Исследование функционирования металлопротеиназы показало, что MMP-2 обнаруживается вблизи разрывов базальной мембраны эпителия легкого при его фиброзе. Их действие связано с деградацией базальной мембраны, которая усиливает фибропролиферативные реакции легких путем индукции ангиогенеза [36]. В опытной группе было отмечено возрастание концентрации металлопротеиназы-2 и усиление фибропролиферативных процессов. Таким образом, изучение плазменных биологически активных веществ дополнительно показало, что при применении регенеративного продукта наблюдается более ранний переход к стадии пролиферации и заживления ткани.

## ВЫВОДЫ

Наши данные свидетельствуют о том, что клеточная терапия культуры бронха двухкомпонентным регенеративным продуктом может способствовать ускорению процессов регенерации тканей, тем самым предотвращая несостоятельность бронхиального шва культуры. Необходимо продолжить исследование этого метода, который, возможно, будет представлять потенциальную альтернативу ранней повторной операции, когда хирургические процедуры имеют крайне высокий риск, и метод в последующем может служить эффективным мини-инвазивным подходом к лечению свищей.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Guo S., Bai Y., Li Y., Chen T. A large central bronchopleural fistula closed by bronchoscopic administration of recombinant bovine basic fibroblast growth factor: a case report // *Respiration*. – 2021. – Vol. 100, № 10. – P. 1000–1004. Doi: 10.1159/000514717.
2. Порханов В. А., Поляков И. С., Кононенко В. Б. и др. Трансстернальная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2020. – Т. 10. – С. 11–22. Doi: 10.17116/hirurgia202010111.
3. Aho J. M., Dietz A. B., Radel D. J. et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Transl Med*. – 2016. – Vol. 5, № 10. – P. 1375–1379. Doi: 10.5966/sctm.2016-0078.
4. Li S., Fan J., Liu J., Zhou J., Ren Y., Shen C., Che G. Neoadjuvant therapy and risk of bronchopleural fistula after lung cancer surgery: a systematic meta-analysis of 14 912 patients // *Jpn J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 46, № 6. – P. 534–46. Doi: 10.1093/jjco/hyw037.
5. Petrella F., Toffalorio F., Brizzola S. et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model // *Ann Thorac Surg*. – 2014. – Vol. 97, № 2. – P. 480–3. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.032.
6. Skrzypczak P., Roszak M., Kasprzyk M. et al. The technique of stump closure has no impact on post-pneumonectomy bronchopleural fistula in the non-small cell lung cancer – a cross-sectional study // *J Thorac Dis*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 3343–3351. Doi: 10.21037/jtd-22-240.
7. Uchibori A., Okada S., Takeda-Miyata N. et al. Omental flap for bronchopleural fistula after pneumonectomy and aorta replacement // *Ann Thorac Surg*. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. e349–e351. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.079.
8. Saadi A., Perentes J. Y., Gonzalez M. et al. Vacuum-assisted closure device: a useful tool in the management of severe intrathoracic infections // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – Vol. 91, № 5. – P. 1582–9. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.018.
9. Passera E., Guanella G., Meroni A. et al. Amplatzer device and vacuum-assisted closure therapy to treat a thoracic empyema with bronchopleural fistula // *Ann Thorac Surg*. – 2011. – Vol. 92, № 2. – P. e23–5. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.047.
10. Iwasaki M., Shimomura M., Ii T. Negative-pressure wound therapy in combination with bronchial occlusion to treat bronchopleural fistula: a case report // *Surg Case Rep*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 61. Doi: 10.1186/s40792-021-01144-4.
11. Mazzella A., Pardolesi A., Maisonnette P. et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: risk factors and management, focusing on open-window thoracostomy // *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 104–113. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.10.003.
12. Trivisonno A., Nachira D., Boškoski I. et al. Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas // *Stem Cell Res Ther*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 451. Doi: 10.1186/s13287-020-01968-1.
13. Xue X., Yan Y., Ma Y. et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold // *Stem Cells Transl Med*. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 548–556. Doi: 10.1002/sctm.18-0137.

14. Sersar S. I., Maghrabi L. A. Respiratory-digestive tract fistula: two-center retrospective observational study // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 218–223. Doi: 10.1177/0218492318755013.
15. Choi S., Jeon B. G., Chae G., Lee S. J. The clinical efficacy of stem cell therapy for complex perianal fistulas: a meta-analysis // *Tech Coloproctol.* – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 411–427. Doi: 10.1007/s10151-019-01994-z.
16. Castro-Poceiro J., Fernández-Clotet A., Panés J. Mesenchymal stromal cells in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease // *Immunotherapy.* – 2018. – Vol. 10, № 14. – P. 1203–1217. Doi: 10.2217/imt-2018-0099.
17. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G. et al. AD-MIRE CD study group collaborators. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy, № Cx601. – P. for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1334–1342.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.020.
18. Zeng Y., Gao H. Z., Zhang X. B., Lin H. H. Closure of bronchopleural fistula with mesenchymal stem cells: case report and brief literature review // *Respiration.* – 2019. – Vol. 97, № 3. – P. 273–276. Doi: 10.1159/000493757.
19. Díaz-Agero Álvarez P. J., Bellido-Reyes Y. A., Sánchez-Girón J. G. et al. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells // *Cytotherapy.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 36–40. Doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.003.
20. Wu M., Lin H., Shi L. et al. Bronchoscopic treatment of tracheobronchial fistula with autologous platelet-rich plasma // *Ann Thorac Surg.* – 2021. – Vol. 111, № 2. – P. e129–e131. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.047.
21. Okuda M., Yokomise H., Tarumi S., Huang C. L. Non-surgical closure of post-pneumonectomy empyema with bronchopleural fistula after open window thoracotomy using basic fibroblast growth factor // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 916–8. Doi: 10.1510/icvts.2009.212308.
22. Kondo N., Hashimoto M., Takuwa T. et al. Treatment of bronchial fistula after extrapleural pneumonectomy using flexible bronchoscopy with the administration of OK432, fibroblast growth factor basic and fibrin glue sealant // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 68, № 12. – P. 1562–1564. Doi: 10.1007/s11748-020-01349-8.
23. Siddique A., Sabbah B. N., Arabi T. et al. Treatment of bronchial anastomotic fistula using autologous platelet-rich plasma post lung transplantation // *J Cardiothorac Surg.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 204. Doi: 10.1186/s13019-022-01965-w.
24. Агрба В. З., Лапин Б. А., Порханов В. А. и др. Культура мезенхимальных стволовых клеток лабораторных приматов и перспективы их использования в экспериментальной медицине // *Стволовые клетки и регенеративная медицина: Сборник статей / под ред. В. А. Ткачука – М.: МАКС Пресс, 2012. – С. 23–30.*
25. Seguin A., Baccari S., Holder-Espinasse M. et al. Tracheal regeneration: evidence of bone marrow mesenchymal stem cell involvement // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 145, № 5. – P. 1297–1304.e2. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.079.
26. Moriyama M., Matsumoto K., Taniguchi D. et al. Successful use of bio plugs for delayed bronchial closure after pneumonectomy in experimental settings // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2022. – Vol. 34, № 4. – P. 660–667. Doi: 10.1093/icvts/ivab306.
27. Petrella F., Spaggiari L. Stem Cells Application in Thoracic Surgery: Current Perspective and Future Directions // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1089. – P. 143–147. Doi: 10.1007/5584\_2018\_180.
28. Brown C., McKee C., Bakshi S. et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2019. – Vol. 13, № 9. – P. 1738–1755. Doi: 10.1002/term.2914.
29. Fan X. L., Zhang Y., Li X., Fu Q. L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy // *Cell Mol Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 14. – P. 2771–2794. Doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.
30. Егоров В. И., Ионов П. М., Юркевич Ю. В. и др. Первый опыт применения клеточных технологий в торакальной хирургии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 7–13.
31. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J. F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7794. Doi: 10.3390/ijms21207794.
32. Motz K. M., Yin L. X., Samad I. et al. Quantification of inflammatory markers in laryngotracheal stenosis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 157, № 3. – P. 466–472. Doi: 10.1177/0194599817706930.
33. Short W. D., Steen E., Kaul A. et al. IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3 // *FASEB J.* – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. e22298. Doi: 10.1096/fj.201901024RR.
34. Kuhn K. A., Manieri N. A., Liu T. C., Stappenbeck T. S. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114195. Doi: 10.1371/journal.pone.0114195.
35. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., Gurtner G. C. Wound Healing: A Cellular Perspective // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 665–706. Doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
36. Chuliá-Peris L., Carreres-Rey C., Gabasa M. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary fibrosis: EMMPRIN/CD147 comes into play // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 13. – P. 6894. Doi: 10.3390/ijms23136894.

## REFERENCES

- Guo S., Bai Y., Li Y., Chen T. A large central bronchopleural fistula closed by bronchoscopic administration of recombinant bovine basic fibroblast growth factor: a case report // *Respiration.* 2021;100(10):1000–1004. Doi: 10.1159/000514717
- Porkhanov V. A., Polyakov I. S., Kononenko V. B. et al. Transsternal occlusion of main bronchi fistulae after pneumonectomy // *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(10):11–22. Doi: 10.17116/hirurgia202010111.
- Aho J. M., Dietz A. B., Radel D. J. et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1375–1379. Doi: 10.5966/sctm.2016-0078.
- Li S., Fan J., Liu J., Zhou J., Ren Y., Shen C., Che G. Neoadjuvant therapy and risk of bronchopleural fistula after lung cancer surgery: a systematic meta-analysis of 14 912 patients // *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(6):534–46. Doi: 10.1093/jcco/hyw037.
- Petrella F., Toffalorio F., Brizzola S. et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model // *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):480–3. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.032.
- Skrzypczak P., Roszak M., Kasprzyk M. et al. The technique of stump closure has no impact on post-pneumonectomy bronchopleural fistula in the non-small cell lung cancer – a cross-sectional study // *J Thorac Dis.* 2022;14(9):3343–3351. Doi: 10.21037/jtd-22-240.



7. Uchibori A., Okada S., Takeda-Miyata N. et al. Omental flap for bronchopleural fistula after pneumonectomy and aorta replacement // *Ann Thorac Surg.* 2020;109(5):e349–e351. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.079.
8. Saadi A., Perentes J. Y., Gonzalez M. et al. Vacuum-assisted closure device: a useful tool in the management of severe intrathoracic infections // *Ann Thorac Surg.* 2011;91(5):1582–9. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.018.
9. Passera E., Guanella G., Meroni A. et al. Amplatzer device and vacuum-assisted closure therapy to treat a thoracic empyema with bronchopleural fistula // *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):e23–5. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.047.
10. Iwasaki M., Shimomura M., Ii T. Negative-pressure wound therapy in combination with bronchial occlusion to treat bronchopleural fistula: a case report // *Surg Case Rep.* 2021;7(1):61. Doi: 10.1186/s40792-021-01144-4.
11. Mazzella A., Pardolesi A., Maisonneuve P. et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: risk factors and management, focusing on open-window thoracostomy // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):104–113. Doi: 10.1053/j.semtcvs.2017.10.003.
12. Trivisonno A., Nachira D., Boškoski I. et al. Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas // *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):451. Doi: 10.1186/s13287-020-01968-1.
13. Xue X., Yan Y., Ma Y. et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold // *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(6):548–556. Doi: 10.1002/sctm.18-0137.
14. Sersar S. I., Maghrabi L. A. Respiratory-digestive tract fistula: two-center retrospective observational study // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018;26(3):218–223. Doi: 10.1177/0218492318755013.
15. Choi S., Jeon B. G., Chae G., Lee S. J. The clinical efficacy of stem cell therapy for complex perianal fistulas: a meta-analysis // *Tech Coloproctol.* 2019;23(5):411–427. Doi: 10.1007/s10151-019-01994-z.
16. Castro-Poceiro J., Fernández-Clotet A., Panés J. Mesenchymal stromal cells in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease // *Immunotherapy.* 2018;10(14):1203–1217. Doi: 10.2217/imt-2018-0099.
17. Panés J., García-Olmo D., Van Assche G. et al. ADMIRE CD study group collaborators. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease // *Gastroenterology.* 2018;154(5):1334–1342.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.020.
18. Zeng Y., Gao H. Z., Zhang X. B., Lin H. H. Closure of bronchopleural fistula with mesenchymal stem cells: case report and brief literature review // *Respiration.* 2019;97(3):273–276. Doi: 10.1159/000493757.
19. Díaz-Agero Álvarez P. J., Bellido-Reyes Y. A., Sánchez-Girón J. G. et al. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells // *Cytotherapy.* 2016;18(1):36–40. Doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.003.
20. Wu M., Lin H., Shi L. et al. Bronchoscopic treatment of tracheobronchial fistula with autologous platelet-rich plasma // *Ann Thorac Surg.* 2021;111(2):e129–e131. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.047.
21. Okuda M., Yokomise H., Tarumi S., Huang C. L. Non-surgical closure of post-pneumonectomy empyema with bronchopleural fistula after open window thoracotomy using basic fibroblast growth factor // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(5):916–8. Doi: 10.1510/icvts.2009.212308.
22. Kondo N., Hashimoto M., Takuwa T. et al. Treatment of bronchial fistula after extrapleural pneumonectomy using flexible bronchoscopy with the administration of OK432, fibroblast growth factor basic and fibrin glue sealant // *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(12):1562–1564. Doi: 10.1007/s11748-020-01349-8.
23. Siddique A., Sabbah B. N., Arabi T. et al. Treatment of bronchial anastomotic fistula using autologous platelet-rich plasma post lung transplantation // *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):204. Doi: 10.1186/s13019-022-01965-w.
24. Agrba V. Z., Lapin B. A., Porhanov V. A. et al. Mesenchymal stem cell culture of laboratory primates and the prospects for their use in experimental medicine // *Stem cells and regenerative medicine: Collection of articles / eds by V. A. Tkachuk. Moscow, MAKS Press, 2012:23–30. (In Russ.).*
25. Seguin A., Baccari S., Holder-Espinasse M. et al. Tracheal regeneration: evidence of bone marrow mesenchymal stem cell involvement // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(5):1297–1304.e2. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.079.
26. Moriyama M., Matsumoto K., Taniguchi D. et al. Successful use of bio plugs for delayed bronchial closure after pneumonectomy in experimental settings // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(4):660–667. Doi: 10.1093/icvts/ivab306.
27. Petrella F., Spaggiari L. Stem Cells Application in Thoracic Surgery: Current Perspective and Future Directions // *Adv Exp Med Biol.* 2018;1089:143–147. Doi: 10.1007/5584\_2018\_180.
28. Brown C., McKee C., Bakshi S. et al. Mesenchymal stem cells: cell therapy and regeneration potential // *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(9):1738–1755. Doi: 10.1002/term.2914.
29. Fan X. L., Zhang Y., Li X., Fu Q. L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy // *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(14):2771–2794. Doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.
30. Egorov V. I., Ionov P. M., Jurkiewicz Y. V. et al. First experience of cell technologies in thoracic surgery // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov.* 2015;7(2):7–13. (In Russ.).
31. Everts P., Onishi K., Jayaram P., Lana J. F., Mautner K. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 // *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7794. Doi: 10.3390/ijms21207794.
32. Motz K. M., Yin L. X., Samad I. et al. Quantification of inflammatory markers in laryngotracheal stenosis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(3):466–472. Doi: 10.1177/0194599817706930.
33. Short W. D., Steen E., Kaul A. et al. IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3 // *FASEB J.* 2022;36(7):e22298. Doi: 10.1096/fj.201901024RR.
34. Kuhn K. A., Manieri N. A., Liu T. C., Stappenbeck T. S. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury // *PLoS One.* 2014;9(12):e114195. Doi: 10.1371/journal.pone.0114195.
35. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C. A., Gurtner G. C. Wound Healing: A Cellular Perspective // *Physiol Rev.* 2019;99(1):665–706. Doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
36. Chuliá-Peris L., Carreres-Rey C., Gabasa M. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary fibrosis: EMMPRIN/CD147 comes into play // *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6894. Doi: 10.3390/ijms23136894.

### Информация об авторах

**Поляков Игорь Станиславович**, кандидат медицинских наук, 1-й зам. главного врача, зав. отделением онкологии, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0003-4572-4750; **Порханов Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0003-0572-1395; **Коваленко Алексей Львович**, зав. отделением торакальной хирургии № 1, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-3290-1183; **Гилевич Ирина Валериевна**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-9766-1811; **Понкина Ольга Николаевна**, кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-7866-2288; **Зима Виктор Сергеевич**, врач-анестезиолог, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0009-0005-2235-3688; **Карал-оглы Джина Джинаровна**, кандидат биологических наук, заместитель директора по науке, заведующая лабораторией доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, НИИ медицинской приматологии (г. Сочи, Россия), ORCID: 0000-0003-3606-1668; **Орлов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, директор, НИИ медицинской приматологии (г. Сочи, Россия), ORCID: 0000-0001-6080-8042; **Сотниченко Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0001-7322-0459; **Завгородняя Анна Германовна**, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия), ORCID: 0000-0002-3276-9733.

### Information about authors

**Polyakov Igor S.**, Cand. of Sci. (Med.), The First Deputy Chief Physician, Head of the Oncology Department, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0003-4572-4750; **Porhanov Vladimir A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0003-0572-1395; **Kovalenko Aleksey L.**, Head of the Thoracic Department, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-3290-1183; **Gilevich Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-9766-1811; **Ponkina Olga N.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathoanatomical Department, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-7866-2288; **Zima Viktor S.**, Anesthesiologist, Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), ORCID: 0009-0005-2235-3688; **Karal-ogly Djina D.**, Cand. of Sci. (Biol.), Deputy Director for Science, Head of the Laboratory for Preclinical and Clinical Studies of Medicines and Medical Devices, Research Institute of Medical Primatology (Sochi, Russia), ORCID: 0000-0003-3606-1668; **Orlov Sergey V.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, Research Institute of Medical Primatology (Sochi, Russia), ORCID: 0000-0001-6080-8042; **Sotnichenko Alexander S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0001-7322-0459; **Zavgorodnyaya Anna G.**, Postgraduate Student of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia), ORCID: 0000-0002-3276-9733.