



Н.в. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXXI · № 3 · 2024

SAINT PETERSBURG
2024

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXXI · № 3 · 2024

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2024

«УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»
научно-практический рецензируемый журнал

Журнал публикует статьи, посвященные биомедицинской науке и практике, описывающие передовые достижения отечественной и зарубежной биомедицинской науки; результаты собственных научных исследований ученых в области биомедицины и медицинской психологии; результаты исследований в области организации здравоохранения; обзоры и лекции ученых нашего Университета и других отечественных и зарубежных медицинских университетов по разным направлениям биомедицины.

Статьи, изданные в журнале, представляют интерес для специалистов в различных областях медицины, преподавателей и студентов медицинских вузов.

Том XXXI, № 3, 2024

Основан в 1944 г.

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.

Периодичность — 4 раза в год

Тираж — 1000 экз.

Издатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Научный редактор К. Н. Семенов

Секретарь редакции Д. А. Точилина

Корректор В. В. Бутакова

Оригинал-макет, компьютерная верстка А. А. Чиркова

Контакты с редакцией:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»; E-mail: nauka@spb-gmu.ru; тел.: +7 (812) 338-70-07.

Подписан в печать 13.12.2024. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 13,5. Заказ № 247/24.

Отпечатано с готового оригинал-макета

в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

Подписка через ГК «Урал-Пресс»: индекс 29248.

Тел.: +7 (812) 338-70-07.

Цена свободная

Для публикации в журнале статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала: <http://www.sci-notes.ru/jour>

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.

18+

«The Scientific Notes of Pavlov University»
scientific and practical peer-reviewed journal

The journal publishes articles on biomedical science and practice describing the advanced achievements of domestic and foreign biomedical science; the results of own scientific researches of scientists in the field of biomedical medicine and medical psychology; the results of researches in the field of healthcare organization; reviews and lectures by scientists of our University and other domestic and foreign medical universities in various areas of biomedical medicine.

The articles published in the journal are of interest to specialists in various fields of medicine, teachers and students of medical universities.

Volume XXXI, no. 3, 2024

Founded in 1944

The magazine is registered

The State Committee of the Russian Federation for the Press.

Certificate ПИ № ФС 77 - 83642 of July 26 2022.

Publication frequency — 4 issues per year

Run: 1000 copies.

Publisher: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Scientific Editor Konstantin N. Semenov

Editorial Secretary Daria A. Tochilina

Corractor Victoria V. Butakova

Layout and Computer Design Alla A. Chirkova

Editorial office contacts:

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University»; E-mail: nauka@spb-gmu.ru; phone: +7 (812) 338-70-07

Passed for printing 13.12.2024. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing. Conventional printed sheets 13,5. Order № 247/24.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

Distribution through Ural-Press subscription: index 29248.

Phone: +7 (812) 338-70-07.

The price is free of control

For publication in the journal the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <http://www.sci-notes.ru/jour>.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF THE SCIENTIFIC NOTES OF PAVLOV UNIVERSITY JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь –

Хрусталева Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артёмьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель Научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-невролог КЗ Санкт-Петербурга, профессор кафедры неврологии, заместитель главного врача клиники по неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никитина» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института неврологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела неотложной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кочорова Лариса Валерьяновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Крупницкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии, директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника Научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лопатина Екатерина Валентиновна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петухова Наталья Витальевна – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поталчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рябова Марина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семенов Михаил Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Константин Николаевич – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Симаходский Анатолий Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Тарас Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрореабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Сokolov Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Соловьева Светлана Леонидовна – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Сперанская Александра Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Суханов Илья Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тишков Артем Валерьевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Толоян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Улитин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Холявин Андрей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цед Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черемилло Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелехова Ксения Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шулешова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Щелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Юрьев Вадим Кузьмич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Э. К. Айламазян – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

С. Х. Аль-Шукри – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (г. Томск, Россия)

С. Б. Середенин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия)

А. А. Скоромец – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

И. С. Фрейдлин – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Яицкий – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Kvetnaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
L. V. Kochorova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)

A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)
O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)
S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)
O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. N. Semenov – Dr. Sci. (Chem.), prof.
A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)
S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.
A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)
V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Ulitin – Dr. Sci. (Med.)
Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)
A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)
V. I. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)
E. V. Shliakhoto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.
V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. K. Yuryev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Tomsk, Russia)
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Moscow, Russia)
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
M. M. Soloujov – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
N. A. Yaitsky – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician,
(Saint Petersburg, Russia)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

Белов В. А.

КОНТИНУУМ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА С ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ11

Шаповалов С. Г., Новожилов А. В.

ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ
С КРИТИЧЕСКИМИ ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ КОЖНОГО ПОКРОВА19

Прокопьев И. А., Кременецкая У. А., Шемчук О. С., Кожухов П. К., Молчанов О. Е.,
Майстренко Д. Н., Семенов К. Н., Шаройко В. В.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ И ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРЦИНОВЫХ
ДЕПСИДОВ ЛИШАЙНИКОВ26

Оригинальные работы

Хаванский А. Ю., Аракелян Б. В., Линде В. А., Левкович М. А., Гайдарова А. А., Васильев Ю. В.

КАВИТАЦИЯ КАК ЭТАП НЕКРЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА36

Черебилло В. Ю., Рюмина Ю. И.

КРИВАЯ ОБУЧАЕМОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
ХИРУРГИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА48

Танцев А. О., Корольков А. Ю., Попов Д. Н., Удоратин О. А.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКИХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ58

Федулова Д. В., Бердюгин К. А.

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА НА КООРДИНАЦИОННУЮ
УСТОЙЧИВОСТЬ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ИНТЕЛЛЕКТА66

Кондакова А. П., Платонова З. Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РОДИТЕЛЬСКОГО ОТНОШЕНИЯ И АДАПТАЦИОННОГО
ПОТЕНЦИАЛА ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ72

Папонов Б. В., Соколова А. Н., Здерева П. С., Цымбал С. А., Шемчук О. С., Майстренко Д. Н.,
Молчанов О. Е., Семенов К. Н.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДНК-ТРОПНЫХ
4-ДИМЕТИЛАМИНОСТИРИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ ЙОДИДОВ
N-МЕТИЛ-ПИРИМИДОБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ79

Соловьева М. А., Галебская Л. В., Галкин М. А., Шемчук О. С., Шаройко В. В., Васина Л. В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕКРЕТОРНОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A2
ЯДА VIPERA NIKOLSKII НА МОДЕЛИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ HeLa И ECV34089

Наблюдения из практики

Разумова А. Я., Зубарева А. А., Яременко А. И., Петров Н. Л., Кутукова С. И.

МЕТОДИКА РЕТРОГРАДНОЙ КЛКТ-СИАЛОГРАФИИ ПРИ ОБСТРУКТИВНОМ
СИНДРОМЕ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ95

Правила для авторов.....101

CONTENTS

Reviews and lectures

Belov V. A.

THE CONTINUUM OF CHRONIC TONSILLITIS FROM A GENERAL PATHOLOGICAL STANDPOINT	11
--	----

Shapovalov S. G., Novozhilov A. V.

INNOVATIVE ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF INJURED WITH CRITICAL DEEP BURNS OF THE SKIN	19
---	----

Prokopyev I. A., Kremenetskaya U. A., Shemchuk O. S., Kozhukhov P. K., Molchanov O. E.,
Maistrenko D. N., Semenov K. N., Sharoyko V. V.

CYTOTOXIC AND CYTOSTATIC ACTIVITY OF ORCINOL-TYPE DEPSIDES OF LICHENS	26
---	----

Original papers

Khavansky A. Y., Arakelyan B. V., Linde V. A., Levkovich M. A., Gaidarova A. A., Vasilyev Y. V.

CAVITATION AS A STAGE OF NECRECTOMY IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS	36
--	----

Cherebillo V. Yu., Ryumina Yu. I.

LEARNING CURVE AND ITS EFFECT ON THE RESULTS OF TRANSSPHENOIDAL ENDOSCOPIC SURGERY OF PITUITARY ADENOMAS	48
---	----

Tantsev A. O., Korolkov A. Yu., Popov D. N., Udoratin O. A.

RETROSPECTIVE MULTICENTER ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT FOR CHRONIC DUODENAL ULCERS COMPLICATED BY BLEEDING	58
---	----

Fedulova D. V., Berdyugin K. A.

INFLUENCE OF FUNCTIONAL BRAIN ASYMMETRY ON COORDINATION STABILITY OF CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITIES	66
---	----

Kondakova A. P., Platonova Z. N.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PARENTAL ATTITUDE AND THE ADAPTIVE POTENTIAL OF ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY	72
--	----

Paponov B. V., Sokolova A. N., Zdereva P. S., Tsymbal S. A., Shemchuk O. S., Maistrenko D. N.,
Molchanov O. E., Semenov K. N.

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY INVESTIGATIONS OF DNA-TROPIC 4-DIMETHYLAMINOSTYRYL DERIVATIVES OF N-METHYL-PYRIMIDOBENZIMIDAZOLIUM IODIDES	79
---	----

Solovyeva M. A., Galebskaya L. V., Galkin M. A., Shemchuk O. S., Sharoyko V. V., Vasina L. V.

STUDY OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF SECRETORY PHOSPHOLIPASE A2 OF VIPERA NIKOLSKII VENOM ON THE MODEL OF HeLa AND ECV340 CELL LINES	89
---	----

Observation from practice

Razumova A. Ya., Zubareva A. A., Yaremenko A. I., Petrov N. L., Kutukova S. I.

THE TECHNIQUE OF RETROGRADE CBCT-SIALOGRAPHY IN OBSTRUCTIVE PAROTID SALIVARY GLAND SYNDROME	95
--	----

Regulations for authors.....	101
------------------------------	-----



© В. А. Белов, 2024
УДК 115.4 : 616.322-002-036.12
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18>

В. А. Белов^{1, 2*}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

КОНТИНУУМ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА С ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ

Поступила в редакцию 13.07.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Континуум переходных состояний рассматривается как концепция развития изменений небных миндалин от вариантов нормы через функциональные отклонения и пограничные состояния к нарушению функции (от развития хронического тонзиллита к возникновению различных сопряженных заболеваний). В основе этого процесса лежат изменения, происходящие на разных уровнях — от молекулярно-генетического, биохимического и далее в область клинических проявлений. В развитии хронического тонзиллита начиная от первых проявлений болезни могут быть выделены следующие этапы: условно здоровые, скрытые формы болезни, активные формы патологического процесса. Контроль факторов риска создает основу для перехода от лечения уже возникшего хронического тонзиллита к профилактическим воздействиям на донозологическом этапе, сбалансированному и научно обоснованному персонализированному подходу в интересах пациента. Моделирование переходных процессов состояния организма возможно на пути построения математических моделей.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, континуум переходных состояний, патогенез, факторы риска

Для цитирования: Белов В. А. Континуум хронического тонзиллита с общепатологических позиций. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):11 – 18. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18>.

* **Автор для связи:** Владимир Алексеевич Белов, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. E-mail: belov_v_a@mail.ru.

Vladimir A. Belov^{1, 2*}

¹ Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University
2, Taldomskaya str., Moscow, Russia, 125412

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2/1, Barricadnaya str., Moscow, Russia, 125993

THE CONTINUUM OF CHRONIC TONSILLITIS FROM A GENERAL PATHOLOGICAL STANDPOINT

Received 13.07.2024; accepted 13.09.2024

Summary

The continuum of transitional states is considered as a concept of the development of changes in the palatine tonsils from normal variants, through functional deviations and borderline states, to impaired function (from the development of chronic tonsillitis to the occurrence of various associated diseases). This process is based on changes occurring at different levels — from molecular genetic, biochemical and further into the field of clinical manifestations. In the development of chronic tonsillitis, starting from the first manifestations of the disease, the following stages can be distinguished: conditionally healthy, latent forms of the disease, active forms of the pathological process. The control of risk factors creates the basis for the transition from the treatment of chronic tonsillitis that has already arisen to preventive measures at the prenosological stage, a balanced and scientifically based personalized approach in the interests of the patient. Modeling of transient processes of the body state is possible on the way of building mathematical models.

Keywords: chronic tonsillitis, palatine tonsils, continuum of transitional states, pathogenesis, risk factors

For citation: Belov V. A. The continuum of chronic tonsillitis from a general pathological standpoint. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18>.

* **Corresponding author:** Vladimir A. Belov, Pirogov Russian National Research Medical University, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russia. E-mail: belov_v_a@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронического тонзиллита остается одним из приоритетных направлений в оториноларингологии. Несмотря на многоплановые исследования и определенные достижения в разработке и оптимизации лечебно-диагностического алгоритма, частота хронической патологии миндалин в настоящее время возросла в 1,5–1,8 раза по сравнению с 1970-ми гг. [1]. Значительное число патологических процессов, в том числе и хронический тонзиллит (ХТ), выявляются в основном при появлении жалоб и первых симптомов. В лучшем случае это происходит в процессе профилактических осмотров.

В последнее десятилетие в здравоохранении намечается переход от лечения уже возникших заболеваний к воздействиям на донозологическом этапе: к прогностической, профилактической, персонализированной медицине, учитывая различные факторы риска [2–4]. В настоящее время появилась возможность предоставлять врачам уникальную персонализированную информацию в отношении здоровья и болезней человека на молекулярном, клеточном и органном уровнях, сопровождаемую конкретными рекомендациями.

Постепенное развитие патологического процесса, представляющего вообще **континуум** (от лат. continuum – непрерывное), условно подразделяется на этапы, что позволяет выделять не всегда четкие переходы от одного состояния к другому. В основе этого лежат изменения, происходящие на разных уровнях – от молекулярно-генетического, биохимического и далее в область клинических проявлений [3, 5].

Фактически пространственно-временной биоэкологозависимый континуум переходных состояний здоровья, основывающийся на взаимодействии наследственных факторов и воздействий окружающей среды, включает принцип комплементарности генотипа и средовых влияний, характеризующихся факторами риска различных заболеваний. В противовес этим негативным факторам направлены усилия системы охраны здоровья и социальной сферы, использующие современные средства профилактики, лечения и социальной адаптации человека [3, 6, 7]. Аналогично другим хроническим заболеваниям, в развитии хронического тонзиллита от первых невидимых проявлений болезни могут быть выделены следующие этапы: условно здоровые, скрытые формы болезни, активные формы болезни.

Континуум переходных состояний небных миндалин от вариантов нормы через функциональные отклонения (включая клеточный уровень) и погра-

ничные состояния, движется в направлении нарушения функций (от возникновения хронического тонзиллита к возникновению различных сопряженных заболеваний – артриты, эндокардиты, миокардиты, нефриты и т. п.).

Внешние негативные воздействия нарастают с возрастом, их влияние при условии наследственной предрасположенности к различной патологии может приводить к формированию многообразных отклонений от нормы. Данный процесс определяется переходом от продолжающегося в раннем возрасте негативного воздействия пре- и перинатальных факторов к усиливающемуся с каждым годом жизни воздействию окружающей среды, появлению на различных этапах онтогенеза новых стрессорных факторов в микро- и макроокружении (дома, в детском саду, школе и т. п.) [3].

Общая концепция континуума развивающегося организма [3, 8] в приложении к тонзиллярной патологии позволяет сформулировать в качестве одной из важнейших составляющих процесс развития и функциональных изменений небных миндалин в возрастном аспекте. Имеющая место этапность обусловлена синергетическим (т. е. совместным) эффектом генотипических факторов (в рамках индивидуальной нормы реакции с учетом этнических особенностей), реализующихся на молекулярном, клеточном и организменном уровне в сочетании с влиянием микро- и макросреды обитания (включая социальное окружение). В то же время, обмен веществ и энергии, являющийся основой жизнедеятельности организмов, определяется степенью зрелости организма, его энергетическим своеобразием. Возрастные аспекты энергетического обмена, изменения митохондрий, которые способны вызвать сложную цепь патологических процессов на уровне клетки, играют важную роль в функционировании организма в целом и в том числе в функционировании иммунных клеток [9].

Формирование небных миндалин, как и других иммунных органов, генетически детерминировано, но вместе с тем их развитие контролируется нервной и эндокринной системами [10]. На формирование центрального и периферических иммунных органов влияют многочисленные факторы, реализующее действие которых связано с формирующейся во время беременности функциональной системой «Мать-плацента-плод», которая образуется сразу же после зачатия и обеспечивает поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной женщины. Ее формирование

связано с возникновением сложных и взаимообусловленных адаптационных процессов в организме матери и плода. Адаптационно-приспособительные реакции, претерпевая ту или иную перегрузку, становятся неспособны удерживать гомеостаз на оптимальном для данного организма уровне, что и ведет к логическому исходу – срыву адаптации и развитию заболевания [10, 11].

Определяя функциональную систему как динамическую, саморегулирующуюся, избирательно объединяющую структуры и процессы на основе нервных и гуморальных механизмов регуляции для достижения важных для организма в целом приспособительных результатов, П. К. Анохин (1968) распространил содержание этого понятия на структуру любого физиологического процесса [12, 13].

Рассмотрим переходные периоды формирования иммунной системы и последующей возможной хронической патологии миндалин с позиций общей концепции континуума переходных состояний организма.

ПЕРВЫЙ (ПРЕНАТАЛЬНЫЙ) ЭТАП КONTИНУУМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

Закладка основных структур иммунной системы, в том числе и небных миндалин, происходит на 8–12-й неделе внутриутробного развития и является важнейшим критическим периодом в развитии эмбриона. Оптимальное функционирование системы «Мать-плацента-плод», обеспечение транспорта питательных веществ, газообмена во многом обеспечивает наиболее благоприятные условия для развития органов, и в итоге оказывает влияние на качественное функционирование адаптационных процессов после рождения ребенка [14].

Следует подчеркнуть, что этот период развития плода является первоначальной точкой отсчета в формировании периферических органов иммунной системы, какими являются небные миндалины. Именно с указанного срока Т-лимфоциты из тимуса мигрируют и заселяют миндалины, селезенку, лимфатические узлы средостения, аппендикс и пейеровы бляшки. К 13–14-й неделям гестации процесс миграции лимфоцитов завершается [14, 15].

Таким образом, дифференцировка небных миндалин происходит к 14–15-й неделе гестации, возникают эпителиальные инвагинации и крипты, что стимулирует дальнейшее развитие лимфоидной ткани. Считается, что крипты играют важную роль в инициации иммунного ответа небных миндалин [16, 17].

У людей второй глоточный карман начинает канализоваться и разветвляться примерно на 16–17-й неделе, появляются первичные лимфатические фолликулы и парафолликулярные области, однако полноценный иммунный ответ

миндалин в полной мере может реализоваться только после рождения ребенка [16, 17]. Первичные лимфатические фолликулы часто имеют центральный некроз, что действует как местная антигенная стимуляция, необходимая для развития незрелых лимфоидных клеток [10].

Последовательно, по мере усложнения структуры и функции органов иммунной системы, к 18–20-й неделям внутриутробного развития плода завершается объединение периферических лимфатических органов и тимуса в единую систему [14, 18].

ВТОРОЙ (ПРЕДПАТОЛОГИЧЕСКИЙ) ЭТАП КONTИНУУМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

После рождения миндалины являются первым лимфоидным органом, через который презентуются внешние антигенные раздражители, проникающие с дыханием и глотанием. В результате такой активации происходит быстрое формирование лимфоидной ткани с развитием герминативных (зародышевых) центров в лимфатических фолликулах и увеличение размеров небных миндалин. Таким образом, небные миндалины характеризуются как первые иммунные анализаторы организма [10].

Адаптация новорожденного ребенка к внеутробным условиям существования – это результат радикальной структурно-функциональной перестройки всех органов и систем, в том числе и иммунной. Иммунная система наряду с нервной и эндокринной относится к общерегуляторным. Благодаря цитокиновому и гормональному взаимодействию она обеспечивает внутренний гомеостаз и играет большую роль в постнатальной адаптации новорожденного [10].

Знание некоторых анатомических особенностей ультраструктуры небных миндалин, микроархитектуры эпителия крипт и микроциркуляторного русла позволяет лучше понять механизмы, ответственные за воспаления небных миндалин, и сфокусировать внимание на предпосылках для хронизации заболевания.

Крипты выстланы неравномерно распределенным многослойным плоским эпителием и сетчатым эпителием крипт, называемым лимфоэпителием. Сетчатый эпителий менее упорядочен, чем многослойный плоский эпителий, и содержит мелкие разрывы с дезэпителизацией – участки физиологического ангиогенеза. В обнаженную в этих разрывах эпителия лимфатическую ткань миндалин свободно проникают микроорганизмы, что является необходимым механизмом для эффективного запуска иммунного ответа для формирования естественного иммунитета, однако при неблагоприятных условиях это может стать предрасполагающим фактором развития очага хронической инфекции в небных миндалинах [19–22].

ТРЕТИЙ ЭТАП КОНТИНУУМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕБНЫХ МИНДАЛИН

При антигенной стимуляции, в начале развития патологических изменений в структуре небных миндалин, происходит в большей или меньшей степени компенсаторная гиперплазия лимфоидных фолликулов [22]. Это в свою очередь приводит к нарушению дренажной функции лакун, способствуя колонизации в базальных отделах небных миндалин, что может приводить к структурным изменениям в небных миндалинах, инфекционно-токсическому или аллергическому повреждению [23–25].

Взаимосвязь между интенсивностью пролиферативной и апоптотической активности в миндалинах является показателем иммунологического потенциала миндалин. При формировании хронического тонзиллита нарушается взаимосвязь между пролиферативной активностью и апоптозом лимфоцитов. За счет апоптотической активности количество фолликулов значительно сокращается, что в результате приводит к ослаблению защитной функции миндалин и уменьшению ее вклада в системный иммунитет [22, 26].

В то же время, колонизационная резистентность с эволюционной точки зрения является одной из первых ступеней в развитии иммунных реакций организма, носит динамический характер, обеспечивает жизненно необходимый оптимальный уровень реактивности макроорганизма и его антиинфекционную резистентность [27]. Небные миндалины играют важную роль в развитии иммунной системы, являясь первым органом в лимфатической системе, который анализирует и реагирует на антигенную стимуляцию [10].

ЧЕТВЕРТЫЙ ЭТАП КОНТИНУУМА ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ – МОРБИДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Прогрессирование хронического воспаления сопровождается вначале повреждением покровного эпителия крипт, а позднее его замещением грануляционной тканью. Увеличивается количество коллагеновых и эластиновых волокон и снижается количество лимфоидной ткани [22].

При структурных изменениях еще больше нарушается функциональная активность миндалин, что приводит к дальнейшей бактериальной колонизации миндалин и развитию токсико-аллергических реакций [22]. И хотя небные миндалины предоставляют иммунной системе антигенную информацию о чужеродных видах микробов, попадающих в организм через ротовую полость, несмотря на их роль в активации иммунных реакций, в результате истощения и срыва адаптации миндалина часто заселяются потенциально инвазивными микро-

организмами, следовательно, возникает «порочный круг», отдельные звенья которого поддерживают друг друга [17, 28]. Отчетливая анамнестическая связь с ангинами и острыми респираторными заболеваниями свидетельствует о том, что начало хронического тонзиллита и его последующее развитие обусловлены инфекционным фактором.

В то же время, необходимо учитывать, что в основе развития хронического тонзиллита лежит измененная иммунобиологическая реактивность, являющаяся предрасполагающим фактором. Иммунобиологические механизмы при жизни весьма пластично меняются по своей эффективности и направленности в зависимости от конкретных факторов внешней среды, условий существования организма [10].

Адаптационные ресурсы организма в разные возрастные периоды жизни могут значительно отличаться, и первые клинические проявления хронического тонзиллита в разных возрастных группах тесно связаны с морфофункциональной организацией небных миндалин и возрастными особенностями реактивности организма.

Увеличение заболеваемости хроническим тонзиллитом в определенные периоды жизни ребенка связано с понятием «критических» периодов становления иммунологической реактивности. Выделяют пять критических периодов: для III критического периода развития иммунной системы характерны частые респираторные инфекции, а в IV и V периоды растет заболеваемость хроническим тонзиллитом [29–31].

У детей до 2–3 лет клеточный состав миндалин представлен на 80 % Т-клетками, но в этом возрасте имеются физиологические особенности, которые обуславливают недостаточность клеточного звена иммунитета и объясняют превалирование вирусной, грибковой и условно-патогенной микрофлоры в патологии небных миндалин. Неадекватная дифференцировка В-лимфоцитов в этой возрастной группе при повышенной антигенной нагрузке может вызывать гиперпродукцию IgE, а не IgA в лимфоидной ткани, что обуславливает инфекционно-аллергический патогенез хронического тонзиллита. Низкая способность лимфоидной ткани к синтезу полноценных антител ведет к гиперплазии небных и глоточной миндалин [29–31].

Дошкольный и младший школьный возраст, а также пубертатный возраст, совпадающие с IV и V «критическими» периодами [32], – это периоды физиологического снижения адаптационных процессов в виде транзиторного энергодифицита детского организма. Они характеризуются частой клинической манифестацией хронического тонзиллита [33].

В возрасте 6–7 лет заканчивается морфологическая реорганизация небных миндалин, они приобретают максимальную площадь поверхности за счет полного развития лакун и крипт, и уже на этом этапе возможно нарушение дренажа лакун, застой

их содержимого. Это период максимальной функциональной активности небных миндалин и формирование иммунитета слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Именно к этому возрасту появляются значимые для формирования хронического тонзиллита реактивные и воспалительные процессы в небных миндалинах [29–31].

Пубертатный скачок характеризуется уменьшением массы лимфоидных органов и стимуляцией гуморального звена иммунитета половыми гормонами. Это ведет в одних случаях к ослаблению тяжести атопических болезней, в других – к сопряженным аутоиммунным заболеваниям [29–31].

Хронический воспалительный процесс, протекающий в небных миндалинах, существенным образом изменяет их citoархитектонику. Прогрессирование хронического воспаления сопровождается вначале повреждением покровного эпителия крипт, а позднее его замещением грануляционной тканью. Увеличивается количество коллагеновых и эластиновых волокон и снижается количество лимфоидной ткани. Наиболее полно наличие и степень выраженности патологических изменений отражает клиническая классификация хронического тонзиллита по Б. С. Преображенскому и В. Т. Пальчуну [34–36].

Согласно этой классификации, выделяют две клинические формы ХТ: простую и токсико-аллергическую двух степеней выраженности. Для простой формы ХТ характерно наличие ангин в анамнезе и местных признаков. Отмечается увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов [35, 36]. При токсико-аллергической форме (ТАФ) I-й степени помимо местных признаков появляются симптомы тонзиллогенной интоксикации, происходит закладка метатонзиллярных осложнений. Адекватная консервативная терапия может защитить больных от местных и общих осложнений хронического тонзиллита [35, 36]. При ХТ ТАФ II, учитывая описанные изменения, небная миндалина не только утрачивает свое значение как органа иммунной системы, но и становится очагом инфекции в организме, способным вызвать тяжелые осложнения и сопряженные с хроническим тонзиллитом заболевания, имеющие единые с хроническим тонзиллитом этиологические и патогенетические факторы (паратонзиллярный абсцесс, паратарангит, тонзиллогенный сепсис, ревмокардит, гломерулонефрит и др.).

ПЯТЫЙ ЭТАП КОНТИНУУМА ПЕРЕХОДНЫХ СОСТОЯНИЙ – ИНВОЛЮЦИЯ МИНДАЛИН

В период полового созревания начинается инволюция миндалин, лимфоидная ткань начинает подвергаться атрофическим изменениям, и к старости в миндалинах остается лишь небольшое количество лимфоидной ткани. Сроки наступления инволюции в небных миндалинах зависят не только от возраста,

но и от перенесенных воспалительных заболеваний и индивидуальных особенностей организма.

Старение иммунной системы определяется как снижение клеточно-опосредованного иммунитета, особенно в отношении количества и функции лимфоцитов. Инволюция миндалин происходит как из-за снижения активности антигенных рецепторов, так и из-за истощения активации В-клеток. Нарушения в этих процессах приводят к возникновению патогенных факторов при хроническом тонзиллите [37].

У лиц старших возрастных групп сопутствующие заболевания, «букет» которых имеет место у многих пациентов после 60 лет, не сопровождаются длительными ремиссиями при наличии хронического тонзиллита [38].

С возрастом меняется и специфичность течения инфекционного процесса: медленное развитие патологического процесса (скрытое течение, бессимптомность), быстрое истощение физиологических систем и защитных механизмов, которое обуславливает склонность к рецидивам, переход острых форм в хронические, учащение осложнений, позднее наступление эффекта от лечения [39]. Рецидивы ангин с возрастом становятся реже при сохранении местных и общих симптомов хронического тонзиллита. Структурные и функциональные особенности лимфоаденоидного аппарата у лиц пожилого возраста объясняют эту закономерность. Миндалины у пожилых уменьшены в размерах, резко сокращено число фолликулов миндалин, лимфоаденоидная ткань атрофична и, зачастую, замещена соединительной тканью, лакуны мелкие, спавшиеся [38, 39]. Однако реакции клеточного иммунитета и формирование антиинфекционной резистентности клеточного типа на различных этапах развития инфекции происходят в миндалинах в течение всей жизни и к старости практически утрачиваются [39]. У ряда пациентов старших возрастных групп после длительной ремиссии хронический тонзиллит может обостряться, протекая с выраженной клиникой ангины, тяжелым течением и нередкими паратонзиллярными осложнениями [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Между здоровьем и болезнью существует бесконечное число промежуточных ступеней, что особенно заметно, если рассматривать происходящие в организме проявления на клеточном и молекулярном уровнях. Условно эти ступени можно охарактеризовать как этапы в развитии хронического тонзиллита.

При воздействии на организм повреждающих факторов имеют место как специфические, так и неспецифические изменения. Неспецифические изменения зависят от реактивности организма, определяя его адаптационную реакцию. Эти изменения могут возникать задолго до клинических

проявлений и отражать развитие патологического процесса на ранних стадиях. В случае срыва молекулярных компенсаторных механизмов адаптации создаются условия для перехода патологического процесса на более высокие уровни (субклеточный, клеточный, тканевой, органнй), способствуя патологическим изменениям. Это определяет необходимость контроля за предрасполагающими факторами, отражающими нарушение процессов регуляции [40].

Континуальная модель развития и течения хронического тонзиллита, в которой выделяется ряд периодов, демонстрирующих возможность квантования непрерывно протекающих процессов, вероятно, может быть реализована в имитационной или других математических моделях, учитывающих влияние различных предрасполагающих факторов [41, 42].

Для исследования функционального состояния организма в интервале между «нормой» и «патологией» необходимо учитывать рассмотренные выше показатели, характеризующие адаптационные возможности, и найти способ адекватных профилактических и лечебных мероприятий, позволяющих предотвратить или замедлить процесс движения организма в направлении к хроническому тонзиллиту.

Благодарность

Автор выражает благодарность Борису Аркадьевичу Кобринскому, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заведующему отделом систем интеллектуальной поддержки принятия решений Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, за научное наставничество, помощь и всестороннюю поддержку.

Acknowledgements

The author expresses gratitude to Boris A. Kobrinsky, Doctor of Medicine, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, head of the Department of Intellectual Decision Support Systems of the Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, for scientific mentoring, assistance and comprehensive support.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, 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 author confirms 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. Чистякова В. Р. Ангина и хронический тонзиллит (аналитический обзор) // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 1. – С. 68–76.
2. Flores M., Glusman G., Brogaard K. et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society // *Per Med.* – 2013. – Vol. 10, № 6. – P. 565–576. <https://doi.org/10.2217/PME.13.57>.
3. Кобринский Б. А. Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. – Москва – Берлин: DIRECT-MEDIA, 2016. 220 с.
4. Kobrinskii B. A., Grigoriev O. G., Molodchenkov A. I. et al. Artificial Intelligence Technologies Application for Personal Health Management // *IFAC-PapersOnLine.* – 2019. – Vol. 52, Iss. 25. – P. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2019.12.448>.
5. Царегородцев А. Д., Кобринский Б. А., Крапивкин А. И. Континуум переходных состояний здоровья. Функциональные состояния и заболевания у детей. Рук-во для врачей / под ред. А. Д. Царегородцева, В. В. Дина. – М.: Оверлей, – 2011. – С. 11–38.
6. Воронцов И. М. Здоровье детей, пути его обретения и утраты // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2005. – № 3. – С. 60–65.
7. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: МЕДИЦИНА, 1997, 236 с.
8. Kobrinsky B. Concept of the continuum of intermediate states of development: Risk factors in child health // *Medical Audit News.* – 1995. – Vol. 5, № 2. – P. 21–22.
9. Фомченко Н. Е., Воропаев Е. В., Скачков А. В., Затора Н. Ю. Биологическая роль митохондрий в старении организма // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 4. – С. 8–13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2>.
10. Noussios G., Xanthopoulos J., Zaraboukas T. et al. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embryonic age // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 98–101. PMID: 14526557.
11. Лопатина А. Б. Теоретические основы адаптации и механизмов ее обеспечения // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 5. – С. 63–71.
12. Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В., Игнатко И. В., Белоцерковцева Л. Д. Патология плода и плаценты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.
13. Анохин П. К. Теория функциональных систем как предпосылка к построению физиологической кибернетики // Биологические аспекты кибернетики. – М., 1962. – С. 74–91.
14. Кулида Л. В. Критические периоды развития тимуса на этапах эмбрио- и раннего фетогенеза // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – № 2(8). – С. 63–68.
15. Хлыстова З. С., Шмелева С. П., Калинина И. И. и др. Карта заселения органов иммунной системы эмбриона и плода человека Т- и В- лимфоцитами и начало эндокринной функции тимуса // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 80–82.
16. Isaacson G., Parikh T. Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 72, № 1. – P. 89–96.
17. Grevellec A., Tucker A. S. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives // *Semin Cell Dev Biol.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 325–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.022>.
18. Цирельников Н. И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки definitivo-ных органов и тканей // Арх. патологии. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 54–58.
19. Arambula A., Brown J. R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils //

World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 155–160.

20. *Standring S.* Gray's Anatomy, 40th ed. – Amsterdam, Elsevier Press, 2021. – P. 273–291.

21. *Brandtzaeg P.* Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 67, Suppl 1. – P. 69–76.

22. *Пальчун В. Т., Крюков А. И., Гуров А. В. и др.* Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита // *Медицинский совет.* – 2020. – № 16. – С. 150–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.

23. *Хмельницкая Н. М., Безрукова Е. В., Махмудов Р. Ч., Мкртчян Л. А.* Клинико-морфологические особенности хронического тонзиллита у часто болеющих детей разных возрастных групп // *Российская оториноларингология.* – 2020. – № 3(106). – С. 41–46.

24. *Tan G. C., Stalling M. et al.* The spectrum of pathological findings of tonsils in children: A clinicopathological review // *Malaysian Journal of Pathology.* – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 11–26.

25. *Пальчун В. Т., Гуров А. В., Дубовая Т. К., Ермолаев А. Г.* Гистологический анализ состояния небных миндалин при хроническом тонзиллите // *Медицинский Совет.* – 2019. – № 20. – С. 68–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-68-71>.

26. *Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P.* Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 277–84.

27. *Караулов А. В., Афанасьев С. С., Алешкин В. А. и др.* Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет // *Иммунология.* – 2015. – № 5. – С. 28–32.

28. *Discolo C.M., Darrow D. H., Koltai P. J.* Infectious indications for tonsillectomy // *Pediatr Clin North Am.* – 2003. – Vol. 50, № 2. – P. 445–458.

29. *Вельтищев Ю. Е., Длин В. В.* Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Лекции-прил. к журн.* – 2007. – 78 с.

30. *Хмельницкая Н. М., Власова В. В., Косенко В. А.* Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом // *Вестн. оториноларингологии.* – 2000. – № 4. – С. 33–9.

31. *Белов В. А., Карпова Е. П.* Некоторые особенности формирования хронического тонзиллита у детей (обзор литературы) // *Доктор.Ру.* – 2010. – № 6. – С. 12–16.

32. *Виноградова Т. В., Белов В. А., Дорофеева М. Ю., Сухоруков В. С.* Биоэнергетическая характеристика стадий процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов у детей с транзиторной и «вторичной» митохондриальной недостаточностью // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 93–100.

33. *Белов В. А., Сухоруков В. С.* Состояние клеточного энергетического обмена у детей больных хроническим тонзиллитом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 59–61.

34. *Преображенский Б. С., Попова Г. Н.* Ангина, хронический тонзиллит, сопряженные с ними общие заболевания. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.

35. *Гуров А. В., Мужичкова А. В., Келеметов А. А.* Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита // *Медицинский совет.* – 2021. – № 6. – С. 67–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.

36. *Пальчун В. Т., Гуров А. В., Гусева О. А.* Патогенетические особенности формирования хронической тонзиллярной патологии // *Вестник оториноларингологии.* – 2018. – Т. 83, № 2. – С. 30–33. <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.

37. *Артеменков А. А.* Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека // *Медицинская иммунология.* – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 1005–1016. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ADO-2192>.

38. *Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Баранская С. В.* Особенности течения и терапии хронического тонзиллита у старших возрастных групп // *Омский научный вестник.* – 2014. – № 2(134). – С. 94–96.

39. *Храпко Н. С.* Возрастные особенности патологии уха и верхних дыхательных путей // *Российская оториноларингология.* – 2005. – № 6. – С. 51–54.

40. *Кобринский Б. А., Жаков Я. И., Сухоруков В. С.* Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 5–12.

41. *Кобринский Б. А.* Математические представления континуума переходных состояний здоровья // *Математические методы в технике и технологиях (ММТТ-2000)* // Сб. тр. 13 Междунар. науч. конф. – СПб, 2000. – Т. 4. – С. 85–88.

42. *Кобринский Б. А.* О моделировании переходных состояний организма // *Вестник Тверского государственного технического университета. Серия «Технические науки».* – 2023. – № 1(17). – С. 79–86. <https://doi.org/10.46573/2658-5030-2023-1-79-86>.

REFERENCES

1. Chistiakova V. P. Sore throat and chronic tonsillitis (an analytical review) // *Vestn. Otorinolaringol.* 2012;(1):68–76. (In Russ.).

2. Flores M., Glusman G., Brogaard K. et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society // *Per. Med.* 2013;10(6):565–576. <https://doi.org/10.2217/PME.13.57>.

3. Kobrinskij B. A. The continuum of the body transition states and the monitoring of the children's health dynamics. Moscow – Berlin, DIRECT-MEDIA, 2016. 220 p. (In Russ.).

4. Kobrinskii B. A., Grigoriev O. G., Molodchenkov A. I. et al. Artificial Intelligence Technologies Application for Personal Health Management // *IFAC-PapersOnLine.* 2019;52(25):70–74. <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2019.12.448>.

5. Tsaregorodtsev A. D., Kobrinsky B. A., Krapivkin A. I. Continuum of transitional health conditions // *Functional states and diseases in children: A guide for doctors* / eds by A. D. Tsaregorodtsev, V. V. Dlin. Moscow, Overlay, 2011. 11–38 pP. (In Russ.).

6. Vorontsov I. M. Children's health, ways of its acquisition and loss // *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* 2005;(3):60–65. (In Russ.).

7. Baevskij R. M., Berseneva A. P. Assessment of adaptive capacity of the body and the risk of diseases development. Moscow, Meditsina, 1997. 236 p. (In Russ.).

8. Kobrinsky B. Concept of the continuum of intermediate states of development: Risk factors in child health // *Medical Audit News.* 1995;5(2):21–22.

9. Fomchenko N. E., Voropayev E. V., Skachkov A. V., Zatora N. Yu. The biological role of mitochondria in body aging // *Health and Ecology Issues.* 2015;(4):8–13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-4-2>.

10. Noussios G., Xanthopoulos J., Zaraboukas T. et al. Morphological study of development and functional activity of palatine tonsils in embryonic age // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23(2):98–101.

11. Lopatina A. B. Theoretical foundations of adaptation and mechanisms of its provision // *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki.* 2016;(5):63–71. (In Russ.).

12. Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Ignatko I. V., Belotserkovtseva L. D. Pathophysiology of the fetus and placenta. Moscow: GEOTAR-Media, 2015;176. (In Russ.).

13. Anohin P. K. The theory of functional systems as a prerequisite for the construction of physiological cybernetics // Biological aspects of cybernetics. Moscow, 1962. 74–91 pp. (In Russ.).
14. Kulida L. V. Critical periods of thymus development at the stages of embryonic and early ontogenesis // Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2011;16(2):63–68. (In Russ.).
15. Hlystova Z. S., Shmeleva S. P., Kalinina I. I. et al. A map of the colonization of the organs of the immune system of the human embryo and fetus with T- and B-lymphocytes and the beginning of the endocrine function of the thymus // Immunologiya. 2002;23(2):80–82. (In Russ.).
16. Isaacson G., Parikh T. Developmental anatomy of the tonsil and its implications for intracapsular tonsillectomy // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(1):89–96.
17. Grevellec A., Tucker A. S. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives // Semin Cell Dev Biol. 2010;21(3):325–32. <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2010.01.022>.
18. Tsirelnikov N. I. Placentofetal relations as a basis of development and differentiation of definitive organs and tissue // Archive Pathology. 2005;67(1):54–58. (In Russ.).
19. Arambula A., Brown J. R., Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils // World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2021;7(3):155–160.
20. Standing S. Gray's Anatomy, 40th ed. Amsterdam, Elsevier Press. 2021;273–291.
21. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67(Suppl 1):69–76.
22. Pal'chun V. T., Kriukov A. I., Gurov A. V. et al. Morphofunctional condition of palatine tonsils in various forms of chronic tonsillitis // Meditsinskiy sovet. 2020;(16):150–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-150-159>.
23. Khmel'nitskaya N. M., Bezrukova E. V., Makhmudov R. Ch., Mkrtchyan L. A. Clinical and morphological features of chronic tonsillitis of frequently ill children of different age groups // Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2020;19(3):41–46. (In Russ.).
24. Tan G. C., Stalling M., Al-Rawabdeh S. et al. The spectrum of pathological findings of tonsils in children: A clinicopathological review // Malaysian Journal of Pathology. 2018;40(1):11–26.
25. Pal'chun V. T., Gurov A. V., Dubovaya T. K., Ermolaev A. G. Histological exam of the palatine tonsils in chronic tonsillitis // Meditsinskiy sovet. 2019;(20):68–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-68-71>.
26. Avramović V., Petrović V., Jović M., Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis // Acta Otorhinolaryngol Ital. 2015;35(4):277–84.
27. Karaulov A. V., Afanasyev S. S., Aleshkin V. A. et al. Microflora, colonization mucosal resistance and mucosal immunity // Immunologiya. 2015;36(5):290–5. (In Russ.).
28. Discolo C. M., Darrow D. H., Koltai P. J. Infectious indications for tonsillectomy // Pediatr Clin North Am. 2003;50(2):445–458.
29. Veltishchev Yu. E., Dlin V. V. The development of the immune system. Immune deficiency in children. Lecture to the doctors // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii (Suppl.). Moscow, 2005. 78 p. (In Russ.).
30. Khmel'nitskaya N. M., Vlasova V. V., Kosenko V. A. Assessment of the functional state of the palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis // Vestn. Otorinolaringol. 2000;4:33–9. (In Russ.).
31. Belov V. A., Karpova E. P. Some features of formation of chronic tonsillitis in children (review of literature) // Doktor.Ru. 2010;(6):12–16. (In Russ.).
32. Vinogradova T. V., Belov V. A., Dorofeeva M. Yu., Sukhorukov V. S. Bioenergetic characteristics of the stages of ligand-dependent redistribution of immunoglobulin receptors in the B lymphocytes of children with transient and secondary mitochondrial deficiency // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2014;59(5):93–100. (In Russ.).
33. Belov V. A., Sukhorukov V. S. The state of cellular energy metabolism in children with chronic tonsillitis // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012;57(6):59–61. (In Russ.).
34. Preobrazhenskiy B. S., Popova G. N. Angina, Chronic Tonsillitis, Related General Diseases. Moscow: Meditsina, 1970. 384 P. (In Russ.).
35. Gurov A. V., Muzhichkova A. V., Kelemetov A. A. Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis // Meditsinskiy sovet. 2021;(6):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
36. Pal'chun V. T., Gurov A. V., Guseva O. A. The Specific Pathogenetic Features of the Development of Chronic Tonsillar Pathology // Vestnik otorinolaringologii. 2018;83(2):30–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino201883230-33>.
37. Artemenkov A. A. Age-dependent dysregulation of the immune response in humans, Medical Immunology (Russia) // Meditsinskaya Immunologiya. 2021;23(5):1005–1016. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ADO-2192>.
38. Karpishchenko S. A., Lavrenova G. V., Baranskaya S. V. Peculiarities of the course and therapy of chronic tonsillitis in older age groups // Omskii nauchnyi vestnik. 2014;2(130):94–96. (In Russ.).
39. Khrappo N. S. Age features of the pathology of the ear and upper respiratory tract // Rossijskaya otorinolaringologiya. 2005;(6):51–54. (In Russ.).
40. Kobrinsky B. A., Zhakov Ya. I., Sukhorukov V. S. The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies // Rossijskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2019;64(2):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-5-12>.
41. Kobrinsky B. A. Mathematical representations of the continuum of transitional health conditions // Mathematical methods in engineering and technology (MMTT-2000): Sat. tr. 13 International Scientific Conference Vol. 4. St. Petersburg. 2000. 85–88 P. (In Russ.).
42. Kobrinsky B. A. On modeling of transitional states of the body // Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. The series «Technical Sciences». 2023;1(17):79–86. (In Russ.). <https://doi.org/10.46573/2658-5030-2023-1-79-86>.

Информация об авторе

Белов Владимир Алексеевич, кандидат медицинских наук, зав. отделением оториноларингологии Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю. Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия), ассистент кафедры детской оториноларингологии им. профессора Б. В. Шеврыгина, РМАНПО (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2955-2015.

Information about author

Belov Vladimir A., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia), Assistant of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-2955-2015.

© С. Г. Шаповалов, А. В. Новожилов, 2024
УДК 616.5-001.17-089 : 316.422
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-19-25>

С. Г. Шаповалов*, А. В. Новожилов

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С КРИТИЧЕСКИМИ ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ КОЖНОГО ПОКРОВА

Поступила в редакцию 26.06.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Цель — комплексный анализ различных вариантов хирургического лечения пострадавших с критическими глубокими ожогами кожного покрова и привлечение внимания специалистов к столь актуальной проблеме. Актуальность исследования обусловлена возрастанием благоприятного прогноза для жизни пострадавших с критическими ожогами кожного покрова в связи с современными лечебными технологиями реанимации и интенсивной терапии.

Методы и материалы. В статье рассматриваются современные хирургические технологии восстановления кожного покрова у пострадавших с глубокими критическими ожогами кожи на основе анализа современной литературы Российской Федерации и зарубежья. Приводятся эффективные примеры и сравнительный анализ современных хирургических методов лечения обожженных.

Заключение. Современные аспекты хирургического лечения у пострадавших с глубокими критическими ожогами кожи являются актуальным и значимым в улучшении результатов выживаемости, прогнозов и исходов лечения. Однако для достижения удовлетворительных результатов требуется большая команда квалифицированного медицинского персонала, хорошее оснащение ожогового стационара расходными материалами и современным медицинским оборудованием.

Ключевые слова: некрэктомия, аутодермотрансплантат, глубокие ожоги

Для цитирования: Шаповалов С. Г., Новожилов А. В. Инновационные аспекты хирургического лечения пострадавших с критическими глубокими ожогами кожного покрова. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):19–25. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-19-25>.

* **Автор для связи:** Сергей Георгиевич Шаповалов, ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, лит. А, пом. 1Н. E-mail: shapovalov_serg@mail.ru.

Sergei G. Shapovalov*, Andrei V. Novozhilov

Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine
4/2, lit. A, build. 1H, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

INNOVATIVE ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF INJURED WITH CRITICAL DEEP BURNS OF THE SKIN

Received 26.06.2024; accepted 13.09.2024

Summary

The objective of the study was a comprehensive analysis of various options for surgical treatment injured with critical deep burns of the skin and attracting the attention of specialists to such an urgent problem. The relevance of the study was due to the increasing favorable prognosis for the life of injured with critical deep burns of the skin in connection with modern medical technologies of resuscitation and intensive care.

Methods and materials. The article discusses modern surgical technologies for restoring the skin of injured with critical deep burns of the skin based on an analysis of modern literature in the Russian Federation and abroad. Effective examples and comparative analysis of modern surgical methods for treating burnt patients are provided.

Conclusion. Modern aspects of surgical treatment of critical deep skin burns are relevant and significant in improving survival rates, prognosis and treatment outcomes. However, to achieve satisfactory results, a large team of qualified medical personnel is required, the burn hospital is well equipped with consumables and modern medical equipment.

Keywords: debridement, skin graft, deep burns

For citation: Shapovalov S. G., Novozhilov A. V. Innovative aspects of surgical treatment of injured with critical deep burns of the skin. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):19 – 25. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-19-25>.

* **Corresponding author:** Sergey G. Shapovalov, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, 4/2, lit. A, build. 1H, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: shapovalov_serg@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение больных с критическими ожогами кожного покрова (пострадавшие с прогностическими индексами Баух выше 100 либо Frank более 90) остается актуальной проблемой комбустиологии несмотря на стремительное развитие клинической медицины. Увеличение числа техногенных катастроф и международного терроризма привели к росту пострадавших с ожоговой травмой. Современные аспекты хирургического лечения пострадавших с критическими ожогами включают различные подходы, технологии и методы, которые помогают улучшить результаты лечения и повысить выживаемость пациентов. Критические ожоги – особенно сложная ситуация в комбустиологии, отличающаяся не только площадью повреждения, частотой летальных исходов среди пациентов, затратами на лечение, но и актуальностью проблемы абсолютного дефицита покровного пластического материала [3–5]. Целью данного обзора является комплексный анализ различных вариантов хирургического лечения пострадавших с критическими глубокими ожогами кожного покрова и привлечение внимания специалистов к столь актуальной проблеме.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Поиск соответствующей литературы производился в базах данных PubMed, cyberleninka, combustiolg.ru.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ АНАЛИЗ

Основой хирургического лечения пострадавших с глубокими ожогами кожи являются скорейшее иссечение погибших тканей и оперативное восстановление кожного покрова. Активная хирургическая тактика достоверно повышает сроки выживаемости и снижает летальность в группе пациентов с критическими ожогами [7, 8].

Классически оперативные вмешательства при ожогах делятся на декомпрессионные операции, некрэктомию, операции, направленные на восстановление кожного покрова. Декомпрессионные операции с рассечением струпа при циркулярных ожогах грудной клетки и/или конечностей из-за сдавливания подлежащих тканей с нарушением кровообращения дистальных участков конечностей и риска развития дыхательной недостаточности вследствие ограничения экскурсии

грудной клетки следует выполнять обязательно и незамедлительно. Своевременное выполнение декомпрессионных операций значительно снижает число осложнений, восстанавливает экскурсию грудной клетки, тем самым улучшает внешнее дыхание, предотвращает ишемию дистальных отделов конечностей, уменьшает интоксикацию за счет дренажной функции [13].

Приступать к некрэктомии у пациентов с критическими ожогами рекомендуется по выходу из ожогового шока [6, 11]. Согласно литературным данным [8–11], оптимальными сроками раннего иссечения нежизнеспособных тканей у тяжело-обожженных являются 2–4-е сутки с момента травмы, так как после выхода из шока сохраняются компенсаторные возможности организма, состояние больных остается стабильным, местное воспаление и регионарный отек выражены умеренно, меньше вероятность ошибок при определении границ глубокого поражения. Иссечение некротических тканей по линии демаркации возможно лишь в более поздние сроки, но уже тогда отмечается гнойное расплавление тканей, выраженная местная воспалительная реакция и ухудшение состояния.

Оперативно-техническое пособие при ранней некрэктомии осуществляют следующими способами: тангенциальное (послойное) иссечение струпа на определенную глубину, либо одномоментное иссечение до заведомо жизнеспособных тканей (подкожной клетчатки, фасции, мышц) [11].

Данные о возможных объемах некрэктомий противоречивы. Однако ввиду травматичности подобных операций, по мнению большинства комбустиологов [7, 8, 10, 11], площадь одномоментно иссекаемых тканей не должна превышать 10–15 % поверхности тела при соответствующем анестезиологическом и трансфузиологическом обеспечении в условиях специализированного стационара. Важными моментами при определении объемов ранней некрэктомии являются локализация ожогов, особенности оперативной техники [11]. При критических ожогах, чтобы избежать жизнеугрожающей операционной травмы вследствие обширности поражения, требуется многоэтапное иссечение некротизированных тканей, стоит стремиться, чтобы этот срок не превышал 10 суток [13, 15, 16].

Изучение раневого процесса в ране после некрэктомии и результаты приживления кожи показали преимущество отсроченной аутодермо-

пластики по сравнению с одномоментной и некрэктомией, и ауто-дермопластикой при глубоких ожогах. Прежде всего это связано с остатками некротических тканей, гематомами, выделением отечной жидкости, которые препятствовали приживлению свободных аутоотрансплантатов при проведении одномоментной с некрэктомией пересадкой аутодермотрансплантатов [14, 17].

В связи с дефицитом интактной кожи для выполнения аутодермопластики у пострадавших с глубокими критическими ожогами актуальным является применение современных раневых покрытий для предотвращения инфицирования ран, истощения организма и подготовки ран к кожной пластике. В состав раневых покрытий входят: аллогенная кожа человека (трупная или живого донора), ксенокожа (свиная), эмбриональные оболочки и синтетические заменители кожи [28, 29].

«Золотым» стандартом среди раневых покрытий является аллогенная кожа [6]. Вследствие восстановления биологического барьера между раневой поверхностью и окружающей средой аллокожа снижает потери тепла и смягчает гиперметаболический стрессовый ответ на ожоговую травму [9, 28]. Несмотря на то, что использование донорской кожи при лечении ожогов во всем мире активно практикуется еще с 50-х гг. XX века [31], в нашей стране к настоящему времени этот ценный лечебный ресурс практически недоступен.

Бурное развитие клеточных технологий и тканевой инженерии в последние десятилетия XX века привело к появлению целого ряда полусинтетических продуктов на основе материалов биологического происхождения, пригодных для временного закрытия исеченных ожоговых ран [32].

В Институте хирургии им. А. В. Вишневского РАМН разработан и внедрен в клиническую практику новый метод лечения обширных ран у обожженных, принципиально отличающийся от ранее предложенных, основанный на использовании культуры аллогенных фибробластов [1]. Предпосылкой к его разработке стали предшествовавшие фундаментальные исследования регенераторного процесса, показавшие ключевую роль в нем фибробластов [2], а также установившие факт частичной потери фибробластами поверхностных антигенов гистосовместимости в процессе культивирования [32].

Патогенетический механизм действия предложенного метода заключается в синтезе аллогенными фиброцитами экстрацеллюлярного матрикса, факторов роста, стимуляции пролиферации собственного эпителия, направленных на восстановление как эпидермального, так и дермального компонента кожи. При ожогах IIIA степени, донорских и длительно незаживающих ранах трансплантацию трехдневной культуры аллофибробластов осуществляют непосредственно на подготовленные в результате комплексного лечения раны. При глу-

боких ожогах III – IV степени трансплантацию аллофибробластов сочетают с аутодермопластикой с коэффициентом расширения 1:6 и более. В последнем случае аллофибробласты стимулируют эпителизацию ячеек аутоотрансплантата.

В распоряжении отечественных хирургов имеются препараты ксеногенного происхождения (ксено- или по старой классификации гетеротрансплантаты): донорская кожа животных, чаще свиной.

Использование бикомпозитной матрицы для пострадавших с критическими ожогами является хорошей альтернативой аллокоже. В нашей стране в настоящий момент зарегистрирована только матрица «Nevelia», производимая французским концерном «Symthese Biomateriaux» [14].

В структуре этого продукта – интегрирующая в рану пористая матрица из поперечно сшитых волокон бычьего коллагена и гликозаминогликанов, а также временный заменитель эпидермиса – силиконовая мембрана. Силиконовый слой выполняет функции барьера для микроорганизмов и препятствует высыханию, а коллагеновая матрица служит для формирования неодермы. После имплантации на подготовленное раневое ложе в матрицу проникают фибробласты и эндотелиальные клетки-предшественники, способствуя прорастанию сосудов и врастанию матрицы. По завершении интеграции коллагенового слоя силиконовая мембрана удаляется и осуществляется пересадка тонкого расщепленного аутодермотрансплантата. В процессе интеграции выделяют 4 фазы: имбибиция, миграция клеток, неоваскуляризация, ремоделирование [15 – 17].

Восстановление кожного покрова является ключевой задачей хирургического лечения глубоких ожогов [8]. При большой площади поражения, требующей многоэтапных операций, критическое значение имеет последовательность хирургического восстановления кожного покрова в различных анатомических зонах. Современная тактика предусматривает приоритет восстановления кожи для обеспечения сосудистого доступа и трахеостомии (периклавикулярные области, шея, паховые области). Восстановление кожи на функционально и эстетически значимых областях можно перенести на второй этап, когда сформировалась достоверная картина глубины поражения, и ниже риск вторичных некрозов [8, 19]. Раннее восстановление кожного покрова областей крупных суставов и кистей важно с точки зрения раннего начала реабилитации, так как отсутствие функции на фоне гиперкатаболизма быстро приводит к неизбежному поражению опорно-двигательного аппарата и формированию контрактур [8].

Кожные трансплантаты подразделяются на расщепленные и полнослойные. Механизм приживления как расщепленного, так и полнослойного трансплантата заключается в трех

физиологических процессах: плазматическая имбибиция, срастание с помощью образующегося под трансплантатом фибрина и реваскуляризация. И с точки зрения патофизиологии применение расщепленного кожного трансплантата более оптимально, так как он за счет своей малой толщины гораздо быстрее реваскуляризируется, а благодаря более низкому уровню метаболизма позволяет поддерживать свою жизнеспособность за счет плазматической имбибиции. Именно поэтому расщепленный трансплантат применяется в ситуациях, когда жизнеспособность тканей сомнительна и/или необходимо закрыть большой по площади дефект [25].

Использование сетчатых трансплантатов является уже классическим методом хирургического лечения ожогов. С помощью перфораторов можно быстро получить трансплантаты, имеющие коэффициенты пластика 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4. Современные модели перфораторов позволяют получать любой из перечисленных коэффициентов на одном аппарате с помощью замены пластины-подложки для трансплантата [8]. Однако в лечении критических ожогов использование сетчатых трансплантатов не является методом выбора вследствие низкого коэффициента пластика.

Модернизированная «Meek-техника» позволяет добиться соотношения 1:9. Методика ее выполнения значительно более трудоемкая, требует специального оборудования и увеличения операционной бригады [8].

Особенности МEEK-трансплантации:

- требуется небольшой аутодермотрансплантат;
- доступны коэффициенты пластика: 1:3, 1:4, 1:6 и 1:9;
- все части трансплантата могут быть использованы (нет разрыва);
- не требуется длинных полос трансплантата;
- быстрая эпителизация по сравнению с перфорированными лоскутами;
- неприживаемость некоторых частиц кожи аутодермотрансплантата не влияет на весь участок;
- соотношение расширения соответствует заживленному фактору;
- косметические результаты сопоставимы с перфорированной аутокожей с более низким коэффициентом расширения.

Большой накопленный опыт показывает, что МEEK позволяет выполнить оперативное восстановление кожного покрова у пострадавших с более чем 90 %-м ожогом, TBSA [23].

Неоспоримым превосходством метода является возможность использования даже мелких кусочков кожи, тогда как для получения сетчатого трансплантата подходит только значительный по размерам, забранный без дефектов, фрагмент кожи, который у пациентов с критическими ожогами найти достаточно проблематично, и исполь-

зовать его с маленьким коэффициентом пластика для закрытия участка раны нецелесообразно [8].

Микрографты (система Xpansion®). Расщепленный аутокожный трансплантат или полнослойный трансплантат, можно разделить на несколько микрографтов, каждый из них действует как отдельная единица трансплантата и способствует регенерации. Кератиноциты и фибробласты мигрируют в рану и образуют эпидермальный слой с дермальным компонентом [21, 22]. Кроме того, измельченные трансплантаты продемонстрировали сверхэкспрессию таких факторов, как фактор некроза опухоли-альфа, фактор роста тромбоцитов и основные факторы роста фибробластов, все они способствуют пролиферативной фазе заживления, тем самым способствуя реэпителизации, неоангиогенезу и отложению внеклеточного матрикса. Трансплантаты можно получить с помощью системы микрографтинга Xpansion® (Applied Tissue Technologies, Ньютон, Массачусетс), которая содержит 24 параллельно вращающихся режущих диска на расстоянии 0,8 мм друг от друга, предназначенных для двойного разрезания трансплантатов в перпендикулярном направлении, в результате чего получают микрографты размером 0,8×0,8 мм. Сумма каждого микродермотрансплантата вместе увеличивает длину границы (периметр) и способствует к регенерации, что обеспечивает коэффициент расширения 1:100. Клинические результаты показали, что качество заживления ран сравнимо с пластикой расщепленными аутодермотрансплантатами. Во влажной среде под раневой повязкой ориентация этих микрографтов в дерме не имела значения, что делает эту процедуру легко адаптируемой. Описан одноэтапный перенос в сочетании с измельченными трансплантатами и заменителем кожи, который демонстрирует миграцию кератиноцитов и фибробластов в каркас, что является важным шагом на пути к устранению необходимости клеточных культур [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные аспекты хирургического лечения критических глубоких ожогов кожного покрова являются актуальным и значимым в улучшении результатов выживаемости, прогнозов и исходов лечения. Однако для достижения удовлетворительных результатов требуется большая команда квалифицированного медицинского персонала, хорошее оснащение ожогового стационара расходными материалами и современной аппаратурой. Для достижения высоких результатов в этом направлении требуется дальнейшее научное исследование и совершенствование лечебных технологий у пострадавших с критическими ожогами.

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 author confirms 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. Алексеев А. А., Яшин А. Ю. Комбинированная аутодермопластика с трансплантацией культивированных фибробластов при обширных глубоких ожогах: клинические результаты и перспективы // Межд. симп. «Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных клеток кожи», г. Тула. – 1996. – С. 1–3.
2. Алексеев А. А., Саркисов Д. С., Яшин А. Ю. и др. Восстановление кожных покровов на основе применения культивированных аллофибробластов // Материалы городской научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в лечении тяжелообожженных». – М., 1997. – С. 52.
3. Ковалев А. С., Войновский А. Е., Мензул В. А. и др. Хирургическая подготовка глубоких ожоговых ран к аутодермопластике // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 2. – С. 55–59.
4. Марченко Д. Н. Совершенствование способов хирургического лечения в комбустиологии с применением вакуум-терапии. Дисс. ... канд. мед. наук. 2022.
5. Егорихина М. Н., Алейник Д. Я., Рубцова Ю. П. и др. Эквивалент кожи – доклинические исследования / Сборник тезисов форума комбустиологов России. Часть первая. – 2022.
6. Плешков А. С. Применение донорской кожи для лечения ожогов // Трансплантология. – 2016. – № 1. – С. 36–46.
7. Порембский Я. О., Парамонов Б. А., Яблонский В. Г. Ожоги: руководство для врачей. – СПб: СпецЛит, 2000. – 488 с.
8. Шаповалов С. Г., Плешков А. С., Панов А. В. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов (обзор литературы) // Комбустиология. – 2015. – № 54.
9. Марковская О. В., Саидгалин Г. З., Штукатуров А. К. К вопросу о сроках ранней некрэктомии // Актуальные проблемы термической травмы: Материалы международной конференции, посвященной 70-летию НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе и 55-летию ожогового центра, Санкт-Петербург, 27–28 июня 2002 г. – СПб, 2002. – С. 362–363.
10. Крылов К. М., Шлык И. В. Тактика и стратегия хирургического лечения пострадавших с глубокими ожогами: учебно-методическое пособие. – СПб, 2005. – 32 с.
11. Меламед В. Д., Головня В. И. Современные подходы к хирургическому лечению тяжелообожженных. ГРГМУ, 2007.
12. Евтеев А. А., Тюрников Ю. И., Сухов Т. Х., Кальянов А. В. Успешность и предпочтительность хирургических методов ранней подготовки глубоких ожогов к аутодермопластике // Актуальные проблемы термической травмы: Материалы международной конференции, посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой медицинской помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, 20–22 июня 2006 г. – СПб, 2006. – С. 46.
13. Стандарт медицинской помощи взрослым при ожогах термических и химических, ожогах солнечных, ожогах дыхательных путей (Приказ МЗ РФ №646н от 04.10.2022).
14. Абдурахманович А. А., Фуркатович А. Р. Методы раннего хирургического лечения ожогов // Web of Scientist: Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 3, № 6. – С. 528–532.
15. Machens H. G., Berger A. C., Mailaender P. Bioartificial skin // Cells Tissues Organs. – 2000. – Vol. 167, № 2–3. – P. 88–94. <https://doi.org/10.1159/000016772>.
16. Плешков А. С., Шаповалов С. Г. Успешное лечение критических ожогов на примере пожарных, пострадавших при ликвидации чрезвычайной ситуации: описание клинического случая // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2022. – № 3. – С. 65–75.
17. Yiğitbaş H., Yavuz E., Beken Özdemir E. et al. Our experience with dermal substitute Nevelia® in the treatment of severely burned patients // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 520–526.
18. Moiemmen N. S., Staiano J. J., Ojeh N. O. et al. Reconstructive surgery with a dermal regeneration template: clinical and histologic study // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol. 108, № 1. – P. 93–103.
19. Rennekampf H. O., Tenenhaus M. Debridement of the burn wound // Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery / eds by H. Hyakusoku et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010, P. 10–15.
20. Gao X., Zhang M., Song D. et al. Three-year experience with combined complex skin repair in patients with extensive burns: a retrospective study // Wounds. – 2023. – Vol. 35, № 9. – P. E268–E274. <https://doi.org/10.25270/wnds/23040>.
21. Kadam D. Novel expansion techniques for skin grafts // Indian J Plast Surg. – 2016. – Vol. 49, № 1. – P. 5–15. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.182253>.
22. Sharma K., Bullock A., Ralston D., MacNeil S. Development of a one-step approach for the reconstruction of full thickness skin defects using minced split thickness skin grafts and biodegradable synthetic scaffolds as a dermal substitute // Burns. – 2014. – Vol. 40, № 5. – P. 957–65. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.026>.
23. Меекс-техника. Метод, который спасает жизни // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 68–70.
24. Измайлов С. Г., Кудыкин М. Н., Измайлов Г. А. и др. Новое направление кожнопластических операций и устройства для их осуществления // Соврем. технол. мед. – 2009. – № 2. – С. 27–35.
25. Павлюченко С. В., Попов К. В., Жданов А. И. и др. Анализ методов пересадки кожи при обширных ожогах средней и нижней трети лица // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – № 6. – С. 127–132.
26. Almodumeegh A., Heidekrueger P. I., Ninkovic M. et al. The MEEK technique: 10-year experience at a tertiary burn centre // Int Wound J. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 601–605. <https://doi.org/10.1111/iwj.12650>. PMID: 27489175; PMCID: PMC7949619.
27. Houschyar K. S., Taping C., Nietzsche I. et al. Five years experience with meek grafting in the management of extensive burns in an adult burn center // Plast

Surg (Oakv). – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 44–48. <https://doi.org/10.1177/2292550318800331>.

28. Фаязов А. Д., Саримсаков А. А., Камиллов У. Р., Юнусов Х. Э. Перспективы применения раневых покрытий в комбустиологии // Вестник экстренной медицины. – 2020. – № 4. – С. 86–93.

29. Малахов С. Ф. Основные направления использования современных раневых покрытий в лечении обширных глубоких ожогов // Вопросы науки и образования. – 2017. – № 7 (8). – С. 83–85.

30. Schiestl C., Biedermann T., Braziulis E. et al. Skingeneering II: transplantation of large-scale laboratory-grown skin analogues in a new pig model // *Pediatr. Surg. Int.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 249–254.

31. Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes/ eds by R. J. Kagan et al. – American Burn Association White Paper, 2009. – 50 p.

32. Nanchahal J., Dover R., Otto W. R., Dhital S. K. Cultured composite skin grafts: biological skin equivalents permitting massive expansion // *Lancet.* – 1989. – P. 191–193.

REFERENCES

1. Alekseev A. A., Yashin A. Yu. Combined autodermoplasty with transplantation of cultured fibroblasts in extensive deep burns: clinical results and prospects // International Symposium “New methods of burns treatment using cultured skin cells”, Tula, 1996:1–3. (In Russ.).

2. Skin restoration based on the use of cultured allofibroblasts // Proceedings of the city scientific-practical conference “New medical technologies in the treatment of severely burned patients. Moscow, 1997:52. (In Russ.).

3. Kovalev A. S., Voinovsky A. E., Menzul V. A. et al. Surgical preparation of deep thermal burns for autodermoplasty // *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2010;(2):55–59. (In Russ.).

4. Marchenko D. N. Improvement of surgical treatment methods in combustiology with the use of vacuum therapy. Diss. ... Cand. Med. Sci. 2022. (In Russ.).

5. Egorikhina M. N., Aleinik D. Y., Rubtsova Y. P. et al. Equivalent skin – preclinical studies / Collection of abstracts of the forum of combustiologists of Russia. Part one. 2022. (In Russ.).

6. Pleshkov A. S. The use of allograft skin in burn care // *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2016;(1):36–46. (In Russ.).

7. Poremsky Ya. O., Paramonov B. A., Yablonsky V. G. Burns: a guide for doctors. SPb, SpetsLit, 2000. 488 p. (In Russ.).

8. Pleshkov A. S., Shapovalov S. G., Panov A. V. Surgical treatment of burns // *Kombustiology.* 2015;(54). (In Russ.).

9. Markovskaya O. V., Saidgalin G. Z., Shtukaturov A. K. To the question of the timing of early necrectomy // Actual problems of thermal trauma: Proceedings of the international conference dedicated to the 70th anniversary of the I. I. Janelidze Research Institute of Emergency Aid and the 55th anniversary of the burn center, St. Petersburg, June 27–28, 2002. St. Petersburg, 2002:362–363. (In Russ.).

10. Krylov K. M., Shlyk I. V. Tactics and strategy of surgical treatment of victims with deep burns: educational and methodical manual. St. Petersburg, 2005. 32 p. (In Russ.).

11. Melamed V. D., Golovnya V. I. Modern approaches to surgical treatment of severely burned people. GRSMU, 2007. (In Russ.).

12. Evteev A. A., Tyurnikov Y. I., Sukhov T. H., Kalyanov A. V. Success and preference of surgical methods of early preparation of deep burns for autodermoplasty // Actual problems of thermal trauma: Proceedings of the international

conference dedicated to the 60th anniversary of the burn center of the Research Institute of Emergency Medical Care named after I. I. Janelidze, St. Petersburg, June 20–22, 2006. St. Petersburg, 2006. 46 p. (In Russ.).

13. Standard of medical care for adults with thermal and chemical burns, sunburns, burns of the respiratory tract (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №646n from 04.10.2022). (In Russ.).

14. Abdurakhmanovich A. A., Furkatovich A. R. Methods of early surgical treatment of burns // *Web of Scientist: International Research Journal.* 2022;3(6):528–532. (In Russ.).

15. Machens H. G., Berger A. C., Mailaender P. Bioartificial skin // *Cells Tissues Organs.* 2000;167(2–3):88–94. <https://doi.org/10.1159/000016772>.

16. Pleshkov A. S., Shapovalov S. G. Successful treatment of critical burns on the example of firefighters injured during emergency response: description of a clinical case // *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations.* 2022;(3):65–75. (In Russ.).

17. Yiğitbaş H., Yavuz E., Beken Özdemir E. et al. Our experience with dermal substitute Nevelia® in the treatment of severely burned patients // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(5):520–526.

18. Moiemmen N. S., Staiano J. J., Ojeh N. O. et al. Reconstructive surgery with a dermal regeneration template: clinical and histologic study // *Plast. Reconstr. Surg.* 2001;108(1):93–103.

19. Rennekampf H. O., Tenenhaus M. Debridement of the burn wound // *Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery* / eds by H. Hyakusoku et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010:10–15.

20. Gao X., Zhang M., Song D. et al. Three-year experience with combined complex skin repair in patients with extensive burns: a retrospective study // *Wounds.* 2023;35(9):E268–E274. <https://doi.org/10.25270/wnds/23040>.

21. Kadam D. Novel expansion techniques for skin grafts // *Indian J Plast Surg.* 2016;49(1):5–15. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.182253>.

22. Sharma K., Bullock A., Ralston D., MacNeil S. Development of a one-step approach for the reconstruction of full thickness skin defects using minced split thickness skin grafts and biodegradable synthetic scaffolds as a dermal substitute // *Burns.* 2014;40(5):957–65. 23.

23. Meec-technique. A method that saves lives // *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology.* 2014;4(1):68–70. (In Russ.).

24. Izmailov S. G., Kudykin M. N., Izmailov G. A. et al. New direction of skin plastic surgeries and devices for their realization // *Sovrem. technol. med.* 2009;(2):27–35. (In Russ.).

25. Pavlyuchenko S. V., Popov K. V., Zhdanov A. I. et al. Analysis of skin grafting methods for extensive burns of the middle and lower third of the face // *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2022;(6):127–132. (In Russ.).

26. Almodumeeh A., Heidekrueger P. I., Ninkovic M. et al. The MEEK technique: 10-year experience at a tertiary burn center // *Int Wound J.* 2017;14(4):601–605. <https://doi.org/10.1111/iwj.12650>. PMID: 27489175; PMCID: PMC7949619.

27. Houschyar K. S., Tapking C., Nietzsche I. et al. Five years experience with meek grafting in the management of extensive burns in an adult burn center // *Plast Surg (Oakv).* 2019;27(1):44–48. <https://doi.org/10.1177/2292550318800331>.

28. Fayazov A. D., Sarimsakov A. A., Kamilov U. R., Yunusov H. E. Prospects for the application of wound coatings in combustiology // *Bulletin of Emergency Medicine.* 2020;(4):86–93. (In Russ.).

29. Malakhov S. F. Main directions of the use of modern wound coatings in the treatment of extensive deep burns // *Voprosy nauki i obrazovanie*. 2017;(7(8)):83–85. (In Russ.).

30. Schiestl C., Biedermann T., Braziulis E. et al. Skingeneering II: transplantation of large-scale laboratory-grown skin analogues in a new pig model // *Pediatr. Surg. Int.* 2011; 27(3):249–254.

31. Surgical Management of the Burn Wound and Use of Skin Substitutes/ eds by R. J. Kagan et al. American Burn Association White Paper, 2009. 50 p.

32. Nanchahal J., Dover R., Otto W. R., Dhital S. K. Cultured composite skin grafts: biological skin equivalents permitting massive expansion // *Lancet*. 1989:191–193.

Информация об авторах

Шаповалов Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры пластической хирургии, зав. отделением ожоговой травмы с пластической хирургией, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова (Санкт-Петербург, Россия); **Новожилов Андрей Викторович**, студент 5-го курса, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия) (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Shapovalov Sergei G., Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Plastic Surgery, Head of the Department of Burn Injury with Plastic Surgery, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A. M. Nikiforov (Saint Petersburg, Russia); **Novozhilov Andrei V.**, 5th year student, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).



© 1 Коллектив авторов, 2024

УДК 582.29 : 576.3.044

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-34>

И. А. Прокопьев^{1, 2*}, У. А. Кременецкая³, О. С. Шемчук^{2, 4}, П. К. Кожухов⁴,
О. Е. Молчанов², Д. Н. Майстренко², К. Н. Семенов^{2, 4}, В. В. Шаройко^{2, 4}

¹ Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова
197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

³ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ И ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРЦИНОЛОВЫХ ДЕПСИДОВ ЛИШАЙНИКОВ

Поступила в редакцию 22.06.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

В лишайниках синтезируются уникальные вторичные метаболиты, большинство из которых не встречаются в других живых организмах. Известно более 800 таких метаболитов, которые могут находиться в различных частях таллома лишайника. Обычно их содержание варьируется от 1 до 6 % сухой массы таллома, но иногда может достигать 20 %. В последние годы интерес к этим метаболитам возрос благодаря их биологической и фармакологической активности, включая антиоксидантные, цитотоксические, антимикробные, противовоспалительные и анальгетические свойства. Это делает их перспективными источниками новых фармацевтических субстанций, хотя молекулярно-клеточные механизмы их действия требуют дальнейшего изучения. Наиболее многочисленным классом лишайниковых метаболитов являются депсиды, образованные по ацетат-полималонатному пути. Они конъюгируются из двух или трех фенольных колец орцинольного или β-орцинольного типа. На сегодняшний день известно около 141 соединения орцинольного типа депсидов, однако биологическая активность описана менее чем для 10 % из них. Настоящий обзор обобщает данные по цитотоксическим и противоопухолевым эффектам, а также молекулярно-клеточным механизмам действия орцинольного типа депсидов и тридепсидов, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения этой группы соединений, для большинства из которых биологическая активность еще не исследована.

Ключевые слова: лишайники, противоопухолевая активность, фенольные соединения, депсиды

Для цитирования: Прокопьев И. А., Кременецкая У. А., Шемчук О. С., Кожухов П. К., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Семенов К. Н., Шаройко В. В. Цитотоксическая и цитостатическая активность орциноловых депсидов лишайников. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):26–34. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-34>.

* Автор для связи: Илья Андреевич Прокопьев, ФГБУН «Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН», 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2. E-mail: prokopiev@binran.ru.

Ilya A. Prokopyev^{1, 2*}, Uliana A. Kremenetskaya³, Olga S. Shemchuk^{2, 4},
Pavel K. Kozhukhov⁴, Oleg E. Molchanov², Dmitrii N. Maistrenko²,
Konstantin N. Semenov^{2, 4}, Vladimir V. Sharoyko^{2, 4}

¹ V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences

2, Professor Popov str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov

70, Leningradskaya str., Saint Petersburg, Russia, 197758

³ St. Petersburg University

7-9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

⁴ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia 197022

CYTOTOXIC AND CYTOSTATIC ACTIVITY OF ORCINOL-TYPE DEPSIDES OF LICHENS

Received 22.06.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Lichens synthesize unique secondary metabolites, most of which are not found in other living organisms. More than 800 such metabolites are known, which can be found in various parts of the lichen thallus. Typically, their content varies from 1 to 6 % of the dry weight of the thallus, but sometimes can reach 20 %. In recent years, interest in these metabolites has increased due to their biological and pharmacological activities, including antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, anti-inflammatory and analgesic properties. This makes them promising sources of new pharmaceutical substances, although the molecular cellular mechanisms of their action require further study. The most numerous classes of lichen metabolites are depsides, formed via the acetate-polymalonate pathway. They are conjugated from two or three phenolic rings of the orcinol or β -orcinol type. To date, about 141 orcinol-type depside compounds are known, but biological activity has been described for less than 10 % of them. This review summarizes the data on the cytotoxic and antitumor effects, as well as the molecular cellular mechanisms of action of the orcinol-type depsides and tridepsides, emphasizing the need for further study of this group of compounds, for most of which the biological activity has not yet been studied.

Keywords: lichens, antitumor activity, phenolic compounds, depsides

For citation: Prokopyev I. A., Kremenetskaya U. A., Shemchuk O. S., Kozhukhov P. K., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Semenov K. N., Sharoyko V. V. Cytotoxic and cytostatic activity of orcinol-type depsides of lichens. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-34>.

* **Corresponding author:** Ilya A. Prokopyev, V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, 2, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: prokopiev@binran.ru.

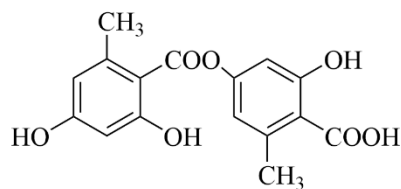
ВВЕДЕНИЕ

Лишайники являются продуцентами широкого спектра специфических вторичных метаболитов, большинство из которых не найдены в других живых организмах [1]. В настоящее время известно более 800 вторичных метаболитов лишайников [2]. Вторичные метаболиты встречаются в разных частях лишайниковых талломов в виде экстрацеллюлярных водонерастворимых кристаллов на наружной поверхности гиф, в коровом слое, а также в сердцевине. Содержание вторичных метаболитов в талломе лишайника обычно варьирует от 1 до 6 % сухого веса таллома, хотя иногда содержание может достигать 20 % сухой массы таллома [3].

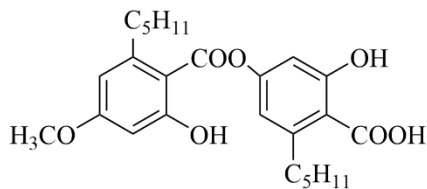
Интерес к исследованию вторичных метаболитов лишайников в последние годы возрос в связи с их биологической и фармакологической активностью. Эти соединения проявляют антиоксидантную, цитотоксическую, антимикробную, противовоспалительную и анальгетическую активности [4–8]. Благодаря вышеперечисленным свойствам вторичные метаболиты лишайников стали перспективным источником новых фармацевтических субстанций, однако до сих пор существует ряд вопросов, требующих разъяснения, например, вопросы о молекулярно-клеточных механизмах действия данных соединений.

Наиболее многочисленным классом лишайниковых метаболитов, образованных по ацетат-полималонатному пути биосинтеза, являются депсиды, которые образуются путем конъюгации двух или трех фенольных колец орцинольного или β -орцинольного типа посредством образования сложноэфирных связей [9]. Депсиды орцинольного типа обычно различаются по длине и степени окисления алкильных заместителей в С6 положении ароматических колец и метилированием гидроксильных групп в С2 и/или С4 положениях колец [9]. На сегодняшний день описано порядка 141 соединения, относящихся к орцинольному типу депсидов [10]. При этом та или иная биологическая активность описана только для менее чем 10 % от общего числа известных соединений данного типа.

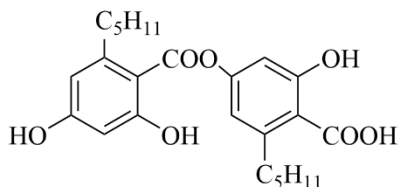
В настоящем обзоре нами обобщены имеющиеся данные по цитотоксическим и противоопухолевым эффектам, а также молекулярно-клеточным механизмам действия лишайниковых депсидов и тридепсидов орцинольного типа с целью подчеркнуть актуальность дальнейшего изучения данной группы соединений, для большинства из которых до сих пор нет данных по биологической активности и механизмам действия.



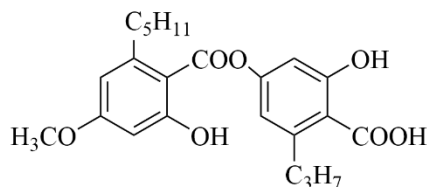
lecanoric acid



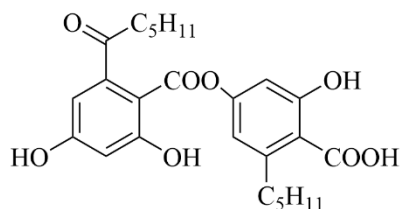
prlatolic acid



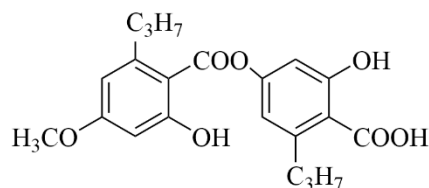
Anzianic acid



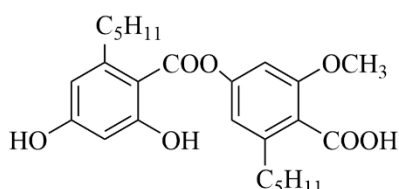
imbricatic acid



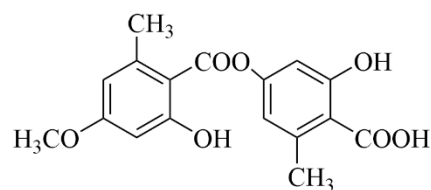
Olivetoric acid



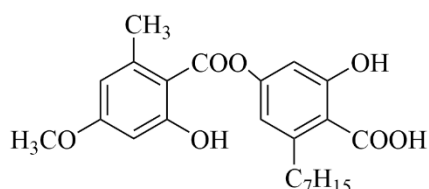
divaricatic acid



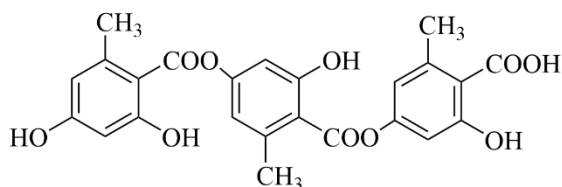
2'-O-Methylanziaic acid



evernic acid



Sphaerophorin



Gyrophoric acid

Структуры вторичных метаболитов лишайников
Structures of secondary metabolites of lichens

МЕТОДИКА ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Поиск оригинальных статей осуществлялся по ключевым словам: цитотоксичность, противоопухолевая активность, вторичные метаболиты, орциноловые депсиды и тридепсиды, лишайники. Таким образом, были отобраны и изучены оригинальные исследования, опубликованные на электронных ресурсах PubMed, Elsevier с 2004 по 2023 гг., а также с применением химических баз данных ZINC, SciFinder, Reaxys и PubChem.

2'-О-МЕТИЛАНЦИАИНОВАЯ КИСЛОТА

Цитотоксичность 2'-О-метиланциановой кислоты (рисунок) по данным МТТ-теста показала дозозависимую активность в отношении клеточных линий карциномы шейки матки человека (HeLa) и аденокарциномы легкого (A549) со значениями IC_{50} 342,3 и 346,8 мкМ соответственно [11]. При этом 2'-О-метиланциановая кислота не проявляла цитотоксической активности в отношении нормальных клеток фибробластов легкого эмбриона человека

(MRC5). Влияние 2'-О-метиланциановой кислоты на выживаемость клеток определяли через 72 часа после ее добавления в питательную среду.

АНЦИАНОВАЯ КИСЛОТА

В работе В. Cheng et al. (2013) было показано, что анциановая кислота (рисунок) проявляла цитотоксическую активность в отношении эндотелиальных клеток легочной артерии человека (HRAEC) [12]. Для измерения жизнеспособности использовался метод определения скорости продукции АТФ на основе люциферин-люциферазной системы. Значение IC_{50} для анциановой кислоты составляло 21 мкМ. Также было обнаружено, что анциановая кислота является селективным ингибитором топоизомеразы II человека и не ингибировала топоизомеразу I человека.

ГИРОФОРОВАЯ КИСЛОТА

Гирофоровая кислота (рисунок) проявляет высокую цитотоксическую активность в отношении различных линий опухолевых клеток, включая клетки аденокарциномы молочной железы (MCF-7), клетки меланомы (A375), клетки карциномы яичника человека (A2780), клетки промиелоцитарного лейкоза человека (HL-60), клетки Т-клеточного лейкоза человека (Jurkat), клетки злокачественной меланомы (Fem-x), клетки хронического миелогенного лейкоза (K562) и клетки карциномы шейки матки человека (HeLa) [13–17]. При исследовании клеток HeLa, обработанных гирофоровой кислотой, было выявлено значительное увеличение активности каспазы-3 и продукции активных форм кислорода (АФК) [17]. Более того, гиперпродукция АФК приводила к повреждению ДНК и изменению активности ферментов клеточного ответа на стресс — p38MAPK, Erk1/2 и Akt, что подтверждает проапоптотический потенциал гирофоровой кислоты. Результаты спектральных и электрофоретических исследований показали, что гирофоровая кислота взаимодействует с ДНК и обладает ингибирующей активностью в отношении топоизомеразы I человека [18]. Однако по данным других авторов гирофоровая кислота не проявляла активности по отношению к каспазе-3 гепатоцитов и не может считаться эффективным проапоптотическим агентом [16].

ДИВАРИКАТОВАЯ КИСЛОТА

Цитотоксическая активность диварикатовой кислоты (рисунок) исследовалась на опухолевых клетках меланомы человека UACC-62 и меланомы мыши B16-F10, а также фибробластах мыши NIH/3T3 с инкубацией в течение 48 часов (L. F. Brandão et al., 2013 [22]). Диварикатовая кислота проявляла выраженную селективность в отношении опухолевых клеток меланомы UACC-62 ($IC_{50} = 7$ мкМ) и B16-F10 ($IC_{50} = 11,3$ мкМ), при этом

для фибробластов мыши 3T3 величина IC_{50} составила 37,3 мкМ. Кроме того, после 48 часов инкубации была выявлена цитотоксичность диварикатовой кислоты в отношении клеток линий карциномы почки человека 786-0, аденокарциномы молочной железы MCF-7, колоректальной карциномы HT-29, аденокарциномы простаты человека PC-3 и гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и величина IC_{50} находилась в диапазоне 9,8–72,2 мкМ [19]. Наиболее чувствительной к действию диварикатовой кислоты была клеточная линия PC-3. В исследовании цитотоксичности с использованием клеточных линий колоректальной аденокарциномы DLD-1, HeLa и клеток гифофарингальной карциномы FaDu были получены значения IC_{50} , равные 38,6, 41,1 и 49,0 мкМ соответственно [20]. Кроме того, диварикатовая кислота проявляла умеренную цитотоксичность (по анализу высвобождения из клеток лактатдегидрогеназы) со значением $IC_{50} = 82,5$ мкМ после 24 часов инкубации гепатоцитов крыс [16]. Проапоптотическое действие диварикатовой кислоты оценивалось по измерению активности каспазы-3 и фрагментации ДНК в первичных культурах гепатоцитов крыс [16]. Показано, что диварикатовая кислота проявляла лишь умеренный проапоптотический эффект при субцитотоксических концентрациях ($IC_{50} = 64,4$ мкМ). Кроме того, было обнаружено, что диварикатовая кислота активна в отношении андроген-чувствительных LNCaP и андроген-нечувствительных DU-145 клеток рака простаты человека только в высоких концентрациях — 25 и 50 мкМ [21]. В этом же исследовании впервые показано, что апоптоз, индуцированный данным депсидом, по-видимому, опосредован ингибированием экспрессии белка теплового шока Hsp70.

ПЕРЛАТОЛОВАЯ КИСЛОТА

Тесты на цитотоксичность перлаторовой кислоты (рисунок) проводились с использованием сульфородамина В, неопухолевой клеточной линии фибробластов мыши NIH/3T3 и линиях опухолевых клеток 786-0, MCF7, HT-29, PC-3 и аденокарциномы гортани HEP2 [19]. Значения IC_{50} для перлатоловой кислоты находились в диапазоне 15,5–62,0 мкМ. При этом наиболее чувствительными к действию перлатоловой кислоты была клеточная линия MCF7. Исследования цитотоксичности перлатоловой кислоты в отношении клеточных линий меланомы UACC-62 и B16-F10 позволили установить значения IC_{50} 7,4 и 40,5 мкМ соответственно [22]. Также для перлатоловой кислоты была обнаружена выраженная ингибирующая активность в отношении микросомальной простагландин-Е2-синтазы-1 (mPGES-1) со значением $IC_{50} = 0,4$ мкМ и 5-липоксигеназы (5-LO) со значением $IC_{50} = 1,8$ мкМ для клеток линии A549. Кроме того, перлатоловая кислота вызывала значительное ингибирование образования фактора

некроза опухоли-альфа (TNF α), экспрессия которого контролируется транскрипционным ядерным фактором каппа В (NF- κ B) со значениями $IC_{50} = 7,0$ мкМ [23].

ИМБРИКАРОВАЯ КИСЛОТА

Имбрикаровая кислота (рисунок), выделенная из лишайника *Cetrelia monachorum*, продемонстрировала значительную противовоспалительную активность, ингибируя mPGES-1 и 5-LO; были получены значения IC_{50} 1,9 и 5,3 мкМ соответственно [23]. Кроме того, имбрикаровая кислота ингибировала транскрипционный фактор NF- κ B в TNF α -стимулированных клетках, экспрессирующих репортерный ген люциферазы HEK-293-luc со значением $IC_{50} = 2,0$ мкМ. Таким образом, противовоспалительный эффект имбрикаровой кислоты может опосредованно предотвращать онкотрансформацию клеток.

ОЛИВЕТОРОВАЯ КИСЛОТА

Цитотоксичность оливеторовой кислоты (рисунок), выделенной из лишайников *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf (*Parmeliaceae*), изучалась на клеточных линиях глиобластомы человека (U87MG) и первичных клетках коры головного мозга крыс (PRCC), используемых в качестве неопухолевых клеток. Инкубация с оливеторовой кислотой проводилась в течение 48 часов. Для клеток PRCC значение IC_{50} было 266,1 мкМ, тогда как для клеток U87MG $IC_{50} = 37,1$ мкМ. При обработке клеток линий PRCC и U87MG оливеторовой кислотой ($C = 84,7$ мкМ) активность высвобожденной из погибших клеток лактатдегидрогеназы составляла 48,6 и 72,0 мЕд/мл соответственно. Цитотоксичность также проверялась на клетках фибробластов человека из амниотической жидкости (hAFS). По результатам МТТ-теста при инкубации клеток в течение 48 часов была выявлена низкая цитотоксичность со значением $IC_{50} = 1209$ мкМ [24]. В этой же работе была проведена оценка доли погибших клеток по высвобождению лактатдегидрогеназы в инкубационную среду и, таким образом, была выявлена цитотоксическая и антипролиферативная активность оливеторовой кислоты в отношении клеток hAFS (активность фермента — 706,89 мЕд/мл). Также цитотоксический эффект оливеторовой кислоты был показан на лимфоцитах человека; значение IC_{50} составило 234,7 мкМ [25]. Антиангиогенная активность оливеторовой кислоты исследовалась на модели эндотелиальных клеток из жировой ткани крыс, культивированных в матриксе, где в контрольной группе формировались четко очерченные сетеподобные структуры, характерные для ангиогенеза. В присутствии оливеторовой кислоты наблюдалось дозозависимое ингибирование образования трубчатой сети в вышеуказанной клеточной модели, а также инги-

бирование пролиферации эндотелиальных клеток жировой ткани крыс, вероятно, за счет проявления деполимеризующего эффекта на F-актиновые филаменты [26].

ЛЕКАНОРОВАЯ КИСЛОТА

В работе D. Vogo et al. (2010) была изучена противоопухолевая активность леканоровой кислоты (рисунок) в отношении клеточных линий HEp-2, MCF7, 786-0 и мышинной меланомы B16-F10 [19]. Полученные результаты сравнивались с неопухолевой клеточной линией из эпителия почки обезьяны Vero. Установлено, что значение IC_{50} было выше 157 мкМ для клеточных линий, что указывало на относительно низкую цитотоксичность изученного депсида. V. Ivanova et al. (2010) [27] изучили антипролиферативное и цитотоксическое действие леканоровой кислоты из *Parmelia subrudecta* в отношении как неадгезивных клеток фибробластов мышей L-929, так и адгезивных клеток K-562 и HeLa. Продолжительность инкубации составляла 72 часа. Антипролиферативный эффект оценивали с использованием метиленового синего. Значение IC_{50} для леканоровой кислоты в отношении линий L-929, K-562 и HeLa было более 160 мкМ. Однако в исследовании S. Ristić et al. (2016) [11] леканоровая кислота показала намного более низкую дозозависимую цитотоксическую активность в отношении клеточной линии HeLa ($IC_{50} = 389$ мкМ) и отсутствие таковой в отношении клеток A549 и клеток карциномы толстой кишки человека LS174 и неопухолевых клеток фибробластов легкого эмбриона человека MRC5 ($IC_{50} > 600$ мкМ). Влияние на выживаемость опухолевых клеток определялось после 72 часов инкубации с веществом с использованием МТТ-теста.

L. A. Roser et al. (2022) [28], используя реазуриновый метод, выявляли цитотоксичность леканоровой кислоты на следующих клеточных линиях: карцинома толстой кишки человека HCT116, клетки почки эмбриона человека HEK293T, HeLa, NIH3T3 и клетки макрофагов мыши RAW264.7. Жизнеспособность всех исследованных клеточных линий снижалась при концентрации леканоровой кислоты 9 мкМ. При концентрации леканоровой кислоты в инкубационной среде 94 мкМ жизнеспособность клеток HCT116 снижалась примерно до 5 % относительно контроля, при этом не наблюдалось влияния леканоровой кислоты на моноциты периферической крови; на эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVES) леканоровая кислота оказывала лишь незначительное цитотоксическое действие. На клетках линии HCT116 оценивалось ингибирование адгезии путем измерения площади поверхности, занимаемой колониями клеток, по истечении 8 дней после фиксации клеток смесью глутаральдегид/крезил фиолетовый. Показано, что леканоровая кислота существенно снижала образование колоний при

концентрации 0,9 мкМ. Выявлено, что леканоровая кислота не оказывала существенного влияния на активацию каспаз-3 и -7 в клетках HCT116 после 24 часов инкубации, что может указывать на отсутствие проапоптотического эффекта изученного депсида [28]. В этом же исследовании показано, что леканоровая кислота задерживала клеточный цикл в М фазе (значительно увеличивалось число клеток в G2-фазе при концентрации леканоровой кислоты 0,9 мкМ) клеток HCT116, что дополнительно подтверждалось морфологическими изменениями в клетках. В работе J. Paluszczak et al. (2018) [29] изучалось влияние леканоровой кислоты на внутриклеточный сигнальный путь Wnt (регулирует эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей), в основе канонического пути которого лежит стабилизация цитоплазматического белка β -катенина в клетках линий HCT116, DLD-1 и клетках кератиноцитов человека HaCaT. Жизнеспособность клеток определялась методом МТТ при концентрации леканоровой кислоты 50 мкМ и времени инкубации 48 часа. Показано, что процент жизнеспособных клеток линии DLD-1 снижался незначительно (до 80–90 %), при этом леканоровая кислота практически не оказывала влияния на клетки HaCaT. Также леканоровая кислота оказывала более выраженное влияние на модулирование экспрессии генов, транскрипционно регулируемых β -катенином (Axin2, CCND1, c-MYC, MMP7, BIRC5) в клетках линий HaCaT и HCT116, чем в клетках линии DLD-1 [29].

ЭВЕРНЕВАЯ КИСЛОТА

Антипролиферативный, антиметастатический и проапоптотический эффекты эверненовой кислоты (рисунок) исследовались на клеточных линиях карцином молочной железы MCF-7 и MDA-MB-453; значения IC_{50} составляли 102 и 36 мкМ соответственно [30]. При этом эверневая кислота показала выраженную антиметастатическую активность в отношении обеих клеточных линий. Анализ экспрессии маркеров апоптоза BAX, Bcl2, p53 с использованием количественной ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга показал, что эвереновая кислота не индуцировала апоптоз в клеточных линиях, что также было подтверждено результатами проточной цитометрии. Эверневая кислота не приводила к увеличению числа некротических клеток. Противоопухолевый эффект, вероятно, реализовался за счет ингибирования активности фермента тиреоредоксинредуктазы 1 (TrxR1) [30]. Результаты экспериментов на модели заживления раны (scratch wound healing assay) и transwell-инвазии, представленные B. Burlando et al. (2009) [31] на клетках HaCaT, подтверждают снижение скорости регенерации и миграции клеток под действием эверненовой кислоты. Анализ цитотоксичности на клетках злокачественной мезотелиомы MM98, клетках карциномы вульвы A431 и

HaCaT показали относительно низкую цитотоксическую активность эверненовой кислоты (значения IC_{50} находились в диапазоне 100–680 мкМ), при этом клетки линии эпидермоидной карциномы A431 были наименее чувствительными к действию депсида. Цитотоксичность эверненовой кислоты, выделенной из *Evernia prunastri*, также изучалась на линиях опухолевых клеток HeLa, HCT116, Caco-2, MCF-7, MDA-MB-231, A549, BLM, A2780, Jurkat и неопухолевых линиях COS-7, BJ-5ta, MCF-10A. Для каждой линии клеток исследование проводили с использованием 2D- и 3D-моделей с продолжительностью инкубации 24 и 96 часов соответственно. Значения IC_{50} для 2D-культур варьировались в пределах от 131 до 385 мкМ, для 3D-культур значения IC_{50} были в диапазоне от 141 до 551 мкМ. Наиболее чувствительной к действию эверненовой кислоты была линия A2780. Значения цитотоксичности, полученные на 3D-культурах сфероидов для некоторых клеточных линий, в несколько раз превышали значения, полученные для 2D-культур тех же клеточных линий, что, вероятно, связано с тем, что после 96 часов от начала формирования сфероида значительная часть клеток внутри сфероида подвергается гипоксии, что приводит к формированию резистентности клеток [32]. В исследовании L. A. Roser et al. (2022) оценивалось влияние эверненовой кислоты на клеточные линии HCT116, HUVEC, RBMC, HEK293T, HeLa, RAW264.7 и NIH3T3 [28]. Показано, что наиболее чувствительной к действию эверненовой кислоты была линия фибробластов NIH3T3, в которой жизнеспособность клеток снижалась до 10 % через 24 часа инкубации с эверненовой кислотой ($C = 90$ мкМ). Проапоптотический эффект эверненовой кислоты измерялся через 24 часа по увеличению активности каспаз-3 и -7 в клетках линии HCT116 [28]. Показано, что эверневая кислота не индуцировала апоптоз в изученном диапазоне концентраций; при этом не наблюдалось значительного ингибирования образования колоний клеток HCT116 [28]. В данном исследовании не выявлено значимого влияния эверненовой кислоты на распределение фаз клеточного цикла в клетках линии HCT116, HeLa, NIH3T3 и RAW264.7. Кроме того, эверневая кислота не оказывала влияния на экспрессию основных белков клеточного цикла в клетках HCT116.

СФЕРОФОРИН

Исследована цитотоксичность сферофорина (рисунок), выделенного из *Sphaerophorus globosus*, на клетки DU-145 и меланомы человека M14 с использованием МТТ-теста с инкубацией в течение 72 часов [33, 34]. Показано, что при концентрациях от 6 до 50 мкМ сферофорин был нетоксичен для неопухолевых эпителиальных клеток предстательной железы человека, но проявлял ингибирующее действие на рост клеток DU-145 (31 % выживших клеток). При концентрации 50 мкМ жизнеспособ-

ность клеток M14 составляла 27 %. По увеличению активности лактатдегидрогеназы в инкубационной среде выявляли некротическую гибель клеток. При концентрациях сферофорина 12,5 и 25 мкМ не наблюдалось статистически значимого увеличения активности лактатдегидрогеназы, однако при концентрации 50 мкМ наблюдалось значительное увеличение активности фермента (4,9, 6,3 и 7,5 % против контроля 3,9 % соответственно, в клетках DU-145 и 12,7, 13,9 и 22,8 % соответственно, против контроля 11,5 % в клетках M14). Таким образом, сферофорин незначительно вызывает некроз в изученном диапазоне концентраций [34].

С использованием методов ДНК-комет, TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling — метод измерения апоптоза) и измерения активности каспазы-3 в клетках линии DU-145 и M14 была подтверждена проапоптотическая активность сферофорина после инкубации в течение 72 часов ($C = 12,5$ и 25 мкМ) [34]. Анализ клеток DU-145 и M14 методом ДНК-комет и TUNEL выявил фрагментацию ДНК; также наблюдалась активация каспазы-3 в изученном диапазоне концентраций. В совокупности полученные данные свидетельствуют о гибели клеток посредством апоптоза при действии сферофорина [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были рассмотрены современные данные по цитотоксичности 10 соединений, относящихся к группе орциоловых депсидов, что составляет менее 10 % от общего числа известных соединений данного типа, найденных в лишайниках. Описана цитотоксическая активность изолированных соединений на примере различных опухолевых клеточных линий. При этом цитотоксичность изученных депсидов сильно варьировалась в зависимости от структуры соединений. В то же время, до сих пор недостаточно данных по механизмам цитотоксической и проапоптотической активности депсидов, изучение которых имеет ключевое значение для практического использования данных соединений. В литературе отсутствуют исследования противоопухолевой активности орциоловых депсидов с использованием моделей животных с перевитыми опухолями. Таким образом, необходимы дальнейшие, более углубленные исследования цитотоксичности и противоопухолевой активности на моделях *in vitro* и *in vivo* для выявления новых молекул-лидеров, потенциально эффективных при терапии рака.

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 получе-

ние 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 author confirms 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.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (государственное задание «Выделение и изучение противоопухолевой активности вторичных метаболитов (алифатических кислот, депсидов, депсидонов, дибензофуранов) растительного происхождения». Регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200057-2-3.2.21.).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment on the topic «Isolation and study of the antitumor activity of secondary metabolites (aliphatic acids, depsides, depsones, dibenzofurans) of plant origin» Registration number EGISU: 1023022200057-2-3.2.21.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Stocker-Wörgötter E. Metabolic diversity of lichen-forming ascomycetous fungi: culturing, polyketide and shikimate metabolite production, and PKS genes // *Nat. Prod. Res.* — 2008. — Vol. 25, № 1. — P. 188–200.
2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. Biochemistry and secondary metabolites // *Lichen Biology, Second Edition.* — Cambridge University Press, 2008. — P. 104–133.
3. Shukla V., Joshi G. P., Rawat M. S. M. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: A review // *Phytochemistry Reviews.* — 2010. — Vol. 9, № 2. — P. 303–314.
4. Okuyama E., Umeyama K., Yamazaki M. et al. Usnic Acid and Diffractaic Acid as Analgesic and Antipyretic Components of *Usnea diffracta* // *Planta Med.* — 1995. — Vol. 61, № 02. — P. 113–115.
5. Ranković B., Kosanić M., Stanojković T. et al. Biological activities of *toninia candida* and *usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents // *Int J Mol Sci.* — 2012. — Vol. 13, № 11. — P. 14707–14722.
6. Liu H., Liu Y., Liu Y. et al. A novel anticancer agent, retigeric acid B, displays proliferation inhibition, S phase arrest and apoptosis activation in human prostate cancer cells // *Chem Biol Interact.* — 2010. — Vol. 188, № 3. — P. 598–606.
7. Galanty A., Koczurkiewicz P., Wnuk D. et al. Usnic acid and atranorin exert selective cytostatic and anti-invasive effects on human prostate and melanoma cancer cells // *Toxicology in Vitro.* — 2017. — Vol. 40. — P. 161–169.
8. Melo M. G. D. de, Araújo A. A. de S., Serafini M. R. et al. Anti-inflammatory and toxicity studies of atranorin extracted from *Cladonia kalbii* Ahti in rodents // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2011. — Vol. 47, № 4. — P. 861–872.
9. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev.* — 2018. — Vol. 47, № 5. — P. 1730–1760.
10. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. — Canberra, 2014.

11. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol.* – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 2804–2816.
12. Cheng B., Cao S., Vasquez V. et al. Identification of anziaic acid, a lichen depside from *hypotrachyna* sp., as a new topoisomerase poison inhibitor // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60770.
13. Mohammadi M., Zambare V., Suntres Z., Christopher L. Isolation, characterization, and breast cancer cytotoxic activity of gyrophoric acid from the lichen *umbilicaria muhlenbergii* // *Processes.* – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1361.
14. Bačkorová M., Bačkor M., Mikeš J. et al. Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid // *Toxicology in Vitro.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 37–44.
15. Kosanic M., Rankovic B., Stanojkovic T. et al. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia // *EXCLI J.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1226–1238.
16. Correché E. R., Enriz R. D., Piovano M. et al. Cytotoxic and apoptotic effects on hepatocytes of secondary metabolites obtained from lichens // *Alternatives to Laboratory Animals.* – 2004. – Vol. 32, № 6. – P. 605–615.
17. Goga M., Kello M., Vilkova M. et al. Oxidative stress mediated by gyrophoric acid from the lichen *Umbilicaria hirsuta* affected apoptosis and stress/survival pathways in HeLa cells // *BMC Complement Altern Med.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 221.
18. Plsikova J., Stepankova J., Kasparkova J. et al. Lichen secondary metabolites as DNA-interacting agents // *Toxicology in Vitro.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 182–186.
19. Bogo D., Honda N. K., Alcantara G. B. et al. Cytotoxic activity of compounds from lichens of the cerrado biome in Brazil // *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 7–16.
20. Tatipamula V. B., Vedula G. S., Sastry A. V. S. Antarvedisides A-B from manglicolous lichen *dirinaria consimilis* (stirton) and their pharmacological profile // *Asian Journal of Chemistry.* – Chemical Publishing Co. – 2019. – Vol. 31, № 4. – P. 805–812.
21. Russo A., Caggia S., Piovano M. et al. Effect of vicacin and protolichesterinic acid on human prostate cancer cells: role of Hsp70 protein // *Chem Biol Interact.* – 2012. – Vol. 195, № 1. – P. 1–10.
22. Brandão L. F., Alcantara G. B., Matos M. de F. C. et al. Cytotoxic evaluation of phenolic compounds from lichens against melanoma cells // *Chem Pharm Bull (Tokyo).* – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 176–183.
23. Oettl S. K., Gerstmeier J., Khan S. Y. et al. Imbricarinic acid and perlatolic acid: multi-targeting anti-inflammatory depsides from *Cetrelia monachorum* // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e76929.
24. Emsen B., Turkez H., Togar B., Aslan A. Evaluation of antioxidant and cytotoxic effects of olivetoric and physodic acid in cultured human amnion fibroblasts // *Hum Exp Toxicol.* – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 376–385.
25. Emsen B., Togar B., Turkez H., Aslan A. Effects of two lichen acids isolated from *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf in cultured human lymphocytes // *Zeitschrift für Naturforschung C.* – 2018. – Vol. 73, № 7–8. – P. 303–312.
26. Koparal A. T., Ulus G., Zeytinoğlu M. et al. Angiogenesis inhibition by a lichen compound olivetoric acid // *Phytotherapy Research.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 754–758.
27. Ivanova V., Bačkor M., Dahse H.-M., Graefe U. molecular structural studies of lichen substances with antimicrobial, antiproliferative, and cytotoxic effects from *parmelia subrudecta* // *Prep Biochem Biotechnol.* – 2010. – Vol. 40, № 4. – P. 377–388.
28. Roser L. A., Erkoc P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2022. – Vol. 148. – P. 112734.
29. Paluszczak J., Kleszcz R., Studzińska-Sroka E., Krąjka-Kuźniak V. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells // *Mol Cell Biochem.* – 2018. – Vol. 441, № 1–2. – P. 109–124.
30. Kalın Ş. N., Altay A., Budak H. Effect of evernic acid on human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cell lines via thioredoxin reductase 1: A molecular approach // *Journal of Applied Toxicology.* – 2023. – Vol. 43, № 8. – P. 1148–1158.
31. Burlando B., Ranzato E., Volante A. et al. Antiproliferative effects on tumour cells and promotion of keratinocyte wound healing by different lichen compounds // *Planta Med.* – 2009. – Vol. 75, № 6. – P. 607–613.
32. Kello M., Goga M., Kotorova K. et al. Screening evaluation of antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activity of lichen extracts and secondary metabolites in vitro // *Plants.* – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 611.
33. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Lichen metabolites prevent UV light and nitric oxide-mediated plasmid DNA damage and induce apoptosis in human melanoma cells // *Life Sci.* – 2008. – Vol. 83, № 13–14. – P. 468–474.
34. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Pannarin inhibits cell growth and induces cell death in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Anticancer Drugs.* – 2006. – Vol. 17, № 10. – P. 1163–1169.

REFERENCES

1. Stocker-Wörgötter E. Metabolic diversity of lichen-forming ascomycetous fungi: culturing, polyketide and shikimate metabolite production, and PKS genes // *Nat. Prod. ReP.* 2008;25(1):188–200.
2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. *Biochemistry and secondary metabolites // Lichen Biology, Second Edition.* Cambridge University Press, 2008:104–133.
3. Shukla V., Joshi G. P., Rawat M. S. M. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: A review // *Phytochemistry Reviews.* 2010;9(2):303–314.
4. Okuyama E., Umeyama K., Yamazaki M. et al. Usnic Acid and Diffractaic Acid as Analgesic and Antipyretic Components of *Usnea diffracta* // *Planta Med.* 1995;61(02):113–115.
5. Ranković B., Kosanić M., Stanojković T. et al. Biological activities of *toninia candida* and *usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents // *Int J Mol Sci.* 2012;13(11):14707–14722.
6. Liu H., Liu Y., Liu Y. et al. A novel anticancer agent, retigeric acid B, displays proliferation inhibition, S phase arrest and apoptosis activation in human prostate cancer cells // *Chem Biol Interact.* 2010;188(3):598–606.
7. Galanty A., Koczurkiewicz P., Wnuk D. et al. Usnic acid and atranorin exert selective cytostatic and anti-invasive effects on human prostate and melanoma cancer cells // *Toxicology in Vitro.* 2017;40:161–169.
8. Melo M. G. D. de, Araújo A. A. de S., Serafini M. R. et al. Anti-inflammatory and toxicity studies of atranorin extracted from *Cladonia kalbii* Ahti in rodents // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2011;47(4):861–872.
9. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev.* 2018;47(5):1730–1760.
10. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. Canberra, 2014.

11. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol*. 2016;53(6):2804–2816.
12. Cheng B., Cao S., Vasquez V. et al. Identification of anziaic acid, a lichen depside from *hypotrachyna* sp., as a new topoisomerase poison inhibitor // *PLoS One*. 2013; 8(4):e60770.
13. Mohammadi M., Zambare V., Suntres Z., Christopher L. Isolation, characterization, and breast cancer cytotoxic activity of gyrophoric acid from the lichen *umbilicaria muhlenbergii* // *Processes*. 2022;10(7):1361.
14. Bačkorová M., Bačkor M., Mikeš J. et al. Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid // *Toxicology in Vitro*. 2011;25(1):37–44.
15. Kosanic M., Rankovic B., Stanojkovic T. et al. Biological activities and chemical composition of lichens from Serbia // *EXCLI J*. 2014;13:1226–1238.
16. Correché E. R., Enriz R. D., Piovano M. et al. Cytotoxic and apoptotic effects on hepatocytes of secondary metabolites obtained from lichens // *Alternatives to Laboratory Animals*. 2004;32(6):605–615.
17. Goga M., Kello M., Vilkova M. et al. Oxidative stress mediated by gyrophoric acid from the lichen *Umbilicaria hirsuta* affected apoptosis and stress/survival pathways in HeLa cells // *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):221.
18. Plsikova J., Stepankova J., Kasparkova J. et al. Lichen secondary metabolites as DNA-interacting agents // *Toxicology in Vitro*. 2014;28(2):182–186.
19. Bogo D., Honda N. K., Alcantara G. B. et al. Cytotoxic activity of compounds from lichens of the cerrado biome in Brazil // *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*. 2020;12(1):7–16.
20. Tatipamula V. B., Vedula G. S., Sastry A. V. S. Antaredisides A-B from manglicolous lichen *dirinaria consimilis* (stirton) and their pharmacological profile // *Asian Journal of Chemistry*. Chemical Publishing Co. 2019; 31(4):805–812.
21. Russo A., Caggia S., Piovano M. et al. Effect of vicanicin and protolichesterinic acid on human prostate cancer cells: role of Hsp70 protein // *Chem Biol Interact*. 2012;195(1):1–10.
22. Brandão L. F., Alcantara G. B., Matos M. de F. C. et al. Cytotoxic evaluation of phenolic compounds from lichens against melanoma cells // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2013;61(2):176–183.
23. Oettl S. K., Gerstmeier J., Khan S. Y. et al. Imbricarinic acid and perlatolic acid: multi-targeting anti-inflammatory depsides from *Cetrelia monachorum* // *PLoS One*. 2013; 8(10):e76929.
24. Emsen B., Turkez H., Togar B., Aslan A. Evaluation of antioxidant and cytotoxic effects of olivetoric and physodic acid in cultured human amnion fibroblasts // *Hum Exp Toxicol*. 2017;36(4):376–385.
25. Emsen B., Togar B., Turkez H., Aslan A. Effects of two lichen acids isolated from *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf in cultured human lymphocytes // *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2018;73(7–8):303–312.
26. Koparal A. T., Ulus G., Zeytinoglu M. et al. Angiogenesis inhibition by a lichen compound olivetoric acid // *Phytotherapy Research*. 2010;24(5):754–758.
27. Ivanova V., Bačkor M., Dahse H.-M., Graefe U. molecular structural studies of lichen substances with antimicrobial, antiproliferative, and cytotoxic effects from *parmelia subrudecta* // *Prep Biochem Biotechnol*. 2010;40(4):377–388.
28. Roser L. A., Erkoc P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;148:112734.
29. Paluszczak J., Kleszcz R., Studzińska-Sroka E., Krajka-Kuźniak V. Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells // *Mol Cell Biochem*. 2018;441(1–2):109–124.
30. Kalın Ş. N., Altay A., Budak H. Effect of evernic acid on human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cell lines via thioredoxin reductase 1: A molecular approach // *Journal of Applied Toxicology*. 2023;43(8):1148–1158.
31. Burlando B., Ranzato E., Volante A. et al. Anti-proliferative effects on tumour cells and promotion of keratinocyte wound healing by different lichen compounds // *Planta Med*. 2009;75(6):607–613.
32. Kello M., Goga M., Kotorova K. et al. Screening evaluation of antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activity of lichen extracts and secondary metabolites in vitro // *Plants*. 2023;12(3):611.
33. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Lichen metabolites prevent UV light and nitric oxide-mediated plasmid DNA damage and induce apoptosis in human melanoma cells // *Life Sci*. 2008;83(13–14):468–474.
34. Russo A., Piovano M., Lombardo L. et al. Pannarin inhibits cell growth and induces cell death in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Anticancer Drugs*. 2006; 17(10):1163–1169.

Информация об авторах

Прокопьев Илья Андреевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН (Санкт-Петербург, Россия), старший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Кременецкая Ульяна Александровна**, студент биологического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия); **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант, специалист по учебно-методической работе кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Кожухов Павел Константинович**, аспирант кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры химии твердого тела, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник кафедры химии твердого тела, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471.

Information about authors

Prokopyev Ilya A., Dr. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Kremenetskaya Uliana A.**, Student of the Faculty of Biology, St. Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia); **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Junior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Kozhukhov Pavel K.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Basic Research, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Maistrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Chief Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471.



© 2024 Коллектив авторов, 2024

УДК 618.7-06 : 618.14-002-089.873 : 532.528

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-36-47>

**А. Ю. Хаванский¹, Б. В. Аракелян², В. А. Линде^{1,2}, М. А. Левкович³, А. А. Гайдарова^{1*},
Ю. В. Васильев⁴**

¹ Городская Мариинская больница

191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета

344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43/38/2

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

КАВИТАЦИЯ КАК ЭТАП НЕКРЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Поступила в редакцию 28.07.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. Послеродовой эндометрит — воспаление эндометрия с возможным вовлечением миометрия, возникшее после родов или кесарева сечения. Основными компонентами его лечения являются антибиотикотерапия и удаление некротизированного содержимого полости послеродовой матки (некрэктомия). Для некрэктомии использовали ультразвуковую кавитацию с аспирацией жидкости.

Цель. Оценка эффективности некрэктомии с помощью ультразвуковой кавитации с аспирацией различными жидкостями в лечении послеродового эндометрита.

Методы и материалы. Обследованы и пролечены 45 родильниц с послеродовым эндометритом. Пациентки были разделены на 3 группы: в 1-й лечение проводилось без некрэктомии; во 2-й группе к лечению добавлена кавитация полости матки с использованием изотонического раствора хлорида натрия; в 3-й группе — кавитация полости матки с раствором фурацилина.

Результаты. На 7-е сутки лечения все пациентки отмечали улучшение самочувствия, нормализацию температурных показателей, редукцию болезненности матки. При этом наиболее выраженная инволюция матки наблюдалась у пациенток 3-й группы. Например, у пациенток 1-й группы длина матки сократилась на 16,9 %, а у пациенток 3-й группы — на 29,5 %. Динамика содержания фактора некроза опухоли α и интерлейкина 10 в сыворотке крови была наиболее выраженной также у пациенток 3-й группы. Так, у пациенток 1-й группы содержание ИЛ10 уменьшилось на 84,1 %, а у пациенток 3-й группы — на 90,9 %. Койко-день в этой группе составил 9,3 суток, а в 3-й группе 7,0 суток.

Выводы. Включение в лечение пациенток с послеродовым эндометритом ультразвуковой кавитации полости матки с раствором фурацилина увеличивает эффективность лечения данного заболевания.

Ключевые слова: послеродовой эндометрит, матка, лечение, некрэктомия, кавитация

Для цитирования: Хаванский А. Ю., Аракелян Б. В., Линде В. А., Левкович М. А., Гайдарова А. А., Васильев Ю. В. Кавитация как этап некрэктомии в лечении послеродового эндометрита. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):36–47. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-36-47>.

* Автор для связи: Анна Александровна Гайдарова, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. E-mail: a.gaidarova@yandex.ru.

Anton Yu. Khavansky¹, Buzand V. Arakelyan², Viktor A. Linde^{1,2}, Marina A. Levkovich³, Anna A. Gaidarova^{1*}, Yuri V. Vasilyev⁴

¹ City Mariinsky Hospital

56, Liteyny pr., Saint Petersburg, Russia, 191014

² Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

³ Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University

43/38/2, Mechnikov str., Rostov-on-Don, Russia, 344012

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100

CAVITATION AS A STAGE OF NECRECTOMY IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS

Received 28.07.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. Postpartum endometritis is an inflammation of the endometrium with possible involvement of the myometrium that occurred after childbirth or cesarean section. The main components of its treatment are antibiotic therapy and removal of necrotic contents of the postpartum uterine cavity (necrectomy). Ultrasound cavitation with fluid aspiration was used for necrectomy.

The objective of this study was to evaluate the effectiveness of necrectomy using ultrasonic cavitation with aspiration of various fluids in the treatment of postpartum endometritis.

furacilin solution.

Materials and methods. 45 puerperants with postpartum endometritis were examined and treated. The patients were divided into 3 groups: in the 1st group, treatment was performed without necrectomy; in the 2nd group, cavitation of the uterine cavity using isotonic sodium chloride solution was added to the treatment; in the 3rd group, cavitation of the uterine cavity with furacilin solution.

Results. On the 7th day of treatment, all patients noted an improvement in well-being, normalization of temperature parameters, and reduction of uterine soreness. At the same time, the most pronounced uterine involution was observed in patients of the 3rd group. For example, in patients of group 1, the length of the uterus decreased by 16.9 %, and in patients of group 3 — by 29.5 %. The dynamics of the content of tumor necrosis factor α and interleukin 10 in blood serum was also most pronounced in patients of group 3. Thus, in patients of group 1, the content of IL10 decreased by 84.1 %, and in patients of group 3 — by 90.9 %. The bed-day in this group was 9.3 days, and in the 3rd group was 7.0 days.

Conclusion. The inclusion of ultrasound cavitation of the uterine cavity with furacilin solution in the treatment of patients with postpartum endometritis increases the effectiveness of treatment of this disease.

Keywords: postpartum endometritis, uterus, treatment, necrectomy, cavitation

For citation: Khavansky A. Y., Arakelyan B. V., Linde V. A., Levkovich M. A., Gaidarova A. A., Vasilyev Y. V. Cavitation as a stage of necrectomy in the treatment of postpartum endometritis. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(3):36–47. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-36-47>.

* **Corresponding author:** Anna A. Gaidarova, City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia, 56, Liteyny pr., Saint Petersburg, 191014, Russia. E-mail: a.gaidarova@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Послеродовой эндометрит (ПЭ) по определению, данному в клинических рекомендациях МЗ РФ, — это воспаление эндометрия с возможным вовлечением миометрия, возникшее после родов или кесарева сечения (КС) в результате развития инфекционного процесса [1, 2]. ПЭ с определенными оговорками может трактоваться как проявление раневой инфекции [3–5]. Косвенно это подтверждается составом микроорганизмов, высеваемых из маточных выделений и обнаруживаемых в микробиоте влагалища [6–8].

Основными компонентами лечения ПЭ на сегодняшний день являются антибиотикотерапия и удаление некротизированного содержимого полости послеродовой матки [9–12].

Как минимум в начале лечения ПЭ антибиотика принято назначать эмпирически [11]. При этом спектр микроорганизмов, колонизирующих цервикальный канал и полость матки, может варьиро-

вать [13]. Поэтому контроль спектра микробного осеменения полости матки остается одной из важных задач обследования пациенток с ПЭ.

Когда говорят об удалении некротизированного содержимого полости послеродовой матки, речь идет, по сути, о некрэктомии (НЭ) (хирургическое вмешательство с целью удаления нежизнеспособных тканей) [14]. Выбор, по современным воззрениям, лежит между вакуум-аспирацией и выскабливанием полости матки [15]. Бережность опорожнения, как один из важнейших критериев выбора, делает предпочтительным вакуум-аспирацию [16, 17]. Однако встает вопрос об эффективности НЭ как этапа лечения патологического процесса, сопровождающегося накоплением некротических масс [18].

Методы НЭ могут быть различными. Однако в последние десятилетия ведущую роль представители различных специальностей, включая акушеров-гинекологов, выбирающих для НЭ метод



Рис. 1. Аппарат для ультразвуковой кавитации АК100М — АСТИТОН-А

Fig. 1. Ultrasonic cavitation apparatus AK100M — АСТИТОН-А

вакуум-аспирации, отводят ультразвуковой кавитации (УЗКвт) [19–21]. В акушерстве УЗКвт используют, например, при лечении разрывов промежности и для профилактики осложнений повторного кесарева сечения [22, 23]. Появляются работы, свидетельствующие о том, что УЗКвт начинают использовать в лечении ПЭ [23, 24]. Есть данные, что УЗКвт снижает антибиотикорезистентность возбудителей микст-инфекций, играющих важную роль в развитии ПЭ [24, 25].

Дополнительно повысить эффективность УЗКвт могут использоваться при ее проведении растворы, имеющие антисептические, иммуномодулирующие или другие свойства. Так, целесообразным представляется использование раствора фурацилина, уже доказавшего свою эффективность при проточном лаваже матки [26].

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследование выполнено на базе 2-го гинекологического отделения СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» (Санкт-Петербург). Обследованы и пролечены 45 родильниц, госпитализированных с диагнозом ПЭ легкой и средней степени тяжести, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 2024 г. [15], посвященным послеродовым инфекционным процессам, выделяют два вида ПЭ: ПЭ после самопроизвольных родов и ПЭ после КС. Однако критерии установления диагноза клинически позволяют нам использовать классификацию, содержащуюся в клинических рекомендациях



Рис. 2. Процесс кавитации с использованием раствора фурацилина

Fig. 2. Cavitation of the uterine cavity with furacilin solution

2016 [27]. Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов его в анонимном виде.

В качестве маркеров цитокинового статуса были выбраны фактор некроза опухоли α (ФНО α), широко используемый для оценки синдрома системного воспалительного ответа, и интерлейкин 10 (ИЛ10), один из основных противовоспалительных цитокинов [28, 29]. Забор венозной крови у пациенток с послеродовым метроэндометритом для определения в сыворотке крови содержания ФНО- α и ИЛ-10 проводился при поступлении до начала антибактериальной терапии, а также на 7-е сутки лечения. Сыворотку крови исследовали после отстаивания крови в течение 2 часов и дальнейшего центрифугирования в течение 20 мин. Исследования были выполнены в лаборатории клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург).

Материалы для бактериологического исследования у всех родильниц брали отдельно из цервикального канала и полости матки. Забор мазков выполнялся с помощью специального шприца-аспиратора, имеющего на зонде покрытие в первый день поступления при первичном осмотре на зеркалах осмотра до начала антибактериальной терапии. Полученный биоматериал транспортировался не более чем через 2 часа после забора в бактериологическую лабораторию. Посевы осуществлялись на плотные питательные среды с кровяным агаром,

Таблица 1

Результаты микробиологических посевов биоматериала из цервикального канала

Table 1

The results of microbiological seeding of biomaterial from the cervical canal

Микроорганизм	n	Встречаемость, %	
		По роду	По виду
Streptococcus spp.	5	19,1	10,6
Streptococcus agalactiae	3		6,4
Streptococcus anginosus	1		2,1
Staphylococcus epidermidis	2	9,2	4,3
Staphylococcus saprophyticus	2		4,3
Staphylococcus aureus	5		10,6
Enterococcus spp.	4	7,6	8,5
Enterococcus faecalis	9		19,1
Escherichia coli	16	4,0	34,0
Итого	47	00	100

среду Эндо, ЖСА, среду Сабуро, после чего производили посев на тиогликолевую среду.

Пациентки были случайным образом разделены на 3 группы по 15 женщин в каждой.

1-я группа — пациентки, лечение которых проводилось по клиническим рекомендациям МЗ РФ без проведения НЭ. Основной компонент — антибиотикотерапия, например, ампициллин 1000 мг + сульбактам 500 мг внутривенно капельно каждые 8 часов. Коррекция по результатам посевов.

2-я группа — пациентки, к лечению которых для НЭ была добавлена УЗКвт полости матки с использованием изотонического раствора хлорида натрия.

3-я группа — пациентки, в лечении которых была использована УЗКвт полости матки с раствором фурацилина.

Кавитацию проводили на аппарате для ультразвуковой кавитации фирмы «Фотек» серии АК100М-АСТИТОН-А (рис. 1).

Процедуру выполняли в асептических условиях малой операционной в литотомическом положении пациентки после соответствующей обработки операционного поля (рис. 2).

Наряду со стандартным набором для кавитации выбирали акустические ультразвуковые узлы для внутриматочной санации при послеродовых эндометритах с защитным кожухом АА207.5. Параметры соответствовали рекомендуемым производителем: частота УЗ-колебаний 50 единиц в режиме «ультразвук» и «ирригация». Длительность УЗКвт полости матки составляла 7 мин, курс — 5 процедур ежедневно. Для УЗКвт использовали 0,9 % раствор NaCl (2-я группа) или раствор фурацилина в разведении 1:5000 (3-я группа).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Нормальность распределения значений при-

знаков в выборках определяли с использованием методов дескриптивной статистики, критерия Колмогорова — Смирнова. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), его стандартной ошибки (m, SE), стандартного отклонения (сигма, SD), уровня надежности, коэффициента вариации для признаков, имеющих непрерывное распределение. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера, при сравнении относительных (частотных) величин — расчет средних значений (P), их стандартной ошибки (Sp).

Статистическую обработку материала выполняли на ПЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа MS Excel с пакетом надстройки «Анализ данных». Изменения считали статистически достоверными при вероятности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий, p) меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки поступали в стационар из родильного дома или, чаще, доставлялись машинами скорой медицинской помощи уже после выписки из него. Размеры матки на момент поступления у всех пациенток превышали физиологические. При бимануальном исследовании отмечались мягковатая консистенция тела матки и частичная или полная проходимость цервикального канала для поперечника одного пальца. Данные УЗИ, которое с поправкой на полиморфизм эхографической картины может использоваться для оценки динамики лечения, косвенно свидетельствовали о наличии воспалительного процесса [30]. Лохии у пациенток при поступлении были гнойными или кровянисто-гнойными.

Таблица 2

Результаты микробиологических посевов отделяемого из полости матки

Table 2

The results of microbiological seeding of the discharge from the uterine cavity

Микроорганизм	n	Встречаемость, %	
		По роду	По виду
<i>Streptococcus</i> spp.	5	20,4	10,2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3		6,1
<i>Streptococcus anginosus</i>	1		2,0
<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	1		2,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	16,3	4,1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2		4,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4		8,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	18,4	18,4
<i>Escherichia coli</i>	20	40,8	40,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,0	2,0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	2,0	2,0
Итого	49	100	100

Таблица 3

Встречаемость микроорганизмов в биоценозах в матке

Table 3

The occurrence of microorganisms in biocenoses in the uterus

Микроорганизм	n	Встречаемость, %	
		По роду	По виду
<i>Streptococcus</i> spp.	1	18,8	6,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2		12,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	31,3	12,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3		18,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	12,5	12,5
<i>Escherichia coli</i>	5	31,3	31,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6,3	6,3
Итого	16	100	100

Анализ результатов посева биоматериала из цервикального канала выявил следующую картину (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, наиболее часто (34,0 %) из цервикального канала высевалась *Escherichia coli*, второе и третье места занимали представители стрептококков и энтерококков (19,1 и 19,2 % соответственно). При этом в 2 случаях (4,8 %) были зафиксированы микст-инфекции, причем доминирующими оказались присутствовавшие во всех исследованных биоценозах представители рода *Enterococcus*. Представители рода *Staphylococcus* (1 наблюдение) и *Streptococcus* (1 наблюдение) встречались значительно реже.

Результаты бактериологического исследования биоматериала из полости матки во многом повторяли результаты исследования материалов из

цервикального канала (табл. 2). Различалось только удельное представительство различных групп микроорганизмов.

Кроме того, более широким оказался спектр микроорганизмов. Так, в единичных случаях из полости матки высевались *Klebsiella pneumoniae* и *Gardnerella vaginalis*, не высевавшиеся из цервикального канала.

Почти в 4 раза чаще, чем в посевах из цервикального канала, в посевах из полости матки были выявлены микст-инфекции (7 наблюдений, или 15,6 %). Основные представители микст-инфекций также поменялись. Лидерами биоценозов были *Escherichia coli* и представители рода *Staphylococcus* (табл. 3).

В подавляющем большинстве биоценозов (6 наблюдений из 7, или 85,7 %) микробиоту составляли 2 микроорганизма; в 1 случае (14,3 %) — 4: *Entero-*

Таблица 4

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с послеродовым эндометритом

Table 4

Clinical and anamnestic characteristics of patients with postpartum endometritis

Параметр	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	М	SD	М	SD	М	SD
Число наблюдений	15		15		15	
Возраст, лет	32,0	5,89	27,4*	4,42	31,4	9,33
Первородящих, n ((P±Sp) %)	11 (73,3±11,82)		12 (80,0±10,69)		11 (73,3±11,82)	
Естественные роды, n ((P±Sp) %)	11 (73,3±11,82)		11 (73,3±11,82)		10 (66,7±12,60)	
Кесарево сечение, n ((P±Sp) %)	4 (26,7±11,82)		4 (26,7±11,82)		5 (33,3±12,60)	
Сутки послеродового периода на момент поступления, дней	17,5	10,38	11,7	11,04	12,9	9,72
Температура в локтевом сгибе, °С	37,0	0,43	37,1	0,23	37,1	0,31
Пульс, мин ⁻¹	80,1	6,27	81,3	4,18	81,1	5,04
Болезненность матки при пальпации, n ((P±Sp) %)	12 (80,0±10,69)		11 (80,0±10,69)		13 (86,7±9,09)	
Длина матки, мм	86,6	16,96	101,2	23,66	97,7	36,79
Толщина матки, мм	71,5	9,99	74,8	11,62	74,7	19,64
Ширина матки, мм	76,8	15,38	96,1*	25,10	99,4	40,12
Полость матки, мм	13,8	12,36	12,0	4,42	11,7	8,52

* – $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы 1.

Таблица 5

Основные показатели гемограммы

Table 5

The main indicators of the hemogram

Параметр	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	М	SD	М	SD	М	SD
Число больных	15	15	15			
Гемоглобин, г/л	124,6	9,92	118,1	16,38	123,6	31,02
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	3,9	0,70	3,90	0,43	4,24	0,97
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	344,1	93,96	343,8	74,17	293,6	98,84
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	9,2	2,38	10,8	2,79	11,4	6,04
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,5	2,25	4,5	4,11	5,1	8,60
Сегментоядерные нейтрофилы, %	71,5	8,75	70,3	17,43	72,3	22,62
Базофилы, %	0	0	0,2	0,43	0,03	0,10
Эозинофилы, %	1,8	1,01	1,3	1,67	2,0	2,94
Лимфоциты, %	17,8	7,44	13,7	8,29	13,3	10,07
Моноциты, %	5,5	2,17	5,8	3,06	6,6	4,53
СОЭ, мм/ч	38,3	2,60	36,5	2,83	37,8	2,48
С-РП, мг/л	25,5	65,11	45,8	60,26	70,0	87,88
ФНО α , пг/мл	16,0	14,41	25,7	58,17	23,4	17,82
ИЛ10, пг/мл	6,3	9,41	10,4	24,13	11,0	12,78

coccus faecalis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae.

Таким образом, по полученным нами данным, совпадающим с частью литературных данных, основными микроорганизмами, вызывающими ПЭ, являются представители Escherichia (coli).

Причем они встречаются как в качестве единственного возбудителя (39,5 %), так и, чаще, в качестве участников биоценозов (71,4 %). При этом необходимо помнить, что у представителей Escherichia coli высок уровень антибиотикорезистентности [31, 32]. В связи с этим, с нашей точки зрения,

Таблица 6

Клинические показатели пациенток с послеродовым эндометритом на 7-е сутки лечения

Table 6

Clinical indicators of patients with postpartum endometritis on the 7th day of treatment

Параметр	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	М	SD	М	SD	М	SD
Число наблюдений	15		15		15	
Температура в локтевом сгибе, (М±m), °С	36,7	0,50	36,7	0,35	36,5	0,54
Пульс (М±m), мин ⁻¹	74,2	5,15	71,7	4,61	71,2	4,69
Блезненность матки при пальпации, n ((P±Sp) %)	1 (6,7±6,67)		0 (0)		0 (0)	
Длина матки, (М±m), мм	68,9	6,43	76,7	11,74	72,0	18,63
Толщина матки, (М±m), мм	55,5	9,10	60,3	8,87	58,4	11,85
Ширина матки, (М±m), мм	64,3	16,00	75,4	12,675	68,2	13,59
Полость матки, (М±m), мм	4,4	3,14	5,4	4,38	4,9	9,53

Таблица 7

Степень инволюции размеров матки по группам на 7-е сутки лечения

Table 7

The degree of involution of uterine size by group on the 7th day of treatment

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число наблюдений	15	15	15
Редукция длины матки, %	16,9	26,2	29,5
Редукция толщины матки, %	19,7	23,4	25,7
Редукция ширины матки, %	15,1	29,9	35,3
Редукция полости матки, %	68,1	57,5	63,2

Таблица 8

Основные показатели гемограммы на 7-е сутки лечения

Table 8

The main indicators of the hemogram on the 7th day of treatment

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Число больных	15	15	15
Гемоглобин, г/л	129,1±2,67	117,5±2,89	127,0±2,95
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,3±0,10	4,15±0,04	4,4±0,11
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	337,8±18,39	347,0±13,66	320,0±16,63
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	5,6±0,26	7,2±0,33	6,6±0,40
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,6±0,20	4,4±0,43	3,4±0,47
Сегментоядерные нейтрофилы, %	56,4±1,82	58,7±2,74	46,4±4,21
Базофилы, %	0,6±0,16	0,2±0,11	0,6±0,14
Эозинофилы, %	3,0±0,59	3,5±0,38	3,4±0,68
Лимфоциты, %	32,3±1,67	35,8±3,57	39,9±3,93
Моноциты, %	6,1±0,83	6,4±0,61	6,3±0,92
С-РП, мг/л	4,5±0,97	10,0±1,88	5,9±1,06
ФНОα, (пг/мл)	1,9±0,67	2,7±0,51	2,1±0,22
ИЛ-10, (пг/мл)	1,0±0,01	1,2±0,11	1,0±0,01

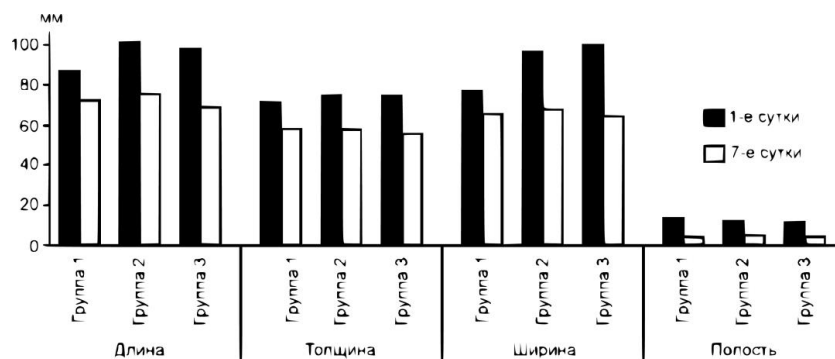


Рис. 3. Размеры матки при поступлении и на 7-й день лечения

Fig. 3. The size of the uterus at admission to the hospital and on the 7th day of treatment

метод некрэктомии с использованием УЗКвт, повышающий чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, представляется более чем актуальным [4, 5].

Сформированные для оценки кавитации как этапа некрэктомии при лечении пациенток с ПЭ группы были сопоставимы по подавляющему большинству исходных клинико-анамнестических параметров (табл. 4).

Исключение составила только исходная ширина матки, оказавшаяся статистически значимо большей во 2 группе пациенток по сравнению с пациентками 1 группы.

Не было статистически значимой разницы по группам в исходных данных гемограммы (табл. 5).

На 7-е сутки лечения ПЭ все пациентки отмечали улучшение самочувствия, нормализацию температурных показателей, редукцию болезненности матки. Размеры матки приближались к физиологическим (табл. 6).

При этом наиболее выраженная инволюция матки наблюдалась у пациенток 3-й группы (табл. 7, рис. 3).

Исключение составляет степень редукции полости матки, наибольшая в 1-й группе. Это, с нашей точки зрения, объясняется тем, что УЗКвт сопряжена с некоторым растяжением полости матки.

Предварительное заключение о наиболее выраженной положительной динамике в группе пациенток, получающих комбинированную терапию с использованием УЗКвт полости матки с раствором фурацилина (3-я группа), подтверждается динамикой лабораторных показателей (табл. 8).

Степень редукции содержания в сыворотке крови маркеров цитокинового статуса ФНО α и ИЛ10 оказалась наиболее выраженной в 3-й группе пациенток (рис. 4). Поскольку данные маркеры отражают активность системного воспалительного процесса, мы имеем право предположить, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект был достигнут у пациенток именно 3-й группы.

Койко-день наименьшим ($7,2 \pm 0,13$ суток) был в 3-й группе, $7,3 \pm 0,22$ суток — во 2-й группе и $9,3 \pm 0,27$ суток — в 1-й группе (разница с пока-

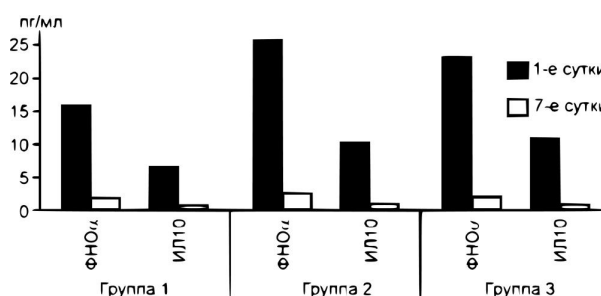


Рис. 4. Динамика содержания ФНО α и ИЛ10 в сыворотке крови при поступлении и на 7-й день лечения

Fig. 4. Dynamics of tumor necrosis factor α and interleukin 10 in the blood at admission to the hospital and on the 7th day of treatment

затем в 3-й группе статистически достоверна, $p < 0,0005$).

ВЫВОДЫ

Основными микроорганизмами, вызывающими ПЭ, являются представители *Escherichia (coli)*, встречающиеся как в роли единственного возбудителя, так и в биоценозах.

Снижение в динамике содержания ФНО α и ИЛ-10 в сыворотке крови позволяет более точно судить об уменьшении активности воспалительного процесса и, следовательно, об эффективности проводимого лечения женщин с послеродовым эндометритом.

Включение в комплекс лечебных мероприятий при ПЭ НЭ с использованием УЗКвт увеличивает эффективность лечения данного заболевания.

Использование в качестве жидкости для кавитации раствора фурацилина в разведении 1:5000 усиливает положительный эффект УЗКвт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по нашим данным, ПЭ вызывается преимущественно микроорганизмами *Escherichia (coli)*, обладающими высоким уровнем антибиотикорезистентности. Ультразвуковая кавитация полости матки значительно повышает эффективность комплексной терапии послеродового эндометрита и сокращает длительность лечения

пациентов. Положительный эффект УЗКвт усиливает использование в качестве жидкости для кавитации раствора фурацилина. В комплексную оценку эффективности проводимой терапии представляется целесообразным включение исследования содержания ФНО α и ИЛ-10 в сыворотке крови.

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

- Багненко С. Ф., Новиков Е. И., Рухляда Н. Н., Аракелян Б. В. Возможность выполнения органосберегающих операций при гнойно-воспалительных заболеваниях придатков матки в экстренной хирургии // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 5. – С. 86–89.
- Жилинкова Н. Г., Апресян С. В., Апресян С. С. Прогнозирование послеродового эндометрита у родильниц после родов через естественные родовые пути // Медицинский совет. – 2022. – № 23. – С. 247–253. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-247-253>.
- Печенкина Н. С., Седавных Е. А. Особенности течения беременности и родов с несостоятельным рубцом на матке (клиническое наблюдение) // Вятский медицинский вестник. – 2020. – Т. 4. – С. 106–109. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10141>.
- Бухвалов А. Г., Грекова Н. М., Лебедева Ю. В. Минимально инвазивные вмешательства с чрездренажной некрэктомией и ультразвуковой кавитацией при инфицированных панкреонекрозах // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 4. – С. 389. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21146> (дата обращения: 20.09.24).
- Rakhmanova N. X. Method for treatment of urogenital candidiasis using ultrasonic cavitation // Innovation: The journal of Social Sciences and Researches. – 2023. – Vol. 1, № 6. – P. 248–250. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7730320>.
- Горин В. С., Матвеева И. В., Шаклеин А. В. и др. Оптимизация диагностики и лечения субинволюции матки как одной из форм послеродового эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 27–34. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/3/031726-6122201136> (дата обращения: 20.09.24).
- Самойлова Т. Е., Кохно Н. И., Докудаева Ш. А. Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите // Русский медицинский журнал. – 2018. – Т. 2, № 10. – С. 6–13. URL: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Mikrobnnye_associacii_pri_poslerodovom_endometrite/ (дата обращения: 20.09.24).
- Filetici N, Van de Velde M, Roofthoof E, Devroe S. Maternal sepsis // Best Practice Res Clin Anaesthesiol. – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 165–177. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.03.003>.
- Rouse C. E., Eckert L. O., Muñoz F. M. et al. Postpartum endometritis and infection following incomplete or complete abortion: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data // Vaccine. – 2019. – Vol. 37, № 52. – P. 7585–7595. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.101>.
- Шаршова О. А., Овчинникова О. Н., Соловьев Е. В., Уткина Т. В. Опыт лечения послеродового эндометрита // Амурский медицинский журнал. – 2018. – Т. 2, № 10. – С. 6–13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-lecheniya-poslerodovogo-endometrita> (дата обращения: 20.09.24).
- Курцер М. А., Котомина Т. С., Подтетенев А. Д. Эмпирическая антибактериальная терапия послеродового эндометрита // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 242–246. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-242-246>.
- Чекмарева И. А., Митин В. А., Паклина О. В. и др. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 8–20. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-8-20>.
- Шабловская Т. А., Панченков Д. Н. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 498–518. URL: <https://vestnik-surgery.com/journal/article/view/287/242> (дата обращения: 20.09.24).
- Swanson T., Lázaro-Martínez J. L., Braumann C. et al. Ultrasonic-assisted wound debridement: report from a closed panel meeting // Journal of Wound Care. – 2020. – Vol. 29, № 2. – P. 128–135. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.2.128>.
- Адамян Л. В., Кан Н. Е., Ломова Н. А. и др. Послеродовой эндометрит: клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2016. – 32 с.
- Ураков А. Л. Растворители гноя как новые лекарственные средства с уникальными физико-химическими свойствами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 89–95. <https://doi.org/10.17816/RCF17489-95>.
- Elgaedy M. A., Awad M. A., El Boray S. M., El-Shafei M. A. Effect of ultrasound cavitation versus electroacupuncture on sex hormones in these infertile women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. – 2022. – Vol. 89, № 2. – P. 7676–7684. URL: https://ejhm.journals.ekb.eg/e_276691_81ae44d3da69e260da18c32c85cc845e.pdf (accessed: 20.09.24).

18. Ramkumar S., Kharshiing T. Vessel subinvolution of the placental implantation site: A case report and review of supportive literature // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. e13472. <https://doi.org/10.7759/cureus.13472>.
19. Анолихина И. А., Саидова А. С., Арустамян А. Р. Оценка эффективности применения низкочастотной ультразвуковой кавитации лекарственных растворов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний // *Медицинский оппонент*. – 2020. – Т. 2, № 10. – С. 40–46. URL: <https://proffopponent.ru/meditsinskie-publikacii/2-2020/> (дата обращения: 20.09.24).
20. Ali K., Bal S., Mobashir A. Role of surgery in the management of necrotizing pneumonia // *Journal of Visualized Surgery*. – 2019. – Vol. 5. – P. 1–8. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.12.15>.
21. Хабаров С. В., Горская О. С., Русанова Г. П. Опыт применения ультразвуковой кавитации у пациенток с хроническим эндометритом перед проведением программы ЭКО // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – Т. 11. – С. 197–204. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.197-204>.
22. Товсултанова З. А., Нурмагомедова С. С., Раджабова Ш. Ш. и др. Эффективность применения низкочастотной ультразвуковой кавитации с учетом биоценоза половых путей пациенток при повторном кесаревом сечении // *Медицина. Социологи. Философия. Прикладные исследования*. – 2023. – Т. 3. – С. 53–58. URL: <https://medsociofil.ru/upload/iblock/3d7/zxx6wtgxh8j5bz0fogr2xxkzxa30e3/%D0%9C%D0%A1%D0%A4%D0%E2%84%963%202023.pdf> (дата обращения: 20.09.24).
23. Casanova J.-L., Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations // *Annual Review Genomics Human Genetics*. – 2013. – Vol. 14. – P. 215–243. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153448>.
24. Подолян О. Ф., Царегородцева М. В. Эффективность комплексного лечения послеродового эндометрита с использованием кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора цитокинов // *Уральский медицинский журнал*. – 2016. – № 5(138). – С. 10–15. URL: <https://elib.usma.ru/handle/usma/13947> (дата обращения: 20.09.24).
25. Обоскалова Т. А., Глухов Е. Ю., Харитонов А. Н. Динамика и структура инфекционно-воспалительных заболеваний позднего послеродового периода // *Уральский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 138, № 5. – С. 5–9. URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/13938> (дата обращения: 20.09.24).
26. Котенко Н. В., Борисевич О. О. Использование низкочастотной ультразвуковой кавитации как альтернативный метод лечения цервико-вагинальных антибиотикорезистентных смешанных инфекций // *Вестник восстановительной медицины*. – 2020. – Т. 6, № 100. – С. 130–137. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-130-137>.
27. Кан Н. Е., Тютюник В. Л., Хачатрян З. В. и др. Послеродовые инфекционные осложнения: клинические рекомендации. – М.: МЗ РФ, 2024. – 86 с.
28. Башмакова Н. В., Мелкозерова О. А., Погорелко Д. В., Чистяков М. А. Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности // *Проблемы репродукции*. – 2014. – № 3. – С. 87–94. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reprodukcii/2014/3/031726-6122201136> (дата обращения: 20.09.24).
29. Линде В. А., Ермолова Н. В., Аракелян Б. В. и др. Длительный проточный лаваж матки в комплексном лечении послеродового эндометрита // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2019. – Т. 21, № 8. – С. 59–63. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-8-59-63>.
30. Аленькина С. А. Иммунный гомеостаз при инфекционно-воспалительных заболеваниях женских половых органов // *ВНМТ*. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 131–133. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnyy-gomeostaz-pri-infekcionno-vospalitelnyh-zabolevaniyah-zhenskih-polovyh-organov/viewer> (дата обращения: 20.09.24).
31. Li F., Rong Z., Chen T. et al. Glycosylation-engineered platelet membrane-coated interleukin 10 nanoparticles for targeted inhibition of vascular restenosis // *International Journal of Nanomedicine*. – 2023. – Vol. 18. – P. 5011–5030. <https://doi.org/10.2147/IJN.S423186>.
32. Ricard J. D., Salomon L., Boyer A. et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: A randomized controlled trial // *Crit. Care Med*. – 2013. – Vol. 41, № 9. – P. 2108–2115. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a42c5>.
33. Сужаева Л. В., Егорова С. А. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2020. – Т. 65, № 10. – С. 638–644. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644>.
34. Raeispour M., Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains // *Antimicrob Resist Infect Control*. – 2018. – Vol. 7. – P. 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4>.

REFERENCES

1. Bagnenko S. F., Novikov E. I., Rukhlyada N. N., Arakelyan B. V. The possibility of performing organ-sparing operations for purulent-inflammatory diseases of the uterine appendages in emergency surgery // *Bulletin of Surgery*. 2002;161(5):86–89. (In Russ.). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661258/> (accessed: 20.09.24).
2. Zhilinkova N. G., Apresyan S. V., Apresyan S. S. Prediction of postpartum endometritis in women after vaginal birth // *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(23):247–253. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-247-253>.
3. Pechenkina N. S., Sedavnykh E. A. Features of the course of pregnancy and childbirth with an incompetent scar on the uterus (clinical observation) // *Vyatka Medical Bulletin*. 2020;4:106–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10141>.
4. Bukhvalov A. G., Grekova N. M., Lebedeva Y. V. Minimally invasive interventions with percutaneous necrectomy and ultrasound cavitation in infected pancreatic necrosis // *Modern problems of science and education*. 2015;4:389. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21146> (accessed: 20.09.24).
5. Rakhmanova N. X. Method for treatment of urogenital candidiasis using ultrasonic cavitation // *Innovation: The journal of Social Sciences and Researches*. 2023;1(6):248–250. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7730320>.
6. Gorin V. S., Matveeva I. V., Shaklein A. V. et al. Optimization of diagnosis and treatment of uterine subinvolution as one of the forms of postpartum endometritis // *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2011;11(3):27–34. (In Russ.). URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/3/031726-6122201136> (accessed: 20.09.24).

7. Samoilova T. E., Kohno N. I., Dokudaeva S. A. Microbial associations in postpartum endometritis // Russian Medical Journal: Medical Review. 2018;2(10):6–13. (In Russ.). URL: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Mikrobynye_associa-cii_pri_poslerodovom_endometrite (accessed: 20.09.24).
8. Filetici N., Van de Velde M., Roofthoof E., Devroe S. Maternal sepsis // Best Practice Res Clin Anaesthesiol. 2022;36(1):165–177. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.03.003>.
9. Rouse C. E., Eckert L. O., Muñoz F. M. et al. Postpartum endometritis and infection following incomplete or complete abortion : Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data // Vaccine. 2019;37(52):7585–7595. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.101>.
10. Sharshova O. A., Ovchinnikova O. N., Solovyov E. V., Utkina T. V. The experience of treatment of puerperal endometritis // Amur Medical Journal. 2014;2:111–115. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-lecheniya-poslerodovogo-endometrita> (accessed: 20.09.24).
11. Kurtser M. A., Kotomina T. S., Podtetenov A. D. The empiric antibacterial therapy of postpartum endometritis // Russian Medical Journal. 2016;22(5):242–246. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-242-246>.
12. Chekmareva I. A., Mitish V. A., Paklina O. V. et al. Morphological evaluation of the effectiveness of hydrosurgical system versajet® in conjunction with combined antibiotic therapy in the treatment of necrotic complications of diabetic foot syndrome with biofilm forms of bacteria. Wounds and wound infections // The prof. B. M. Kostyuchenok journal. 2015;2(3):8–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-8-20>.
13. Shablovskaya T. A., Panchenkov D. N. Modern approaches to complex treatment of necrotic tissue diseases // Bulletin of Experimental and Clinical Surgery. 2013;6(4):498–518. (In Russ.). URL: <https://vestnik-surgery.com/journal/article/view/287/242> (accessed: 20.09.24).
14. Swanson T., Lázaro-Martínez J. L., Braumann C. et al. Ultrasonic-assisted wound debridement: report from a closed panel meeting // Journal of Wound Care. 2020;29(2):128–135. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.2.128>.
15. Adamyan L. V., Kahn N. E., Lomova N. A. et al. Postpartum endometritis: clinical recommendations. Moscow, MZ RF, 2016, 32 p. (In Russ.).
16. Urakov A. L. Pus solvents as new drugs with unique physical and chemical property // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2019;17(4):89–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF17489-95>.
17. Elgaedy M. A., Awad M. A., El Boray S. M., El-Shafei M. A. Effect of ultrasound cavitation versus electroacupuncture on sex hormones in these infertile women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2022;89(2):767–7684. URL: https://ejhm.journals.ekb.eg/e_276691_81ae44d-3da69e260da18c32c85cc845e.pdf (accessed: 20.09.24).
18. Ramkumar S., Kharshiing T. Vessel subinvolution of the placental implantation site : A case report and review of supportive literature // Cureus. 2021;13(2):e13472. <https://doi.org/10.7759/cureus.13472>.
19. Apolikhina I. A., Saidova A. S., Arustamyan A. R. Evaluation of the effectiveness of the use of low-frequency ultrasonic cavitation of medicinal solutions in the complex treatment of infectious and inflammatory urogenital diseases // Meditsinskiy Opponent = Medical Opponent. 2020;2(10):40–46. (In Russ.). URL: <https://proffopponent.ru/meditsinskie-publikacii/2-2020/>.
20. Ali K., Bal S., Mobashir A. Role of surgery in the management of necrotizing pneumonia // Journal of Visualized Surgery. 2019;5:1–8. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.12.15>.
21. Khabarov S. V., Gorskaya O. S., Rusanova G. P. Experience with ultrasonic cavitation in patients with chronic endometritis before IVF // Obstetrics and Gynecology. 2020;11:197–204. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.197-204>.
22. Tovsultanova Z. A., Nurmagomedova S. S., Radjabova Sh. Sh. et al. The effectiveness of the use low-frequency ultrasonic cavitation, taking into account the biocenosis of the genital tract of patients with repeated cesarean section // Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research. 2023;3:53–58. (In Russ.). URL: <https://medsociofil.ru/upload/iblock/3d7/zxx6wtgxb8j5bz0fogrr2xxkzxa-j30e3%D0%9C%D0%A1%D0%A4%20%E2%84%963%202023.pdf> (accessed: 20.09.24).
23. Casanova J.-L., Abel L. The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations // Annual Review Genomics Human Genetics. 2013;14:215–243. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153448>.
24. Podolyan O. F., Tsaregorodtseva M. V. The effectiveness of complex treatment of postpartum endometritis using a cytokine solution cavitated by low-frequency ultrasound // Ural Medical Journal. 2016;138(5):10–15. (In Russ.). URL: <https://elib.usma.ru/handle/usma/13947> (accessed: 20.09.24).
25. Oboskalova T. A., Gluchov E. U., Kharitonov A. N. Dynamics and structure of inflammatory infections in late postnatal period // Ural Medical Journal. 2016;138(5):5–9. (In Russ.). URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/13938> (accessed: 20.09.24).
26. Kotenko N. V., Borisevich O. O. The use of low-frequency ultrasonic cavitation as an alternative method of treatment of cervical-vaginal antibiotic-resistant mixed infections // Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020;6(100):130–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-100-6-130-137>.
27. Bashmakova N. V., Melkozerova O. A., Pogorelko D. V., Chistyakov M. A. The impact of low-frequency ultrasound on endometrial receptors: as method of rehabilitation after regressing pregnancy // Russian Journal of Human Reproduction. 2014;3:87–93. (In Russ.). URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduktii/2014/3/031025-72172014318> (accessed: 20.09.24).
28. Kahn N. E., Tyutyunik V. L., Khachatryan Z. V. et al. Postpartum infectious complications: clinical recommendations. Moscow, MZ RF, 2024, 86 p. (In Russ.).
29. Linde V. A., Ermolova N. V., Arakelyan B. V. et al. Long flow lavage in the complex treatment of postpartum endometritis // Medical & pharmaceutical journal “Pulse”. 2019;21(8):59–63. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-8-59-63>.
30. Alenikina S. A. The immune homeostasis during infectious and inflammatory diseases of feminine genitals // Bulletin of new medical technologies. 2010;17(4):131–133. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnyy-gomeostaz-pri-infektsionno-vospalitelnyh-zabolevaniyah-zhenskih-polovyh-organov/viewer> (accessed: 20.09.24).
31. Li F., Rong Z., Chen T. et al. Glycosylation-engineered platelet membrane-coated interleukin 10 nanoparticles for targeted inhibition of vascular restenosis // International Journal of Nanomedicine. 2023;18:5011–5030. <https://doi.org/10.2147/IJN.S423186>.
32. Ricard J. D., Salomon L., Boyer A. et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: A randomized controlled trial // Crit. Care Med. 2013;41(9):2108–2115. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a42c5>.
33. Suzhaeva L. V., Egorova S. A. Antimicrobial resistance of Escherichia coli, isolated from children’s intestinal microbiota // Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020;65(10):638–644.

(In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644>.

34. Raeispour M., Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia*

coli strains // *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:118. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0411-4.zxx6wtgxxh8j5b-z0fogrr2xxkzaj30e3/%D0%9C%D0%A1%D0%A4%20%E2%84%963%202023.pdf> (accessed: 20.09.24).

Информация об авторах

Хаванский Антон Юрьевич, зав. 2-м гинекологическим отделением, Городская Мариинская больница (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4752-4384; **Аракелян Бюзанд Вазгенович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2868-7997; **Линде Виктор Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач 2-го гинекологического отделения, Городская Мариинская больница (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6032-1936; **Левкович Марина Аркадьевна**, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет (г. Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0001-8047-7148; **Гайдарова Анна Александровна**, врач 2-го гинекологического отделения, Городская Мариинская больница (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2391-502X; **Васильев Юрий Валерианович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5102-1774.

Information about authors

Khavansky Anton Yu., Head of the 2nd Gynecological Department, City Mariinsky Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4752-4384; **Arakelyan Buzand V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2868-7997; **Linde Viktor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Doctor of the 2nd Gynecological Department, City Mariinsky Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6032-1936; **Levkovich Marina A.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Fellow at the Department of Allergic and Autoimmune Diseases of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia), ORCID: 0000-0001-8047-7148; **Gaidarova Anna A.**, Doctor of the 2nd Gynecological Department, City Mariinsky Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2391-502X; **Vasiliev Yuri V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Hygiene, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5102-1774.



© В. Ю. Черebilло, Ю. И. Рюмина, 2024
УДК 616.432-006.55-089-072.1 (084.21)
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-48-57>

В. Ю. Черebilло*, Ю. И. Рюмина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

КРИВАЯ ОБУЧАЕМОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Поступила в редакцию 03.08.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. С начала развития трансфеноидального подхода многие практикующие хирурги в своих публикациях подчеркивали крутую кривую обучения этой области, выделяя сложности, которые могут возникнуть у начинающих хирургов. Несмотря на очевидность общей эффективности и безопасности эндоскопической хирургии, множество разнообразных факторов, как сообщается в современной литературе, влияют на кривые оперативного обучения малоинвазивным эндоскопическим методам, включая трансфеноидальную эндоскопическую хирургию гипофиза, а, соответственно, и на результаты хирургического лечения.

Цель — анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «аденома гипофиза» трансфеноидальным эндоскопическим путем за период с 2019 по 2022 гг. у опытного и неопытных хирургов, определение порога обучения данному методу и пути его преодоления.

Методы и материалы. В данной статье описан статистический анализ результатов лечения пациентов с диагнозом «аденома гипофиза» трансфеноидальным эндоскопическим путем за период с 2019 по 2022 гг. у опытного и неопытных хирургов, обзор литературы определения кривой обучения хирургов данному подходу.

Результаты. Нейрохирург, выполняющий более 200 трансназальных операций в год, имел более низкие показатели эндокринологических, офтальмологических и инфекционных осложнений, меньшую частоту послеоперационной ликвореи, более высокий показатель радикальности проведенных операций, меньшее время операции. Однако важно отметить, что и у неопытных хирургов, выполняющих менее 50 операций в год и общим опытом менее 100 операций, процент осложнений не превышает цифры, публикуемые в современной литературе.

Заключение. Кривая обучения является решающим фактором в приобретении новых мануальных навыков. Понимание связи между кривой обучения и результатами хирургических операций позволит хирургам лучше понять, чего ожидать и какие меры следует применять по мере развития этих хирургических навыков. Представляется, что овладение эндоскопической хирургией основания черепа должно обязательно проводиться в крупном специализированном нейрохирургическом центре, имеющем нейрохирурга экспертного уровня с опытом нескольких тысяч операций и выполняющего не менее 200 операций ежегодно.

Ключевые слова: трансназальная эндоскопическая хирургия, трансфеноидальная эндоскопическая хирургия, аденомы гипофиза, кривая обучения, опыт хирурга

Для цитирования: Черebilло В. Ю., Рюмина Ю. И. Кривая обучаемости и результаты трансфеноидальной эндоскопической хирургии аденом гипофиза. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31 (3):48 — 57. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-48-57>.

* Автор для связи: Владислав Юрьевич Черebilло, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: cherebillo@mail.ru.

Vladislav Yu. Cherebillo*, Yuliya I. Ryumina

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str. Saint Petersburg, Russia, 197022

LEARNING CURVE AND ITS EFFECT ON THE RESULTS OF TRANSSPHEOIDAL ENDOSCOPIC SURGERY OF PITUITARY ADENOMAS

Received 03.08.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. Since the beginning of the development of the transsphenoidal approach, many practicing surgeons in their publications have emphasized the steep learning curve of this field, highlighting the difficulties that may arise for novice surgeons. Despite the evidence of the overall effectiveness and safety of endoscopic surgery, a variety of factors, as reported in the modern literature, affect the curves of surgical training in minimally invasive endoscopic methods, including transsphenoidal endoscopic surgery of the pituitary gland, and, accordingly, the results of surgical treatment.

The objective of the work was the analysis of the results of treatment of patients diagnosed with pituitary adenoma by transsphenoidal endoscopic method for the period from 2019 to 2022 in experienced and inexperienced surgeons, the determination of the threshold for learning this method and ways to overcome it.

Methods and materials. This article describes the statistical analysis of the results of treatment of patients diagnosed with pituitary adenoma by transsphenoidal endoscopy for the period from 2019 to 2022 in experienced and inexperienced surgeons, a review of the literature determining the learning curve of surgeons for this approach.

Results. A neurosurgeon performing more than 200 transnasal operations per year had lower rates of endocrinological, ophthalmological and infectious complications, a lower frequency of postoperative liquorrhea, a higher rate of radicality of the operations performed, and shorter surgery time. However, it is important to note that for inexperienced surgeons performing less than 50 operations per year and with a total experience of less than 100 operations, the percentage of complications does not exceed the figures published in modern literature.

Conclusion. The learning curve is a crucial factor in acquiring new manual skills. Understanding the relationship between the learning curve and surgical outcomes will allow surgeons to better understand what to expect and what measures to take as these surgical skills develop. It seems that the mastery of endoscopic surgery of the base of the skull must necessarily be carried out in a large specialized neurosurgical center, which has an expert-level neurosurgeon with experience of several thousand operations and performs at least 200 operations annually.

Keywords: transnasal endoscopic surgery, transsphenoidal endoscopic surgery, pituitary adenomas, learning curve, surgical experience

For citation: Cherebillo V. Yu., Ryumina Yu. I. Learning curve and its effect on the results of transsphenoidal endoscopic surgery of pituitary adenomas. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):48–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-48-57>.

* **Corresponding author:** Vladislav Yu. Cherebillo, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: cherebillo@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопическая хирургия основания черепа быстро получила признание за последние два десятилетия как минимально инвазивный подход для различных патологий основания черепа [1, 2]. Последние технические достижения в области эндоскопов, мониторов, стереотаксисе, развитие расширенных эндоназальных подходов, а также надежные методы пластики послеоперационного дефекта выдвинули данный доступ на передовую современной хирургии основания черепа. Однако с начала развития трансфеноидального подхода многие практикующие хирурги в своих публикациях подчеркивали крутую кривую обучения этой области, выделяя сложности, которые могут возникнуть у начинающих хирургов [3, 4].

Концепция кривой обучения была впервые установлена в области производства самолетов и относится к улучшению производительности с течением времени [5]. S. J. Smith et al. (2010) [6] определили ее как число процедур, которые должны быть выполнены, чтобы результаты приблизились к долгосрочному среднему показателю.

Классическая кривая хирургического обучения — S-образная с плато на концах, и предполагается, она становится плоской по мере достижения мастерства [7, 8]. Однако в такой сложной области, как нейрохирургия, возможно, что при постоянных усилиях и совершенствовании навыков кривая обучения сохранится даже после нескольких сотен операций. Ведь, несмотря на очевидность общей эффективности и безопасности эндоскопической хирургии, множество разнообразных факторов, как сообщается в современной литературе, влияют на кривые оперативного обучения малоинвазивным эндоскопическим методам [9], включая трансфеноидальную эндоскопическую хирургию гипофиза, а, соответственно, и на результаты хирургического лечения [10–12]. Тем не менее, сообщения противоречивы, и до сих пор нет четкого консенсуса по определению конечной точки кривой обучения для эндоскопической хирургии основания черепа. А ведь четкое определение критериев готовности нейрохирурга к самостоятельной работе имеет важное значение для оказания максимально безопасной, малотравматичной,

эффективной медицинской помощи пациентам с опухолями основания черепа. В данной статье мы провели статистический анализ результатов оперативного лечения аденом гипофиза трансфеноидальным эндоскопическим путем за период с 2019 по 2022 гг. у опытного и неопытных хирургов. Опытным был определен хирург, выполняющий более 200 трансфеноидальных операций в год. К неопытным хирургам мы отнесли докторов, выполняющих менее 50 операций в год и общим опытом менее 100 эндоскопических процедур.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследовании приняли участие 648 пациентов с диагнозом «аденома гипофиза» в период с 2019 по 2022 гг. Все пациенты были прооперированы эндоскопическим эндоназальным доступом к турецкому седлу, описанным нами ранее (В. Ю. Чербило и др., 1998 г., 2001 г., 2005 г., 2008 г.) [13–17]. Больные были разделены на две группы. Первой группе пациентов с аденомами гипофиза операция выполнялась одним хирургом, имеющим опыт более 200 трансфеноидальных операций в год. Вторая группа — больные с аденомой гипофиза, прооперированные пятью хирургами, работающими в одном нейрохирургическом центре и выполняющими менее 50 эндоскопических эндоназальных операций в год.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statist. Для описания разных значений категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Динамика категориальных данных анализировалась при помощи критерия Мак — Немара.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные переменные описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего, а также при помощи медианы, 25 и 75 квартилей.

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использован критерий t -test. Для данных, распределение которых отличалось от нормального или в случае сравнения малочисленных групп ($n < 10$), использовался критерий Манна — Уитни.

Возраст пациентов варьировался от 18 до 84 лет, средний возраст составлял $51,6 \pm 14,1$ лет. 252 пациента были мужского пола (38,9 %), 396 (61,1 %) — женского. 527 (81,3 %) пациентов были прооперированы опытным хирургом; 121 (18,7 %) пациентов были прооперированы неопытными хирургами.

В группе опытного хирурга ($n = 527$) средний возраст пациента составлял $50,6 \pm 14,2$ лет, в группе неопытного ($n = 121$) — $56,0 \pm 12,9$ лет.

В группе опытного хирурга средний размер опухоли пациента составлял — $10,9 (6; 19,7)$ см³, в группе неопытного — $8,72 (2,8; 14,11)$ см³, группы незначимо различались по этому показателю.

Опытным хирургом было прооперировано 58 (11,0 %) микроаденом, в группе неопытных хирургов — 3 (2,5 %) микроаденомы, группы значимо различались по этому показателю ($p = 0,003$ точный двусторонний критерий Фишера).

Опытным хирургом было прооперировано 367 (69,6 %) несекретирующих аденом, 16 (3,0 %) пролактином, резистентных к лечению агонистами дофаминовых рецепторов, 112 (21,3 %) СТГ-секретирующих аденом и 33 (6,3 %) кортикотропином. Неопытным хирургом 95 (78,5 %), 5 (4,1 %), 19 (15,7 %), 2 (1,7 %) соответственно.

В группе опытных хирургов было прооперировано 475 (90,1 %) первичных и 52 (9,9 %) вторичных опухолей, в группе неопытных хирургов — 119 (98,3 %) и 2 (1,7 %) соответственно, группы значимо различались по этому показателю. Опытные хирурги значимо чаще оперировали вторичные опухоли, чем неопытные; ($p = 0,002$ точный двусторонний критерий Фишера).

В группе опытных хирургов было прооперировано 250 (47,4 %) опухолей с инфраселлярным ростом, 403 (76,5 %) опухолей с супраселлярным ростом, 365 (69,3 %) опухолей с параселлярным ростом, 50 (9,5 %) опухолей с ретроселлярным ростом, 50 (9,5 %) опухолей с антеселлярным ростом. В группе неопытных хирургов — 46 (38,0 %), 103 (85,1 %), 76 (62,8 %), 15 (12,4 %), 15 (12,4 %) соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хирургического лечения оценивались по стандартным показателям: нейроофтальмологическая симптоматика, гормональный статус до и после оперативного вмешательства, радикальность удаления опухоли, частота ликвореи, инфекционных осложнений, длительность операции, послеоперационная летальность.

Общее число пациентов, имеющих снижение остроты зрения до операции, в исследовании составило 235 (36,3 %). 195 (37,0 %) больных в группе опытных хирургов, 40 (33,1 %) в группе неопытных. Группы значимо не различались по этому показателю ($\chi^2_{df=1} = 0,69$ $p = 0,41$).

Общее число пациентов, имеющих снижение остроты зрения после операции в исследовании, составило 105 (16,2 %). Описательная статистика показателя по группам наличия/отсутствия опыта у хирурга приведена в табл. 1. В группе опытных хирургов было зафиксировано 76 (14,4 %) случаев снижения остроты зрения после операции, в группе неопытных хирургов — 29 (24,0 %). У опытных хирургов было значимо меньше случаев снижения зрения после операции, группы значимо различались по этому показателю ($\chi^2_{df=1} = 6,604$).

Таблица 1

Таблица сопряженности хирург/снижение остроты зрения после операции

Table 1

The conjugacy table of the surgeon /decrease in visual acuity after surgery

		Снижение остроты зрения после операции		Итого
		1 есть	2 нет	
Хирург	1 опытный	76	451	527
		14,4 %	85,6 %	100,0 %
	2 неопытный	29	92	121
		24,0 %	76,0 %	100,0 %
Итого		105	543	648
		16,2 %	83,8 %	100,0 %

Таблица 2

Таблица сопряженности хирург/гипотиреоз до операции

Table 2

The conjugacy table of the surgeon/hypothyroidism before surgery

		Гипотиреоз до операции			Итого
		Нет данных	1	2	
Хирург	1	1	6	520	527
		0,2 %	1,1 %	98,7 %	100,0 %
	2	0	0	121	121
		0,0 %	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Итого		1	6	641	648
		0,2 %	0,9 %	98,9 %	100,0 %

$p=0,010$). Надо отметить, что чаще всего эти нарушения в обеих группах носили обратимый характер.

Число больных с ограничением полей зрения до операции в исследовании составило 155 (29,4 %) в группе опытных хирургов и 39 (32,2 %) в группе неопытных хирургов ($\chi^2_{df=1}=0,36$, $p=0,55$). После операции 104 (19,7 %) и 31 (25,6 %) соответственно ($\chi^2_{df=1}=2,067$, $p=0,151$). Группы значимо не различались по этим показателям.

Число больных с парезом III нерва до операции в исследовании составило 14 (2,7 %) в группе опытных хирургов и 1 (0,8 %) в группе неопытных хирургов ($p=0,326$ точный двусторонний критерий Фишера). После операции 7 (1,3 %) и 2 (1,7 %) соответственно ($p=0,678$ точный двусторонний критерий Фишера). Группы значимо не различались по этим показателям.

Число больных с парезом VI нерва до операции в исследовании составило 2 (0,4 %) в группе опытных хирургов и 2 (1,7 %) в группе неопытных хирургов ($p=0,59$). После операции 0 (0 %) и 1 (0,8 %) соответственно ($p=0,187$). Группы значимо не различались по этим показателям.

Пациенты с пангипопитуитаризмом составили 8 (1,5 %) случаев в группе опытных хирургов 3 (2,5 %) случаев в группе неопытных ($p=0,44$). После операции 8 (1,5 %) и 2 (1,7 %) случаев соответственно

($p=1,0$). Группы значимо не различались по этому показателю.

Гипотиреоз в группе опытных хирургов был зафиксирован у 6 (1,1 %) пациентов до операции и у 2 (0,4 %) после. В группе неопытных хирургов у пациентов до операции гипотиреоза не было, в то время как после операции в 5 (4,1 %) случаях развился гипотиреоз. После операций неопытного хирурга гипотиреоз встречается значимо чаще, чем после опытного ($p=0,003$). Описательная статистика показателя приведена в табл. 2.

Общее число случаев вторичной надпочечниковой недостаточности до операции в исследовании составило 15 (2,3 %). В группе опытных хирургов было зафиксировано 12 (2,3 %) случаев с «вторичной надпочечниковой недостаточностью до операции», в группе неопытных хирургов — 3 (2,5 %) случая ($p=1,0$).

Общее число случаев «вторичной надпочечниковой недостаточности после операции» в исследовании составило 51 (2,3 %). Описательная статистика показателя по группам наличия/отсутствия опыта у хирурга приведена в таблице сопряженности ниже (табл. 3). В группе опытных хирургов было зафиксировано 27 (5,1 %) случаев со «вторичной надпочечниковой недостаточностью после операции», в группе неопытных хирургов — 24 (19,8 %) случаев со «вторичной надпочечниковой

Таблица 3

Таблица сопряженности хирург/вторичная надпочечниковая недостаточность после операции

Table 3

The conjugacy table of the surgeon /secondary adrenal insufficiency after surgery

		Вторичная надпочечниковая недостаточность после операции		Итого
		1	2	
Хирург	1	27	500	527
		5,1 %	94,9 %	100,0 %
	2	24	97	121
		19,8 %	80,2 %	100,0 %
Итого		51	597	648
		7,9 %	92,1 %	100,0 %

Таблица 4

Таблица сопряженности хирург/несахарный диабет после операции

Table 4

The conjugacy table of the surgeon /diabetes insipidus after surgery

		Несахарный диабет после операции		Итого
		1	2	
Хирург	1	8	519	527
		1,5 %	98,5 %	100,0 %
	2	10	111	121
		8,3 %	91,7 %	100,0 %
Итого		18	630	648
		2,8 %	97,2 %	100,0 %

недостаточностью после операции», группы значительно различались по этому показателю ($\chi^2_{df=1} = 28,372$ $p < 0,0001$).

Несахарный диабет в группе опытных хирургов был зафиксирован у 4 (0,8 %) пациентов до операции и у 8 (1,5 %) после. В группе неопытных хирургов у пациентов до операции несахарного диабета у пациентов не было, в то время как после операции в 10 (8,3 %) случаях развился несахарный диабет. После операций неопытного хирурга несахарный диабет встречается значительно чаще, чем после опытного ($\chi^2_{df=1} = 16,585$ $p < 0,0001$). Описательная статистика показателя приведена в табл. 4.

Гипогонадизм в группе опытных хирургов был зафиксирован у 8 (1,5 %) пациентов до операции и у 2 (0,4 %) после. В группе неопытных хирургов до операции гипогонадизм был у 1 (0,8 %) пациента, в то время как после операции гипогонадизм был зафиксирован у 6 (5,0 %) пациентов. У неопытного хирурга после операции гипогонадизм встречается значительно чаще, чем после опытного ($p < 0,0001$). Описательная статистика показателя приведена в таблице сопряженности ниже (табл. 5).

Описательная статистика показателя «длительность операции в минутах» по группам наличия/отсутствия опыта у хирурга показана на рисунке. В группе опытного хирурга медианное значение длительности операции составляло 30 (25;35) мин, в

группе неопытного — 80 (60;115) мин. Группы значительно различались по этому показателю ($U = 2019,5$ $p < 0,0001$).

В группе опытных хирургов totally было выполнено 481 (91,3 %) операций, субtotalно — 42 (8,0 %), частично — 4 (0,8 %); в группе неопытных хирургов totally было выполнено 58 (47,9 %) операций, субtotalно — 44 (36,4 %), частично — 19 (15,7 %).

Группы значительно различались по этому показателю ($\chi^2_{df=1} = 143,91$, $p < 0,0001$), при этом группы значительно различались по количеству удалений totalных ($p < 0,0001$), субtotalных ($p < 0,0001$) и частичных ($p < 0,0001$) удалений (табл. 6).

Общее число случаев назальной ликвореи до операции в исследовании составило 7 (1,1 %). В группе опытных хирургов было зафиксировано 5 (0,9 %) случаев назальной ликвореи до операции, в группе неопытных хирургов — 2 (1,7 %). Группы значительно не различались по этому показателю ($p = 0,620$).

Общее число случаев интраоперационной ликвореи в исследовании составило 71 (11,0 %). В группе опытных хирургов было зафиксировано 49 (9,3 %) случаев интраоперационной ликвореи, в группе неопытных хирургов — 22 (18,2 %) случая. Группы значительно различались по этому показателю ($\chi^2_{df=1} = 7,961$ $p = 0,005$).

Таблица 5

Таблица сопряженности хирург/гипогонадизм после операции

Table 5

The conjugacy table of the surgeon/hypogonadism after surgery

		Гипогонадизм после операции		Итого
		1 есть	2 нет	
Хирург	1	2	525	527
		0,4 %	99,6 %	100,0 %
	2	6	115	121
		5,0 %	95,0 %	100,0 %
Итого		8	640	648
		1,2 %	98,8 %	100,0 %

Общее число случаев послеоперационной назальной ликвореи в исследовании составило 25 (3,9 %). Описательная статистика показателя по группам наличия/отсутствия опыта у хирурга приведена в таблице сопряженности ниже (табл. 7). В группе опытных хирургов было зафиксировано 5 (0,9 %) случаев послеоперационной назальной ликвореи, в группе неопытных хирургов — 20 (16,5 %). Группы значительно различались по этому показателю ($p < 0,0001$ точный двусторонний критерий Фишера).

Инфекционные осложнения встречались не часто в обеих группах хирурга. В группе опытных хирургов было зафиксировано 2 (0,4 %) случая бактериального менингита после операции, в группе неопытных хирургов — 6 (5,0 %) случаев. После операций неопытного хирурга бактериальный менингит встречается значительно чаще, чем после опытного ($p = 0,001$).

Общее число летальных исходов в исследовании составило 3 (0,5 %). В группе опытных хирургов было зафиксировано 2 (0,4 %) летального исхода, в группе неопытных хирургов — 1 (0,8 %). Группы значительно не различались по этому показателю ($p = 0,46$).

Эндоскопическая ассистенция подняла хирургию основания черепа на новый уровень. Однако в отличие от операций с использованием микроскопа, многие нейрохирурги начали внедрение эндоскопических подходов намного позже в своей практике, и уровень их применения по мере накопления опыта у хирургов был различным. Многие исследования в других областях хирургии показали кривую обучения при освоении новых оперативных методик [18–21]. Большинство минимально инвазивных операций имеет проблемы с определением кривой обучения, и трансфеноидальная эндоскопическая хирургия не является исключением.

T. Shikary et al. (2017) провели ретроспективный анализ результатов трансфеноидального эндоскопического подхода для 202 пациентов, прооперированных одной командой хирургов в период с 2006 по 2010 гг. [22]. Для анализа эффективности

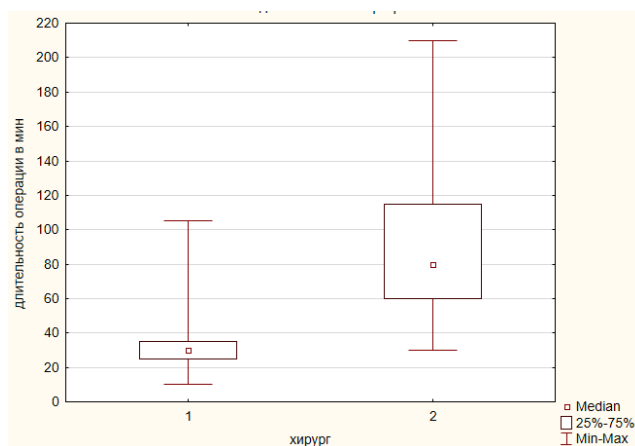


График показателя «длительность операции в минутах» по группам наличия/отсутствия опыта у хирурга
Graph of the indicator «duration of the operation in minutes» by groups of presence/absence of experience of the surgeon

работы команды авторы оценивали время операции, для анализа хирургического мастерства и зрелости — частоту послеоперационной ликвореи. Они посчитали для своей хирургической бригады необходимыми 120 проведенных операций, чтобы стабилизировать минимальное операционное время на 125 мин и 100 проведенных операций для стабилизации показателя «послеоперационная ликворея» ниже 5 %. Однако сами же авторы статьи отмечают, что уровень подготовки персонала, обеспеченность хирургическим инструментарием операционных и степень, скорость внедрения новых технологий в одном учебном медицинском центре зачастую могут быть обобщены для других.

F. Chi et al. (2013) в своей статье отмечают увеличение частоты ликвореи в более поздних операциях, что связывают с приверженностью хирурга более агрессивной стратегии резекции после приобретения большей уверенности при выполнении манипуляций [23].

I. Younus, M. M. Gerges et al. (2020) убеждены, что существует динамическая связь между хирургическими результатами и кривой обучения, и каждый этап кривой обучения по-разному влияет на определенный набор переменных. Их исследование

Таблица 6

Таблица сопряженности хирург/радикальность удаления опухоли

Table 6

The conjugacy table of the surgeon /radicality of tumor removal						
			Радикальность удаления			Итого
			1 — тотально	2 — субтотально	3 — частично	
Хирург	1	Частота	481	42	4	527
		% в хирург	91,3 %	8,0 %	0,8 %	100,0 %
	2	Частота	58	44	19	121
		% в хирург	47,9 %	36,4 %	15,7 %	100,0 %
Итого		Частота	539	86	23	648
		% в хирург	83,2 %	13,3 %	3,5 %	100,0 %

Таблица 7

Таблица сопряженности хирург/назальная ликворея п/о

Table 7

The conjugacy table of the surgeon/nasal liquorrhea after surgery					
			Назальная ликворея п/о		Итого
			1 есть	2 нет	
Хирург	1 опытный	Частота	5	522	527
		% в хирург	0,9 %	99,1 %	100,0 %
	2 неопытный	Частота	20	101	121
		% в хирург	16,5 %	83,5 %	100,0 %
Итого		Частота	25	623	648
		% в хирург	3,9 %	96,1 %	100,0 %

1000 случаев эндоскопической эндоназальной трансфеноидальной хирургии после целенаправленного исключения первых 200 случаев выявило, что такие показатели, как тотальность удаления опухоли и эндокринологический статус, продолжали улучшаться после первых 200 случаев, тогда как другие параметры остались неизменными. Авторы пришли к выводу, что некоторые переменные будут продолжать улучшаться после прохождения начальной фазы кривой обучения [24].

А. Alomari et al. (2024) в своем крупном обзоре литературы провели анализ и сравнение статистических методов оценки кривой обучения эндоскопическому трансфеноидальному доступу, предпочитаемого набора переменных, влияние кривой обучения на рассматриваемые переменные. Авторы отмечают большую неоднородность и высокий риск систематического отклонения, обусловленные структурой исследования в современной литературе определения кривой обучения эндоскопическому эндоназальному трансфеноидальному подходу [25]. N. Khan et al. (2014) выяснили, что в значительной части статей (68 %) используется анализ кривой группового обучения. Этот метод групповой категоризации имеет присущие ему недостатки, включая проблемы, связанные с небольшими размерами выборки, использованием произвольных пороговых точек и неспособностью

устранить все потенциальные смешанные переменные. С другой стороны, проведение тщательного статистического анализа позволяет лучше понять и интерпретировать результаты, смягчение влияния смешанных факторов на оценку конечных результатов с течением времени [26].

В своем исследовании мы сравнили две группы нейрохирургов, отличающихся по опыту и оперативной активности в трансфеноидальной эндоскопической хирургии аденом гипофиза. Как нами и предполагалось, нейрохирург, выполняющий более 200 трансназальных операций в год, имел более низкие показатели эндокринологических, офтальмологических и инфекционных осложнений, более высокий показатель радикальности проведенных операций. Причем по некоторым показателям количество осложнений было меньше в несколько раз. Так, если говорить о гормональных нарушениях, то надпочечниковая недостаточность встречалась у опытного хирурга в 5 % наблюдений, а у неопытного в 19,8 %, несахарный диабет в 1,5 % и 8,3 % соответственно, гипогонадизм в 0,4 % и 5 % соответственно. Значимо различалось и время операции — в среднем 25 мин у опытного и 80 мин у неопытного. Интраоперационная ликворея встретилась в 9,3 % у опытного хирурга и в 18,2 % у неопытного, и если выполненная пластика интраоперационно позволила достичь цифры

послеоперационной ликвореи в 0,9 % у опытного хирурга, то у неопытного частота послеоперационной ликвореи составила 16,5 %. Т. е. и интраоперационно неопытный нейрохирург, работая более «грубо», в 2 раза более часто получает ликворею, и плюс его опыта и навыков не хватало преодолеть эту проблему, соответственно, он в 18 раз чаще имел послеоперационную ликворею у своих пациентов. Практически в 12,5 раз различается и частота послеоперационных менингитов (0,4 % и 5 % соответственно). И хотя статистически в нашем исследовании из-за небольшого их числа не зафиксировано различий в частоте летальности между группами, но тенденция и в этом показателе очевидна (в группе опытного хирурга она составляет 0,4 %, а у неопытного 0,8 %, что в 2 раза выше).

Важно, что при этом опытный нейрохирург в 91,3 % наблюдений достигал тотального удаления аденомы, а в группе неопытного это было возможно только в 47,9 % случаев, что, соответственно, и определяло дальнейшую стратегию лечения этих пациентов.

Однако важно отметить, что и у менее опытных хирургов в нашем исследовании, выполняющих менее 50 операций в год, процент осложнений не превышает цифры, публикуемые в современной литературе. Это позволяет сделать вывод, что наибольшее число публикаций в мировой литературе на сегодня делают нейрохирурги с относительно небольшим эндоскопическим опытом, идет этап становления и совершенствования в этой трудной области. В перспективе с накоплением опыта результаты лечения в этой области будут значимо улучшаться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кривая обучения является решающим фактором в приобретении новых мануальных навыков. Понимание связи между кривой обучения и результатами хирургических операций позволит хирургам лучше понять, чего ожидать и какие меры следует применять по мере развития этих хирургических навыков. Возможно, для устранения существующих в литературе ограничений в отношении кривой обучения эндоскопического транссфеноидального подхода необходимо многоцентровое сотрудничество, более четкое общепризнанное документирование определения опыта хирурга в данной области в сочетании со стандартизированными процессами обучения, доступной преемственностью для комплексной оценки и освоения данного метода.

Представляется, что овладение эндоскопической хирургией основания черепа должно обязательно проводиться в крупном специализированном нейрохирургическом центре, имеющем нейрохирурга экспертного уровня с опытом несколько тысяч операций и выполняющего не менее 200 операций ежегодно.

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 author confirms 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. Kassam A. B., Prevedello D. M., Carrau R. L. et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients: A review // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 114, № 6. – P. 1544–1568. <https://doi.org/10.3171/2010.10>.
2. Kshettry V. R., Do H., Elshazly K. et al. The learning curve in endoscopic endonasal resection of craniopharyngiomas // *Neurosurgical Focus*. – 2016. – Vol. 41, № 6. – P. E9. <https://doi.org/10.3171/2016.9.FOCUS16292>.
3. Koutourousiou M., Gardner P. A., Tormenti M. J. et al. Endoscopic endonasal approach for resection of cranial base chordomas: outcomes and learning curve // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 71. – P. 614–625. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31825ea3e0>.
4. Ding H., Gu Y., Zhang X. et al. Learning curve for the endoscopic endonasal approach for suprasellar craniopharyngiomas // *J Clin Neurosci*. – 2017. – Vol. 42. – P. 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.021>.
5. Wright T. P. Factors affecting the cost of airplanes // *J Aeronaut Sci*. – 1936. – Vol. 3. – P. 122–128. <https://doi.org/10.2514/8.155>.
6. Smith S. J., Eralil G., Woon K. et al. Light at the end of the tunnel: the learning curve associated with endoscopic transsphenoidal skull base surgery // *Skull Base*. – 2010. – Vol. 20. – P. 69–74. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238214>.
7. Khan N., Abboudi H., Khan M. S. et al. Measuring the surgical 'learning curve': P. methods, variables and competency // *BJU Int*. – 2014. – Vol. 113. – P. 504–508. <https://doi.org/10.1111/bju.12197>.
8. Pernar L. I. M., Robertson F. C., Tavakkoli A. et al. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery // *Surg Endosc*. – 2017. – Vol. 31. – P. 4583–4596. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5520-2>.
9. Mamelak A. N. Pro: endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery is superior to microscope-based transsphenoidal surgery // *Endocrine*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 409–414. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0294-y>.
10. Koc K., Anik I., Ozdamar D. et al. The learning curve in endoscopic pituitary surgery and our experience // *Neurosurg Rev*. – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 298–305. <https://doi.org/10.1007/s10143-006-0054-4>.
11. Smith S. J., Eralil G., Woon K. et al. Light at the end of the tunnel: the learning curve associated with endoscopic transsphenoidal skull base surgery // *Skull Base*. – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 69–74. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238214>.
12. Leach P., Abou-Zeid A. H., Kearney T. et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve // *Neurosurgery*. – 2010. –

Vol. 67, № 5. – P. 1205–1212. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3181ef25c5>.

13. Щербук Ю. А., Полежаев А. В., Чербило В. Ю., Кандыба Д. В. Эндоскопическая транссфеноидальная хирургия опухолей гипофиза // Нейрохирургия. – 1998. – № 2. – С. 17–21.

14. Гайдар Б. В., Чербило В. Ю., Полежаев А. В. и др. Эндовидеомониторинг в транссфеноидальной хирургии аденом гипофиза // Современные минимально-инвазивные технологии. Материалы VI международного симпозиума. – 2001. – С. 129–132.

15. Чербило В. Ю., Гофман В. Р., Полежаев А. В. Транссфеноидальная хирургия больших и гигантских аденом гипофиза с применением интраоперационного эндовидеомониторинга // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2005. – № 1. – С. 12–16.

16. Чербило В. Ю., Полежаев А. В., Гофман В. Р. Современные аспекты эндоскопической транссфеноидальной хирургии опухолей гипофиза // Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 165–180.

17. Чербило В. Ю. Транссфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза. Дисс. ... д-ра мед. наук. – ГОУВПО «Военно-медицинская академия», Санкт-Петербург, 2008.

18. Lubowitz J. H., Sahasrabudhe A., Appleby D. Minimally invasive surgery in total knee arthroplasty: the learning curve // Orthopedics. – 2007. – Vol. 30, № 8. – P. 80–2.

19. Hoppe D. J., Simunovic N., Bhandari M. et al. The learning curve for hip arthroscopy: a systematic review // Arthroscopy. – 2014. – Vol. 30. – P. 389–397. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.11.012>.

20. Sclafani J. A., Kim C. W. Complications associated with the initial learning curve of minimally invasive spine surgery: a systematic review // Clin Orthop Relat Res. – 2014. – Vol. 472. – P. 1711–1717. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3495-z>.

21. Pernar L. I., Robertson F. C., Tavakkoli A. et al. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery // Surg Endosc. – 2017. – Vol. 31. – P. 4583–4596. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5520-2>.

22. Shikary T., Andaluz N., Meinen-Derr J. et al. Operative learning curve after transition to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery // World Neurosurgery. – 2017. – Vol. 102. – P. 608–612. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.008>.

23. Chi F., Yu W., Yingying L. et al. A learning curve of endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma // J Craniofac Surg. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 2064–2067. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3182a24328>.

24. Younus I., Gerges M. M., Uribe-Cardenas R. et al. How long is the tail end of the learning curve? Results from 1000 consecutive endoscopic endonasal skull base cases following the initial 200 cases // J Neurosurg. – 2020. – Vol. 134. – P. 750–760. <https://doi.org/10.3171/2019.12.jns192600>.

25. Alomari A., Alsarraj M., Alqarni S. The learning curve in endoscopic transsphenoidal skull-base surgery: a systematic review // BMC Surg. – 2024. – Vol. 24. – P. 135. <https://doi.org/10.1186/s12893-024-02418-y>.

26. Khan N., Abboudi H., Khan M. S. et al. Measuring the surgical 'learning curve': methods, variables and competency // BJU Int. – 2014. – Vol. 113. – P. 504–508. <https://doi.org/10.1111/bju.12197>.

REFERENCES

1. Kassam A. B., Prevedello D. M., Carrau R. L. et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients: A review // Journal of Neurosurgery. 2011;114(6):1544–1568. <https://doi.org/10.3171/2010.10>.

2. Kshetty V. R., Do H., Elshazly K. et al. The learning curve in endoscopic endonasal resection of craniopharyngiomas // Neurosurgical Focus. 2016;41(6):E9. <https://doi.org/10.3171/2016.9.FOCUS16292>.

3. Koutourousiou M., Gardner P. A., Tormenti M. J. et al. Endoscopic endonasal approach for resection of cranial base chordomas: outcomes and learning curve // Neurosurgery. 2012;71:614–625. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31825ea3e0>.

4. Ding H., Gu Y., Zhang X. et al. Learning curve for the endoscopic endonasal approach for suprasellar craniopharyngiomas // J Clin Neurosci. 2017;42:209–216. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.021>.

5. Wright T. P. Factors affecting the cost of airplanes // J Aeronaut Sci. 1936;3:122–128. <https://doi.org/10.2514/8.155>.

6. Smith S. J., Eralil G., Woon K. et al. Light at the end of the tunnel: the learning curve associated with endoscopic transsphenoidal skull base surgery // Skull Base. 2010;20:69–74. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238214>.

7. Khan N., Abboudi H., Khan M. S. et al. Measuring the surgical 'learning curve': methods, variables and competency // BJU Int. 2014;113:504–508. <https://doi.org/10.1111/bju.12197>.

8. Pernar L. I. M., Robertson F. C., Tavakkoli A. et al. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery // Surg Endosc. 2017;31:4583–4596. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5520-2>.

9. Mamelak A. N. Pro: endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery is superior to microscope-based transsphenoidal surgery // Endocrine. 2014;47(2):409–414. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0294-y>.

10. Koc K., Anik I., Ozdamar D. et al. The learning curve in endoscopic pituitary surgery and our experience // Neurosurg Rev. 2006;29(4):298–305. <https://doi.org/10.1007/s10143-006-0054-4>.

11. Smith S. J., Eralil G., Woon K. et al. Light at the end of the tunnel: the learning curve associated with endoscopic transsphenoidal skull base surgery // Skull Base. 2010;20(2):69–74. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1238214>.

12. Leach P., Abou-Zeid A. H., Kearney T. et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: evidence of an operative learning curve // Neurosurgery. 2010;67(5):1205–1212. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3181ef25c5>.

13. Shcherbuk Yu. A., Polezhaev A. V., Cherebillo V. Yu., Kandyba D. V. Ehndoskopicheskaya transsfenoidal'naya khirurgiya opukholei gipofiza // Neurokhirurgiya. 1998;2;17–21. (In Russ.).

14. Gaidar B. V., Cherebillo V. Yu., Polezhaev A. V. et al. Ehndovideomonitoring v transsfenoidal'noi khirurgii adenom gipofiza // Sovremennye minimal'no-invazivnye tekhnologii. Materialy VI mezhdunarodnogo simpoziuma. 2001;129–132. (In Russ.).

15. Cherebillo V. Yu., Gofman V. R., Polezhaev A. V. et al. Transsfenoidal'naya khirurgiya bol'shikh i gigantских adenom gipofiza s primeneni-em intraoperatsionnogo ehndovideomonitoringa // Voprosy neurokhirurgii im. N. N. Burdenko. 2005;1;12–16. (In Russ.).

16. Cherebillo V. Yu., Polezhaev A. V., Gofman V. R. Sovremennye aspekty ehndoskopicheskoi transsfenoidal'noi khirurgii opukholei gipofiza // Sbornik lektii po aktual'nyim voprosam neurokhirurgii. Sankt-Peterburg, 2008:165–180.

17. Cherebillo V. Yu. Transsfenoidal'naya ehndoskopicheskaya khirurgiya v kompleksnom lechenii adenom gipo-fiza. Diss. ... Cand. Med. Sci. / GOUVPO "Voenno-meditsinskaya akademiya". Sankt-Peterburg, 2008. (In Russ.).

18. Lubowitz J. H., Sahasrabudhe A., Appleby D. Minimally invasive surgery in total knee arthroplasty: the learning curve // Orthopedics. 2007;30(8):80–2. PMID: 17824342.

19. Hoppe D. J., Simunovic N., Bhandari M. et al. The learning curve for hip arthroscopy: a systematic review // *Arthroscopy*. 2014;30:389–397. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.11.012>.
20. Sclafani J. A., Kim C. W. Complications associated with the initial learning curve of minimally invasive spine surgery: a systematic review // *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472:1711–1717. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3495-z>.
21. Pernar L. I., Robertson F. C., Tavakkoli A. et al. An appraisal of the learning curve in robotic general surgery // *Surg Endosc*. 2017;31:4583–4596. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5520-2>.
22. Shikary T., Andaluz N., Meinzen-Derr J. et al. Operative learning curve after transition to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery // *World Neurosurgery*. 2017;102:608–612. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.008>.
23. Chi F., Yu W., Yingying L. et al. A learning curve of endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma // *J Craniofac Surg*. 2013;24(6):2064–2067. <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3182a24328>.
24. Younus I., Gerges M. M., Uribe-Cardenas R. et al. How long is the tail end of the learning curve? Results from 1000 consecutive endoscopic endonasal skull base cases following the initial 200 cases // *J Neurosurg*. 2020;134:750–760. <https://doi.org/10.3171/2019.12.jns192600>.
25. Alomari A., Alsarraj M., Alqarni S. The learning curve in endoscopic transsphenoidal skull-base surgery: a systematic review // *BMC Surg*. 2024;24:135. <https://doi.org/10.1186/s12893-024-02418-y>.
26. Khan N., Abboudi H., Khan M. S. et al. Measuring the surgical ‘learning curve’: methods, variables and competency // *BJU Int*. 2014;113:504–508. <https://doi.org/10.1111/bju.12197>.

Информация об авторах

Черebilло Владислав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, руководитель отдела нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6803-9954; **Рюмина Юлия Игоревна**, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 1, аспирант кафедры нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1455-4277.

Information about authors

Cherebillo Vladislav Yu., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery, Head of Neurosurgical Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6803-9954; **Ryumina Yuliya I.**, Neurosurgeon of the Neurosurgical Department № 1, Postgraduate Student of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1455-4277.



© Коллектив авторов, 2024
УДК 616.342-002.54-036.12-06-005.1-036.8
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-58-65>

А. О. Танцев*, А. Ю. Корольков, Д. Н. Попов, О. А. Удоратин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ, ОСЛОЖНЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

Поступила в редакцию 06.03.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. На сегодняшний день, несмотря на лечебно-диагностические алгоритмы в лечении пациентов с язвенными кровотечениями и развитие медицинских технологий, сохраняется высокая послеоперационная и общая летальность на фоне снижения оперативной активности, что говорит об актуальности проблемы и требует оптимизации существующих лечебно-диагностических алгоритмов.

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненными кровотечением.

Методы и материалы. Был проведен многоцентровой ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом «желудочно-кишечное кровотечение» в 4 стационарах города Санкт-Петербург за период с 2018 по 2023 гг. В выборку были включены 379 пациентов с хроническими язвами двенадцатиперстной кишки, осложненными кровотечением. Оценивались такие показатели, как размер и локализация язвенного дефекта, тип кровотечения по J. A. Forrest, вид первичного гемостаза, частота рецидива, возраст, койко-день, летальность, наличие коморбидной патологии, прием пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов.

Выводы. Высокий показатель летальности у больных с дуоденальными язвами ассоциирован с большой частотой рецидива кровотечения. Причиной же рецидива в ряде случаев является неадекватно выполненный эндоскопический гемостаз. При хронических дуоденальных язвах, осложненных кровотечением, показан комбинированный эндоскопический гемостаз с клипированием кровоточащего сосуда и последующей медикаментозной терапией. Существующая тактика в лечении язвенных кровотечений универсальна для язв различного диаметра, однако, как показал проведенный ретроспективный анализ, высокий процент рецидива кровотечений и летальности связан с кровотечением из язв диаметром больше 2 см, что определяет необходимость оптимизации тактики лечения именно для язв такого диаметра язв.

Ключевые слова: язвенная болезнь, кровотечение из хронической язвы двенадцатиперстной кишки, эндоскопический гемостаз, рецидив кровотечения, факторы рецидива кровотечения

Для цитирования: Танцев А. О., Корольков А. Ю., Попов Д. Н., Удоратин О. А. Ретроспективный многоцентровой анализ результатов лечения хронических дуоденальных язв, осложненных кровотечением. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(3):58–65. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-58-65>.

* Автор для связи: Алексей Олегович Танцев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: drdance@mail.ru.

Aleksei O. Tantsev*, Andrey Yu. Korolkov, Dmitry N. Popov, Oleg A. Udoratin

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

RETROSPECTIVE MULTICENTER ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT FOR CHRONIC DUODENAL ULCERS COMPLICATED BY BLEEDING

Received 06.03.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. Today, despite the therapeutic and diagnostic algorithms in the treatment of patients with ulcerative bleeding and the development of medical technologies, high postoperative and overall mortality remains amid a decrease in opera-

tional activity, which indicates the urgency of the problem and requires optimization of existing therapeutic and diagnostic algorithms.

The **objective** was to analyze the results of treatment of patients with chronic duodenal ulcers complicated by bleeding.

Methods and materials. A multicenter retrospective analysis of medical records of patients diagnosed with gastrointestinal bleeding was conducted in 4 hospitals in St. Petersburg for the period from 2018 to 2023. The sample included 379 patients with chronic duodenal ulcers complicated by bleeding. Such indicators as the size and localization of the ulcerative defect, J.A. J.A. Forrest type of bleeding, type of primary hemostasis, relapse rate, age, bed-day, mortality, presence of comorbid pathology, use of oral anticoagulants and antiplatelet agents were assessed.

Conclusions. A high mortality rate in patients with duodenal ulcers is associated with a high frequency of recurrent bleeding. The cause of relapse in some cases is inadequately performed endoscopic hemostasis. For chronic duodenal ulcers complicated by bleeding, combined endoscopic hemostasis with clipping of the bleeding vessel and subsequent drug therapy is indicated. The existing tactics in the treatment of ulcer bleeding are universal for ulcers of various diameters, however, as a retrospective analysis showed, a high percentage of recurrent bleeding and mortality is associated with bleeding from ulcers with a diameter of more than 2 cm, which determines the need to optimize treatment tactics specifically for ulcers of this ulcer diameter.

Keywords: peptic ulcer disease, bleeding from chronic duodenal ulcer, endoscopic hemostasis, recurrence of bleeding, factors of recurrence of bleeding

For citation: Tantsev A. O., Korolkov A. Yu., Popov D. N., Udoratin O. A. Retrospective multicenter analysis of the results of treatment for chronic duodenal ulcers complicated by bleeding. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):58–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-58-65>.

* **Corresponding author:** Aleksei O. Tantsev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: drdance@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Кровотечение язвенной этиологии по настоящее время остается наиболее частым осложнением язвенной болезни и представляют смертельную опасность для больного. Частота язвенных кровотечений достигает 44–49 % от общего числа кровотечений из верхних отделов ЖКТ, а локализация язвы в двенадцатиперстной кишке встречается в 4 раза чаще, чем в желудке и в течение последних 10–15 лет продолжает неуклонно расти [1].

Технический прогресс и развитие фармацевтической промышленности привели к тому, что за последние 20 лет лечебная тактика при язвенных кровотечениях изменилась коренным образом. Это обусловлено развитием и внедрением в практику эндоскопических методов гемостаза и появлением современных антисекреторных препаратов [2–4]. В то же время во всем мире отмечено увеличение частоты осложнений язвенной болезни, что обусловлено растущим приемом НПВС, антикоагулянтных препаратов, антиагрегантной терапии и их комбинации по поводу различных коморбидных состояний, что приводит к увеличению эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Летальность при данной патологии достигает 16 %, несмотря на успехи консервативного лечения и снижение хирургической активности. Основными факторами, способствующими неблагоприятным исходам, сегодня являются пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии и рецидив кровотечения [5–7].

Согласно статистическим данным в Российской Федерации за период с 2018 по 2021 гг., отмечается снижение оперативной активности с 17,90 % до 13,28 %, при этом отмечается рост послеоперационной летальности с 12,90 % до 19,25 % и общей летальности с 4,97 % до 6,59 % [8].

В настоящее время лечебная тактика при язвенных кровотечениях определена рекоменда-

циями международного консенсуса по лечению пациентов с неварикозными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта 2019 г., Всемирного общества неотложной хирургии 2020 г. (World Society of Emergency Surgery), Европейского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта 2021 г. (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), Национальными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с гастродуоденальными язвенными кровотечениями 2014 г. Тактика при язвенных кровотечениях в настоящее время носит активно выжидательный характер. При первичной ФГДС определяется локализация язвы, стратификация кровотечения по Forrest, выполняется эндоскопический комбинированный гемостаз. В случае рецидива кровотечения и неэффективности повторного эндоскопического гемостаза возможно рассматривать выполнение транскатетерной ангиографической эмболизации, в случае наличия технической возможности, или же оперативного вмешательства. Также при рецидиве кровотечения как вариант окончательного устойчивого гемостаза рассматривается использование клипс, одеваемых на колпачок эндоскопа (OVESCO), которые позволяют клипировать язвенный дефект слизистой до 2 см [9–11].

Несмотря на существующие алгоритмы в лечении пациентов с язвенными кровотечениями и развитые медицинские технологии, сохраняется высокая послеоперационная и общая летальность на фоне снижения оперативной активности, что говорит об актуальности проблемы язвенных кровотечений.

Цель исследования — проанализировать результаты лечения пациентов с хроническими дуоденальными язвами, осложненных кровотечением в многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербург.

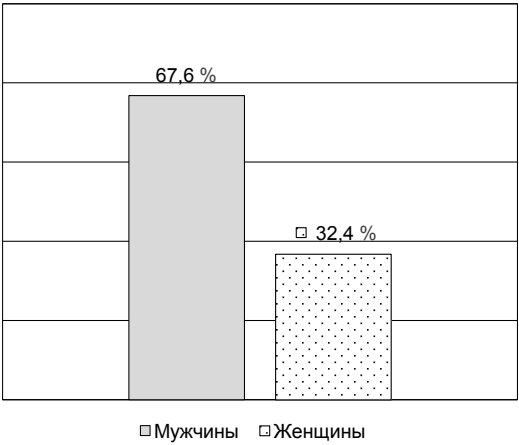


Рис. 1. Распределение по полу
Fig. 1. Gender distribution

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Был проведен многоцентровой ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом желудочно-кишечное кровотечение в 4 стационарах города Санкт-Петербург за период с 2018 по 2023 гг. В выборку были включены 379 пациентов с хроническими язвами двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением. Оценивались такие показатели, как размер и локализация язвенного дефекта, тип кровотечения по Forrest, вид первичного гемостаза, частота рецидива, возраст, койко-день, летальность, наличие коморбидной патологии, прием пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При ретроспективном анализе средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 12,5$ лет, распределение по полу соответствовало мировой статистике, мужчины преобладали над женщинами 256 (67,6 %) и 123 (32,4 %) соответственно (рис. 1).

Средний койко-день составил $20,1 \pm 10,3$ суток. Распределение дуоденальных кровотечений по

классификации J. A. Forrest выглядело следующим образом и в своем большинстве это был тип Forrest Ib и IIb (табл. 1.)

Наиболее частой локализацией язвенного дефекта на стенке двенадцатиперстной кишки была ее задняя стенка (табл. 2).

По результатам первичной эндоскопии размеры язвенного дефекта распределены следующим образом: до 1 см, 1–2 см и более 2 см (включая полуциркулярный и циркулярный дефект). Превалировали язвы размером до 1 см (табл. 3).

При рассмотрении первичного эндоскопического гемостаза обращало на себя внимание разнообразие применяемых методов и их комбинаций, что обусловлено, вероятнее всего, различной технической оснащённостью стационаров. Однако в большинстве случаев применялся комбинированный эндоскопический гемостаз с использованием инъектирования и коагуляции (рис. 2). Немаловажно отметить, что в 22,50 % (85) случаев первичный эндоскопический гемостаз не выполнялся по причине невозможности отмыть сформировавшийся сгусток крови. И в своем большинстве это группа пациентов с типом кровотечения по J. A. Forrest IIb.

При проведении анализа обращает на себя внимание достаточно высокая летальность 16,6 % ($n = 63$). При рассмотрении каждого случая летального исхода отмечено, что у 34,82 % ($n = 22$) пациентов имелось от 1 до 3 рецидивов кровотечения после первичного эндоскопического гемостаза. Общая же частота рецидива составила 34,84 % ($n = 132$).

Таким образом, было установлено, что у пациентов при рецидиве кровотечения летальность возрастает в 2,7 раз ($p < 0,001$) по сравнению с больными, у которых рецидива не было (12,9 %) (рис. 3).

Следующим этапом из общей когорты были выбраны пациенты с рецидивом кровотечения и подвергнуты повторному анализу.

Первоначально была проанализирована эффективность эндоскопического гемостаза в

Таблица 1
Тип кровотечения по классификации J. A. Forrest

Table 1

The type of bleeding according to the J. A. Forrest classification			
Forrest Ia	Forrest IIa	Forrest Ib	Forrest IIb
51 (13,50 %)	69 (18,20 %)	112 (29,50 %)	147 (38,80 %)

Таблица 2
Локализация язвенного дефекта

Table 2

The localization of ulcerative defect						
Передняя стенка	Задняя стенка	Верхняя стенка	Нижняя стенка	Залуковичная	Полуциркулярная	Циркулярная
130 (34,2 %)	170 (45,0 %)	24 (6,4 %)	10 (38,8 %)	28 (7,5 %)	12 (3,2 %)	5 (1,2 %)

Таблица 3

Размер язвенного дефекта

Table 3

The size of ulcerative defect

До 1 см	1 – 2 см	2 см и более
145 (38,2 %)	123 (32,5 %)	111 (29,3 %)

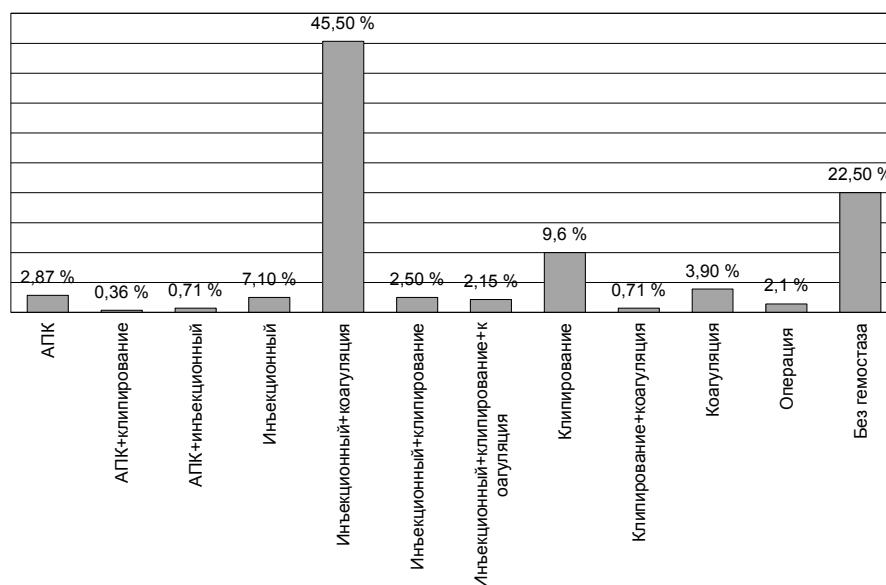


Рис. 2. Тип первичного гемостаза

Fig. 2. The type of primary hemostasis

зависимости от его типа (табл. 4). У 9 больных в процессе эндоскопии не удалось достичь гемостаза, в связи с чем выполнено оперативное вмешательство: пилоропластика по Финнею $n = 4$, пилоропластика по Гейнике – Микуличу $n = 3$, резекция желудка $n = 2$. Для большей однородности выборки эти пациенты в дальнейшем анализе не учитывались.

Таким образом, общая частота рецидива после первичного эндоскопического вмешательства составила 35,6 %. Наибольшее число рецидивов кровотечения развилось после первичного эндоскопического гемостаза с применением инъекции и коагуляции (34,8 %; $p < 0,05$), а также у пациентов, кому первичный эндоскопический гемостаз не выполнялся по причине невозможности отмыть сформировавшийся сгусток крови (48,2 %; $p < 0,05$). При комбинированном гемостазе с клипированием общая частота рецидива составила лишь 13,5 %, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем при других методиках. Достоверной разницы во времени возникновения рецидива кровотечения в зависимости от типа выполненного эндоскопического вмешательства не было ($p > 0,05$). Все пациенты получали терапию препаратами группы ингибиторов протонной помпы.

В качестве повторного метода гемостаза при первом рецидиве кровотечения в большинстве случаев выполнялись эндоскопические

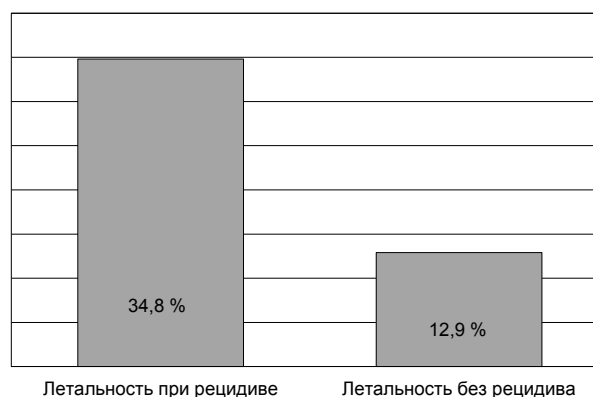


Рис. 3. Анализ летальности

Fig. 3. Mortality analysis

вмешательства (рис. 4). В 9,8 % была выполнена транскатетерная ангиоэмболизация с эффективностью 76,9 %. У 25 % больных было выполнено оперативное вмешательство, при этом обращает на себя внимание, что в 81,8 % отказ от повторной попытки эндоскопического гемостаза был продиктован большим размером язвы (больше 2 см).

28 пациентов (21,2 %) имели второй рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был выполнен у 3 (11,1 %) больных, 10 (37,0 %) выполнена транскатетерная ангиоэмболизация, 15 (60,0 %) – оперативное вмешательство.

Таблица 4

Рецидив кровотечения после первичного эндоскопической манипуляции

Table 4

The recurrence of bleeding after primary endoscopic manipulation

Вид эндоскопической манипуляции	n	Рецидив, n	Рецидив через Т, часов	Рецидив, %
АПК	11	4	27,1 ± 12,1	36,3
Коагуляция	15	6	31,8 ± 10,4	40,0
Инъекционный	27	14	25,9 ± 8,3	51,8
АПК + клипирование	1	—	—	—
АПК + инъекционный	3	—	—	—
Инъекционный + коагуляция	172	60	63,17 ± 11,1	34,8
Инъекционный + клипирование	9	—	—	—
Инъекционный + клипирование + коагуляция	8	1	48,4 ± 20,1	12,5
Клипирование	36	6	54,3 ± 9,2	16,6
Клипирование + коагуляция	3	—	—	—
Фиксированный сгусток, без гемостаза	85	41	32,8 ± 10,1	48,2
Итого	370	132	40,5 ± 9,6	35,6

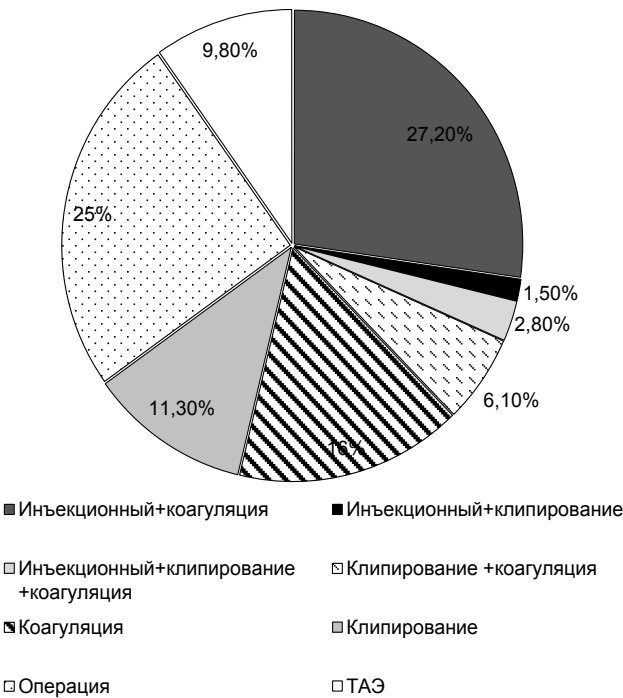


Рис. 4. Вид гемостаза при первом рецидиве кровотечения
Fig. 4. The type of hemostasis at the first recurrence of bleeding

При суммарной оценке *эффективности транскатетерной ангиоэмболизации* как метода гемостаза обращает на себя внимание достаточно высокая частота рецидива после ее выполнения (21,8 %), и, как исход, высокая частота летальности (17,3 %) при использовании данного метода. При этом практически все эти больные характеризовались большим размером язвы (больше 2 см) с локализацией по задней стенке двенадцатиперстной кишки.

Полученные результаты подвигли на рассмотрение группы пациентов с рецидивом кровотечения

с точки зрения морфологии язвенного дефекта (размер, локализация) и таких факторов, как тип кровотечения по классификации J. A. Forrest, наличие у пациентов коморбидной патологии и прием антикоагулянтов/антиагрегантов.

Рецидив кровотечения чаще возникал у больных, которые были отнесены по классификации J. A. Forrest к типу IIb при первичной эндоскопии ($p < 0,05$) (табл. 5).

Локализация язвенного дефекта осталась неизменной преобладала задняя стенка двенадцатиперстной кишки (табл. 6).

Наибольшая частота рецидива кровотечения отмечалась у пациентов с размером язвенного дефекта 2 см и более (табл. 7).

Стоит обратить внимание, что на данную категорию больных приходится большая частота рецидива кровотечения, количество оперативных вмешательств и послеоперационная летальность по сравнению с пациентами, у которых размер язвенного дефекта составлял менее 2 см (рис. 5).

Больше половины пациентов с рецидивом кровотечения имели сопутствующую коморбидную патологию и принимали антикоагулянты и антиагреганты (рис. 6).

Таким образом, в среднем наибольшую вероятность рецидива кровотечения и летального исхода имели больные с размером язвенного дефекта больше 2 см, локализующимся по задней стенке ДПК, отнесенные к классификации по J. A. Forrest IIb имеющие коморбидную патологию и принимающие антикоагулянтные препараты.

На сегодняшний день во всем мире используется активно выжидательная тактика в лечении пациентов с язвенным кровотечением, заключающаяся в последовательном применении эндоскопических методов гемостаза, рентгенэндоваскулярных

Таблица 5

Тип кровотечения по классификации J. A. Forrest у пациентов с рецидивом кровотечения

Table 5

The type of bleeding according to the J. A. Forrest classification in patients with recurrent bleeding

Forrest Ia	Forrest IIa	Forrest Ib	Forrest IIb
27 (20,80 %)	30 (22,90 %)	28 (20,80 %)	47 (35,50 %)

Таблица 6

Локализация язвенного дефекта у пациентов с рецидивом кровотечения

Table 6

The localization of ulcerative defect in patients with recurrent bleeding

Передняя стенка	Задняя стенка	Верхняя стенка	Нижняя стенка	Залуковичная	Полуциркулярная	Циркулярная
31 (23,80 %)	51 (38,60 %)	5 (4,10 %)	3 (2,0 %)	25 (18,75 %)	11 (8,30 %)	6 (4,45 %)

Таблица 7

Размер язвенного дефекта у пациентов с рецидивом кровотечения

Table 7

The size of ulcerative defect in patients with recurrent bleeding

до 1 см	1 – 2 см	2 см и более
17 (12,9 %)	52 (39,4 %)	63 (47,7 %)



Рис. 5. Размер язвенного дефекта у пациентов с рецидивом кровотечения

Fig. 5. The size of ulcerative defect in patients with recurrent bleeding

методик и открытых вмешательств при рецидиве кровотечения. Несмотря на существующие алгоритмы, по данным литературы, сохраняется высокая доля пациентов с рецидивом кровотечения, что приводит к увеличению летальности.

Проведенный многоцентровой ретроспективный анализ результатов лечения у пациентов с кровотечением из язвы двенадцатиперстной кишки показал, что эффективность первичного эндоскопического гемостаза достаточно высока. Однако вероятность рецидива остается по-прежнему высокой и влечет за собой рост летальности. Выбор метода эндоскопического гемостаза в подавляющем большинстве случаев определяет врач-эндоскопист, отталкиваясь не только от текущей клинической ситуации, но и от технического оснащения стационара и собственного опыта. Современные технологии гемостаза, такие как транскатетерная ангиоэмболизация, как показал ретроспективный анализ, также не обладают 100 % эффективностью.

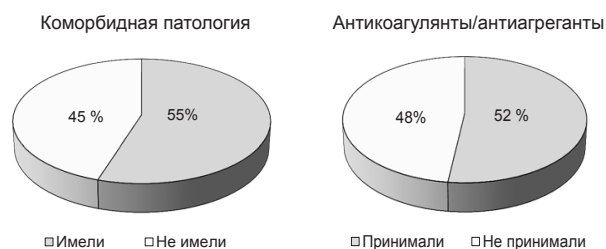


Рис. 6. Наличие коморбидной патологии, прием антикоагулянтов/антиагрегантов

Fig. 6. The presence of comorbid pathology, taking anticoagulants/antiplatelet agents

Худшие результаты лечения были получены у пациентов с размером язвенного дефекта 2 см и более, типом кровотечения по J. A. Forrest IIb, первичным эндогемостазом с применением инъецирования и коагуляции, локализацией язвы по задней стенке двенадцатиперстной кишки, сопутствующей коморбидной патологией и приемом антикоагулянтов/антиагрегантов. У этих пациентов был наиболее высокий риск рецидива кровотечения и, как следствие, летального исхода.

Таким образом, большие язвы двенадцатиперстной кишки, осложненные кровотечением, являются серьезной проблемой современной абдоминальной хирургии. Применение к ним разработанных унифицированных алгоритмов остановки кровотечения сопряжено с неудовлетворительными результатами лечения. Одним из возможных вариантов решения данной проблемы является разработка нового лечебно-диагностического алгоритма с применением гибридного гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. Высокий показатель летальности у больных с дуоденальными язвами ассоциирован с большой частотой рецидива кровотечения. Причиной же рецидива в ряде случаев является неадекватно выполненный эндоскопический гемостаз.

2. При хронических дуоденальных язвах, осложненных кровотечением, показан комбинированный эндоскопический гемостаз с клипированием кровоточащего сосуда и последующей медикаментозной терапией.

3. Существующая тактика в лечении язвенных кровотечений универсальна для язв различного диаметра, однако, как показал проведенный ретроспективный анализ, высокий процент рецидива кровотечений и летальности связан с кровотечением из язв диаметром больше 2 см, что определяет необходимость оптимизации тактики лечения именно для язв такого диаметра.

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 author confirms 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. Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. – М., 2005. – 640 с.
2. Потахин С. Н., Шапкин Ю. Г., Климашев В. Ю. и др. Современное состояние проблемы лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 132–139.
3. Потахин С. Н., Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Зевякина В. А. Оценка тяжести состояния и прогнозирование течения заболевания при язвенных гастродуоденальных кровотечениях (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 301–307.
4. Потахин С. Н., Шапкин Ю. Г. Сравнительный анализ методов прогнозирования рецидива язвенных гастродуоденальных кровотечений // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 2. – С. 141–148. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.2.141>.
5. Holster I. L., Kuipers E. J. Management of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1202–1207.

6. Botianu A., Matei D., Tantau M., Acalovschi M. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours / day-7 days / week endoscopy call. Has anything changed? // Chirurgia (Bucur). – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 312–318.

7. Ljubičić N., Puljiz Z., Budimir I. et al. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding // Dig. Dis. Sci. – 2012. – Vol. 57, № 12. – P. 3195–3204. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2273-6>.

8. Ревишвили А. Ш., Оловянный В. Е., Сажин В. П. и др. Хирургическая помощь в Российской Федерации. – М., 2022. – 200 с.

9. Tarasconi A., Coccolini F., Biffi W. L. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines // World J Emerg Surg. – 2020. – Vol. 15. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9>.

10. Gralnek I. M., Dumoncean J. M., Kuipers E. J. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. a1–46. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393172>.

11. Язвенные гастродуоденальные кровотечения (Национальные клинические рекомендации). М., 2014.

REFERENCES

1. Savel'yev V. S. Rukovodstvo po neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti Moscow, 2005. 640 P. (In Russ.).
2. Potakhin S. N., Shapkin Yu. G., Klimashevich V. Yu. et al. Sovremennoye sostoyaniye problemy lecheniya yazvennykh gastroduodenal'nykh krvotocheniy (obzor) // Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2014;10(1):132–139. (In Russ.).
3. Potakhin S. N., Shapkin Yu. G., Chalyk Yu. V., Zevyakina V. A. Otsenka tyazhesti sostoyaniya i prognozirovaniye techeniya zabolevaniya pri yazvennykh gastroduodenal'nykh krvotocheniyakh (obzor) // Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2014;10(2):301–307. (In Russ.).
4. Potakhin S. N., Shapkin Yu. G. Comparative Analysis of Methods for Predicting of Peptic Ulcers Rebleeding // Novosti Khirurgii. 2020;28(2):141–148. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.2.141>. (In Russ.).
5. Holster I. L., Kuipers E. J. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives // World J. Gastroenterol. 2012;18(11):202–1207.
6. Botianu A., Matei D., Tantau M., Acalovschi M. Mortality and need of surgical treatment in acute upper gastrointestinal bleeding: a one year study in a tertiary center with a 24 hours / day-7 days / week endoscopy call. Has anything changed? // Chirurgia (Bucur). 2013;108(3):312–318.
7. Ljubičić N., Puljiz Z., Budimir I. et al. The influence of etiologic factors on clinical outcome in patients with peptic ulcer bleeding // Dig. Dis. Sci. 2012;57(12):3195–3204. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2273-6>.
8. Revishvili A. Sh., Olovyannyy V. E., Sazhin V. P. et al. Khirurgicheskaya pomoshch' v Rossiyskoy Federatsii. Moscow, 2022. 200 P. (In Russ.).
9. Tarasconi A., Coccolini F., Biffi W. L. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines // World J Emerg Surg. 2020;15:3. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9>.
10. Gralnek I. M., Dumoncean J. M., Kuipers E. J. et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. 2015;47(10):a1–46. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393172>.
11. Yazvennyye gastroduodenal'nyye krvotocheniya (Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii). Moscow, 2014. (In Russ.).

Информация об авторах

Танцев Алексей Олегович, старший лаборант кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5871-9606; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Попов Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, зав. хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Удоратин Олег Александрович**, студент лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-8153-5188.

Information about authors

Tantsev Aleksei O., Senior Assistant of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Surgeon of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5871-9606; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Popov Dmitry N.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Head of Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Udoratin Oleg A.**, Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-8153-5188.



© Д. В. Федулова, К. А. Бердюгин, 2024
УДК [616.831-007.246 : 616-009.26] : 612.831-053.2
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-66-71>

Д. В. Федулова*, К. А. Бердюгин

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина
620062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА НА КООРДИНАЦИОННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ИНТЕЛЛЕКТА

Поступила в редакцию 26.06.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. Координационная устойчивость выражается в психомоторном управлении двигательной деятельностью нервной системой человека и в постуральном балансе как следствие корково-подкорковых процессов регуляции. При умственной отсталости происходит нарушение интегративной деятельности высших отделов головного мозга, нарушение синтеза и анализа афферентной информации всех психических и моторных функций, нарушение пространственно-временных взаимодействий. Актуальным является определение латерализации психомоторных процессов у людей с нарушением интеллекта как одного из предикторов понимания взаимосвязи двигательных асимметрий в контексте механизмов инициирования и дальнейшего регулирования двигательных действий.

Цель — определить характер латерализации психомоторных процессов у детей с нарушением интеллекта и выявить степень влияния на координационную устойчивость.

Методы и материалы. В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте 14 — 15 лет, которые были распределены на 2 группы: 20 детей с умственной отсталостью легкой степени и 20 нормотипичных детей из общеобразовательной школы. Выявление индивидуального профиля функциональной межполушарной асимметрии включало прохождение 7 тестов для определения функциональной асимметрии рук и 6 тестов для определения функциональной асимметрии ног, также 2 теста на координационную устойчивость.

Результаты. У нормотипичных школьников преобладает правосторонняя латерализация, что свидетельствует о доминировании левого полушария. У школьников с умственной отсталостью по коэффициенту ручной асимметрии выявлена левосторонняя латерализация. Данные особенности находят выражение в том числе в моторных проявлениях, регулирование двигательных действий в ряде случаев имеет рассогласованный характер.

Выводы. Отсутствует конкретный алгоритм психомоторного управления, который можно наблюдать у нормотипичных школьников; моторика, как и двухсторонняя координация тела, имеет сниженное развитие.

Ключевые слова: латерализация, функциональная асимметрия, нарушение интеллекта, координация, психомоторные процессы

Для цитирования: Федулова Д. В., Бердюгин К. А. Влияние функциональной асимметрии мозга на координационную устойчивость детей с нарушением интеллекта. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):66–71. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-66-71>.

* Автор для связи: Дарья Владимировна Федулова, ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», 620062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19. E-mail: darya-fedulova@yandex.ru.

Daria V. Fedulova*, Kirill A. Berdyugin

Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin
19, Mira str., Ekaterinburg, Russia, 620062

INFLUENCE OF FUNCTIONAL BRAIN ASYMMETRY ON COORDINATION STABILITY OF CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITIES

Received 26.06.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. Coordination stability is expressed in psychomotor control of motor activity by the human nervous system and in postural balance as a consequence of cortical-subcortical regulatory processes. With mental retardation, there

is a violation of the integrative activity of the higher parts of the brain, a violation of the synthesis and analysis of afferent information of all mental and motor functions, and a violation of spatio-temporal interactions. It is relevant to determine the lateralization of psychomotor processes in people with intellectual disabilities as one of the predictors of understanding the relationship between motor asymmetries in the context of the mechanisms of initiation and further regulation of motor actions.

The objective was to determine the nature of lateralization of psychomotor processes in children with intellectual disabilities and to identify the degree of influence on coordination stability.

Methods and materials. The study involved 40 children aged 14–15 years, who were divided into 2 groups: 20 children with mild mental retardation and 20 normotypical children from a secondary school. Identification of the individual profile of functional interhemispheric asymmetry included passing 7 tests to determine the functional asymmetry of the arms and 6 tests to determine the functional asymmetry of the legs. Also 2 tests for coordination stability.

Results. In normotypical schoolchildren, right-sided lateralization predominates, which indicates the dominance of the left hemisphere. In schoolchildren with mental retardation, the coefficient of manual asymmetry revealed left-sided lateralization. These features are expressed, among other things, in motor manifestations; the regulation of motor actions in some cases is uncoordinated.

Conclusions. There is no specific algorithm for psychomotor control that can be observed in normotypical schoolchildren; motor skills, as well as bilateral body coordination, have reduced development.

Keywords: lateralization, functional asymmetry, intellectual impairment, coordination, psychomotor processes

For citation: Fedulova D. V., Berdyugin K. A. Influence of functional brain asymmetry on coordination stability of children with intellectual disabilities. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):66–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-66-71>. * **Corresponding author:** Daria V. Fedulova, Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, 19 Mira str., Ekaterinburg, 620002, Russia. E-mail: darya-fedulova@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Координационные способности относят к группе психомоторных способностей в отличие от всех остальных составляющих двигательной функции человека.

Постуральный баланс любого двигательного акта осуществляется межмышечной регуляцией, которая инициируется процессами нервной системы.

Теория межполушарной асимметрии в настоящее время считается общепринятой концепцией морфофункциональной специализации высшей нервной деятельности. Межполушарная латерализация может, в свою очередь, проявляться различными типами функциональных асимметрий: моторной, сенсорной и психической [1]. Установлено, что степень латерализации головного мозга может влиять на способ восприятия и обработки информации, скорость протекания нервных процессов, их силу и подвижность [2].

Произвольные движения относятся к числу наиболее сложных психомоторных функций человека. В то же время структуру высших психических функций и произвольных движений обеспечивают одни и те же зоны коры больших полушарий головного мозга [3].

После того, как в 1963 г. анатомом В. А. Бецом были открыты гигантские пирамидные клетки, генерирующие импульсы к мышцам тела и дающие начало длинному двигательному пути, состоящему из нервных волокон, передняя центральная извилина (место их наибольшего сосредоточения) определилась как моторная двигательная область коры головного мозга.

В дальнейшем немецким неврологом К. Бродманом в 1909 г. было создано учение о цитоархитектонике коры полушарий большого мозга, в котором выделены 4 (моторная область коры), 6 и 8 (премоторные области коры) поля [4], ответствен-

ные за моторную реализацию двигательного акта. В то же время выявлено, что лобные отделы головного мозга ответственны за интеллектуальную деятельность и патологическая инертность корковых процессов, свойственная людям с интеллектуальной недостаточностью, влияет не только на когнитивные способности, но и вносит изменения в регуляцию двигательного акта.

В частности, по различным данным происходит нарушение нейродинамики, которое приводит к изменению баланса между возбуждающими и тормозными процессами, их уравновешенности в нервной системе; наблюдаются сниженные показатели работы сенсорных систем, синхронизации движений [5–8].

Определение характера латерализации психомоторных процессов у людей с нарушением интеллекта является одним из предикторов понимания взаимосвязи двигательных асимметрий в контексте механизмов инициирования и дальнейшего регулирования двигательных действий.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте 14–15 лет, которые были распределены на 2 группы: 20 детей с умственной отсталостью легкой степени (из них 3 были левшами и 17 — правшами) и 20 нормотипичных детей из общеобразовательной школы (из них 4 были левшами и 16 — правшами). У участников исследования не обнаружено ярко выраженных сопутствующих нарушений речи, слуха, зрения, патологий опорно-двигательного аппарата. При организации исследования было получено письменное согласие родителей на его проведение.

Выявление индивидуального профиля функциональной межполушарной асимметрии включало прохождение ряда тестов по методикам А. Р. Лурия [9], Н. Н. Брагиной, Т. А. Доброхотовой [1].

Таблица 1

Определение коэффициента асимметрии ведущей руки/ноги, %

Table 1

Determination of the asymmetry coefficient of the leading arm/leg, %

Исследуемая группа	КА ведущей руки	КА ведущей ноги
Нормотипичные школьники	18,49±6,16	9,80±6,71
Лица с интеллектуальными нарушениями	– 4,62±10,38	16,67±5,72

1. Тесты для выявления ведущей руки:
- динамометрия (регистрируется сила каждой кисти при трехкратном измерении; разницу в силе меньше 2 дН расценивают как проявление равенства рук);
 - переплетение пальцев рук (большой палец ведущей руки находится сверху);
 - «поза Наполеона» (ведущей считается та рука, кисть которой первая направляется на предплечье другой руки и оказывается на нем сверху);
 - тест вытянутых рук (при закрытых глазах руки приводятся в горизонтальное положение; рука, поднятая выше, считается ведущей);
 - тест на аплодирование (ведущая рука более активна и подвижна, совершает ударные движения о ладонь неведущей руки);
 - тест «Поднимание предмета» (поднимание предмета, лежащего на полу, чаще осуществляется ведущей рукой);
 - проба на скорость движения рук в тесте завинчивания и отвинчивания 5 болтов (оценивается время выполнения действий каждой рукой отдельно; скорость выполнения ведущей рукой выше).
2. Тесты для выявления ведущей ноги:
- закидывание ноги на ногу (ведущей считается нога, лежащая сверху);
 - встать на стул на колени (ведущей является нога, начинающая движение);
 - спуститься со стула (ведущей является нога, начинающая движение);
 - шаг назад (нога, совершившая движение первой, считается ведущей);
 - тест «скакалка» (предлагается сделать несколько скачков через скакалку; ведущая нога поднимается первой и становится впереди неведущей);
 - тест «отклонение движения от заданного направления» (в отсутствии зрительного контроля испытуемый проходит вперед несколько метров, при этом нога, противоположная отклонению от прямой, считается ведущей).
- Оценка результатов. Каждый тест оценивается в баллах: выраженный правый признак – +1,0 балл, невыраженный – +0,5 балла, выраженный и невыраженный левый признак соответственно – 1,0 и –0,5 балла. При равенстве признаков – 0,0 балла.

Вычисление коэффициента асимметрии (КА) ведущей руки/ноги проводится по формуле:

КА = (суммарное количество баллов/число тестов)×100 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовательской практике принято, что у правшей левое полушарие является доминантным ввиду связи с речевыми функциями, правое – субдоминантно [9].

Правое полушарие головного мозга – гуманитарное, образное, творческое – отвечает за тело, координацию движений, пространственное и кинестетическое восприятие. Левое полушарие головного мозга – математическое, знаковое, речевое, логическое, аналитическое – отвечает за восприятие слуховой информации, постановку целей и построений программ [10].

Выявление степени латерализации в собственном исследовании (табл. 1) позволило ввиду положительных значений тестирования определить преобладание у нормотипичных детей правостороннего коэффициента асимметрии, и учитывая контрлатеральное управление психомоторными процессами в нервной системе, то есть ведущего левого полушария. У лиц с интеллектуальными нарушениями в коэффициенте асимметрии рук – левостороннее преобладание (отрицательные значения), то есть ведущим в деятельности является правое полушарие; в коэффициенте асимметрии ног – левое.

Полученные результаты согласуются с исследованиями других авторов об особенностях межполушарной и двигательной асимметрии у представителей данной нозологической группы, выражающиеся в более позднем формировании лобных долей мозга; наличием левого, либо симметричного профиля асимметрии, отсутствием ярко выраженной двигательной латеральности [11 – 13].

Проанализируем, как проявляется латеральность в координационных двигательных действиях на мелкую моторику в тесте завинчивания и отвинчивания болтов и в двух упражнениях: приседе на одной ноге для анализа спирального нервно-мышечного управления и упражнении «планка» для определения регуляции при комплексном статическом напряжении.

В тесте завинчивания и отвинчивания болтов задача заключалась в том, чтобы как можно быстрее вначале раскрутить 5 болтов, далее закрутить

Таблица 2

Результаты теста завинчивания и отвинчивания 5 болтов, секунд

Table 2

Test results for screwing and unscrewing 5 bolts, секунд		
Исследуемая группа	Выполнение теста правой рукой	Выполнение теста левой рукой
Нормотипичные школьники	1,95±0,16	1,99±0,12
Лица с интеллектуальными нарушениями	3,24±0,2	3,52±0,2

обратно. Задание выполнялось правой рукой, потом левой, сравнивалось время прохождения теста. Средние значения по группам представлены в табл. 2.

По результатам у нормотипичных школьников в тесте выявлена амбидекстрия рук, значения практически равнозначны. Показана высокая скорость мелкой моторики. Отметим, что данный тест являлся одним из 7 тестов при выявлении ко-эффектиента асимметрии ведущей руки. У детей с умственной отсталостью выполнение теста заняло значительно больше времени, что отражает в первую очередь взаимосвязь когнитивных способностей, развития интеллекта с мелкой моторикой. При этом правой рукой исследуемые справились быстрее, чем левой, что, в свою очередь, было обосновано тем, что 17 человек из 20 были правшами. Однако разница между значениями свидетельствует об отсутствии равнозначного психомоторного развития, как выявлено у нормотипичных школьников. Безусловно, значения представлены средние по группе, если рассматривать в отдельности каждого участника исследования, будет преобладание одной/другой руки в прохождении теста. Тем не менее, данные значения важны для определения целостного представления различий участников эксперимента.

Вторым тестом было выбрано выполнение приседа на одной ноге. Тест выполнялся с поддержкой руками об устойчивую вертикальную конструкцию для безопасности, при этом с полной опорой на нижнюю конечность. Задача была выполнить 10 приседаний сначала на одной, далее на другой ноге и в этот момент отслеживалось, как происходит синергично-антагонистическое мышечное управление в выполняемом задании.

Несмотря на то, что при выявлении ведущей ноги в первом блоке из 6 тестов у обеих групп наблюдалось правостороннее доминирование, выполнение заданий, требующих опороспособности и сохранения постурального баланса, как правило, выявляет спиральную координационную устойчивость. Данная особенность была рассмотрена М. Wallden (2014), и описан «срединный перекрестный синдром» [14], который связан с двусторонним взаимодействием полушарий, но в асимметричной схеме возбуждения. Заключается он в диагональной активизации срединных линий: человек-правша более устойчиво будет стоять на

левой ноге, при этом доминирующая рука будет правая и наоборот, у левши ведущая рука будет левая, опорная нога — правая.

Результаты теста у нормотипичных детей продемонстрировали лучшую устойчивость на левой нижней конечности с точки зрения постурального баланса, что выражалось в отсутствии в большинстве случаев излишних движений, изменения положения корпуса при поднимании из приседа, однако в результате слабости мышц наблюдалась внутренняя ротация бедра во время выполнения задания. При этом на правой ноге медиальная нестабильность была менее выражена, что свидетельствует о более крепких мышцах правой нижней конечности. У детей с нарушением интеллекта были получены схожие результаты, только движения были менее синхронизированы, наблюдалось довольно много компенсаторных движений, которые помогали выполнить задание и в результате менее развитой мышечной системы приседания были поверхностные, не глубокие. Тем не менее, сам механизм межполушарного управления был схожим с нормотипичными детьми.

Третье тестирующее задание оказалось самым сложным в выполнении. Заключалось оно в том, что необходимо было встать в положение планки в упоре на предплечья и стараться сохранить положение статической стабильности на протяжении 40 секунд. В это время проводилось наблюдение за ходом его выполнения участниками исследования.

Так, интересные данные были выявлены у детей с нарушением интеллекта. Полностью выполнить задание не получилось ни у одного тестируемого. Только у двоих человек удалось зафиксировать время удержания необходимого положения 20 секунд, у остальных — не более 10–15 секунд. В момент статической задержки дети производили подъем таза вверх для облегчения стояния и повороты корпуса из стороны в сторону, что свидетельствовало о поиске основы устойчивого положения и рассинхронизации постурального баланса. В плане латерализации доминировала правая сторона, исследуемые больше использовали ее для удержания положения, выражалось данное наблюдение в более устойчивом горизонтальном положении правой стороны тела и при этом с «провалом» (прогибанием) левой стороны на уровне срединной линии, мышц кора.

Нормотипичные школьники 16 человек из 20 полностью справились с заданием удержания

40 секунд, остальные четверо — от 20 до 30 секунд. Несмотря на большую стабильность корпуса, периодически также наблюдалось попеременное превалирование одной стороны тела, но оно не было ярко выраженным, абсолютного преобладания какой-либо стороны не выявлено. Сами движения в момент статического удержания были более лаконичны и симметричны.

ВЫВОДЫ

Таким образом, функциональная асимметрия мозга у детей с нарушением интеллекта имеет свои особенности, связанные со структурой дефекта и свойственной инертностью корковых процессов. В частности, у нормотипичных школьников преобладает правосторонняя латерализация, что свидетельствует о доминировании левого полушария. У школьников с умственной отсталостью ввиду нарушения познавательных процессов, анализа и синтеза информации — процессов, регулируемых левым полушарием, — по коэффициенту ручной асимметрии выявлена левосторонняя латерализация. Данные особенности находят выражение в том числе в моторных проявлениях. Исходно, учитывая, что по ряду исследований психические процессы, зависящие от левого полушария, соотносятся с двигательными асимметриями, зависящие от правого полушария — с сенсорными, а также взаимосвязь когнитивных и моторных функций, регулирование двигательных действий в ряде случаев имеет рассогласованный характер. Отсутствует конкретный алгоритм психомоторного управления, который можно наблюдать у нормотипичных школьников; моторика, как и двухсторонняя координация тела, имеет сниженное развитие.

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. Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А. Функциональные асимметрии человека. — М.: Наука, 1988. — 237 с.

2. Кузикова М. Е., Маничева Ю. С., Шабаетов В. С. Специфичность психофизиологических процессов у лиц с различным профилем функциональной асимметрии полушарий головного мозга // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2018. — Т. 13, № 1. — С. 304–308.

3. Сичко Н. О. Активизация межполушарного взаимодействия коры головного мозга как основа успешного обучения и воспитания подрастающего поколения // Вестник адыгейского государственного университета. Серия : педагогика и психология. — 2009. — № 4. — С. 309–314.

4. Лурия А. Р., Арсенина Н. Б., Салазкина С. И. Функции лобных долей мозга. — М.: Наука, 1982. — 284 с.

5. Ma Y., Zhang K., Li S. Biomechanical analysis of gait patterns in children with intellectual disabilities // Journal of Intellectual Disability Research. — 2021. — Vol. 65. — P. 912–921.

6. Leyssens L., Van Hecke R., Moons K. Postural balance problems in people with intellectual disabilities: Do not forget the sensory input systems // Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities. — 2022. — Vol. 35, № 1. — P. 280–294.

7. Balayi E., Sedaghati P., Ahmadabadi S. Effects of neuromuscular training on postural control of children with intellectual disability and developmental coordination disorders: Neuromuscular training and postural control // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2022. Vol. 23, № 1. — P. 631.

8. Фомина А. Н. Развитие проприоцептивных навыков с помощью методов адаптивной физической культуры для детей с нарушением интеллекта // Наука и образование сегодня. — 2018. — № 8(31). — С. 39–44.

9. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. — Издательство московского университета, 1962. — 446 с.

10. Пирогова Е. Е., Гладких Ю. Л., Сидорова С. А. Развитие межполушарного взаимодействия у дошкольников с ОВЗ через использование элементов метода замещающего онтогенеза // Научный альманах. — 2021. — №11–1(85). — С. 108–110.

11. Сентябрев Н. Н., Максимова С. Ю., Данилова К. Ю. Оценка функциональной асимметрии у детей дошкольного возраста с задержкой психического развития // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23667> (дата обращения: 08.06.2024).

12. Медведева Е. Ю., Урмова С. Е. Исследование профилей латеральной организации сенсомоторных функций у детей с умственной отсталостью как психологическая основа обучения плаванию // Проблемы современного педагогического образования. — 2017. — № 57–8. — С. 300–306.

13. Papadatou-Pastou M., Tomprou D. M. Intelligence and handedness: Meta-analyses of studies on intellectually disabled, typically developing, and gifted individuals // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. — 2015. — № 56. — P. 151–165.

14. Wallden M. The middle crossed syndrome e New insights into core function // Journal of Bodywork & Movement Therapies. — 2014. — Vol. 18. — P. 616–620.

REFERENCES

1. Bragina N. N., Dobrokhotova T. A. Functional asymmetries of man. Moscow, Science, 1988. 237 p. (In Russ.).

2. Kuzikova M. E., Manicheva Yu. S., Shabaev V. S. Specificity of psychophysiological processes in individuals with different profiles of functional asymmetry of the cerebral hemispheres // Zdorov'e — osnova chelovecheskogo

potenciala: problemy i puti ih resheniya. 2018;13(1):304–308. (In Russ.).

3. Sichko N. O. Activation of interhemispheric interaction of the cerebral cortex as the basis for successful training and education of the younger generation // Vestnik adygejskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya : pedagogika i psihologiya. 2009;(4):309–314. (In Russ.).

4. Luria A.R., Arsenina N.B., Salazkina S.I. Functions of the frontal lobes of the brain. Moscow, Nauka, 1982. 284 p. (In Russ.).

5. Ma Y., Zhang K., Li S. Biomechanical analysis of gait patterns in children with intellectual disabilities // Journal of Intellectual Disability Research. 2021;65:912–921.

6. Leyssens L., Van Hecke R., Moons K. Postural balance problems in people with intellectual disabilities: Do not forget the sensory input systems // Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities. 2022;35(1):280–294.

7. Balayi E., Sedaghati P., Ahmadabadi S. Effects of neuromuscular training on postural control of children with intellectual disability and developmental coordination disorders: Neuromuscular training and postural control // BMC Musculoskeletal Disorders. 2022;23(1):631.

8. Fomina A.N. Development of proprioceptive skills using adaptive physical education methods for children with intellectual disabilities // Nauka i obrazovanie segodnya. 2018;(8(31)):39–44. (In Russ.).

9. Luria A.R., Higher cortical functions of humans and their disorders in local brain lesions. Moscow University Publishing House, 1962. 446 p. (In Russ.).

10. Pirogova E. E., Gladkikh Yu. L., Sidorova S. A. Development of interhemispheric interaction in preschool children with disabilities through the use of elements of the method of replacement ontogenesis // Nauchnyj al'manah. 2021;11–1(85):108–110. (In Russ.).

11. Sentyabrev N. N., Maksimova S. Yu., Danilova K. Yu. Assessment of functional asymmetry in preschool children with mental retardation // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23667> (accessed: 06/08/2024). (In Russ.).

12. Medvedeva E. Yu., Uromova S. E. Study of the profiles of the lateral organization of sensorimotor functions in children with mental retardation as a psychological basis for learning to swim // Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2017;57–8:300–306. (In Russ.).

13. Papadatou-Pastou M., Tomprou D. M. Intelligence and handedness: Meta-analyses of studies on intellectually disabled, typically developing, and gifted individuals // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2015;(56):151–165.

14. Wallden M. The middle crossed syndrome e New insights into core function // Journal of Bodywork & Movement Therapies. 2014;18:616–620.

Информация об авторах:

Федулова Дарья Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и социальной психологии, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (г. Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0001-7289-3328; **Бердюгин Кирилл Александрович**, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры сервиса и оздоровительных технологий, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (г. Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0003-2234-3111.

Information about authors

Fedulova Daria V., Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Social Psychology, Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7289-3328; **Berdyugin Kirill A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Service and Health Technologies, Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2234-3111.



© А. П. Кондакова, З. Н. Платонова, 2024
УДК 616-056.52-003.96-053.6 : 392.16
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-72-78>

А. П. Кондакова*, З. Н. Платонова

Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова
677000, Россия г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РОДИТЕЛЬСКОГО ОТНОШЕНИЯ И АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Поступила в редакцию 02.08.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. Детское ожирение является одной из актуальных проблем общественного здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 390 млн имеющих избыточную массу тела детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет. Специалисты рассматривают данную проблему не только с соматической точки зрения, но и с психологической составляющей.

Цель. Выявить особенности адаптационного ресурсного потенциала, личностной тревожности и специфики родительского отношения подростков с избыточным весом и ожирением.

Методы и материалы. В исследовании приняли участие всего 120 респондентов, из них 30 подростков с избыточным весом и ожирением и 30 их родителей. В качестве группы сравнения выступили подростки с нормальным индексом массы тела и их родители. Использовались психодиагностические опросные методики, направленные на изучение адаптационного ресурсного потенциала, уровня личностной тревожности и специфики родительского отношения.

Результаты. Выявлено, что подростки с избыточным весом и ожирением оценивают свой внешний адаптационный потенциал выше, чем свои внутренние индивидуально-психологический адаптационный потенциал. Уровень психологической устойчивости больше всего основан на внешней системе: поддержке со стороны семьи, доброжелательных отношений со сверстниками. В оценке уровня проявления личностной тревожности подростков наблюдается низкий уровень тревожности, возможно, как внешнее проявление защитного механизма. В системе детско-родительских отношений подростков с избыточным весом и ожирением наблюдается тенденция к проявлению отрицательных чувств, низкого контроля, возможно, более попустительского отношения к процессу воспитания и обучения ребенка.

Выводы. Для подростков с избыточным весом и ожирением следует проводить коррекционно-развивающие занятия по саморегуляции своего эмоционального состояния, повышению самооценки, принятию своих индивидуально-психологических качеств, а также проводить психологическую работу с родителями подростков, с семейной системой в целом.

Ключевые слова: подростки с избыточным весом и ожирением, адаптационный ресурсный потенциал, личностная тревожность, родительское отношение

Для цитирования: Кондакова А. П., Платонова З. Н. Сравнительный анализ родительского отношения и адаптационного потенциала подростков с избыточным весом и ожирением. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):72 – 78. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-72-78>.

* **Автор для связи:** Аграфена Петровна Кондакова, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», 677000, Россия г. Якутск, ул. Белинского, д. 58. E-mail: agmaks@yandex.ru.

Agrafena P. Kondakova*, Z. N. Platonova

M. K. Ammosov North-Eastern Federal University
58, Belinsky str. Yakutsk, Russia, 677000

COMPARATIVE ANALYSIS OF PARENTAL ATTITUDE AND THE ADAPTIVE POTENTIAL OF ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

Received 02.08.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. Childhood obesity is a pressing public health problem worldwide. According to WHO, in 2022, there were 390 million overweight children and adolescents aged 5 to 19 years in the world. Experts consider this problem not only from a somatic point of view, but also from a psychological component.

The **objective** was to identify the features of adaptive resource potential, personal anxiety and the specifics of parental attitudes of overweight and obese adolescents.

Methods and materials. A total of 120 respondents took part in the study, including 30 overweight and obese adolescents and 30 their parents. The comparison group consisted of adolescents with a normal body mass index and their parents. Psychodiagnostic survey techniques were used aimed at studying adaptive resource potential, the level of personal anxiety and the specifics of parental attitudes.

Results. It was revealed that overweight and obese adolescents highly value their external adaptive potential more than their internal individual psychological adaptive potential. The level of psychological stability is most based on the external system: support from the family, friendly relationships with peers. In assessing the level of manifestation of personal anxiety in adolescents, a low level of anxiety is observed, possibly as an external manifestation of a defense mechanism. In the system of child-parent relations among overweight and obese adolescents, there is a tendency to display negative feelings, low control, and perhaps a more permissive attitude towards the process of raising and educating the child.

Conclusions. For overweight and obese adolescents, correctional and developmental classes should be conducted on self-regulation of their emotional state, increasing self-esteem, accepting their individual psychological qualities, as well as psychological work with the parents of adolescents, in general, with the family system.

Keywords: overweight and obese adolescents, adaptive resource potential, personal anxiety, parental attitude

For citation: Kondakova A. P., Platonova Z. N. Comparative analysis of parental attitude and the adaptive potential of adolescents with overweight and obesity. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):72–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-72-78>.

* **Corresponding author:** Agrafena P. Kondakova, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, 58, Belinsky str. Yakutsk, 677000, Russia. E-mail: agmaks@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы с лишним весом у детей стали одними из насущных среди вопросов охраны здоровья в мире. По данным ВОЗ, в 2022 г. у 390 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет зафиксирован избыточный вес: в 1990 г. таких детей было всего 8 %, а в 2022 г. — 20 %. При этом у этой выборки нет больших гендерных различий: у 19 % девочек и 21 % мальчиков.

Можно считать, что данная проблема является злободневной больше 30 лет. Исследователи рассматривают причины появления ожирения и патогенез (метаболический синдром (МС) как с точки зрения соматики, так и психологии. При этом учитываются сведения об онтогенезе индивида, различных отношениях как в семье, так и вне ее.

Борьба с избыточным весом — это, безусловно, колоссальная работа, стресс для человека, тем более ребенка, подростка. И здесь требуется комплексный подход, т. е. не только физические нагрузки, правильное питание, но и поддержка близкого окружения, семьи, так как именно она имеет главную роль в развитии личности ребенка. Особенности поведения родителей напрямую влияют на формирование привычек, характера ребенка, его эмоциональное благополучие.

И медики, и психологи в разные годы исследовали проблему нарушений пищевого поведения: Э. А. Бухарова, А. В. Вахмистров, Т. Г. Вознесенская, М. А. Гаврилов, М. М. Гинзбург, А. Н. Дорожевец, Е. К. Кислова, М. В. Коркина, Е. С. Креславский, И. Г. Малкина-Пых [29], В. Д. Менделевич, Ш. Р. Минабутдинов, В. А. Ротов, О. А. Скугаревский, Х. Томэ, М. А. Цивилько, С. Ю. Циркин и др. [1].

Важно отметить, что отношение к пище и ее приему воспитываются в семье с самых малых лет. У ребенка вырабатывается некий стерео-

тип питания в любых условиях. Мы согласны с А. Францем, который считает, что каждый человек имеет собственное пищевое поведение. У него собственные установки, формы поведения, привычки и даже эмоции по поводу потребляемой пищи [1]. Выявлены 2 вида пищевого поведения: полезное (адекватное) и девиантное (отклоняющееся). С малых лет прививая привычки пищевого поведения, укрепить их нужно в подростковом возрасте. К сожалению, в настоящее время обыденностью стали такие нарушения пищевого поведения, как анорексия, булимия, компульсивное переедание и др.

Адаптационный ресурсный потенциал, личностная тревожность подростка играют определяющую роль в становлении его личности. А жизнь полна различных стрессогенных ситуаций, непосредственно влияющих на особенности психики подростков. От подростка требуется развитие волевых качеств для того, чтобы справиться с эмоциональными нагрузками. Воля у подростков с избыточным и нормальным весом формируется по-разному. А она нужна для того, чтобы найти человеку себя в это мире, самоопределился [2]. Невозможно умалить роль семьи и социального окружения ребенка в процессе формирования его пищевой культуры. В подростковом возрасте происходит окончательное становление эмоционально-волевой сферы. Ребенок наиболее раним в этот период в плане невротизации: происходит максимальное психологическое давление в учебе и плане личных достижений. И уязвимы в плане своего недуга именно дети с ожирением [2].

Целью данной работы являлось исследование особенностей адаптационного ресурсного потенциала, личностной тревожности и специфики родительского отношения подростков с избыточным весом и ожирением.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследовании приняли участие всего 120 респондентов. Первую группу составили 30 подростков с избыточной массой тела и ожирением, и их 30 родителей. В группу сравнения вошли 30 подростков нормативным индексом массой тела и 30 родителей. В России в настоящее время, согласно с учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ [3]. Критерий разделения выборки: в первую группу были включены подростки с избыточной массой тела (33,3 %), 1 степенью ожирения (26,7 %) и со 2 степенью ожирения (40 %). Возраст подростков от 10 до 14 лет (средний возраст выборки 12 лет). Подростки состоят на учете у врача-эндокринолога и вместе с родителями являются участниками марафона по коррекции веса «Здоровое питание для всей семьи» [5]. В группу сравнения вошли 30 подростков в возрасте от 12 до 15 лет (средний возраст выборки – 13 лет), у которых индекс массы тела не превышает нормативных показателей.

Для исследования родительского отношения нами был использован опросник «Родительское отношение» (А. Я. Варга, В. В. Столин). Оценка адаптационных ресурсов у подростков производилась при помощи методики «Адаптационный ресурсный потенциал» (авторский опросник д-ра мед. наук Н. Б. Семеновой), уровень личностной тревожности измерялся при помощи опросника «Личностная тревожность» (А. Прихожан).

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи непараметрического критерия «угловое преобразование Фишера», где (критерий ϕ^*), $\phi_{кр} = 1,64$ (при, $p \leq 0,05$) и $\phi_{кр} = 2,31$ (при, $p \leq 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка уровня адаптационных возможностей включает оценку актуального состояния (общее благополучие подростка), личностные ресурсы (индивидуально-психологические качества личности), семейные отношения, систему школьных отношений и отношения со сверстниками. По результатам оценки уровня адаптационных возможностей у подростков с избыточным весом и с ожирением наблюдается более высокий уровень психологической устойчивости по сравнению с результатами контрольной группы (табл. 1). Среди опрошенных 50 % имеют средний и 50 % низкий уровень психологической устойчивости. У подростков из группы сравнения выявлен средний уровень только у 21 %, низкий уровень психологической устойчивости отмечается у 79 %. Ни в одной

из групп подростки не отметили высокий уровень адаптационного потенциала.

Наиболее высоко подростки с избыточным весом и ожирением оценивают свои семейные отношения (3,23 балла) и отношения со своими сверстниками (2,58 балла). Наименее низкий балл получила оценка школьных отношений (2,14 балла). Подростки группы сравнения наиболее высоко оценили систему семейных отношений (2,75 балла) и собственные личные ресурсы (2,47 балла). Наименее низкий балл получен по шкале система школьных отношений (2,19 балла). В целом, у подростков с нормальным индексом массы тела средние значения оценок адаптационного потенциала ниже, чем у подростков с избыточным весом и ожирением. Подростки обеих групп больше опираются на внешний ресурсный потенциал, чем внутренний, так как высокие оценки получили семейные отношения и отношения со сверстниками. Статистически значимые различия выявлены при оценке шкал «Семейные отношения» ($\phi_{кр} = 1,932$, при $p \leq 0,05$) и «Внешние ресурсы» ($\phi_{кр} = 1,932$, при $p \leq 0,05$), где подростки с избыточным весом и ожирением оценивают свой семейный ресурс и отношения со сверстниками выше, чем подростки из группы сравнения. Уровень психологической устойчивости в обеих группах значимо не отличается. Возможно, подросткам присущи низкий и средний уровень психологической устойчивости, те из них, кто с избыточным весом и ожирением больше опираются на внешние ресурсы в виде родителей, друзей, чем на свой внутренний ресурс. Стоит отметить, что у подростков из группы сравнения в качестве наиболее значимых ресурсов отмечают свои индивидуально-психологические качества, тогда как у подростков с избыточным весом и ожирением данная шкала не вошла в список наиболее высоко оцениваемых.

По методике личностной тревожности (А. Прихожан) выявлено, что общий уровень тревожности у подростков с избыточным весом и ожирением ниже, чем в группе сравнения (табл. 2). Наибольший уровень тревоги выявлен по шкале школьная тревожность (11,13 балла), наименьшее по шкале «Магическая тревожность» (9,87 балла). У подростков из группы сравнения несколько иная картина, у них больше преобладает высокий уровень тревожности по шкалам «Самооценочная тревожность» (21,57 балла) и «Межличностная тревожность» (20,57 балла). Наименьшее количество баллов получено по шкале «Магическая тревожность» (17,29 балла).

Автор методики А. Прихожан предлагает переводить полученные сырые данные в стеновые значения в соответствии с возрастом, полом подростка и выделяет пять уровней проявления тревожности. Выявлено, что у большинства подростков с избыточным весом и ожирением преобладает уровень «чрезмерного спокойствия» – 66,7 %. Уровень тревожности, соответствующий норме, наблюдается у 6,7 %, несколько завышенный уровень у 13,3 %

Таблица 1

Сравнение средних значений по методике «Адаптационный ресурсный потенциал» (авторская методика д-ра мед. наук Н. Б. Семеновой) в группах подростков с избыточным весом и нормальным индексом массы тела (оценка от 0 до 4 баллов)

Table 1

Comparison of the average values according to the method «Adaptive resource potential» (the author's method of the Doctor of Medical Sciences N. B. Semenova) in groups of overweight adolescents and adolescents with normal body mass index (score from 0 to 4 points)

Шкала	Подростки с избыточным весом и с ожирением	Подростки с нормальным ИМТ	Уровень достоверности различий (критерий ϕ^*)
Актуальное состояние	2,57	2,26	1,531
Личностные ресурсы	2,55	2,47	0,388
Семейные отношения	3,23	2,75	1,932*
Система школьных отношений	2,14	2,19	0,000
Отношения со сверстниками	2,58	2,37	1,167
Внутренние ресурсы	2,56	2,37	0,766
Внешние ресурсы	2,65	2,44	1,932*
Уровень психологической устойчивости	2,61	2,41	1,143

* – различия на уровне $p \leq 0,05$; ** – различия на уровне $p \leq 0,01$.

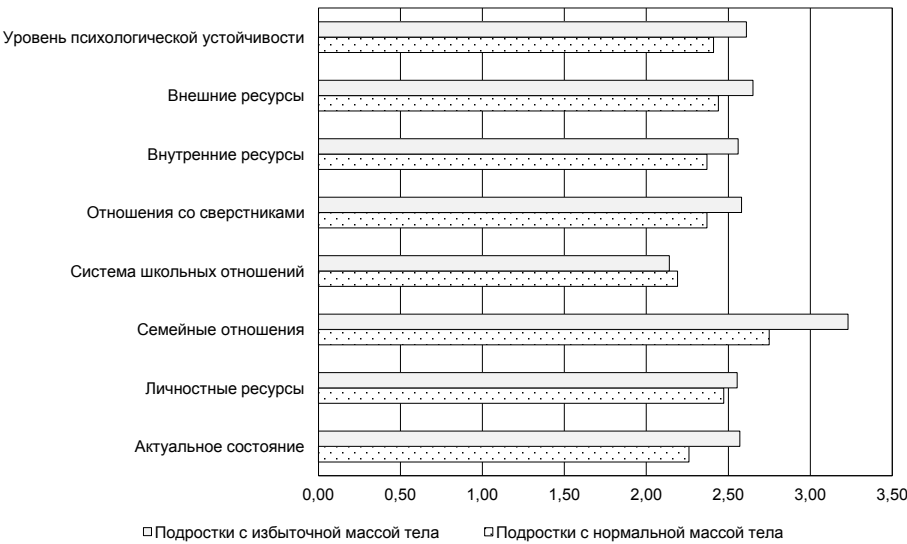


Рис. 1. Сравнение групп по методике «Адаптационный ресурсный потенциал» (среднее значение)

Fig. 1. Comparison of groups according to the method «Adaptive resource potential» (mean value)

и очень высокий уровень тревожности у 13,3 %. В группе сравнения у подростков с нормальным индексом массы тела процент уровня тревожности, соответствующий норме, несколько выше – 35,7 %, уровень тревоги несколько завышенный – у 28,6 %, явно завышенный – у 28,6 %, уровень «чрезмерного спокойствия» выявлен у 7,14 %. Статистически значимые различия выявлены по всем шкалам методики: «Школьная тревожность» ($\phi_{кр} = 1,697$, при $p \leq 0,05$), «Самооценочная тревожность» ($\phi_{кр} = 2,114$, при $p \leq 0,05$), «Межличностная тревожность» ($\phi_{кр} = 2,512$, при $p \leq 0,01$), «Магическая тревожность» ($\phi_{кр} = 1,687$, при $p \leq 0,05$) и «Общий уровень тревожности» ($\phi_{кр} = 1,757$, при $p \leq 0,05$). В целом, полученные результаты по уров-

ням тревожности указывают на то, что подростки с избыточным весом менее тревожные, чем подростки из контрольной. Можно предположить, что речь идет о проявлении механизма психологической защиты: некая усталость от отношения других к себе и своей внешности или же проявления низкого уровня критичности.

Родительское отношение выявлялось при помощи методики А. Я. Варга, В. В. Столина «Опросник родительского отношения». Если рассматривать специфику родительского отношения, то значимые различия выявлены в нескольких шкалах (табл. 3).

Для родителей подростков с избыточным весом характерна тенденция к сниженному уровню

Таблица 2

Сравнение средних значений по методике «Личностная тревожность» (А. Прихожан) в группах подростков с избыточным весом и нормальным индексом массы тела

Table 2

Comparison of the mean values according to the method of «Personal anxiety» (A. Prihozhan) in groups of overweight adolescents and adolescents with normal body mass index

Шкала	Подростки с избыточной ИМТ	Подростки с нормальным ИМТ	Уровень достоверности различий (критерий Φ')
Школьная тревожность	11,13	18,79	1,697*
Самооценочная тревожность	10,80	21,57	2,114*
Межличностная тревожность	10,13	20,57	2,512**
Магическая тревожность	9,87	17,29	1,687*
Общая тревожность	41,93	78,21	1,757*

* — различия на уровне $p \leq 0,05$; ** — различия на уровне $p \leq 0,01$.

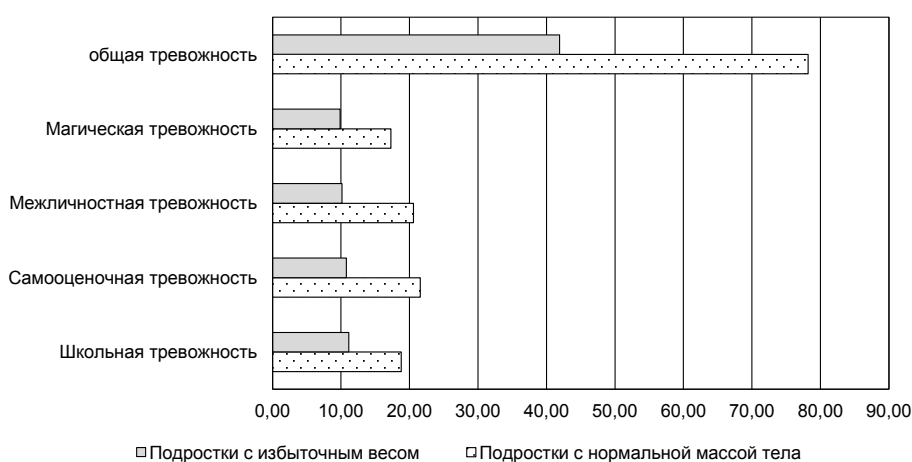


Рис. 2. Сравнение групп по методике «Личностная тревожность» (среднее значение)

Fig. 2. Comparison of groups according to the method of "Personal anxiety" (mean value)

Таблица 3

Сравнение средних значений по методике «Опросник родительского отношения» (А. Я. Варга, В. В. Столин) в группах родителей подростков с избыточным весом и нормальным индексом массы тела

Table 3

Comparison of mean values according to the method «Parental attitude questionnaire» (A. Ya. Varga, V. V. Stolin) in groups of parents of overweight adolescents and adolescents with normal body mass index

Шкала	Родители подростков с избыточным весом	Родители подростков с нормальным индексом массы тела	Уровень достоверности различий (критерий Φ')
Принятие-отвержение	9,8	13,48	1,225
Кооперация	6,96	7,78	4,170**
Симбиоз	4,23	4,94	1,022
Авторитарная гиперсоциализация	2,53	3,72	3,157**
Маленький неудачник	2,23	1,64	2,784**

* — различия на уровне $p \leq 0,05$; ** — различия на уровне $p \leq 0,01$.

принятия ребенка, тогда как у родителей детей с нормальным весом — средние показатели по шкале выше. Статистические значимые различия выявлены по шкале «Кооперация» ($\Phi_{кр} = 4,170$, при $p \leq 0,01$), где показатели у контрольной группы выше, чем в группе родителей детей с избыточным весом. Показатели по шкале «Авторитарная гиперсоци-

ализация» ($\Phi_{кр} = 3,157$, при $p \leq 0,01$) выше в группе родителей детей с нормальным индексом массы тела, т. е. они больше, чем родители детей с избыточным весом, демонстрируют данную тенденцию. По шкале «Маленький неудачник» ($\Phi_{кр} = 2,784$, при $p \leq 0,01$) показатель выше в группе родителей детей с избыточным весом. Большинство полу-

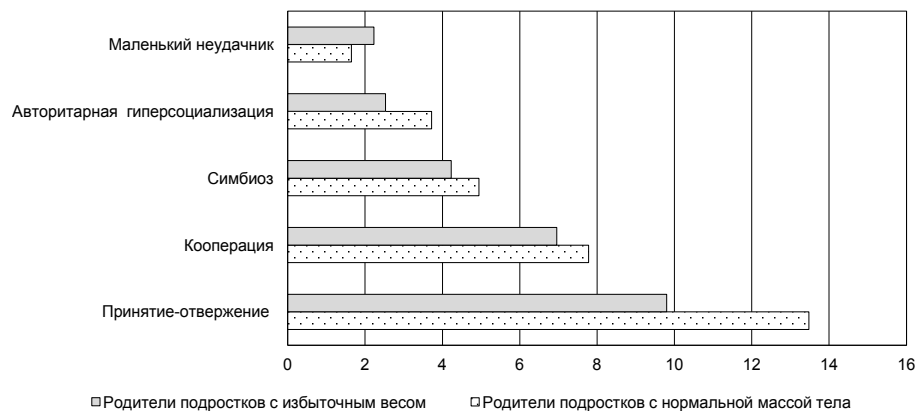


Рис. 3. Сравнение групп по методике «Опросник родительского отношения» (среднее значение)

Fig. 3. Comparison of groups according to the method «Parental attitude questionnaire» (mean value)

ченных данных по шкалам родительского отношения находятся на уровне средних показателей, но по указанным шкалам выявлены статистически значимые различия. В целом, у родителей детей с избыточной массой тела и ожирением показатели по шкале «Принятие», «Кооперация» ниже, а по шкале «Маленький неудачник» выше, чем в контрольной группе. А у родителей подростков с нормальным индексом массы показатели авторитарности, принятия значимо выше, чем в первой группе. Можно сказать, что дети с нормальным индексом массы тела пользуются вниманием своих родителей, те делают больше попыток ввести их в общество для достижения общих целей своих семей. А родители детей с избыточным весом считают, что и им, и их детям не повезло, они переживают за настоящее и будущее своих детей.

ВЫВОДЫ

1. Подростки с избыточным весом и ожирением оценивают свой внешний адаптационный потенциал больше, чем свой внутренний индивидуально-психологический адаптационный потенциал.

2. Уровень их психологической устойчивости больше всего основан на системе поддержки семьи, отношениях со сверстниками, т. е. на внешнем окружении.

3. Проявляемый ими низкий уровень личностной тревожности, так называемый уровень «чрезмерного спокойствия», больше может быть проявлением защитных механизмов.

4. У родителей подростков с избыточным весом и ожирением наблюдается тенденция к проявлению отрицательных чувств, низкого контроля, возможно, попустительского отношения к процессу воспитания и обучения ребенка.

На наш взгляд, следует вести работу с подростками, страдающими ожирением, в тандеме с рядом специалистов из других сфер: диетологом, специалистами по лечебной физкультуре, меди-

ками разных профилей. В основу терапии ожирения и его профилактики должны быть заложены изменение образа жизни (диетотерапия, расширение физической активности и коррекция пищевого поведения) [6]. У таких детей не решаются психологические стороны проблемы: низкая самооценка, неуверенность в себе, проблемы в формировании межличностных отношений, в целом социально-психологической адаптации и т. д. Терапия ожирения у детей должна носить комбинированный, лекарственно-психологический характер. И здесь важно учитывать особенности реакции больного в подборе соответствующего способа общения с ним и его семьей, в выборе стимулов к лечению [7]. Необходимо подчеркнуть важность психо-эмоционального статуса детей при работе с проявлениями хронического стресса, учить находить различные способы поведения в неприятном для него положении [8].

Итак, мы приходим к выводу, что медикаментозная терапия ожирения дает положительный эффект, но только в комплексе с квалифицированной медико-психологической помощью. Подростку с ожирением нужна конкретная понятная ему помощь для того, чтобы выбрать и принять новые варианты образа жизни и новые привычки приема пищи. И тогда он почувствует себя равным среди равных, может исчезнуть присущее многим полным людям непонятное чувство вины и стыда перед другими.

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. Франц А. Психосоматическая медицина. Принципы и применение. – М.: Институт общегуманитарных исследований, 2017. – 250 с.
2. Платонова З. Н. Особенности эмоционально-волевой сферы подростков с нарушениями пищевого поведения // Проблемы современного образования. – 2021. – № 3. – С. 48–54. <https://doi.org/10.31862/2218-8711-2021-3-48-54>.
3. Указ Главы Республики Саха (Якутия) А. С. Николаева от 28 декабря 2023 года №164 «О проведении года Детства». URL: <https://docs.cntd.ru/document/407039136> (дата обращения: 20.09.24).
4. Указ Главы Республики Саха (Якутия) А. С. Николаева от 31 марта 2021 г. № 1782 «О стратегических направлениях укрепления общественного здоровья и развития системы здравоохранения в Республике Саха (Якутия)». URL: <https://docs.cntd.ru/document/574684849> (дата обращения: 20.09.24).
5. Васюкова О. В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 70–73.
6. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. и др. Клинические рекомендации «ожирение у детей» // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
7. Баум Т. Г., Первишко О. В., Щеголеватая Н. Н., Каспирович А. С. Исследование психологического типа личности детей с ожирением // Кубанский научный и медицинский вестник. – 2014. – № 7 (149). – С. 24–28.

Информация об авторах

Кондакова Аграфена Петровна, доцент, кандидат психологических наук, институт психологии, кафедра психологии и социальных наук, Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова (г. Якутск, Россия), ORCID: 0000-0003-4649-3851; Платонова Зинаида Николаевна, доцент, кандидат психологических наук, институт психологии, кафедра психологии и социальных наук, Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова (г. Якутск, Россия), ORCID: 0000-0003-4935-4507.

Information about authors

Kondakova Agrafena P., Associate Professor, Cand. of Sci. (Psychol.), M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia), ORCID: 0000-0003-4649-3851; Platonova Zinaida N., Associate Professor, Cand. of Sci. (Psychol.), Institute of Psychology, Department of Psychology and Social Sciences, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia), ORCID: 0000-0003-4935-4507.

8. Клепалова В. В., Изюрова Н. В., Пушкарева О. С. и др. Ожирение и психологические проблемы у детей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 6S. – С. 1–74. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-6S>.

REFERENCES

1. Franz A. Psychosomatic medicine. Principles and Application. M.: Institute of General Humanitarian Research, 2017. 250 P. (In Russ.).
2. Platonova Z. N. Features of the emotional-volitional sphere of adolescents with eating disorders // Problems of modern education. 2021;(3):48–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.31862/2218-8711-2021-3-48-54>.
3. Decree of the Head of the Republic of Sakha (Yakutia) A.S. Nikolaev dated December 28, 2023 No. 164 “On the Year of Childhood”. URL: <https://docs.cntd.ru/document/407039136> (accessed: 20.09.24). (In Russ.).
4. Decree No. 1782 dated March 31, 2021 “On strategic directions for strengthening public health and developing the healthcare system in the Republic Sakha (Yakutia)”. URL: <https://docs.cntd.ru/document/574684849> (accessed: 20.09.24). (In Russ.).
5. Vasyukova O. V. Obesity in children and adolescents: diagnostic criteria // Obesity and metabolism. 2019;16(1):70–73. (In Russ.).
6. Peterkova V. A., Bezlepkina O. B., Bolotova N. V. et al. Clinical recommendations “obesity in children” // Problems of endocrinology. 2021;67(5):67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>. (In Russ.).
7. Baum T. G., Pervishko O. V., Shchegolevataya N. N., Kaspirovich A. S. Study of the psychological personality type of obese children // Kuban Scientific and Medical Bulletin. 2014;7(149):24–28. (In Russ.).
8. Klepalova V. V., Izyurova N. V., Pushkareva O. S. et al. Obesity and psychological problems in children // Cardiovascular therapy and prevention. 2023;22(6S):1–174. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-6S>.



© Коллектив авторов, 2024

УДК 546.151

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-79-88>

Б. В. Папонов^{1*}, А. Н. Соколова², П. С. Здерев³, С. А. Цымбал⁴, О. С. Шемчук¹,
Д. Н. Майстренко⁵, О. Е. Молчанов⁵, К. Н. Семенов¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)
190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 24-26/49

³ Лицей № 280 имени М. Ю. Лермонтова

190103, Россия, Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 54

⁴ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики
197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49

⁵ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова
197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДНК-ТРОПНЫХ 4-ДИМЕТИЛАМИНОСТИРИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ ЙОДИДОВ N-МЕТИЛ-ПИРИМИДОБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ

Поступила в редакцию 19.07.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. В связи с возникновением у многих видов опухолевых заболеваний множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к существующим препаратам химиотерапии создание принципиально новых соединений с выраженной цитотоксической активностью является одной из приоритетных задач современной медицинской химии.

Цель. Синтез ДНК-тропных гетероциклических систем, содержащих кватернизованный атом азота и один или два стирильных фрагмента в качестве боковых цепей. Синтезированные соединения должны обладать выраженной цитотоксической активностью, а также эффективно связываться с макромолекулами ДНК.

Методы и материалы. В работе были синтезированы 2 новых соединения, содержащие ядро 10-метил-замещенного пиримидобензимидазолия и 1 или 2 4-диметиламиностирильных фрагмента в качестве боковых цепей. Полученные соединения инфицировали методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. В работе были изучены электронные спектры данных соединений. В ходе исследования была доказана их возможность связывания с макромолекулами ДНК. На четырех клеточных линиях была изучена цитотоксичность синтезированных соединений.

Результаты. Целевые соединения были получены в результате четырехстадийного синтеза. Чистота целевых продуктов была подтверждена при помощи методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Из электронных спектров поглощения видно, что синтезированные соединения являются эффективными цианиновыми красителями с максимумами поглощения в темно-красной и темно-фиолетовой областях видимого спектра для моно и бис 4-диметиламиностирильных производных соответственно. Показано, что синтезированные соединения образуют устойчивые комплексы с макромолекулами ДНК, при этом наблюдается значительное углубление окраски растворов. Соединения проявили выраженную цитотоксическую активность в *in vitro* эксперименте на ряде онкотрансформированных клеточных линий. Следует отметить высокую цитотоксическую активность соединений по отношению к клеткам рака молочной железы, крайне устойчивым к химиотерапии.

Заключение. 4-диметиламиностирил-производные йодидов N-метил-пиримидобензимидазолия нуждаются в дальнейшем исследовании как новые перспективные соединения с выраженной противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: метиновые красители, азолазины, кватернизованный атом азота, стирильный заместитель, цитотоксичность, ДНК-тропность

Для цитирования: Папонов Б. В., Соколова А. Н., Здерев П. С., Цымбал С. А., Шемчук О. С., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Семенов К. Н. Синтез и изучение цитотоксической активности ДНК-тропных 4-диметиламиностирил-производных йодидов N-метил-пиримидобензимидазолия. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):79–88. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-79-88>.

* Автор для связи: Борис Владимирович Папонов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: raponov.orgchem@gmail.com.

Boris V. Paponov^{1*}, Anastasiya N. Sokolova², Polina S. Zdereva³, Sergey A. Tsymbal⁴, Olga S. Shemchuk¹, Dmitry N. Maistrenko⁵, Oleg E. Molchanov⁵, Konstantin N. Semenov¹

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia 197022

² Saint- Petersburg State Institute of Technology

26, Moskovski ave., Saint Petersburg, Russia, 190013

³ M. Yu. Lermontov Saint- Petersburg School № 280

54, Lermontovskiy ave., Saint Petersburg, Russia, 190103

⁴ Information Technologies, Mechanics and Optics University

49, Kronverkskiy ave., Saint Petersburg, Russia, 197101

⁵ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov

70, Leningradskaya str., Pesochny settlement, Saint Petersburg, Russia, 197758

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY INVESTIGATIONS OF DNA-TROPIC 4-DIMETHYLAMINOSTYRYL DERIVATIVES OF N-METHYL-PYRIMIDOBENZIMIDAZOLIUM IODIDES

Received 19.07.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. The creation of new compounds with pronounced cytotoxic activity is one of the priority goals in modern medicinal chemistry due to the emergence of multidrug resistance (MDR) to existing chemotherapy drugs for many types of tumour diseases.

The objective was the synthesis of DNA-tropic heterocyclic systems containing a quaternized nitrogen atom and one or two styryl moieties as side chains. The synthesized compounds must have pronounced cytotoxic activity and moreover bind with DNA macromolecules effectively.

Methods and materials. In this paper, 2 new compounds containing a 10-methyl substituted pyrimidobenzimidazolium core and 1 or 2 4-dimethylaminostyryl moieties as side chains were synthesized. The structures of targeting compounds were confirmed using mass spectrometry and NMR spectroscopy methods. The electronic spectra of these compounds were studied in this work. The investigations of targeting compounds proved their ability to bind with DNA macromolecules. The cytotoxicity of the synthesized compounds was studied on four cell lines.

Results. The target compounds were obtained in four-stage synthetic procedure. The purity of the target products was confirmed using NMR spectroscopy and mass spectrometry. The synthesized compounds are effective cyanine dyes with absorption maxima in the dark red and dark violet regions of the visible spectrum for mono and bis 4-dimethylaminostyryl derivatives, respectively in its electronic absorption spectra. Both of the synthesized compounds can form a stable complex with DNA macromolecules with a significant deepening of the colour in the solutions. The compounds showed pronounced cytotoxic activity in *in vitro* experiments on a number of cancer-transformed cell lines. The target compounds were shown a high cytotoxic activity against triple-negative breast cancer cells, which are extremely resistant to chemotherapy.

Conclusion. 4-Dimethylaminostyryl derivatives of N-methyl-pyrimidobenzimidazolium iodides require a further study as new promising compounds with pronounced antitumor activity.

Keywords: methine dyes, azoloazines, quaternized nitrogen atom, styryl substituent, cytotoxicity, DNA-binding.

For citations: Paponov B. V., Sokolova A. N., Zdereva P. S., Tsymbal S. A., Shemchuk O. S., Maistrenko D. N., Molchanov O. E., Semenov K. N. Synthesis and cytotoxic activity investigations of DNA-tropic 4-dimethylaminostyryl derivatives of N-methyl-pyrimidobenzimidazolium iodides. *The Scientific Notes of Pavlov University*.

* **Corresponding author:** Boris V. Paponov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: paponov.orgchem@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время макромолекулы ДНК онко-трансформированных клеток можно рассматривать как приоритетные мишени фармакотерапии опухолевых заболеваний, а создание новых селективных ДНК-тропных препаратов как одну из актуальных задач современной медицинской химии [1]. Применяемые в практической медицине ДНК-тропные противоопухолевые и антибактериальные препараты де-факто представлены сегодня тремя классами соединений. Это противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда (группа доксорубина) [2], полусинтетические производные природного вещества камптотецин, такие как топотекан и иринотекан [3] и комплексные соединения платины, такие как цисплатин [4]. Все эти соединения были разработаны во второй

половине XX в. Таким образом, можно констатировать определенный застой, возникший в поиске и использовании новых противоопухолевых антибиотиков [5].

Цианиновые красители, состоящие из гетероциклического ядра и содержащие кватернизованный атом азота и 4-диметиламиностирильный фрагмент, известны с начала XX века. Например, 2-[4-(диметиламино)стирил]-1-метилпиридиний йодид (DASPMI), это полярно-чувствительный краситель, который измеряет мембранный потенциал митохондрий в живых клетках [6–8]. Противоопухолевая и цитостатическая активности для таких соединений также известны и хорошо изучены [9–15].

Гетероциклические системы, содержащие мостиковый кватернизованный атом азота и один

или два стирильных заместителя, были исследованы значительно меньше. Известны цианиновые красители, содержащие ядро хинолиния и 4-диметиламиностирильные заместители, которые могут выступать в роли маркеров митохондриальной ДНК и зондов для G-квадруплексов [16–19]. К сожалению, данные о цитотоксическом и противоопухолевом эффекте для такого класса соединений отсутствуют. Цианиновые красители, содержащие азолазиниевое ядро с кватернизованным узловым атомом азота и 4-диметиламиностирильной боковой цепью, практически не изучены несмотря на то, что синтетический подход к ним известен уже более 50 лет [20]. Ни о противоопухолевой активности, ни о способности взаимодействовать с макромолекулами ДНК для таких соединений не сообщалось.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исходный N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамат **1** (карбендазим) был выделен из промышленного агропрепарата Карзитек КС.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C были зарегистрированы на спектрометре Bruker BioSpin AG Avance III HD 400 (рабочие частоты 400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$. В качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы $\text{DMSO}-d_6$ (δH 2,49 м. д.) для ^1H эксперимента и сигнал растворителя $\text{DMSO}-d_6$ (δC 39,5 м. д.) для ^{13}C эксперимента. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker-micro TOF с ионизацией электроспреем. Степень чистоты синтезированных продуктов и контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ с использованием пластин ALUGRAM Xtra SIL G/UV254. Элюент — БУВ (смесь Бутанол-1:уксусная кислота:вода в соотношении 2:2:1).

Синтез 2-аминобензимидазола

Карбендазим (N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамат) — выделение из суспензии

В химический стакан со 150 мл изопропилового спирта добавляли 30 мл агропрепарата Карзитек КС, перемешивали на магнитной мешалке в течение 20 мин и отфильтровывали. Осадок сушили в течение 2 часов при температуре 100°C и получали 15 г (100 %) N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамата, пригодного к использованию без дальнейшей очистки. Физико-химические свойства соединения **1** соответствуют литературным [21].

2-аминобензимидазол **2**

В литровую круглодонную колбу поместили 15 г (78,5 ммоль) N-(бензимидазолил-2)-О-метилкарбамата **1**, 75 мл воды и 30 мл 25 % раствора NaOH. Смесь кипятили при перемешивании на магнитной мешалке, с обратным холодильником, при температуре поверхности мешалки 180 °C в течение 4 часов, до растворения осадка. В горячий раствор

небольшими порциями добавляли 8 мл 36 % соляной кислоты, до значения pH = 8. После чего раствор охлаждали до комнатной температуры, выпавший при этом осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта, и сушили при температуре 100°C в течение 2 часов. Выход продукта составил 7,8 г, 75 %. Физико-химические свойства соединения **2** соответствуют литературным [22]. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 6,18 (2H, с уш, NH_2); 6,84–6,86 (2H, м, Ar); 7,09–7,11 (2H, м, Ar).

2,4-диметилпиримидо[1,2-а]бензимидазол **3**

В круглодонной колбе растворили 7,8 г (58,6 ммоль) 2-аминобензимидазола **2** в 12 мл диметилформамида. После растворения добавляли 7,6 мл (76,2 ммоль) ацетилацетона и кипятили в течение 4,5 часов до выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта и сушили при температуре 100°C в течение 2 часов. Выход соединения **3** составил 82 %, 9,2 г. Физико-химические свойства соединения **3** соответствуют литературным [23]. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 2,57 (3H, с, Me); 3,02 (3H, с, Me); 6,90 (1H, с, CH); 7,33–7,37 (1H, т, Ar); 7,50–7,54 (1H, т, Ar); 7,82–7,84 (1H, д, Ar); 7,18–7,20 (1H, д, Ar).

йодид 2,4,10-триметилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия **4**

Навеску 1,16 г (5,9 ммоль) 2,4-диметилпиримидо[1,2-а]бензимидазола **3** растворяли в 15 мл безводного ацетона. После растворения добавляли 1,8 мл (28,9 ммоль) йодистого метила и кипятили при перемешивании в течение 24 часов с обратным холодильником до выпадения желто-зеленого осадка. Полученный осадок отфильтровывали и сушили при температуре 100°C в течение 2 часов. Выход продукта **4** составил 82 %, 1,64 г. Физико-химические свойства соединения **4** соответствуют литературным [24]. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 2,81 (3H, с, Me); 3,22 (3H, с, Me); 4,13 (3H, с, N Me); 7,70 (1H, с, CH); 7,73–7,77 (1H, т, Ar); 7,92–7,96 (1H, т, Ar); 8,19–8,21 (1H, д, Ar); 8,54–8,56 (1H, д, Ar). ЯМР ^{13}C спектр (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 20,78; 25,53; 30,16; 112,94; 114,93; 118,13; 125,37; 125,39; 129,54; 132,65; 146,31; 153,14; 172,34.

йодид (E)-4-(4-(диметиламино)стирил)-2,10-диметилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия **5**

Смесь 210 мг (0,62 ммоль) йодида 2,4,10-триметилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия **4** и 92 мг (0,62 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида растворили в 0,65 мл диметилформамида и кипятили в течение 15 мин до выпадения фиолетового осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили при температуре 100 °C в течение 2 часов. Выход соединения **5** составил 65 %, 189 мг. ^1H ЯМР спектр (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 3,02

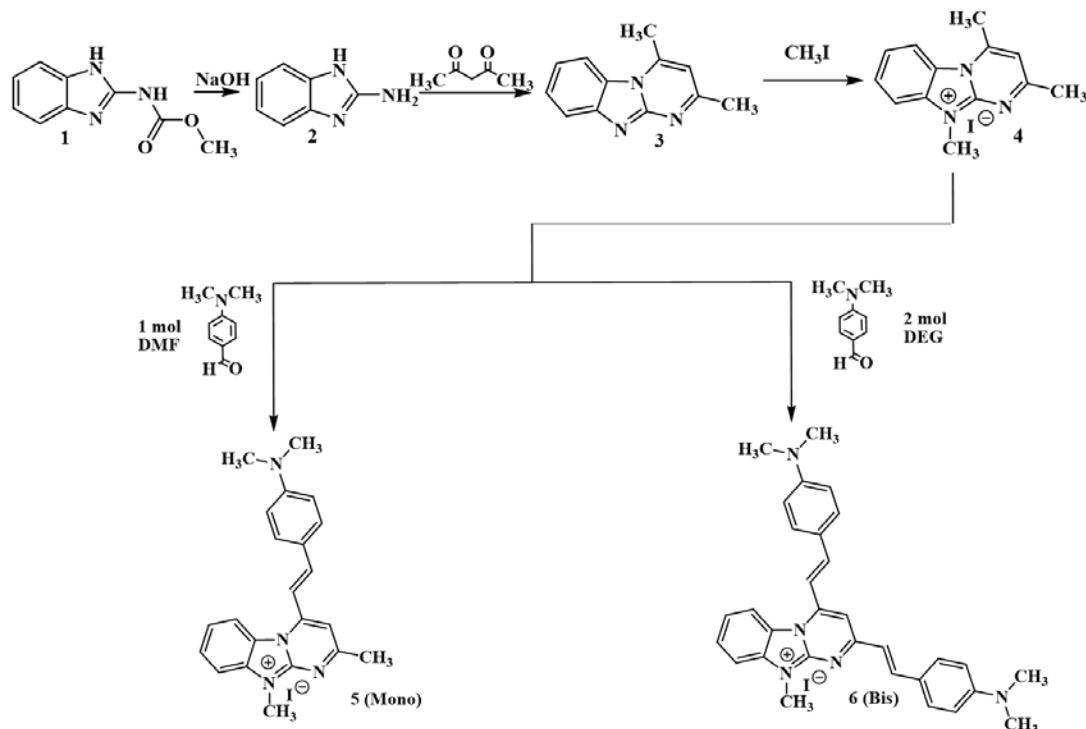


Рис. 1. Общая схема синтеза 4-диметиламиностирил-производных пиримидобензимидазолия 5 и 6

Fig. 1 The synthesis of 4-dimethylaminostyryl pyrimidobenzimidazolium derivatives 5 and 6

(6H, c, $N(CH_3)_2$); 3,16 (3H, c, Me); 4,10 (3H, c, NMe); 6,74–6,76 (2H, d, Ar, $J=9,0$ Гц); 7,15–7,19 (1H, d, CH стирол, $J=15,7$ Гц); 7,65–7,67 (3H, m, Ar, $J=9,0$ Гц, CH); 7,75 (1H, c, CH); 7,83–7,87 (1H, t, Ar, $J=8,0$ Гц); 8,06–8,08 (1H, d, Ar, $J=8,0$ Гц); 8,18–8,22 (1H, d, CH стирол, $J=15,7$ Гц); 8,40–8,42 (1H, d, Ar, $J=8,5$ Гц). ЯМР ^{13}C спектр (100 МГц, DMSO- D_6) δ , м. д.: 20,88; 29,84; 40,10; 111,54; 112,24; 112,36; 117,24; 118,44; 122,33; 124,96; 125,66; 128,82; 131,33; 132,86; 145,44; 146,68; 151,37; 152,67; 165,30.

йодид 4-((E)-4-(диметиламино)стирил)-2-((Z)-4-(диметиламино)стирил)-10-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия 6

Смесь 200 мг (0,59 ммоль) йодида 2,4,10-триметилбензо [4,5]имидазо[1,2-а] пиримидин-10-ия 4 и 416 мг (2,79 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида растворили в 2 мл диэтиленгликоля и кипятили в течение 10 мин до выпадения фиолетового осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили при температуре 100 °С в течение 2 часов. Выход соединения 6 составил 63 %, 223 мг. 1H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO- D_6) δ , м. д.: 3,04 (6H, c, $N(CH_3)_2$); 3,08 (6H, c, $N(CH_3)_2$); 4,06 (3H, c, NMe); 6,77–6,79 (2H, d, Ar, $J=9,0$ Гц); 6,83–6,85 (2H, d, Ar, $J=9,0$ Гц); 7,17–7,21 (1H, d, CH стирол, $J=15,7$ Гц); 7,63–7,70 (4H, m, Ar, CH); 7,80–7,85 (3H, m, Ar, CH); 8,01–8,08 (3H, m, CH, CH стирол, $J=15,6$ Гц, CH пиримид.); 8,19–8,23 (1H, d, Ar, $J=15,6$ Гц); 8,42–8,44 (1H, d, Ar, $J=8,6$ Гц). ЯМР ^{13}C спектр (100 МГц, DMSO- D_6) δ , м. д.: 20,88; 29,84; 40,10; 111,54; 112,24; 112,36; 117,24; 118,44; 122,33; 124,96; 125,66; 128,82; 131,33; 132,86; 145,44; 146,68; 151,37; 152,67; 165,30.

Изучение цитотоксичности соединений 5 и 6

МТТ-анализ (колориметрический тест с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразол-ий бромидом) проводили на клеточных линиях клеток линий аденокарциномы протоков молочной железы человека MCF-7, трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231 и карциномы шейки матки HeLa, в качестве контрольной линии использовалась клеточная линия эндотелиальных клеток пупочной вены человека ECV304, в качестве контрольного вещества — **Dox** (0,025; 0,098; 0,390; 1,160; 6,25; 25; 100 и 150 μM). Клетки в концентрации $5 \cdot 10^4$ на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 часов в среде DMEM-F12 или DMEM (для MDA-MB-231) с добавлением 10 % термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки, 1 % L-глутамин, 50 Ед·мл $^{-1}$ пенициллина и 50 мкг·мл $^{-1}$ стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую питательную среду, содержащую различные концентрации тестируемых веществ, и планшет затем инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере с содержанием CO_2 5 %. Через 48 часов в лунки добавляли 0,1 мл DMEM-F12 и 0,02 мл МТТ-реагента (5 мг·мл $^{-1}$) и продолжали инкубировать в течение 1–3 часов. После удаления супернатанта образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками кристаллы формазана растворяли в 0,1 мл ДМСО и измеряли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре BioRad x Marx (США) при $\lambda=540$ нм, вычитая фоновую оптическую плотность при $\lambda=690$ нм. Процент жизнеспособных клеток подсчитывался как соот-

ношение средних значений оптической плотности экспериментальных лунок и контрольных лунок (без препаратов). В качестве статистической меры разброса было использовано значение стандартного отклонения. Для каждой клеточной линии была определена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) веществ. Полученные значения сравнивались с IC_{50} Dox.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе были исследованы йодиды (Е)-4-(4-(диметиламино)стирил)-2,10-диметилбензо [4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия и 4-((Е)-4-(диметиламино)стирил)-2-((Z)-4-(диметиламино)стирил)-10-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия, которые были получены в результате четырехстадийного синтеза, исходя из известного агрохимического препарата карбендазима 1. Субстанция карбендазима 1 была выделена нами из 50 % суспензии агропрепарата Карзитек КС и подвергнута щелочному гидролизу. Полученный 2-аминобензимидазол 2 был сконденсирован с 2,4-пентандионом (ацетилацетоном), что привело к образованию пиримидобензимидазола 3, который в свою очередь был проалкилирован йодистым метилом по атому азота в положении 10 трицикла с образованием йодида триметилпиримидобензимидазолия 4 [25]. Целевые продукты 5 и 6 были получены в результате конденсации Кневенагеля соединения 4 с 4-диметиламинобензальдегидом. Для регееоселективного получения продуктов 5 и 6 реакция проводилась в разных условиях. Для получения продукта 5 реакция проводилась в диметилформамиде в эквимолярном соотношении 1 к 1. Для получения соединения 6 реакция проводилась в диэтиленгликоле в молярном соотношении реагентов 1 к 4 (рис. 1).

Строение всех синтезированных соединений было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР ¹H соединение 4 полученного алкилированием йодистым метилом соединения 3 по атому азота в положении 10 трицикла проявляются 3 синглета метильных групп интегральной интен-

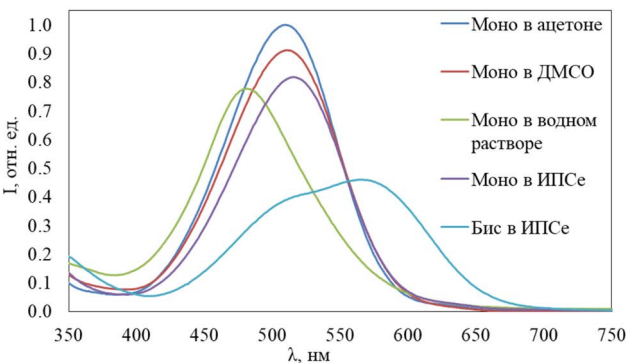


Рис. 2. Электронные спектры соединений 5 ($c = 2,6 \cdot 10^{-5}$ моль/л) и 6 ($c = 2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в разных растворителях
Fig. 2. Electronic spectra of compounds 5 ($c = 2,6 \cdot 10^{-5}$ mol/l) and 6 ($c = 2,5 \cdot 10^{-5}$ mol/l) in different solvents

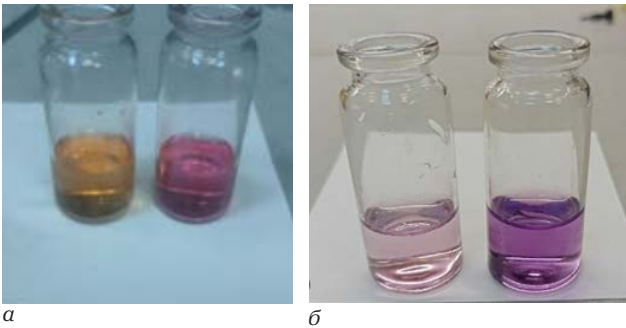


Рис. 3. Связывание соединений 5 (а) и 6 (б) с макромолекулами ДНК в водном растворе
Fig. 3. Binding of compounds 5 (a) and 6 (б) with DNA macromolecules in aqueous solution

сивностью 3 протона каждая. При этом сигналы с химическими сдвигами 2,81 и 3,22 м. д. соответствуют протонам метильных групп в пиримидиновом фрагменте трицикла, а сигнал с химическим сдвигом 4,13 м. д. соответствует сигналам протонов метильной группы в положении 10 трицикла. Характер сигналов ароматических протонов соединения 4 подобен сигналам соответствующих протонов в соединении 3 [23].

При конденсации эквимолярных количеств соединения 4 и 4-диметиламинобензальдегидом, осуществленной в диметилформамиде, наблюдалось регееоселективное образование йодида

Таблица 1

Значения λ_{max} и коэффициентов экстинкции для соединений 5 и 6

Table 1

Values of λ_{max} and extinction coefficients for compounds 5 and 6		
Растворы образцов	λ_{max} , нм	ϵ , л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹
Моно в ацетоне	510	38212
Моно в ДМСО	511	34849
Моно в водном растворе	481	29690
Моно в ИПСе	516	31257
Бис в ИПСе	565	18400

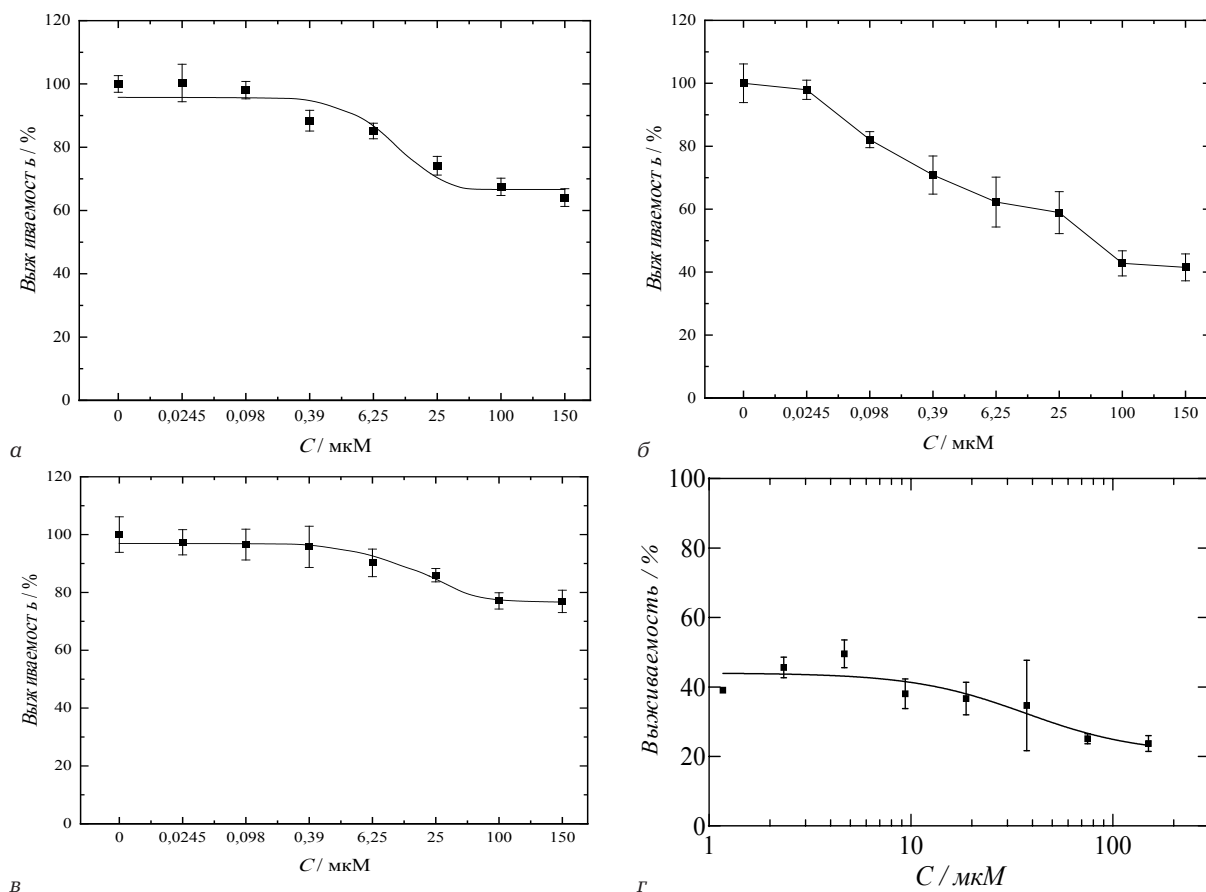


Рис. 4. Влияние соединения 6 на выживаемость клеточной линии MCF-7 (а), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)
Fig. 4. Effect of compound 6 on the survival of the cell lines MCF-7 (a), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)

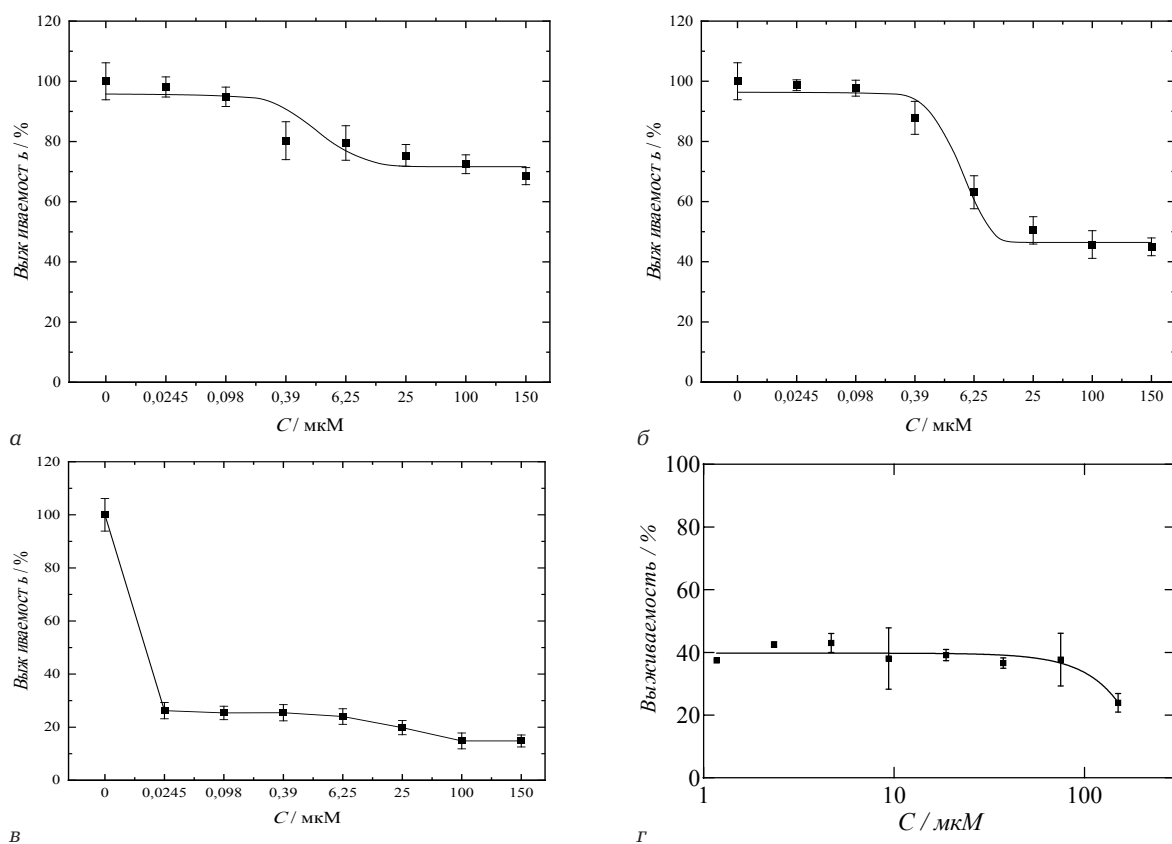


Рис. 5. Влияние соединения 5 на выживаемость клеточной линии MCF-7 (а), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)
Fig. 5. Effect of compound 5 on the survival of the cell lines MCF-7 (а), HeLa (б), ECV304 (в), MDA-MB-231 (г)

Таблица 2

Значения IC_{50} (μM) для соединений 5, 6 и Dox

Table 2

Values of IC_{50} (μM) for compounds 5, 6 и Dox

№	Наименование клеточной линии			
	HeLa	MCF-7	ECV304	MDA-MB-231
Соединение 6	55,2	—	—	34,73
Соединение 5	—	24,5	0,014	—
Dox	1,5 [26]	1,3	0,25	1,26

(Е)-4-(4-(диметиламино)стирил)-2,10-диметилбензо [4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия соединение **5**, строение которого также было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. Сигналы 6 протонов диметиамино группы соединения **5** проявляются в виде синглета с химическим сдвигом 3,02 м. д. Синглеты протонов метильных групп в положении 2 и 10 пиримидобензимидазольного трицикла проявляются в виде синглетов с химическими сдвигами, 3,16 и 4,10 м. д. соответственно. Сигналы ароматических протонов 4-диметиламинофинильного ядра проявляются в виде двух дублетов с интегральной интенсивностью 2 протона каждый с химическими сдвигами 6,74 – 6,76 и 7,65 – 7,67 м. д., константа спин-спинового взаимодействия 9,01 ГЦ. АБ система стирильных протонов проявляется в виде двух дублетов интегральной интенсивностью 1 протон каждый с химическими сдвигами 7,15 – 7,19 и 8,18 – 8,22 м. д., константа спин-спинового взаимодействия 15,70 Гц. Также в спектре проявляются сигналы 4 протонов бензольного ядра и синглет 1 протона пиримидинового фрагмента трицикла.

При конденсации соединения **4** с 4 кратным избытком 4-диметиламинобензальдегида, проведенной в диэтиленгликоле, наблюдалась регоселективное образование йодида 4-((Е)-4-(диметиламино)стирил)-2-((Z)-4-(диметиламино)стирил)-10-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-10-ия (соединение **6**), строение которого также было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. В спектре 1H ЯМР этого соединения проявляются два синглета интегральной интенсивностью 6 протонов каждый соответствующие сигналам протонов диметиаминогрупп двух арильных радикалов с химическим сдвигом 3,04 и 3,08 м. д. соответственно. Синглет протонов метильной группы в положении 10 трицикла проявляется с химическим сдвигом 4,06 мд. Сигналы ароматических протонов двух диметиламинозамещенных колец, проявляются в виде 4 дублетов с интегральной интенсивностью в 2 протона каждый, с химическими сдвигами 6,77 – 6,79; 6,83 – 6,85; 7,64 – 7,66; 7,82 – 7,85 м. д. АБ-системы протонов стирильных фрагментов проявляются в виде 2 пар дублетов с химическими сдвигами 7,17 – 7,21 и 8,19 – 8,23 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия в

15,7 Гц. Один сигнал второй АБ системы перекрывается с сигналом протона ароматического кольца в области 7,79 – 7,85 м. д. Второй сигнал проявляется при 8,04 – 8,08 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия 15,5 Гц. Также в спектре проявляются сигналы 4 протонов бензольного ядра и 1 протона пиримидинового фрагмента трицикла.

Строение соединений **5** и **6** также подтверждено масс-спектрометрией. В их спектрах проявляются пики молекулярных ионов с m/z 345,19 и 474,26 для катионов соединений **5** и **6** соответственно. Следует отметить, что в масс-спектрах не проявляются пики иодид-анионов.

В электронных спектрах поглощения соединения **5**, измеренных в растворе изопропилового спирта, проявляется полоса с λ_{max} 516 нм. При измерении спектров в других растворителях для этой полосы наблюдается гипсохромный сдвиг. В ДМСО λ_{max} 511 нм, в ацетоне 510 нм, в воде – 481 нм соответственно. Для соединения **6**, растворенного в изопропанолe, λ_{max} составляет 565 нм (стирильный заместитель в положении 4 проявляется как более коротковолновая полоса, а в положении 2 – длинноволновая, и представляют два частично перекрывающихся хромоформа).

Соединения **5** и **6** обладают выраженной ДНК-тропностью. Как видно на рис. 2 а, б, при добавлении раствора ДНК к водным растворам соединений **5** и **6** наблюдается драматическое углубление окраски растворов, что характерно для образования устойчивых комплексов низкомолекулярных красителей с макромолекулами ДНК.

Для соединений **5** и **6** была изучена цитотоксическая активность в МТТ-тесте на культурах HeLa, MCF-7 и ECV304. Анализ полученных данных по цитотоксичности соединений **5** и **6** показывает дозозависимое снижение выживаемости клеток линий HeLa, MCF-7 и ECV304 (рис. 3, 4). В табл. 2 представлено сравнение значений IC_{50} для соединений **5** и **6** и доксорубина **Dox**. Максимальная цитотоксичность была достигнута на клеточной линии MCF-7 для 20 при $IC_{50} = 24,5 \mu M$. Также важно отметить, что **19** обладает значительно меньшей цитотоксичностью в отношении клеточной линии ECV304 по сравнению с доксорубином.

Полученные в ходе проведения экспериментов по определению цитотоксичности веществ данные

позволяют сделать вывод, что биологическая активность соединений примерно одинакова и несколько ниже, чем у доксорубина. Сравнение активности между протестированными линиями позволило выявить повышенную эффективность в отношении культуры клеток трижды негативного рака молочной железы (MDA-MB-231), что требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе были синтезированы два новых ДНК-тропных гетероциклических соединения, содержащие кватернизованный узловой атом азота и один или два стирильных фрагмента в качестве боковых цепей. Синтезированные соединения проявили выраженную цитотоксическую активность, а также способность эффективно связываться с макромолекулами ДНК.

Целевые соединения были получены в результате четырехстадийного синтеза. Чистота целевых продуктов была подтверждена при помощи методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Из электронных спектров поглощения видно, что синтезированные соединения являются эффективными цианиновыми красителями с максимумами поглощения в темно-красной и темно-фиолетовой областях видимого спектра для моно и бис 4-диметиламиностирильных производных соответственно. Показано, что синтезированные соединения образуют устойчивые комплексы с макромолекулами ДНК, при этом наблюдается значительное углубление окраски растворов. Соединения проявили выраженную цитотоксическую активность в *in vitro* эксперименте на ряде онкотрансформированных клеточных линий. Следует отметить высокую цитотоксическую активность соединений по отношению к клеткам трижды негативного рака молочной железы, крайне устойчивого к химиотерапии.

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.

Финансирование

Работа была выполнена при поддержке госзадания «Создание препарата на основе наноформинновационных синтетических противоопухолевых антибиотиков, включающих гетероциклические системы с кватернизованным атомом азота и стирильными фрагментами в виде конъюгатов с векторами адресной доставки к микроокружению опухоли». Регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200055-4-3.2.21;3.1.3.

Financing

The work was carried out with the support of the state task «Creation of a drug based on nanoforminnovation synthetic antitumor antibiotics, including heterocyclic systems with a quaternized nitrogen atom and styryl fragments in the form of conjugates with vectors of targeted delivery to the tumor microenvironment». USAIS registration number: 1023022200055-4-3.2.21;3.1.3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arshad N., Mir M. I., Perveen F. et al. Investigations on anticancer potentials by DNA binding and cytotoxicity studies for newly synthesized and characterized imidazolidine and thiazolidine-based isatin derivatives // J. Anwar, *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – P. 354.
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacological Reviews*. – 2004. – Vol. 56, № 2. – P. 185. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>.
3. Delgado J. L., Hsieh C.-M., Chan N.-L. Topoisomerases as anticancer targets // *Biochem J.* – 2018. – Vol. 475, № 2. – P. 373. <https://doi.org/10.1042/bcj20160583>.
4. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – P. 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>.
5. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – P. 201.
6. Bereiter-Hahn J. Dimethylaminostyrylmethylpyridinium iodide (DASPMI) as a fluorescent probe for mitochondria in situ // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. – 1976. – Vol. 423. – P. 1. [https://doi.org/10.1016/0005-2728\(76\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0005-2728(76)90096-7).
7. Ramadass R., Bereiter-Hahn J. How DASPMI Reveals mitochondrial membrane potential: fluorescence decay kinetics and steady-state anisotropy in living cells // *Biophysical Journal*. – 2008. – Vol. 95. – P. 4068. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.135079>.
8. Sahoo D., Bhattacharya P., Chakravorti S. Quest for Mode of Binding of 2-(4-(Dimethylamino)styryl)-1-methylpyridinium Iodide with Calf Thymus DNA // *J. Phys. Chem. B*. – 2010. – Vol. 114. – P. 2044. <https://doi.org/10.1021/jp910766q>.
9. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73. – P. 3407. <https://doi.org/10.1021/ja01151a120>.
10. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T. et al. Regression of transplanted rat lymphoma no. 8 following oral administration of either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline Methiodide or Methochloride // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* – 1955. – Vol. 88. – P. 230.
11. Lewis M. R., Hughes B. Differences in responses to styryl quinoline compounds exhibited by native neoplasms in inbred rats // *Anat Res.* – 1955. – Vol. 121. – P. 329.
12. Gutsulyak B. M. Biological activity of quinolinium salts // *Russ. Chem. Rev.* – 1972. – Vol. 41, № 2. – P. 187. <https://doi.org/10.1070/RC1972v041n02ABEH002038>.

13. Fortuna C. G., Barresi V., Berellini G. et al. Design and synthesis of trans 2-(furan-2-yl)vinyl heteroaromatic iodides with antitumor activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 16. – P. 4150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.042>.
14. Mazzoli A., Spalletti A., Carlotti B. et al. Spectroscopic Investigation of Interactions of New Potential Anticancer Drugs with DNA and Non-Ionic Micelles // *J. Phys. Chem. B*. – 2015. – Vol. 119, № 4. – P. 1483. <https://doi.org/10.1021/jp510360u>.
15. Bonaccorso C., Naletova I., Satriano C. et al. New Di(heteroaryl)ethenes as apoptotic anti-proliferative agents towards breast cancer: design, one-pot synthesis and in vitro evaluation // *Chemistry Select*. – 2020. – Vol. 28. – P. 2581. <https://doi.org/10.1002/slct.201903502>.
16. Sha X.-L., Niu J.-Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton // *Org. Chem. Front.* – 2018. – Vol. 5. – P. 555. <https://doi.org/10.1039/C7QO00889A>.
17. Chen Y., Wei X.-R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2019. – Vol. 281. – P. 499. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.10.146>.
18. Sha X.-L., Yang X.-Z., Wei X.-R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2020. – Vol. 307. – P. 127653. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127653>.
19. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M.-P. et al. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- and distyryl dye libraries // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1872–1889. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.183>.
20. Shulga S. M., Chuiguk V. A. Polymethine dyes from thiazolo [3, 2- α] pyrimidine and pyrimido [2, 1- β] benzothiazole salts // *Ukr. Chem. Journal*. – 1973. – Vol. 39. – P. 1151–1155.
21. Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Davydov A. M. et al. ¹³C NMR spectra and biological activity of N-(1H-benzimidazol-2-yl)benzamides // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2006. – Vol. 76. – P. 1653–1659. <https://doi.org/10.1134/s1070363206100264>.
22. Пожарский А. Ф., Анисимова В. А., Цупак Е. Б. Практические работы по химии гетероциклов. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростовского ун-та, 1988.
23. Kreuzberger A., Leger M. Antiarrhythmika. I. 2,4-dialkylpyrimido[1,2- a]benzimidazole // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1981. – Vol. 18, № 8. – P. 1587–1588. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570180819>.
24. Hori M., Tanaka K., Kataoka T. et al. Generation of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine N-ylides and their ring transformation reactions // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. – 1985. – Vol. 1. – P. 2333. <https://doi.org/10.1039/P19850002333>.
25. Голубушина Г. М., Чуйгук В. А. Конденсация солей 2-аминобензимидазолов с β -дикетонами и β -хлорвинилкетонами // *Укр. Хим. Журнал*. – 1971. – Т. 11. – С. 1132.
26. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S. et al. Comparative study of the therapeutic effect of Doxorubicin and Resveratrol combination on 2D and 3D (spheroids) cell culture models // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 551, № 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.016>.
2. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacological Reviews*. 2004;56(2):185. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>
3. Delgado J. L., Hsieh C.-M., Chan N.-L. Topoisomerases as anticancer targets // *Biochem J*. 2018;475(2):373. <https://doi.org/10.1042/bcj20160583>.
4. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. 2007;7:573–584. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>.
5. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:201.
6. Bereiter-Hahn J. Dimethylaminostyrylmethylpyridinium iodide (DASPMI) as a fluorescent probe for mitochondria in situ // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 1976;423:1. [https://doi.org/10.1016/0005-2728\(76\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0005-2728(76)90096-7).
7. Ramadass R., Bereiter-Hahn J. How DASPMI Reveals mitochondrial membrane potential: fluorescence decay kinetics and steady-state anisotropy in living cells // *Biophysical Journal*. 2008;95:4068. <https://doi.org/10.1529/biophysj.108.135079>.
8. Sahoo D., Bhattacharya P., Chakravorti S. Quest for Mode of Binding of 2-(4-(Dimethylamino)styryl)-1-methylpyridinium Iodide with Calf Thymus DNA // *J. Phys. Chem. B*. 2010;114:2044. <https://doi.org/10.1021/jp910766q>.
9. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines // *J. Am. Chem. Soc*. 1951;73:3407. <https://doi.org/10.1021/ja01151a120>.
10. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T. et al. Regression of transplanted rat lymphoma no. 8 following oral administration of either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline Methiodide or Methochloride // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med*. 1955;88:230.
11. Lewis M. R., Hughes B. Differences in responses to styryl quinoline compounds exhibited by native neoplasms in inbred rats // *Anat Res*. 1955;121:329.
12. Gutsulyak B. M. Biological activity of quinolinium salts // *Russ. Chem. Rev*. 1972;41(2):187. <https://doi.org/10.1070/RC1972v041n02ABEH002038>.
13. Fortuna C. G., Barresi V., Berellini G. et al. Design and synthesis of trans 2-(furan-2-yl)vinyl heteroaromatic iodides with antitumor activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16:4150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.042>.
14. Mazzoli A., Spalletti A., Carlotti B. et al. Spectroscopic Investigation of Interactions of New Potential Anticancer Drugs with DNA and Non-Ionic Micelles // *J. Phys. Chem. B*. 2015;119(4):1483. <https://doi.org/10.1021/jp510360u>.
15. Bonaccorso C., Naletova I., Satriano C. et al. New Di(heteroaryl)ethenes as apoptotic anti-proliferative agents towards breast cancer: design, one-pot synthesis and in vitro evaluation // *Chemistry Select*. 2020;28:2581. <https://doi.org/10.1002/slct.201903502>.
16. Sha X.-L., Niu J.-Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton // *Org. Chem. Front*. 2018;5:555. <https://doi.org/10.1039/C7QO00889A>.
17. Chen Y., Wei X.-R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2019;281:499. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.10.146>.
18. Sha X.-L., Yang X.-Z., Wei X.-R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2020;307:127653. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127653>.
19. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M.-P. et al. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- and distyryl

REFERENCES

dye libraries // Beilstein J. Org. Chem. 2019;15:1872–1889. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.183>.

20. Shulga S. M., Chuiguk V. A. Polymethine dyes from thiazolo [3, 2- α] pyrimidine and pyrimido [2, 1- β] benzothiazole salts // Ukr. Chem. Journal. 1973; 39:1151–1155.

21. Pilyugin V. S., Sapozhnikov Yu. E., Davydov A. M. et al. ^{13}C NMR spectra and biological activity of N-(1H-benzimidazol-2-yl)benzamides // Russian Journal of General Chemistry. 2006;76:1653–1659. <https://doi.org/10.1134/s1070363206100264>.

22. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. Practical work in heterocyclic chemistry. Rostov-on-Don, Rostov University Ed, 1988. (In Russ.).

23. Kreutzberger A., Leger M. Antiarrhythmika. I. 2,4-dialkylpyrimido[1,2- a]benzimidazole // Journal of Heterocyclic

Chemistry. 1981;18(8):1587–1588. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570180819>.

24. Hori M., Tanaka K., Kataoka T. et al. Generation of [1,2,4]triazolo[1,5- a]pyrimidine N-ylides and their ring transformation reactions // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions. 1985;1:2333. <https://doi.org/10.1039/P19850002333>.

25. Golubushina G. M., Chuiguk V. A. The Condensation of 2-aminobenzimidazole salts with β -diketones and β -Chlorovinylketones // Ukr. Chem. Journal. 1971;11:1132. (In Russ.).

26. Barros A. S., Costa E. C., Nunes A. S. et al. Comparative study of the therapeutic effect of Doxorubicin and Resveratrol combination on 2D and 3D (spheroids) cell culture models // International Journal of Pharmaceutics. 2018;551(1–2). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.09.016>.

Информация об авторах

Папонов Борис Владимирович, кандидат химических наук, ассистент кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5640-4077; **Соколова Анастасия Николаевна**, студент, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет) (Санкт-Петербург, Россия); **Здерева Полина Сергеевна**, учащаяся, Лицей № 280 имени М. Ю. Лермонтова (Санкт-Петербург, Россия); **Цымбал Сергей Алексеевич**, кандидат химических наук, ассистент химико-биологического кластера (СКАМТ), Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет ИТМО (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2230-6767; **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3882-1720; **Семенов Константин Николаевич**, доктор химических наук, зав. кафедрой общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

Information about authors

Papouon Boris V., Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5640-4077; **Sokolova Anastasiya N.**, Student, Saint-Petersburg State Institute of Technology (Saint Petersburg, Russia); **Zdereva Polina S.**, Student, State Budgetary Educational Institution School № 280 (Saint Petersburg, Russia); **Tsybmal Sergey A.**, Cand. of Sci. (Chem.), Assistant of the Chemical and Biological Cluster (SCAMT), Information Technologies, Mechanics and Optics University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2230-6767; **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Maystrenko Dmitry N.**, Dr. of Sci (Med.), Head of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia); ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3882-1720; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2024

УДК 577.152.311 : 576.54

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-89-94>

М. А. Соловьева*, Л. В. Галевская, М. А. Галкин, О. С. Шемчук, В. В. Шаройко,
Л. В. Васина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕКРЕТОРНОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A_2 ЯДА *VIPERA NIKOLSKII* НА МОДЕЛИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ HeLa И ECV340

Поступила в редакцию 06.08.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Яды змей давно являются объектом исследования с целью получения новых противоопухолевых соединений. Секреторная фосфолипаза A_2 змей обладает цитотоксическими свойствами, которые реализуются с помощью различных механизмов в зависимости от строения фермента и типа клеток. Клетки HeLa и ECV340 были использованы как модель для оценки токсического действия сФЛА $_2$ в составе яда *V. nikolskii* без и с ингибированием сФЛА $_2$. В качестве ингибитора сФЛА $_2$ применяли Varespladib. С целью понимания механизма токсического действия сФЛА $_2$ активировали фермент, добавляя в пробы эмульсию фосфолипидов, бычий сывороточный альбумин и Ca^{2+} . Полученные результаты свидетельствуют, что цитотоксическое действие сФЛА $_2$ в отношении клеток ECV 340 связано с каталитической активностью фермента; слабый цитотоксический эффект яда на клетки HeLa сохранялся при активации фермента.

Таким образом, нами предложен методический подход, позволяющий оценить токсический эффект сФЛА $_2$, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. nikolskii* в отношении различных клеточных линий.

Ключевые слова: секреторная фосфолипаза A_2 , яд, гадюка, цитотоксичность, вареспладиб

Для цитирования: Соловьева М. А., Галевская Л. В., Галкин М. А., Шемчук О. С., Шаройко В. В., Васина Л. В. Исследование цитотоксического действия секреторной фосфолипазы A_2 яда *Vipera nikolskii* на модели клеточных линий HeLa и ECV340. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):89–94. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-89-94>.

* Автор для связи: Марина Алексеевна Соловьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: solovyeva_ma@mail.ru.

Marina A. Solovyeva*, Lyudviga V. Galebskaya, Mikhail A. Galkin, Olga S. Shemchuk,
Vladimir V. Sharoyko, Lyubov V. Vasina

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

STUDY OF THE CYTOTOXIC EFFECT OF SECRETORY PHOSPHOLIPASE A_2 OF *VIPERA NIKOLSKII* VENOM ON THE MODEL OF HeLa AND ECV340 CELL LINES

Received 06.08.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Snake venoms have long been the subject of research in order to obtain new antitumor compounds. Snake secretory phospholipase A_2 has cytotoxic properties that are realized through different mechanisms depending on the enzyme structure and cell type. HeLa and ECV340 cells were used as a model to evaluate the toxic effect of sPLA $_2$ in the venom of *V. nikolskii* with and without sPLA $_2$ inhibition. Varespladib was used as an inhibitor of sPLA $_2$. In order to understand the mechanism of the toxic effect of sPLA $_2$, the enzyme was activated by adding an emulsion of phospholipids, bovine serum albumin, and Ca^{2+} to the samples. The results indicate that the cytotoxic effect of sPLA $_2$ on ECV 340 cells is associated with the catalytic activity of the enzyme; the weak cytotoxic effect of the venom on HeLa cells was preserved upon enzyme activation.

Thus, we have proposed a methodological approach that allows to evaluate the toxic effect of sPLA $_2$, which has enzymatic activity, in the whole venom of *V. nikolskii* in relation to various cell lines.

Keywords: secretory phospholipase A₂, venom, *Vipera*, cytotoxicity, varespladib

For citations: Solovyeva M. A., Galebskaya L. V., Galkin M. A., Shemchuk O. S., Sharoyko V. V., Vasina L. V. Study of the cytotoxic effect of secretory phospholipase A₂ of *Vipera Nikolskii* venom on the model of HeLa and ECV340 cell lines. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):89–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-89-94>.

* **Corresponding author:** Marina A. Solovyeva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: solovyeva_ma@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Змеиный яд представляет собой сложную смесь белков и полипептидов с разнообразным спектром фармакологической активности.

Исследования протеома 85 видов змей семейства гадюковых (*Viperidae*) показали, что основную массу яда составляли представители трех групп белков: фосфолипаза A₂ (ФЛА₂), сериновые протеиназы и металлопротеиназы [1].

В яде змей семейства *Viperidae* содержится исключительно ФЛА₂, которая относится к группе IIА. Она включает 120–125 аминокислотных остатков и 7 дисульфидных связей [2].

Интерес к изучению экзогенных ФЛА₂ связан с тем, что змеиные ФЛА₂ обладают большим спектром биологического действия, в том числе оказывают противоопухолевый эффект и ингибируют ангиогенез [3, 4]. Изучение роли ФЛА₂ позволит создать средства, влияющие на воспалительные процессы в организме [5].

Вместе с тем токсическое действие секреторной ФЛА₂ ядов евразийских змей семейства *Viperidae* в отношении различных типов клеток изучено недостаточно.

Объектом для исследования мы выбрали яд гадюки Никольского (*V. nikolskii*), поскольку в яде *V. nikolskii* содержание ФЛА₂ составляет около 65 % [6]. Известно, что сФЛА₂ *V. nikolskii* представлены двумя гетеродимерными токсинами, HDP-1 (HeteroDimeric Phospholipase-1, гетеродимерная фосфолипаза-1) и HDP-2 соответственно [7], которые состоят из двух гомологичных субъединиц, связанных нековалентно. Одна субъединица представляет собой ферментативно активный основной белок с молекулярной массой около 13,8 кДа, а другая — неактивный кислый белок с молекулярной массой около 13,6 кДа.

Ферменты в составе яда могут оказывать действие, отличное от очищенных ферментов, из-за синергического взаимодействия с другими компонентами [8].

Представляется интересным оценить цитотоксический эффект сФЛА₂, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. nikolskii* с использованием селективного ингибитора сФЛА₂ Varespladib на модели клеточных линий HeLa и ECV304, что и явилось целью нашего исследования.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Лиофилизированный яд *V. nikolskii* был предоставлен ООО «Сибирский серпентарий» на основании договора о научном сотрудничестве.

Яд растворяли в фосфатно-солевом буфере до 10 мг/мл.

Готовили 2 серии опытных проб: первая содержала яд при конечных концентрациях 0,625, 1,25, 2,5 и 10 мкг/мл, вторая — смесь яда с 10 мкМ ингибитора секреторной ФЛА₂ Varespladib (VPL) (Sigma-Aldrich Chemical Co., USA) при таких же концентрациях.

Модельными системами были выбраны клеточные линии HeLa (карцинома шейки матки) и ECV304 (эндотелиальные клетки пупочной вены человека). Культуры клеток получены из коллекции Института цитологии РАН, г. Санкт-Петербург.

Цитотоксичность яда определяли с помощью колориметрического теста с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромидом (МТТ-тест).

Эксперимент проводили в два этапа. Первый этап включал скрининговое исследование цитотоксичности цельного яда без VPL и с его присутствием с использованием стандартного МТТ-теста.

МТТ-тест (стандартный). Клетки культивировали в СО₂-инкубаторе при +37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей воздух и 5 % СО₂ в питательной среде DMEM, содержащей 10 % термически инактивированную фетальную бычью сыворотку, 1 % L-глутамин, 50 Ед·мл⁻¹ пенициллина и 50 мкг·мл⁻¹ стрептомицина.

Клетки высевали в 96-луночный планшет и помещали на 12 часов в СО₂-инкубатор: за это время происходило прикрепление клеток к поверхности лунок (в каждую лунку вносили примерно 10⁴ клеток в 200 мкл среды DMEM), в лунки добавляли растворы, содержащие яд и смесь яда с VPL при указанных выше концентрациях. Инкубация клеток в планшетах продолжалась 48 часов в СО₂-инкубаторе при +37 °С. По окончании инкубационного периода культуральную среду DMEM сливали. Далее в лунки вносили 100 мкл среды DMEM и 20 мкл МТТ-реагента и планшеты с клетками инкубировали в течение 1 часа в СО₂-инкубаторе при +37 °С.

После удаления надосадочной жидкости полученные кристаллы формазана растворяли в течение 15 мин при перемешивании в 200 мкл диметилсульфоксида на лунку, затем измеряли оптическую плотность на планшетном спектрофотометре BioRadxMarx (Bio-Rad Laboratories, США) на длинах волн 570 нм и 700 нм. Для коррекции фона из значений оптической плотности при 570

нм вычитали значения оптической плотности при 700 нм для соответствующих лунок. Данные были нормированы в процентах по отношению к контрольным клеткам. Эксперимент проводили в пяти повторах.

На втором этапе выполняли **модифицированный МТТ-тест**, а именно: с целью активации секреторной ФЛА₂ в составе яда во все лунки дополнительно вносили 2,6 мМ эмульсии фосфолипидов (Lecithin from egg BioChemica, AppliChem, Germany), 0,02 мМ БСА и 2 мМ Ca²⁺. Аналогично готовили 2 серии опытных проб при конечных концентрациях 0,625, 1,25 и 2,5 мкг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics Version 20. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) цельного яда и смеси яда с ингибитором для клеточных линий HeLa и ECV340 определяли с помощью четырехпараметрической логистической регрессионной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного стандартного МТТ-теста нами было установлено, что в исследуемом диапазоне концентраций цельный яд *V. nikolskii* демонстрирует слабый цитотоксический эффект по отношению к клеткам HeLa, при этом отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение выживших клеток в пробах с добавлением VPL при концентрациях яда 2,5 (на 24,3 %) и 10 мкг/мл (на 20 %) (рис. 1).

Так, при концентрации яда 0,625 мкг/мл доля выживших клеток линии HeLa составила $93,3 \pm 6,1$ %, при добавлении VPL — $74,6 \pm 8,0$ %. При концентрациях яда 2,5 и 10 мкг/мл доля выживших клеток в пробах с VPL достоверно увеличивалась и составила $73,5 \pm 5,7$ % и $97,8 \pm 8,2$ % при 2,5 мкг/мл и $69,3 \pm 8,3$ % и $89,4 \pm 1,5$ % при 10 мкг/мл соответственно.

По отношению к клеткам ECV304 яд *V. nikolskii* проявлял парадоксальный эффект, а именно: стимулировал пролиферацию эндотелиоцитов, наиболее выраженную в присутствии ингибитора (доля выживших клеток возрастала дозозависимым образом) и составила $84,8 \pm 5,1$ и $127,7 \pm 8,2$ % при концентрации 0,625 мкг/мл (на 43 %), $80,7 \pm 10,4$ и $140,5 \pm 18,1$ % при концентрации 2,5 мкг/мл (на 60 %) и $117,3 \pm 12,4$ и $168,1 \pm 36,8$ % при концентрации 10 мкг/мл (на 51 %) соответственно (рис. 2).

Как видно из представленных данных, определить IC_{50} для цельного яда и смеси яда с ингибитором оказалось невозможным по причине отсутствия цитотоксичности в отношении клеточных линий HeLa и ECV304 в исследуемом диапазоне концентраций.

Исходя из этого, в условиях активации сФЛА₂ мы сочли целесообразным проводить исследование

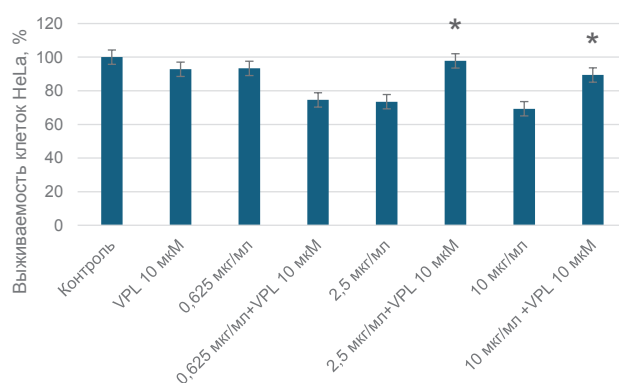


Рис. 1. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток HeLa без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (стандартный МТТ-тест). * — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$

Fig. 1. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (standard MTT test). * — the differences are statistically significant between the samples with venom and mixture of venom with VPL, $p < 0,05$

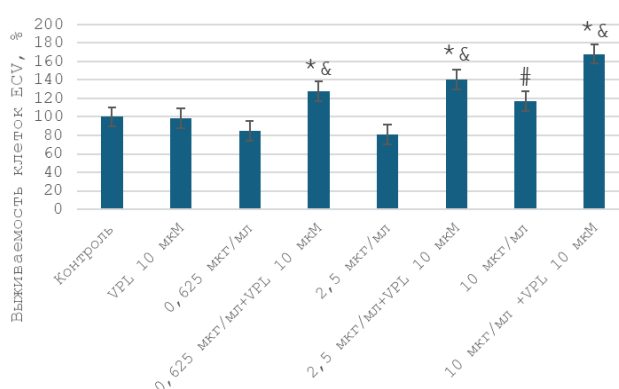


Рис. 2. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток ECV304 без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (стандартный МТТ-тест). * — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$; # — различия статистически значимы между пробой с ядом и контролем, $p < 0,05$; & — различия статистически значимы между пробами, содержащими смесь яда с VPL и контролем VPL, $p < 0,05$

Fig. 2. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against ECV304 cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (standard MTT test). * — differences are statistically significant between samples with venom and mixture of venom with VPL, $p < 0,05$; # — differences are statistically significant between the venom sample and the control, $p < 0,05$; & — the differences are statistically significant between samples containing a mixture of venom with VPL and VPL control, $p < 0,05$.

дования при концентрациях яда 0,625, 1,25 и 2,5 мкг/мл.

Активация секреторной ФЛА₂ не повлияла на цитотоксичность цельного яда в отношении клеток HeLa, при этом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличилось количество выживших клеток в присутствии VPL при всех изученных концентрациях, а именно: при концентрации 0,625 мкг/мл

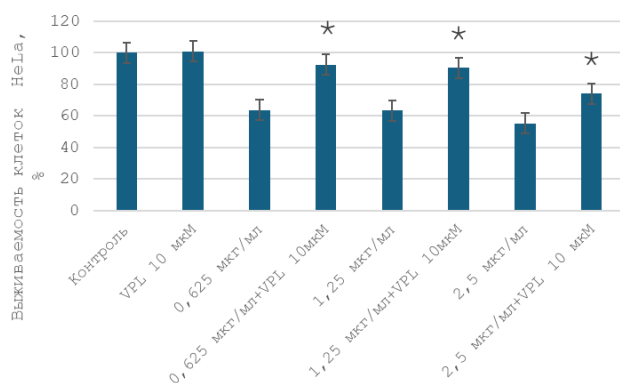


Рис. 3. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток HeLa без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (модифицированный МТТ-тест). * — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$

Fig. 3. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against HeLa cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (modified MTT test). * — differences are statistically significant between samples with venom and mixture of venom with VPL, $p < 0,05$

доля выживших клеток линии HeLa составила $63,8 \pm 5,1$ %, при добавлении VPL — $92,6 \pm 4,0$ % (на 29 %). При концентрациях яда 1,25 и 2,5 мкг/мл доля выживших клеток в пробах с ядом и смесью яда с VPL составила $63,5 \pm 4,8$ % и $90,4 \pm 9,6$ % (на 27 %) и $55,3 \pm 5,0$ % и $74,2 \pm 8,9$ % (на 19 %) соответственно (рис. 3).

При проведении модифицированного МТТ-теста пролиферативный эффект яда в отношении клеток ECV 340 исчезал и повышалась его цитотоксичность по сравнению с результатами стандартного МТТ-теста.

Так, доля выживших эндотелиальных клеток при концентрации 0,625 мкг/мл составила $98,6 \pm 6,5$ %, при добавлении VPL — $107,6 \pm 17,5$ %. При концентрациях яда 1,25 и 2,5 мкг/мл доля выживших клеток в пробах с ядом и смесью яда с VPL составила $33,9 \pm 5,6$ % и $75,4 \pm 9,9$ % (увеличилась на 41 %) и $24,0 \pm 4,4$ % и $62,6 \pm 6,5$ % (увеличилась на 38 %) соответственно (рис. 4).

Как видно из представленных данных, определить IC₅₀ для цельного яда и смеси яда с ингибитором в условиях активации сФЛА₂ также оказалось невозможным по причине отсутствия дозозависимого цитотоксического эффекта в отношении клеточных линий HeLa и ECV304 в диапазоне концентраций 0,625, 1,25 и 2,5 мкг/мл яда.

Биологическая активность змеиных фосфолипаз крайне разнообразна и находится в зависимости как от структуры фермента, так и типа клеток, на которые они воздействуют. При этом не наблюдается прямой связи между ферментативной активностью и цитотоксическим действием многих из них.

Опухолевые клетки отличаются от неопухолевых не только клеточным метаболизмом, но и липидным составом плазматических мембран [9].

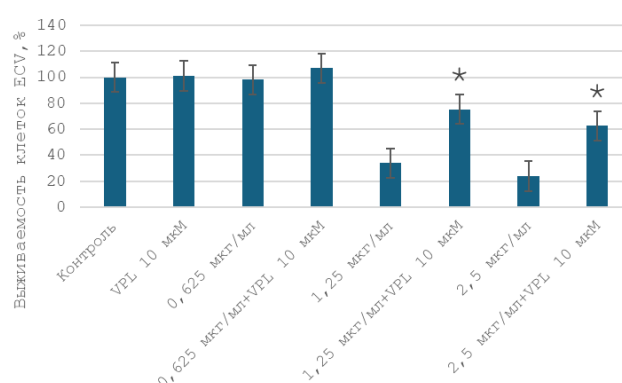


Рис. 4. Цитотоксичность цельного яда *V. nikolskii* в отношении клеток ECV 340 без добавления ингибитора секреторной ФЛА₂ и в его присутствии (модифицированный МТТ-тест). * — различия статистически значимы между пробами с ядом и смесью яда с VPL, $p < 0,05$

Fig. 4. Cytotoxicity of *V. nikolskii* whole venom against ECV 340 cells without the addition of secretory PLA₂ inhibitor and in its presence (modified MTT test). * — differences are statistically significant between samples with venom and the mixture of venom and VPL, $p < 0,05$

При проведении сравнительного исследования влияния яда *V. nikolskii* с действием того же яда с ингибированием сФЛА₂ на модели клеточной линии HeLa в обоих случаях отмечался слабый цитотоксический эффект в исследуемом диапазоне концентраций. Активация секреторной ФЛА₂ также значимо не повлияла на цитотоксичность цельного яда в отношении клеток HeLa.

При сравнении действия яда *V. nikolskii* с действием того же яда с ингибированием сФЛА₂ на модели клеточной линии ECV340 было установлено, что яд не проявлял цитотоксической активности, а, наоборот, стимулировал рост эндотелиальных клеток, наиболее выраженный в присутствии ингибитора. Подобный эффект яда *V. nikolskii* отмечался и по отношению к инфузориям [10]. Авторы предполагают, что яд, по-видимому, содержит соединения, ускоряющие рост микроорганизмов или является для них питательной средой.

В нашем случае можно предположить, что ингибирование сФЛА₂ могло стимулировать действие других компонентов яда, в частности, VEGF, и именно его влиянием обусловлен пролиферативный эффект яда в отношении эндотелиоцитов. Содержание VEGF в яде *V. nikolskii* составляет около 7,5 % [6]. Активация сФЛА₂ приводила к повышению цитотоксичности цельного яда в отношении клеток ECV 340, а также исчезал пролиферативный эффект яда с ингибитором на эндотелиоциты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Слабый цитотоксический эффект яда *V. nikolskii* в отношении клеток HeLa не связан с фосфолипазной активностью сФЛА₂.

2. Цитотоксическое действие сФЛА₂ в отношении клеток ECV 340 связано с каталитической активностью фермента.

3. Предложен методический подход, позволяющий оценить токсический эффект сФЛА₂, обладающей ферментативной активностью, в составе цельного яда *V. nikolskii* в отношении различных клеточных линий.

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. Tasoulis T., Isbister G. K. A review and database of snake venom proteomes // *Toxins* (Basel). – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>.
2. Snake venom phospholipase A2 enzymes // *Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles*. – CRC Press, 2020. – P. 189–222.
3. Lomonte B., Angulo Y., Moreno E. Synthetic peptides derived from the C Terminal region of Lys49 Phospholipase A2 Homologues from Viperidae Snake Venoms: Biomimetic activities and potential applications // *Curr. Pharm. Des. Bentham Science Publishers Ltd.* – 2010. – Vol. 16, № 28. – P. 3224–3230. <https://doi.org/10.2174/138161210793292456>.
4. Benati R. B., Costa T. R., Cacemiro M. D. C. et al. Cytotoxic and pro-apoptotic action of MjTX-I, a phospholipase A2 isolated from Bothrops moojeni snake venom, towards leukemic cells // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. BioMed Central Ltd.* – 2018. – Vol. 24, № 1. <https://doi.org/10.1186/S40409-018-0180-9>.
5. Nikolaou A., Kokotou M. G., Vasilakaki S., Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2 // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, № 6. – P. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>.
6. Kovalchuk S. I., Ziganshin R. H., Starkov V. G. et al. Quantitative proteomic analysis of venoms from russian vipers of pelias group: phospholipases A2 are the main venom components // *Toxins* (Basel). – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 105. <https://doi.org/10.3390/toxins8040105>.
7. Ramazanov A. S., Zavada L. L., Starkov V. G. et al. Heterodimeric neurotoxic phospholipases h j – the first proteins from venom of recently established species *Vipera nikolskii*: Implication of venom composition in viper sys-

tematics // *Toxicon*. – 2008. – Vol. 51. – P. 524–537. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.11.001>.

8. Ayvazyan N., Ghukasyan G., Ghulikyan L. et al. The contribution of phospholipase A2 and metalloproteinases to the synergistic action of viper venom on the bioenergetic profile of vero cells // *Toxins*. – 2022. – Vol. 14. – P. 724. <https://doi.org/doi.org/10.3390/toxins14110724>.

9. Hiu J. J., Yap M. K. K. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and L-amino acid oxidase // *Biochemical Society Transactions*. – 2020. – Vol. 48. – P. 719–731. <https://doi.org/10.1042/BST20200110>.

10. Cheremnykh E. G., Osipov A. V., Starkov V. G. et al. Comparative study of the effect of snake venoms on the growth of ciliates TETRAHYMENA PYRIFORMIS: identification of venoms with high antiprotozoal activity // *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. – 2022. – Vol. 503. – P. 197–202. <https://doi.org/10.31857/S2686738922020068>.

REFERENCES

1. Tasoulis T., Isbister G. K. A review and database of snake venom proteomes // *Toxins* (Basel). 2017;9(9):290. <https://doi.org/10.3390/toxins9090290>.
2. Snake venom phospholipase A2 enzymes // *Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles*. CRC Press. 2020:189–222.
3. Lomonte B., Angulo Y., Moreno E. Synthetic peptides derived from the C Terminal region of Lys49 Phospholipase A2 Homologues from Viperidae Snake Venoms: Biomimetic activities and potential applications // *Curr. Pharm. Des. Bentham Science Publishers Ltd.* 2010;16(28):3224–3230. <https://doi.org/10.2174/138161210793292456>.
4. Benati R. B., Costa T. R., Cacemiro M. D. C. et al. Cytotoxic and pro-apoptotic action of MjTX-I, a phospholipase A2 isolated from Bothrops moojeni snake venom, towards leukemic cells // *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis. BioMed Central Ltd.* 2018;24(1). <https://doi.org/10.1186/S40409-018-0180-9>.
5. Nikolaou A., Kokotou M. G., Vasilakaki S., Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A2 // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2019;1864(6):941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>.
6. Kovalchuk S. I., Ziganshin R. H., Starkov V. G. et al. Quantitative proteomic analysis of venoms from russian vipers of pelias group: phospholipases A2 are the main venom components // *Toxins* (Basel). 2016;8(4):105. <https://doi.org/10.3390/toxins8040105>.
7. Ramazanov A. S., Zavada L. L., Starkov V. G. et al. Heterodimeric neurotoxic phospholipases h j – the first proteins from venom of recently established species *Vipera nikolskii*: Implication of venom composition in viper systematics // *Toxicon*. 2008;51:524–537. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2007.11.001>.
8. Ayvazyan N., Ghukasyan G., Ghulikyan L. et al. The contribution of phospholipase A2 and metalloproteinases to the synergistic action of viper venom on the bioenergetic profile of vero cells // *Toxins*. 2022;14:724. <https://doi.org/doi.org/10.3390/toxins14110724>.
9. Hiu J. J., Yap M. K. K. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: phospholipase A2 and L-amino acid oxidase // *Biochemical Society Transactions*. 2020;48:719–731. <https://doi.org/10.1042/BST20200110>.
10. Cheremnykh E. G., Osipov A. V., Starkov V. G. et al. Comparative study of the effect of snake venoms on the growth of ciliates TETRAHYMENA PYRIFORMIS: identification of venoms with high antiprotozoal activity // *Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences*. 2022;503:197–202. <https://doi.org/10.31857/S2686738922020068>.

Информация об авторах

Соловьева Марина Алексеевна, ассистент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0026-0166; **Галебская Людвиг Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Галкин Михаил Александрович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (г. Санкт-Петербург, Россия); **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (г. Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Васина Любовь Васильевна**, доктор медицинских наук, зав. кафедрой биологической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2647-6336;

Information about authors

Solovyeva Marina A., Assistant of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0026-0166; **Galebskaya Lyudviga V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6688-5257; **Galkin Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6527-5580; **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Vasina Lyubov V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Biological Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2647-6336.



© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.316.5-02-073.75

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-95-100>

А. Я. Разумова*, А. А. Зубарева, А. И. Яременко, Н. Л. Петров, С. И. Кутукова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

МЕТОДИКА РЕТРОГРАДНОЙ КЛКТ-СИАЛОГРАФИИ ПРИ ОБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поступила в редакцию 28.05.2024 г.; принята к печати 13.09.2024 г.

Резюме

Введение. Диагностика обструкции протоковой системы слюнных желез является сложной задачей. Стандартные методы исследования не могут выявить такую патологию. КЛКТ-сиалогграфия — современная методика, которая позволит упростить и увеличить информативность диагностики по сравнению с рентгенологическим снимком.

Цель. Изучение возможности визуализации протоковой системы слюнных желез путем ретроградного введения контрастного вещества с использованием ультразвуковой навигации для выполнения конусно-лучевой томографии (КЛКТ-сиалогграфии).

Методы и материалы. На базе онкологического отделения № 8 (ЧЛХ) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ пациентке проведена установка подключичного катетера под ультразвуковым контролем в полость расширения протока чрескожно. Далее введен рентгеноконтрастный препарат и проведена конусно-лучевая компьютерная томография челюстно-лицевой области.

Результаты. На основе полученных результатов исследования было проведено оперативное вмешательство. При контрольных осмотрах никаких патологических изменений протоковой системы околоушной слюной железы не выявлено.

Заключение. В данной статье описывается клинический случай успешного применения КЛКТ-сиалогграфии. Эта методика с низкой лучевой нагрузкой показала высокую информативность и может выполняться в амбулаторных условиях. Поэтому необходимо накопление клинического материала для оценки эффективности методики при различных патологических изменениях в слюнных железах.

Ключевые слова: компьютерная томография, сиалогграфия, слюнная железа, проток, стриктура

Для цитирования: Разумова А. Я., Зубарева А. А., Яременко А. И., Петров Н. Л., Кутукова С. И. Методика ретроградной КЛКТ-сиалогграфии при обструктивном синдроме околоушной слюнной железы. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024;31(3):95–100. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-95-100>.

* **Автор для связи:** Александра Ярославовна Разумова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alserova@yandex.ru.

Aleksandra Ya. Razumova*, A. A. Zubareva, A. I. Yaremenko, N. L. Petrov, S. I. Kutukova,

Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia 197022

THE TECHNIQUE OF RETROGRADE CBCT-SIALOGRAPHY IN OBSTRUCTIVE PAROTID SALIVARY GLAND SYNDROME

Received 28.05.2024; accepted 13.09.2024

Summary

Introduction. Diagnosis of obstruction of the ductal system of the salivary glands is a difficult task. Standard research methods cannot detect such pathology. CBCT-sialography is a modern technique that will simplify and increase the informative value of diagnostics compared to an X-ray image.

The objective was to study the possibility of visualizing the ductal system of the salivary glands by retrograde administration of a contrast agent using ultrasound navigation to perform cone beam tomography (CBCT-sialography).

Methods and materials. On the basis of the oncological Department № 8 of the FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH, the patient underwent the installation of a subclavian catheter under ultrasound control into the duct expansion cavity through the skin. Next, a radiopaque preparation was introduced, and a cone-beam computed tomography of the maxillofacial region was performed.

Results. Based on the results of the study, surgical intervention was performed. During control examinations, no pathological changes in the ductal system of the parotid salivary gland were detected.

Conclusion. This article describes a clinical case of the successful use of CBCT-sialography. This technique with a low radiation load has shown high informativeness and can be performed on an outpatient basis. Therefore, it is necessary to accumulate clinical material to evaluate the effectiveness of the technique in various pathological changes in the salivary glands.

Keywords: computed tomography, sialography, salivary gland, duct, stricture

For citation: Razumova A. Ya., Zubareva A. A., Yaremenko A. I., Petrov N. L., Kutukova S. I. The technique of retrograde CBCT-sialography in obstructive parotid salivary gland syndrome. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(3):95 – 100. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-95-100>.

* **Corresponding author:** Aleksandra Ya. Razumova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alserova@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение выхода слюны по ходу протоковой системы и формирование отека слюнной железы, болевого синдрома возможно при различных патологических состояниях.

Такие симптомы определяются при формировании конкремента, слизистых бляшек, аномалии развития, стриктуре или стенозе протока, воспалительном процессе, поэтому дифференциальная диагностика имеет очень важное значение [1]. К тому же, при применении консервативных методик возможно лишь провести симптоматическую терапию, а основным методом лечения является хирургический. Адекватная клиническая и рентгенологическая диагностика, а также предоперационная оценка протоковой системы обязательна для снижения риска повторного нарушения функции слюнных желез [2].

Стандартными методами визуализации протоковой системы слюной железы являются ультра-

звуковое исследование, МСКТ-сиалография, сцинтиграфия, МРТ-сиалография, сиалоэндоскопия [3, 4]. Все эти методики необходимо иметь в арсенале практикующего доктора, так как каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

Сиалография — это методика визуализации протоковой системы больших слюнных желез путем введения в нее контрастного вещества.

По классической методике проведения сиалографии введение контрастного вещества происходит интрадуктально, а рентгенологическое исследование проводится при помощи двухмерного изображения [5]. Однако с развитием и совершенствованием технологий в современной клинической практике данное исследование преимущественно проводят с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с возможностью построения множественных реконструкций [6, 7].

В дальнейшем появились публикации выполнения сиалографии слюнных желез с использованием визуализации на конусно-лучевых компьютерных томографах (КЛКТ), что позволило оптимизировать визуализацию паренхимы железы и идентифицировать сиалолиты при меньшей лучевой нагрузке [8].

Исходя из вышесказанного, компьютерно-томографическая визуализация протоковой системы слюнных желез с ретроградным контрастированием является актуальной и требует дальнейшего клинического исследования.

Целью нашего исследования является изучение возможности визуализации протоковой системы слюнных желез путем ретроградного введения контрастного вещества с использованием ультразвуковой навигации для выполнения конусно-лучевой томографии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 33 лет, женского пола, в 2021 г. обратилась в онкологическое отделение № 8 (ЧЛХ) ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ с жалобами на периодическую припухлость и боль в околоушной области справа. При приеме пищи пациентка отмечала формирование болезненного «тяжа» в проекции правой щеки, который через 2 часа при массаже исчезал.



Рис. 1. Визуализация расширенного главного протока по типу мегастенона

Fig. 1. Visualization of the expanded main duct according to the megasthenon type

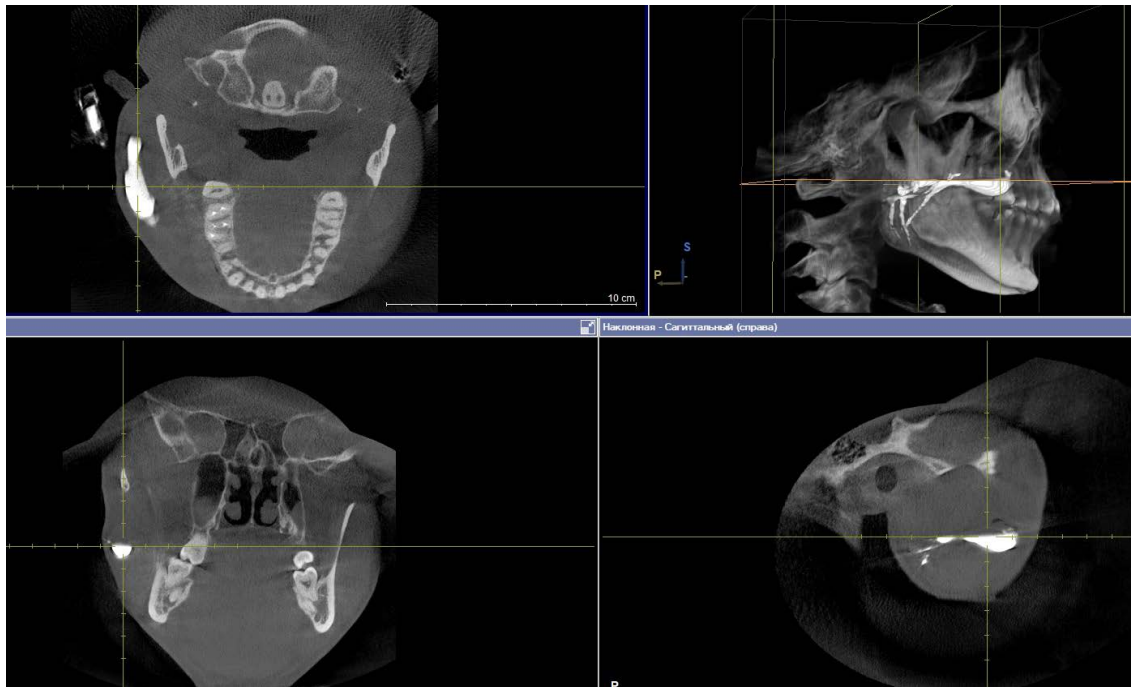


Рис. 2. КЛКТ-сиалография правой околоушной слюнной железы в трех проекциях и 3D-реформации
Fig. 2. CBCT-sialography of the right parotid salivary gland in three projections and 3D reformation

В 2018 г. проводилось оперативное вмешательство по поводу удаления конкремента из Стенонова протока околоушной слюнной железы справа внутриротовым доступом. Через 14 дней после оперативного вмешательства отметила появление болевого синдрома и увеличение околоушной слюнной железы при еде, при массаже железы в полости рта появлялось большое количество слюны. Однако в дальнейшем массаж перестал приносить облегчение и выделение слюны прекратилось. Проводилось консервативное и физиотерапевтическое лечение без явной положительной динамики. Наличие хронических заболеваний и вредных привычек пациентка отрицала.

При осмотре лицо симметричное. Кожа нормальной окраски, без патологических высыпаний. Открывание рта и глотание свободное, безболезненное. При стимуляции выделения слюны определялось взбухание в околоушной области по ходу Стенонова протока (рис. 1). При осмотре слизистой полости рта и пальпации определялась рубцовая деформация естественного устья, зондирование его было невозможным. При массаже околоушной слюнной железы справа в полость рта выделялась чистая слюна в незначительном количестве.

При ультразвуковом исследовании визуализировалась стриктура протока и его компенсаторное расширение дистальной части до 6 мм, экзоструктура и размеры слюнной железы без патологических изменений. Проводилась попытка проведения сиалоскопии для устранения сужения, однако введение эндоскопа в естественное устье провести не удалось. Было принято решение об оперативном вмешательстве по устранению

стриктуры протока по разработанной методике, под контролем ультразвука с использованием аппарата (SonoScape S8Exp, Китай) с внеротовым датчиком [9]. Однако пациентка не соблюдала рекомендаций и только через год повторно обратилась в клинику.

При осмотре полости рта устье также не было визуализировано, катетеризировать его или провести эндоскопическое исследование не представлялось возможным. Поэтому было принято решение о выполнении конусно-лучевой компьютерной томографии челюстно-лицевой области с одномоментным введением контраста путем пункции протока наружным доступом (КЛКТ-сиалография).

После определения местоположения слюнного протока при помощи ультразвукового исследования была проведена пункция расширенного отдела Стенонова протока иглой из набора для установки подключичного катетера (Certofix Mono S 220, Bbraun, Germany). Через иглу в проток было введено водорастворимое йодированное контрастное вещество (Ультравист, 370 мг йода/мл, Полисан, Россия) в стандартных асептических условиях.

Конусно-лучевая компьютерная томография челюстно-лицевой области с одновременным контрастированием правой околоушной слюнной железы выполнялась в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова на аппарате Galileos Comfort (SironaDentalSistemasGmbH, BensheimGermany), программное обеспечение Galaxis. Параметры томографической съемки: 85 kV, 4 mA, 28 mA/s, размер изотропного вокселя — 0,15 мм, эффективная доза — 70 мкЗв. Методика заключалась в следующем: позиционирование перед съемкой



Рис. 3. 3D-реформация установленного катетера и расширенных внутрижелезистых протоков

Fig. 3. 3D reformation of the installed catheter and expanded intraglandular ducts

выполнялось на подбородочном держателе в стандартном режиме визуализации (рис. 2).

Полученные томограммы анализировались в трех плоскостях и при объемной реконструкции. В алгоритм анализа томограмм входила оценка качественных показателей и количественных характеристик анатомических структур челюстно-лицевой области, полости носа и околоносовых пазух. К качественному анализу томографии относилось: определение наличия контраста в протоковой системе и паренхиме околоушной слюнной железы.

Выявлено наличие рентген-контрастного вещества в проекции установленного в просвет выводного протока катетера и расширенных протоков с формированием сиалектазий.

Визуализировано отсутствие контрастного вещества в области выводного отверстия, выраженное до 5,0 мм расширение просвета Стенонова протока в средней трети (мегастенон).

Определяется сужение (стриктура) медиальной трети протяженностью до 10 мм, компенсаторное расширение за ним до 4,0 – 5,0 мм протоков 2 порядка и до 3,0 мм протоков 3 порядка (рис. 3). В паренхиме железы контрастного вещества не определяется. Заключение: КТ-признаки сиалодохита по типу мегастенона.

Основываясь на полученных данных, было принято решение о проведении и оперативного вмешательства в объеме пластики протока с частичным его удалением внутриротовым доступом с установкой подклучичного катетера для профилактики повторного сужения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационный период пациентки проходил без осложнений. Проводилась антибактериальная и симптоматическая терапия.



Рис. 4. Катетер в просвете протока для формирования искусственного устья

Fig. 4. Catheter in the duct lumen to form an artificial opening

Пациентке было рекомендовано соблюдать щадящую диету в течение 14 дней, сохранить удовлетворительную гигиену полости рта, массаж околоушной слюнной железы справа каждый раз после еды. При контрольном осмотре на 3-и сутки после оперативного вмешательства не выявлено воспалительной реакции окружающих тканей, болевого синдрома, нарушения оттока слюны. Катетер находился в просвете сформированной фистулы 21 день (рис. 4).

Впоследствии он был удален. Также никаких эстетических дефектов на лице после пункции не выявлено.

Пациентка наблюдалась в течение 3 лет врачом челюстно-лицевых хирургом. Болевого синдрома, увеличения объема правой околоушной слюнной железы отмечено не было. Длительное нахождение катетера в протоке не приносило дискомфорта и не сопровождалось формированием «тяжа» в проекции правой щеки.

Стенозы слюнных протоков являются второй по частоте причиной обструкций в слюнных железах, что составляет 15 – 25 % случаев в околоушной железе и 5 – 10 % всех обструкций поднижнечелюстной слюнной железы. До 50 % в случаях неясного отека желез и до 85 % в случаях обструкции не вызваны конкрементом, а формирование сужения протоковой системы после травмы или оперативного вмешательства является частым осложнением [1, 10]. Поэтому диагностика и лечение данной патологии остается актуальной задачей.

Ультразвуковое исследование является первичным звеном в диагностике заболеваний слюнных желез, однако оно не позволяет полностью визуализировать всю протоковую систему, а сужение протока устанавливается на основе компенсаторного расширения [11, 12].

МРТ-сиалография позволяет визуализировать сложную анатомию протоковой системы даже в

случаях полной непроходимости. Однако артефакты, вызванные стоматологическими конструкциями и движением из-за длительного времени, необходимого для одного исследования, могут препятствовать получению адекватных результатов, также это исследование имеет высокую стоимость [12, 13].

Для визуализации стриктур и стенозов также производят сиаэндоскопическое исследование, но при прохождении по протоку возможно определение чаще всего единичного сужения. Исследование всей протоковой системы становится невозможным. Также для нее необходимо специализированное оборудование и врач с опытом ее применения [13, 14].

Цифровая сиа로그фия позволяет визуализировать протоковую систему вплоть до протоков 3–4 порядка [12]. N. A. Drage и J. E. Brown (2009) впервые описали использование КЛКТ-сиа로그фии для сложных случаев непроходимости слюнных желез [15]. При дальнейших исследованиях авторы пришли к выводу, что КЛКТ-сиа로그фия обеспечивает дозу облучения, равную рентгеноскопической сиа로그фии, но более высокую, чем сиа로그фия с обычным изображением [16]. F. M. Jadu (2011) выявил, что протоки и паренхиму слюнных желез легче обнаружить на изображениях КЛКТ-сиа로그фии за счет увеличения отношения разницы сигнала к шуму изображения и концентрации йода [17].

При проведении оперативных вмешательств основными осложнениями являются паралич лицевого нерва, синдром Фрея, формирование кист [10]. Поэтому предоперационная диагностика необходима для профилактики таких осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЛКТ-сиа로그фия:

- позволяет определить уровни сужения протоковой системы больших слюнных желез и особенности ее строения;
- предотвращает развитие серьезных осложнений во время оперативного вмешательства;
- зарекомендовала себя как высокоинформативный, точный и экономически выгодный метод диагностики с низкой лучевой нагрузкой;
- может выполняться амбулаторно в стоматологической клинике.

Таким образом, необходимо накопление и анализ клинического материала для оценки эффективности методики КЛКТ-сиа로그фии при различных патологических изменениях в слюнных железах.

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. Koch M., Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 132–141. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1603>.
2. Capaccio P., Gaffuri M., Canzi P., Pignataro L. Recurrent obstructive salivary disease after sialendoscopy. A narrative literature review // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2023. – Vol. 43, № Suppl 1. – P. S95–S102. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-43-2023-12>.
3. Bertin H., Bonnet R., Le Thuaut A. et al. A comparative study of three-dimensional cone-beam CT sialography and MR sialography for the detection of non-tumorous salivary pathologies // *BMC Oral Health.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 463. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03159-9>.
4. Bertin H., Bonnet R., Delemazure A. S. et al. Three-dimensional cone-beam CT sialography in non tumour salivary pathologies: procedure and results // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 20150431. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150431>.
5. Kandula S., Nagi R., Nagaraju R. Sialography: a pictorial review // *Oral Radiol.* – 2023. – Vol. 39, № 2. – P. 225–234. <https://doi.org/10.1007/s11282-022-00668-1>.
6. Егорова А. Е., Смысленова М. В., Обиня Н. П., Фасхутдинов Д. Т. Лучевая дифференциальная диагностика объемных образований слюнных желез // *Современные технологии в медицине.* – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 31–38.
7. Jadu F. M., Lam E. W. A comparative study of the diagnostic capabilities of 2D plain radiograph and 3D cone beam CT sialography // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 20110319. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20110319>.
8. Бавыкина И. А., Титова Л. А., Бавыкин Д. В., Ростовцев В. В. Сиа로그фия и ее диагностическое значение // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 73–78. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2023-1-91-73-799>.
9. Разумова А. Я., Яременко А. И., Кутукова С. И., Петров Н. Л. Способ устранения стриктуры околоушной слюнной железы. Патент РФ на изобретение № 2766984. 08.07.2021. Бюл. № 8. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2766984C1_20220316. (дата обращения: 10.08.2022).
10. Capaccio P., Torretta S., Ottavian F. et al. Modern management of obstructive salivary diseases // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 161–72.
11. Goncalves M., Mantsopoulos K., Schapher M. et al. Ultrasound in the diagnosis of parotid duct obstruction not caused by sialolithiasis: diagnostic value in reference to direct visualization with sialendoscopy // *Dento Maxillo Facial Radiology.* – 2021. – Vol. 50, № 3. – P. 20200261. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20200261>.
12. Koch M., Sievert M., Iro H., Mantsopoulos K., Schapher M. Ultrasound in inflammatory and obstructive salivary gland diseases.: own experiences and a review of the literature // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – P. 3547. <https://doi.org/10.3390/jcm10163547>.
13. Koch M., Müller S., Mantsopoulos K. et al. Ultrasound and sialendoscopy findings in radioactive iodine-in-

duced sialadenitis: comparative analysis and possible impact on management // *J. Clin. Med.* – 2024. – № 13. – P. 657. <https://doi.org/10.3390/jcm13030657>.

14. Koch M., Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 132–141. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1603>.

15. Drage N. A., Brown J. E. Cone beam computed sialography of sialoliths // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 301–305. <https://doi.org/10.1259/dmfr/90784441>.

16. Jain S., Choudhary K., Nagi R. et al. New evolution of cone-beam computed tomography in dentistry: Combining digital technologies // *Imaging Sci Dent.* – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 179–190. <https://doi.org/10.5624/isd.2019.49.3>.

17. Jadu F. M., Hill M. L., Yaffe M. J., Lam E. W. Optimization of exposure parameters for cone beam computed tomography sialography // *Dentomaxillofac Radiol.* – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 362–8. <https://doi.org/10.1259/dmfr/81159071>.

REFERENCES

1. Koch M., Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(2):132–141. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1603>.

2. Capaccio P., Gaffuri M., Canzi P., Pignataro L. Recurrent obstructive salivary disease after sialendoscopy. A narrative literature review // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2023;43(Suppl 1):S95–S102. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-43-2023-12>.

3. Bertin H., Bonnet R., Le Thuaut A. et al. A comparative study of three-dimensional cone-beam CT sialography and MR sialography for the detection of non-tumorous salivary pathologies // *BMC Oral Health.* 2023;23(1):463. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03159-9>.

4. Bertin H., Bonnet R., Delemazure A. S. et al. Three-dimensional cone-beam CT sialography in non tumour salivary pathologies: procedure and results // *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46(1):20150431. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150431>.

5. Kandula S., Nagi R., Nagaraju R. Sialography: a pictorial review // *Oral Radiol.* 2023;39(2):225–234. <https://doi.org/10.1007/s1282-022-00668-1>.

6. Egorova E. A., Smyslenova M. V., Obinya N. P., Faskhutdinov D. K. Differential Radiodiagnosis of Salivary Gland Masses // *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2013; 5(3):31. (In Russ.).

7. Jadu F. M., Lam E. W. A comparative study of the diagnostic capabilities of 2D plain radiograph and 3D cone beam CT sialography // *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42(1):20110319. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20110319>.

8. Bavykina I. A., Titova L. A., Bavykin D. V., Rostovtsev V. V. Sialography and its diagnostic value // *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye (Naučno-medicinskij vestnik Central'nogo Černozem'â).* 2023;24(1):73–78. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2023-1-91-73-79>. (In Russ.).

9. Razumova A. Ya., Yaremenko A. I., Kutukova S. I. et al. Method forelimination of stricture of stensen duct of parotid salivary gland. Patent RUS No. 2766984. 08/07/2021. Byul. No. 8 Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2766984C1_20220316 (accessed: 10.08.22.). (In Russ.).

10. Capaccio P., Torretta S., Ottavian F. et al. Modern management of obstructive salivary diseases // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(4):161–72.

11. Goncalves M., Mantsopoulos K., Schapher M. et al. Ultrasound in the diagnosis of parotid duct obstruction not caused by sialolithiasis: diagnostic value in reference to direct visualization with sialendoscopy // *Dento Maxillo Facial Radiology.* 2021;50(3):20200261. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20200261>.

12. Koch M., Sievert M., Iro H., Mantsopoulos K., Schapher M. Ultrasound in inflammatory and obstructive salivary gland diseases: own experiences and a review of the literature // *J. Clin. Med.* 2021;10:3547. <https://doi.org/10.3390/jcm10163547>.

13. Koch M., Müller S., Mantsopoulos K. et al. Ultrasound and sialendoscopy findings in radioactive iodine-induced sialadenitis: comparative analysis and possible impact on management // *J. Clin. Med.* 2024;(13):657. <https://doi.org/10.3390/jcm13030657>.

14. Koch M., Iro H. Salivary duct stenosis: diagnosis and treatment // *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(2):132–141. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1603>.

15. Drage N. A., Brown J. E. Cone beam computed sialography of sialoliths // *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38:301–305. <https://doi.org/10.1259/dmfr/90784441>.

16. Jain S., Choudhary K., Nagi R. et al. New evolution of cone-beam computed tomography in dentistry: Combining digital technologies // *Imaging Sci Dent.* 2019;49(3):179–190. <https://doi.org/10.5624/isd.2019.49.3>.

17. Jadu F. M., Hill M. L., Yaffe M. J., Lam E. W. Optimization of exposure parameters for cone beam computed tomography sialography // *Dentomaxillofac Radiol.* 2011; 40(6):362–8. <https://doi.org/10.1259/dmfr/81159071>.

Информация об авторах

Разумова Александра Ярославовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия); **Зубарева Анна Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия); **Яременко Андрей Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия); **Кутукова Светлана Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия); **Петров Николай Леонидович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия).

Information about authors

Razumova Alexandra Ya., Cand. of Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Zubareva Anna A.**, Dr. of Sci (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Yaremenko Andrey I.**, Dr. of Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kutukova Svetlana I.**, Dr. of Sci (Med.), Professor of the Department of Dentistry of Surgical and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Petrov Nikolay L.**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dental Surgery and Maxillofacial Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54–58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, прикладываемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуючную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 — 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

• **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stood before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

• **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

• **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

• **Article title.**

• **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

• **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

• **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

• **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

• **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

• **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

• **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

• **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

• **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient and understandable for reading.

The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated into English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Урал Пресс». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77