

ISSN 2414-3782

Juvenis scientia

Медицина

2022 | Том 8 | № 5



SCIENTIA
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Juvenis scientia

Медицина

2022 | Том 8 | № 5

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тимофеев Евгений Владимирович, д.м.н.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Газизов Роман Игоревич

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиева А. В., PhD in Medicine, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Беловол А. Н.**, д.м.н., Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина. **Василькова О. Н.**, к.м.н., Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь. **Миррахимов Э. М.**, д.м.н., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Молдобаева М. С.**, д.м.н., Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан. **Муллаханов Ж. Б.**, PhD in Medicine, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан. **Плескановская С. А.**, д.м.н., Государственный медицинский университет Туркменистана, г. Ашхабад, Туркменистан. **Табаров М. С.**, д.м.н., Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан. **Варзин С. А.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Воложанин Д. А.**, д.м.н., Городская больница № 40 Курортного района, г. Санкт-Петербург, Россия. **Журавский С. Г.**, д.м.н., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Иванов Н. В.**, к.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Кулибаба Т. Г.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лукьянова И. Ю.**, д.м.н., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия. **Лындина М. Л.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Мазуренко С. О.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Смирнов Г. А.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Федоткина Т. В.**, к.б.н., Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Худякова Н. В.**, к.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия. **Шишкин А. Н.**, д.м.н., Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия.

ИНДЕКСАЦИЯ

Журнал включен в Перечень ВАК по специальности 3.1.18. *Внутренние болезни (медицинские науки)*, индексируется в РИНЦ. Метаданные экспортируются в открытые репозитории научной информации: Google Scholar, OCLC WorldCat, Dimensions и др. Журнал включен и индексируется в DOAJ (Directory of Open Access Journals).

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 2021: **0,330**, Десятилетний индекс Хирша: **17**



Учредитель и издатель: ООО Издательский дом "Сциентиа" (ИД Scientia)

Свидетельство о регистрации Средства массовой информации: ПИ № ФС 77-70584 от 03.08.2017 г.

191015, г. Санкт-Петербург, переулок Дегтярный, 22А | +7 (812) 649-93-75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Подписано в печать 30.10.2022. Печать цифровая, Формат 70x100/16, Бумага офсетная. Тираж 500 экз.

Juvenis scientia

Medicine

2022 | Vol. 8 | No. 5

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan Pchelin, Candidate of Medical Sciences
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Eugene Timofeev, Doctor of Medical Sciences
St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

MANAGING EDITOR

Roman Gazizov
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL BOARD

Anna Alieva, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Ya.Kh.Turakulov, Tashkent, Uzbekistan. **Olexandr Bilovol**, Doctor of Medical Sciences, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. **Volha Vasilkova**, Candidate of Medical Sciences, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. **Erkin Mirrakhimov**, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Mariia Moldobaeva**, Doctor of Medical Sciences, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. **Javlon Mullakhanov**, PhD in Medicine, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan. **Svetlana Pleskanovskaya**, Doctor of Medical Sciences, State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan. **Muhiddin Tabarov**, Doctor of Medical Sciences, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan. **Sergey Varzin**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Dmitry Vologzhanin**, Doctor of Medical Sciences, City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russia. **Sergei Zhuravskii**, Doctor of Medical Sciences, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Nikita Ivanov**, Candidate of Medical Sciences, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Tatiana Kulibaba**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Irina Lukyanova**, Doctor of Medical Sciences, North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia. **Maria Lyndina**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Sergei Mazurenko**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Georgy Smirnov**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Tamara Fedotkina**, Candidate of Biological Sciences, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia. **Natalia Hudiakova**, Candidate of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. **Aleksandr Shishkin**, Doctor of Medical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

This is an open access journal which means that all content is freely available without charge to the user or his/her institution. Users are allowed to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of the articles, or use them for any other lawful purpose, without asking prior permission from the publisher or the author. This is in accordance with the BOAI definition of open access.

The journal is included in the List of the Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, specialty 3.1.18. *Internal Medicine (Medical Sciences)*. The journal is indexed in the Russian Index of Science Citation (RISC). The journal is included in DOAJ (Directory of Open Access Journals).



Publisher: «Scientia» Publishing House Ltd.

The mass media registration certificate no. ПИ # ФС 77-70584 of 03.08.2017.

191015, 22A, Degtyarnyy lane, Saint Petersburg | +7 812 649 93 75 | edit@jscientia.org | www.jscientia.org

Approved for print: 30.10.2022. Digital printing, size 70x100/16, offset paper. Edition: 500 copies.

Обзорные статьи

Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Иванов Н.В., Смирнов В.В., Василькова О.Н.
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО SPINA BIFIDA: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. . 5

Чиряпкин А.С.
**ОБЗОР ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИ-
НЕНИЙ..... 16**

Оригинальные исследования

Мавлянова Ш.З., Обидов С.З., Исмогилов А.И.
**УРОВЕНЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМИ ПОРА-
ЖЕНИЯМИ КОЖИ. 31**

Клинические случаи

*Золотых В.Г., Кайланич Е.А., Шалаев М.С., Петрачков А.О., Аветисян А.О., Яблонский П.К.,
Дубко А.И., Медведева К.Ю., Тюсенко А.Е.*
**ПЛАСТИЧЕСКОЕ ЗАКРЫТИЕ ТОРАКОСТОМЫ ВЕРТИКАЛЬНЫМ ЛОСКУТОМ НА ПРЯМОЙ
МЫШЦЕ ЖИВОТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. 38**

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ. 47

Review articles

Khudyakova NV, Pchelin IY, Shishkin AN, Ivanov NV, Smirnov VV, Vasilkova VM.

UROLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SPINA BIFIDA: A REVIEW 5

Chiriapkin AS.

REVIEW OF PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS. 16

Original articles

Mavlyanova SZ, Obidov SZ, Ismogilov AI.

SERUM PROCALCITONIN LEVELS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE SKIN LESIONS. 31

Case reports

*Zolotykh VG, Kaylanych EA, Shalaev MS, Petrachkov AO, Avetisyan AO, Yablonsky PK,
Dubko AI, Medvedeva KY, Tusenko AE.*

**PLASTY OF A LARGE THROUGH THORACIC WALL DEFECT WITH THE HELP OF VRAM-FLAP:
A CLINICAL CASE 38**

GUIDE FOR AUTHORS 47

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15
EDN: BXPXKDУРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО SPINA BIFIDA:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**Н. В. Худякова** ¹, **И. Ю. Пчелин** ¹, **А. Н. Шишкин** ¹, **Н. В. Иванов** ²,
В. В. Смирнов ³, **О. Н. Василькова** ⁴¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия⁴ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь Худякова Наталья Валерьевна — natalia_temnaja@mail.ru

Spina bifida — дефект развития спинного мозга и/или позвоночника, возникающий в результате нарушения закрытия эмбриональной нервной трубки. Описано множество факторов, определяющих риски развития данной патологии, однако частота выявления порока все равно остается высокой. 61% пациентов со Spina bifida имеют нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря. В ее основе лежит внутрипузырная гипертензия, которая способствует обратному току мочи и формированию пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, ассоциированного с развитием хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей. У 25–50% пациентов со Spina bifida урологическая патология осложняется развитием хронической болезни почек, существенно снижающей качество жизни этих пациентов. При некоторых типах Spina bifida именно урологическая симптоматика может выступать на первый план или даже быть единственным клиническим проявлением данного порока. В связи с этим особую значимость приобретает ранняя диагностика Spina bifida и своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Spina bifida, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, факторы риска, осложнения, ранняя диагностика, нервная трубка, мочевой пузырь, спинной мозг.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Иванов Н.В., Смирнов В.В., Василькова О.Н. Урологическая патология у пациентов со Spina bifida: обзор литературы // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 5. С. 5-15. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15. EDN: BXPXKD.



Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15
EDN: BXPXKD

UROLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH SPINA BIFIDA: A REVIEW

N. V. Khudyakova ¹, I. Yu. Pchelin ¹, A. N. Shishkin ¹, N. V. Ivanov ²,
V. V. Smirnov ³, V. M. Vasilkova ⁴¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia⁴ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus Khudyakova Natalia — natalia_temnaja@mail.ru

Spina bifida is a developmental defect of the spinal cord and/or spine that results from abnormal closure of the embryonic neural tube. Many factors have been described to determine the risks of developing this pathology, but the incidence of the defect is still high. 61% of patients with Spina bifida have neurogenic bladder dysfunction based on intravesical hypertension, which contributes to reverse urethral flow and bladder-uretero-renal reflux associated with chronic inflammatory and obstructive urinary tract disease. In 25–50% of patients with Spina bifida, urological pathology is complicated by the development of chronic kidney disease, which significantly reduces the quality of life of these patients. In some types of Spina bifida, urological symptoms may be prominent or even isolated and may indicate the presence of the malformation. Therefore, early diagnosis of Spina bifida and timely prophylactic and therapeutic measures are of particular importance.

KEYWORDS: Spina bifida, neurogenic dysfunction of the urinary bladder, risk factors, complications, early diagnosis, neural tube, urinary bladder, spinal cord.

FOR CITATION: Khudyakova NV, Pchelin IY, Shishkin AN, Ivanov NV, Smirnov VV, Vasilkova VM. Urological pathology in patients with Spina bifida: a review. *Juvenis scientia*. 2022;8(5):5-15. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_5-15.



Spina bifida (лат. *spina* — позвоночный столб, *bifidus* — разделенный надвое, расщепленный) — дефект развития спинного мозга и/или позвоночника, возникающий в результате нарушения закрытия эмбриональной нервной трубки. Частота выявления данной патологии составляет 0,5–2,0 случаев на 1000 новорожденных [1, 2]. Данный порок уникален тем, что имеет высокую распространенность, но при этом совместим с жизнью. Хотя о существовании этой мальформации известно со времен Гиппократ, ее первое подробное описание, первое изображение и первое употребление самого термина «*Spina bifida*» обнаруживается в труде «*Observationum medicarum libri tres*» («Медицинские наблюдения в трех книгах») голландского хирурга Николаса Тульпа, опубликованном в 1641 году [3]. В книге он приводит несколько случаев данной патологии из своей практики. Расщепление позвоночника без грыжевого выпячивания в 1875 г. описал Рудольф Вирхов, назвав его скрытой позвоночной расщелиной (*Spina bifida occulta*)¹.

Выделяют три основных типа *Spina bifida* [1, 2]:

1) Миеломенингоцеле — наиболее тяжелая и часто встречающаяся форма заболевания. Данная форма *Spina bifida* сопровождается выходом в грыжевой мешок мозгового вещества и мозговых оболочек. В ряде случаев дефект может быть покрыт кожей. Выраженность неврологических проявлений и нарушений связана с локализацией и тяжестью дефекта спинного мозга [4]. Миеломенингоцеле часто ассоциировано с пороками развития головного мозга и гидроцефалией. Основные дефекты мозга в 90% случаев включают спектр аномалий, связанных с пороком развития Арнольда Киари II [4, 5].

2) Менингоцеле — менее тяжелая форма заболевания при которой кости позвоночника полностью не закрывают спинной мозг, а мозговые оболочки выпирают через дефект в виде «мешка», содержащего жид-

кость. «Мешок» состоит из трех слоев: твердой мозговой оболочки, паутинной оболочки и мягкой мозговой оболочки, он может быть покрыт кожей. Спинной мозг и нервные корешки при данной форме интактны или имеют умеренный дефект. Частота сочетания с гидроцефалией составляет около 25% случаев [1, 2, 4].

3) *Spina bifida occulta* — скрытая форма заболевания, при которой не формируется грыжевое выпячивание, спинной мозг и нервные корешки интактны. Данная форма чаще имеет локализацию в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и выявляется в 5–12,4% случаев. У 75% больных диагностируются изменения на коже в виде участков пигментации, капиллярных гемангиом, локального оволосения [2, 5].

Также в зависимости от локализации патологического процесса выделяют *Spina bifida posterior*, диагностируемую при расщеплении дуг позвонков, либо *Spina bifida anterior* — при раздвоении тел позвонков [3, 4].

Описана взаимосвязь генетических, эпигенетических факторов и факторов среды с возникновением данной патологии. Гены, ассоциированные со *Spina bifida*, в настоящее время не известны, хотя в 6% случаев выявляются редкие мутации в генах, кодирующих белки плоскостной полярности клеток: *CELSR1*, *FUZ*, *FZD6*, *PRICKLE1*, *VANGL1* и *VANGL2*. Предполагается, что в спорадических случаях дефекты развития нервной трубки возникают в результате комбинированного действия нескольких генов. К эпигенетическим факторам *Spina bifida* относятся нарушения модификации гистонов и метилирования ДНК, изменчивость последовательностей дистальных регуляторных элементов, транскрипционная изменчивость [6]. Исследования, проведенные М. О. Ryznychuk и соавт. (2018), J.J. Wilde и соавт. (2014), суммировали факторы, определяющие риски возникновения *Spina bifida*: третья беременность, выкидыш в анамнезе, выраженный

¹ *Spina bifida* // Большая медицинская энциклопедия. URL: https://бмэ.опз/index.php/Spina_bifida

эмоциональный стресс и гипертермия во время беременности, TORCH-инфекция, возраст матери, воздействие пестицидов, курение, употребление алкоголя, наличие дефицита фолатов, витамина В₁₂, гестационного диабета, сахарного диабета, ожирения у матери, прием противосудорожных препаратов, отягощенный семейный анамнез по *Spina bifida*, низкий вес при рождении у ребенка (≤ 2500 г) [6, 7].

При *Spina bifida occulta* порок может диагностироваться во взрослом состоянии, в том числе как случайная находка, при остальных типах выявление происходит пренатально или в раннем детском возрасте. Пренатальный скрининг *Spina bifida* основан на выявлении ультразвуковых признаков данного порока и патологического уровня альфа-фетопротеина в крови матери, который должен быть оценен на 12-, 22- и 32-й неделях беременности [2]. Однако процент пренатальной диагностики тяжелой формы данного порока по данным литературы составляет всего 42%, в остальных случаях (58%) *Spina bifida* была неожиданной находкой для родителей и врачей при рождении ребенка [8]. Чаще аномалия выявляется во втором триместре беременности. *Spina bifida*, диагностированная в первом триместре, обычно имеет более обширные повреждения и часто связана с другими множественными пороками. Пренатальное выявление небольших дефектов позвоночника, как правило, затруднено [9].

В постнатальном периоде *Spina bifida* диагностируют с помощью рентгенологического исследования и/или магнитно-резонансной томографии [2, 3]. Тяжелые формы заболевания, ассоциированные с выпадением содержимого позвоночного канала и выраженной клинической симптоматикой, могут быть заподозрены при клиническом обследовании больного. Основной проблемой пациентов со *Spina bifida* являются неврологические нарушения, связанные со снижением моторной и сенсорной активности ниже уровня поражения, которые проявляются в виде параличей

и парезов нижних конечностей и нарушений функции тазовых органов, сопровождающихся недержанием мочи и кала, приводящих к инвалидизации и низкому качеству жизни этих пациентов [1, 3, 10]. Чем выше уровень поражения, тем более выражена симптоматика и более неблагоприятный прогноз [11]. Скрытая форма *Spina bifida* из-за скудности клинических проявлений в ряде случаев остается нераспознанной [12]. Клинические проявления *Spina bifida occulta* достаточно разнообразны и могут варьировать от бессимптомного течения до комплексного грубого неврологического дефицита, деформации и/или нарушения опорности нижних конечностей, нарушения функции тазовых органов [10]. 88–94% пациентов со *Spina bifida* имеют проблемы с опорожнением кишечника и мочеиспусканием [10, 12]. При менингоцеле и скрытой форме часто именно урологическая симптоматика выступает на первый план и указывает на наличие данного порока. Более того, симптомы нарушения накопления мочи и опорожнения мочевого пузыря могут являться дебютом или единственным проявлением заболевания у этих пациентов [12]. Симптомы со стороны нижних отделов мочевыводящих путей являются наиболее частым поводом для обращения к урологу, однако при отсутствии ранее установленного диагноза *Spina bifida* заподозрить связь симптомов с врожденным пороком развития позвоночника трудно [13]. 61% пациентов со *Spina bifida* имеют нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря, проявляющуюся поллакиурией, императивными позывами к мочеиспусканию, частыми и редкими мочеиспусканиями, недержанием мочи различной степени выраженности [14, 15]. По мнению Е. Л. Вишневого, в классификации уродинамических расстройств при нейрогенном мочевом пузыре можно выделить два основных синдрома: 1) малого (спастического) мочевого пузыря, для которого характерны: частичное или полное нарушение соматической иннервации наружного уретрального, анального сфинктеров

и мышц тазового дна, достоверное уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря, преимущественно комбинированное недержание мочи, внутрипузырная гипертензия, минимальное число осложнений со стороны верхних мочевых путей [16, 17]; 2) неполного опорожнения мочевого пузыря, при котором резервуарная функция сохранена, но имеются нарушения парасимпатической иннервации мочевого пузыря и фазы опорожнения; позыв на мочеиспускание снижен или отсутствует, опорожнение мочевого пузыря неполное с большим количеством остаточной мочи, в клинической картине преобладает недержание мочи по типу парадоксальной ишурии, 2/3 больных имеют тяжелые поражения верхних мочевых путей и почек (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивный мегауретер) [16, 17, 18].

В основе нефрологических и урологических осложнений при *Spina bifida* лежит повышенное внутрипузырное давление, нарушение трофики мочевого пузыря, снижение барьерных свойств слизистой и персистенция инфекции. Хроническая ишемия детрузора приводит к склерозу стенки мочевого пузыря, снижению ее растяжимости и усугублению внутрипузырной гипертензии [10]. В зависимости от интравезикального давления пациентов со *Spina bifida* относят в группу высокого или низкого риска развития вторичных осложнений нейрогенного мочевого пузыря [11].

Как известно, внутрипузырная гипертензия способствуют обратному току мочи и формированию пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, выявляемого у 40% детей до 5 лет и ассоциированного с развитием хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей [19, 20], вплоть до развития хронической почечной недостаточности, выявляемой у 25–50% пациентов со *Spina bifida* [21, 22]. Кроме того, негативное влияние на течение урологической патологии также имеют эвакуаторная дисфункция кишечника за счет оттеснения

и сдавливания мочевого пузыря расширенной прямой кишкой, приводящая к недержанию мочи и инфицированию мочевыводящих путей [10, 23, 24].

Патологию мочевыделительной системы при *Spina bifida* возможно диагностировать пренатально. Существуют методы неинвазивной оценки уродинамики плода, проводимой при помощи ультразвуковой цистометрии при естественном наполнении и ультразвуковой динамической пиелоцистометрии. Резервуарную функцию детрузора характеризует показатель максимального объема пузыря, об эвакуаторной функции детрузора, эффективности опорожнения и характере мочевого выведения судят по времени микционного цикла, остаточному объему мочи, нисходящему сегменту цистографической кривой и продолжительности ее выведения. Ультразвуковыми маркерами тяжести патологии мочевыделительной системы при *Spina bifida* являются: двустороннее расширение лоханок с выраженной деформацией чашечек, петлеобразные изгибы дилатированных мочеточников, истончение почечной паренхимы крайних степеней, синдром «мегацистис» [16]. Использование УЗИ экспертного класса позволяет прогнозировать тяжесть поражения, что во многом предопределяет исход состояния больного, качество жизни пациента и может быть определяющим в принятии решения о протонгации или прерывании беременности при выявленной миелодисплазии плода [9, 16].

В постнатальном периоде для диагностики нейрогенного мочевого пузыря при *Spina bifida* при помощи каллиметрической таблицы Е. Л. Вишневецкого оценивается степень тяжести нарушений функций тазовых органов [16, 17]. Акт мочеиспускания можно оценить визуально или с помощью урофлоуметрии. К инструментальным методам диагностики нейрогенного мочевого пузыря относятся: УЗИ верхних мочевыводящих путей, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, обзорная рентгенография пояснично-крестцово-

го отдела позвоночника, цистоуретроскопия, уродинамические исследования, трехкратная урофлоуметрия с определением количества остаточной мочи, урофлоуметрия в сочетании с электромиографией мышц промежности, цистоманометрия наполнения, в том числе с фармакопробой, профилометрия уретры с кашлевой пробой. К дополнительным методам исследования относятся реопельвиография, электромиография тазового дна с исследованием сакральных вызванных потенциалов, рентгеноурологическое обследование для уточнения вида обструктивной уropатии [25, 26]. Из множества вышеперечисленных методов диагностики для определения оптимальной тактики ведения пациентов со *Spina bifida* клиническим минимумом будут являться оценка мочеиспускания, ультразвуковое исследование почек, мочевыводящих путей, уродинамические исследования, такие как цистометрия наполнения, профилометрия уретры и, при возможности, урофлоуметрия, цистометрия опорожнения («давление-поток») [15, 27]. Данные исследования, как и цистографию, рекомендуется выполнять с самого раннего возраста. Исследования верхних мочевыводящих путей, такие как урография, реносцинтиграфия, компьютерная томография и другие методы, проводят по необходимости, в случае их расширения [28, 29]. Ранняя диагностика и своевременное лечение дисфункции мочевого пузыря является ключевой профилактической мерой для сохранения функции почек и предотвращения урологических осложнений при *Spina bifida* [22].

Урологическая помощь больным со спинальным дизрафизмом направлена на сохранение функции почек, устранение недержания мочи, улучшение качества жизни [17]. Первый этап консервативного лечения состоит в стабилизации детрузора и управляемом отведении мочи. При выявлении неполного опорожнения и наличия остаточной мочи более 20% от общего объема проводится периодическая катетеризация, режим которой

подбирается индивидуально, катетеризация осуществляется в зависимости от возраста и показателей внутрипузырного давления. Пациентам с нарушенной функцией верхних мочевых путей (пузырно-зависимый мегауретер, выраженный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, снижение функции почек, непрерывно-рецидивирующий пиелонефрит) показана временная деривация мочи постоянным катетером Фолея с последующим переводом на интермиттирующую катетеризацию [2, 15, 30]. Одновременно на первом этапе лечения проводят восстановление резервуарной и адаптационной функции детрузора у пациентов с неадаптированным мочевым пузырем. Лечение включает фармакотерапию (прием М-холиноблокаторов), физиотерапию, направленную на улучшение регионарного кровообращения [18, 25, 26, 30, 31]. Второй этап консервативного лечения заключается в восстановлении замыкательной функции мочевого пузыря, коррекции детрузорно-сфинктерной диссинергии, восстановлении самостоятельного мочеиспускания. Используют БОС-терапию, нейромодуляцию (электростимуляция мочевого пузыря и уретры, накожная тиббиальная стимуляция), фармакотерапию препаратами группы альфа-адреноблокаторов [2, 15, 32-34], временную хемоденервацию, физиотерапевтические процедуры. Возможно проведение эндоскопической коррекции при сохранении пузырно-мочеточникового рефлюкса или обструктивного мегауретера. Фоновая терапия направлена на санацию инфекции мочевыводящих путей, устранение циркуляторной, гемической, тканевой гипоксии и метаболических нарушений в детрузоре и шейке мочевого пузыря. Параллельно проводят восстановление эвакуаторной функции толстой кишки, лечение воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы [2, 15, 16, 32-34]. К хирургическому лечению обращаются в случае отсутствия эффекта на консервативную терапию. Оно включает: хемоденервацию путем интравезикального

введения ботулинического токсина типа А, оперативные вмешательства на уровне люмбо-сакрального отдела при синдроме фиксированного спинного мозга, восстановление резервуарной функции (операции аугментации), антирефлюксные операции, наложение удерживающих стом при невозможности выполнения интермиттирующей катетеризации, восстановление замыкательной функции (парауретральная эндоимплантация объем-образующих материалов, слинговые операции, сфинктеропластика) [2, 15, 35–39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Spina bifida — дефект развития спинного мозга и/или позвоночника, возникающий в результате нарушения закрытия эмбриональной нервной трубки. Несмотря на современные технологии, лишь в 42% случаев данная патология выявляется пренатально. В постнатальном периоде не возникает проблем с диагностикой тяжелой формы *Spina bifida*, однако выявление более легких вариантов заболевания вызывает затруднения. *Spina bifida* в большинстве случаев ассоциирована с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, в основе которой лежит внутрипузырная гипертензия, способствующая обратному току мочи и формированию пузырно-моче-

точниково-лоханочного рефлюкса, что приводит к развитию хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей, осложняющихся развитием хронической болезни почек. Именно урологическая симптоматика может выступать на первый план и указывать на наличие данного порока. Однако отсутствие ранее установленного диагноза *Spina bifida* не вызывает настороженности медицинского персонала в отношении данного заболевания у пациентов с невыраженной симптоматикой. Всем пациентам показано углубленное урологическое обследование для подбора индивидуальной тактики ведения с целью профилактики вторичных осложнений нейрогенного мочевого пузыря.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Морозов С.Л., Полякова О.В., Яновская Н.В. и др. *Spina Bifida. Современные подходы и возможности к диагностике, лечению и реабилитации* // Практическая медицина. **2020**. Т. 18. № 3. С. 32-37. [Morozov SL, Polyakova OV, Yanovskaya NV et al. *Spina Bifida. Modern approaches and opportunities for diagnosis, treatment and rehabilitation*. Practical Medicine. **2020**;18(3):32-37. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-3-32-37. EDN: FTYOBM
2. Moussa M, Papatouris AG, Chakra MA, et al. *Perspectives on urological care in spina bifida patients*. Intractable Rare Dis Res. **2021**;10(1):1-10. DOI: 10.5582/iridr.2020.03077
3. Кутя С.А., Николаева Н.Г., Еремин А.В., Шаймарданова Л.Р. *Николас Тульп (1593-1674) и первое описание Spina Bifida* // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. **2020**. Т. 10. № 1. С. 52-54. [Kutya SA, Nikolaeva NG, Eremin AB, Shaymardanova LR. *Nicholas Tulp (1593-1674) and the first description of Spina Bifida*. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine **2020**;10(1):52-54 (In Russ.)]. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-1-52-54. EDN: SRKGCM
4. Попов И.В., Сыздыков Э.Д., Хацкель С.Б. *Spina bifida posterior как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани* // Казанский медицинский журнал. **2007**. Т. 88. № 5-С. С. 140-142. [Popov IV, Syzdykov ED, Khatskel SB. *Spina bifida posterior as a sign of dysplasia of the connective tissue*. Kazan

- Medical Journal. **2007**;88(5-S):140-142 (In Russ.)). EDN: ULFMIX.
5. Finn MA, Walker ML. *Spinal lipomas: clinical spectrum, embryology, and treatment*. Neurosurg Focus. **2007**;23(2):E10. DOI: 10.3171/FOC-07/08/E10
 6. Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. Annu Rev Genet. **2014**;48:583-611. DOI: 10.1146/annurev-genet-120213-092208
 7. Ryznychuk MO, Kryvchanska MI, Lastivka IV, Bulyk RY. *Incidence and risk factors of spina bifida in children*. Wiad Lek. **2018**;71(2 pt 2):339-344.
 8. Olde Scholtenhuis MA, Cohen-Overbeek TE, Offringa M, et al. *Audit of prenatal and postnatal diagnosis of isolated open spina bifida in three university hospitals in The Netherlands*. Ultrasound Obstet Gynecol. **2003**;21(1):48-52. DOI: 10.1002/uog.3
 9. Sepulveda W, Wong AE, Fauchon DE. *Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy*. Prenat Diagn. **2011**;31(1):107-114. DOI: 10.1002/pd.2608
 10. Иванов С.В., Кенис В.М., Щедрина А.Ю. и др. *Spina bifida: мультидисциплинарная проблема (обзор литературы)* // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии **2021**. Т. 11. № 2. С. 201-213. [Ivanov SV, Kenis VM, Shchedrina AY, et al. *Spina bifida: a multidisciplinary problem (literature review)*. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. **2021**;11(2):201-213. (In Russ.)). DOI: 10.17816/psaic958. EDN: TRMLIX
 11. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, et al. *Spina bifida*. Nat Rev Dis Primers. **2015**;1:15007. DOI: 10.1038/nrdp.2015.7
 12. *Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей 2020*. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/588_2 [*Neurogenic lower urinary tract dysfunction 2020*. Clinical guidelines. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/588_2 (In Russ.)]
 13. Wide P, Glad Mattsson G, Mattsson S. *Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program*. J Pediatr Urol. **2012**;8(2):187-193. DOI: 10.1016/j.jpurol.2011.02.003
 14. Ginsberg D. *The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder*. Am J Manag Care. **2013**;19(10 Suppl):s191-s196.
 15. Mourtzinou A, Stoffel JT. *Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood*. Urol Clin North Am. **2010**;37(4):527-535. DOI: 10.1016/j.ucl.2010.06.009
 16. *Миелодиспластический синдром 2020*. Федеральные клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141_1 [*Myelodysplasia 2020*. Federal clinical guidelines. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/141_1 (In Russ.)]
 17. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. *Клиническая оценка расстройств мочеиспускания*. М.: Терра. **2001**. 96 с. [Vishnevsky EL, Laurent OB, Vishnevsky AE. *Clinical assessment of urinary disorders*. Moscow: Terra. **2001**. 96 p. (In Russ.)]
 18. Вишневский Е.Л., Пугачев А.Г. *Диагностика и лечение недержания мочи у детей* // Ж. Педиатрия. **1997**. № 3. С. 25-30. [Vishnevsky EL, Pugachev AG. *Diagnosis and treatment of urinary incontinence in children*. J. Pediatrics. **1997**;3(3):25-30. (In Russ.)]
 19. Fletcher JM, Brei TJ. *Introduction: Spina bifida—a multidisciplinary perspective*. Dev Disabil Res Rev. **2010**;16(1):1-5. DOI: 10.1002/ddrr.101
 20. Bhide P, Sagoo GS, Moorthi S, et al. *Systematic review of birth prevalence of neural tube defects in India*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. **2013**;97(7):437-443. DOI: 10.1002/bdra.23153
 21. Streur CS, Moloci NM, Kraft KH, et al. *Trends in Procedures to Initiate Renal Replacement Therapy among People Living with Spina Bifida*. J Urol. **2021**;205(1):250-256. DOI: 10.1097/JU.0000000000001314
 22. Filler G, Gharib M, Casier S, et al. *Prevention of chronic kidney disease in spina bifida*. Int Urol Nephrol. **2012**;44(3):817-827. DOI: 10.1007/s11255-010-9894-5

23. Mosiello G, Safder S, Marshall D, et al. *Neurogenic Bowel Dysfunction in Children and Adolescents*. J Clin Med. **2021**;10(8):1669. DOI: 10.3390/jcm10081669
24. Schletker J, Edmonds T, Jacobson R, et al. *Bowel management program in patients with spina bifida*. Pediatr Surg Int. **2019**;35(2):243-245. DOI: 10.1007/s00383-018-4403-5
25. Меновщикова Л.Б., Млынчик Е.В. *Основные принципы диагностики и лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем при миелодисплазии* // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. **2011**. Приложение. С. 63. [Menovschikova LB, Mlynchik EV. *Basic principles of diagnosis and treatment of children with neurogenic bladder in myelodysplasia*. Russian Vestnik of pediatric surgery, anesthesiology and intensive care. **2011**:Sup:63. (in Russ.)]
26. Меновщикова Л.Б., Млынчик Е.В. *Основные принципы диагностики и медикаментозного лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем на фоне миелодисплазии* // Материалы пленума правления Российского общества урологов, Кисловодск, 7-9 сентября **2011**. С. 123-124 [Menovschikova LB, Mlynchik EV. *Basic principles of diagnosis and medical treatment in children with neurogenic bladder against myelodysplasia*. Proceedings of the Plenum of the Russian Society of Urologists, Kislovodsk, September 7-9, **2011**. 123-124 p. (in Russ.)]
27. Routh JC, Cheng EY, Austin JC, et al. *Design and Methodological Considerations of the Centers for Disease Control and Prevention Urologic and Renal Protocol for the Newborn and Young Child with Spina Bifida*. J Urol. **2016**;196(6):1728-1734. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.081
28. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, et al. *Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia*. JAMA. **1984**;252(5):650-652.
29. Madersbacher H. *The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts*. Paraplegia. **1990**;28(4):217-229. DOI: 10.1038/sc.1990.28
30. Гусева Н.Б. *Коррекция нарушений функции мочевого пузыря в консервативном и оперативном лечении детей с недержанием мочи при миелодисплазии*. Авт. докт. дисс. Москва, **2007**. [Guseva NB. *Correction of bladder dysfunction in conservative and surgical treatment of children with myelodysplasia urinary incontinence*. diss... abst... Moscow. **2007**. (in Russ.)]
31. Aoki K, Momose H, Gotoh D, et al. *Video-urodynamic effects of vibegron, a new selective β 3-adrenoceptor agonist, on antimuscarinic-resistant neurogenic bladder dysfunction in patients with spina bifida*. Int J Urol. **2022**;29(1):76-81. DOI: 10.1111/iju.14720
32. Вишневский Е.Л., Никитин С.С., Иванов Л.Б. *Обоснование и эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей α -адреноблокатором доксазозином* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. **2006**. Т. 51. № 5. С. 52-57. [Vishnevsky EL, Nikitin SS, Ivanov LB. *Rationale for and efficiency of therapy for the hyperactive urinary bladder in children with the α -adrenoblocker doxa zosin*. Russia Bulletin of Perinatology and Pediatrics. **2006**;51(5):52-57. (in Russ.)]. EDN: HZXPTF.
33. Млынчик Е.В., Казанская И.В., Елков А.Ю. *Диагностика и лечение простатита у детей* // Андрология и генитальная хирургия. **2005**. Т. 6. № 1. С. 17-19. [Mlynchik EV, Kazanskaya IV, Elkov AY. *Diagnosis and treatment of prostatitis in children*. Andrology and genital surgery. **2005**;6(1):17-19. (in Russ.)]. EDN: JUHPNF
34. Perez NE, Godbole NP, Amin K, et al. *Neurogenic Bladder Physiology, Pathogenesis, and Management after Spinal Cord Injury*. J Pers Med. **2022**;12(6):968. DOI: 10.3390/jpm12060968
35. Демидов А.А., Млынчик Е.В. *Коррекция отдельных форм недержания мочи у детей и подростков инъекционной имплантацией биополимера* // Вестник РУДН. **2008**. № 6. С. 120-126. [Demidov AA, Mlynchik EV. *Correction of certain forms of urinary incontinence in children and adolescents by injectable biopolymer implantation*. Vestnik RUDN. **2008**;6(6):120-126. (in Russ.)].
36. Демидов А.А. *Коррекция недержания мочи при эписпадии у мальчика одномоментной имплантацией «TVT» и «TVT-о»* // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и

- реаниматологии. **2012.** Т. 2. № 2. С. 50-53. [Demidov AA. *Simultaneous implantation "TVT" and "TVT-o" for correction of urinary incontinence with epispadias in the boy.* Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anaesthesiology and Critical Care. **2012;**(2):50-53. (in Russ.)]. EDN: PAOTON
37. Лоран О.Б., Вишнеvский У.Л., Демидов А.А. *Комбинированное лечение субтотальной эписпадии у девочки* // Урология. **2012.** № 4. С. 73-75. [Laurent OB, Vishnevsky UL, Demidov AA. *Kombinirovannoe lechenie subtotal'noy epispadii u devochki* (Combined treatment of subtotal epispadias in a girl). Urology. **2012;**(4):73-75. (in Russ.)]. EDN: PIDGSI
38. Papa Petros PE. *The Female Pelvic Floor Function, Dysfunction and Management According to the Integral Theory.* Springer. **2020.** P. 400
39. Mackay A, Sosland R, Tran K, et al. *Prospective Evaluation of Intradetrusor Injections of OnabotulinumtoxinA in Adults With Spinal Dysraphism.* Urology. **2022;**161:146-152. DOI: 10.1016/j.urology.2021.09.045

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Худякова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0003-0187-0457; e-mail: natalia_temnaja@mail.ru

✉ Khudiakova Natalia Valerevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-0187-0457; e-mail: natalia_temnaja@mail.ru

Пчелин Иван Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-8529-3890

Pchelin Ivan Yurevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-8529-3890

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-5111-2131

Shishkin Alexander Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Saint Petersburg State University Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0001-5111-2131

Иванов Никита Владимирович, кандидат медицинских наук., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; ORCID: 0000-0003-4696-9290

Ivanov Nikita Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology n. a. Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov; ORCID: 0000-0003-4696-9290

Смирнов Виктор Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0253-4132

Smirnov Viktor Vladimirovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0002-0253-4132

Василькова Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии Гомельского государственного медицинского университета; ORCID: 0000-0002-6956-9014

Vasilkova Volha Mikalaeuna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases No. 2, Gomel State Medical University; ORCID: 0000-0002-6956-9014

Поступила в редакцию: 23.08.2022

Принята к печати: 13.09.2022

Опубликована: 30.10.2022

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30
EDN: CFSWFH**ОБЗОР ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ****А. С. Чиряпкин** 

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ВолгГМУ, Пятигорск, Россия

 Чиряпкин Алексей Сергеевич — alexey.chiriapkin@yandex.ru

Производные пиримидина представляют собой обширный класс органических соединений, которые содержат в своей структуре шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3. Вещества данной группы обладают широким спектром фармакологической активности, что позволяет рассматривать ядро пиримидина в качестве перспективного скаффолда для разработки новых биологически активных соединений. В статье приводится анализ литературных данных применяемых в медицинской практике производных пиримидина. Например, вещества с противовирусной, психотропной, противомикробной, противоопухолевой, антигрибковой, противопаразитарной и анаболической активностью. Основываясь на взаимосвязи структура-активность пиримидиновых структур действующих лекарственных средств, а также других соединений, которые рассматриваются в качестве кандидатов для разработки новых медикаментов, представляется возможным проводить поиск и молекулярное конструирование соединений с желаемыми видами фармакологической активности. Тем самым систематизированный анализ производных пиримидинов с фармакологической точки зрения может служить основой для дальнейшего поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пиримидины, фармакологическая активность, медицина, фармация.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Чиряпкин А.С. Обзор производных пиримидина как фармакологически активных соединений // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 5. С. 16-30. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30. EDN: CFSWFH.

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30
EDN: CFSWFH

REVIEW OF PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A. S. Chiriapkin Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University,
Pyatigorsk, Russia Chiriapkin Alexey — alexey.chiriapkin@yandex.ru

Pyrimidine derivatives represent an extensive class of organic compounds that contain in their structure a six-membered heterocycle with two nitrogen atoms at positions 1 and 3. Substances of this group have a wide range of pharmacological activity, which makes it possible to consider the pyrimidine core as a promising scaffold for the development of new biologically active compounds. The article provides an analysis of the literature data of pyrimidine derivatives used in medical practice. For example, there are substances with antiviral, psychotropic, antimicrobial, antitumor, antifungal, antiparasitic and anabolic activity. Based on the structure-activity relationship of pyrimidine structures of active drugs, as well as other compounds that are considered candidates for the development of new drugs, it is possible to search for and design compounds with the desired types of pharmacological activity. Thus, a systematic analysis of pyrimidine derivatives from a pharmacological point of view can serve as a basis for further search for new highly effective and safe medicines.

KEYWORDS: pyrimidines, pharmacological activity, medicine, pharmacy.**FOR CITATION:** Chiriapkin AS. Review of pyrimidine derivatives as pharmacologically active compounds. *Juvenis scientia*. 2022;8(5):16-30. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_16-30.

В ходе многолетних исследований производных пиримидина было установлено, что они обладают разнообразными видами биологической активности. Тем самым эта группа органических соединений является перспективной основой для целенаправленного синтеза новых фармакологически активных структур [1, 2]. Пиримидин представляет собой ароматический шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3. Часто в биологически активных соединениях пиримидиновый гетероцикл в 4-м положении содержит атом кислорода, такая химическая структура называется пиримиди-4-он, или же можно

встретить в литературных источниках ее наименование как пиримидон [3]. Помимо этого, ядро пиримидина часто встречается с двумя атомами кислорода, как например, в структуре азотистых оснований. Подобные структурные фрагменты называют пиримидин-2,4-дионами. Стоит отметить, что пиримидин может включаться в структуру путем конденсации с другими насыщенными или ненасыщенными ароматическими системами. Так, например, формируется обширная группа органических соединений, в которых ядро пиримидина бензанилировано — 2-хиназолинон и 4-хиназолинон [4, 5]. Из этого следует, что конструирование новых производных пиримидина является с химической точки зрения многовариационным. Путем использования логико-структурного подхода представляется возможным создавать молекулы с разнонаправленным фармакологическим эффектом [6, 7]. Наиболее часто встречаемые вариации пиримидиновых структур в биологически активных соединениях приведены на рисунке 1.

Производные пиримидина представлены различными эндогенными веществами,

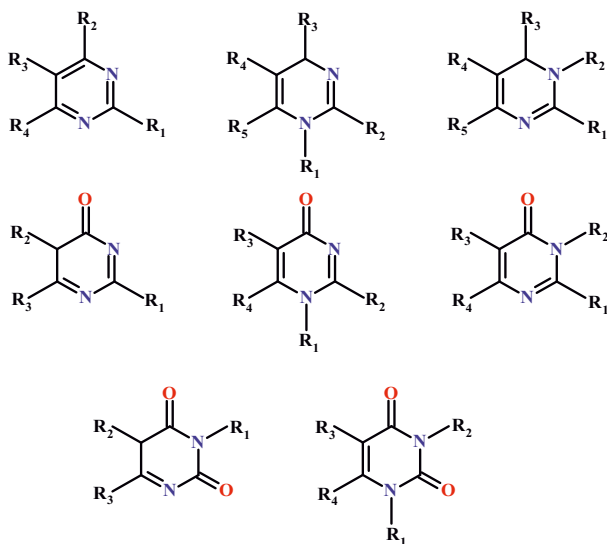


Рисунок 1. Наиболее часто встречаемые вариации пиримидиновых структур в биологически активных соединениях

как животного, так и растительного происхождения. Например, в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) два из четырех встречающихся в структуре азотистых оснований представлены тиминном и цитозином, которые в своем строении содержат пиримидин. Также в рибонуклеиновой кислоте (РНК) содержится другое азотистое основание — урацил [8, 9]. Пиримидиновое ядро входит в строение витаминов, таких, например, как витамин В₁. Стоит также отметить, что некоторые коферменты можно отнести к производным пиримидина (например, флавинаденидинуклеотид, рибофлавин-5-фосфат и тиаминпирофосфат). В объектах растительного происхождения пиримидиновый фрагмент встречается в структуре алкалоидов — например, в чайных листьях, бобах какао, в семенах и плодах паулина купана [10, 11]. Помимо этого, пиримидиновое ядро входит в структуру различных соединений, используемых в медицинской практике, как противомикробные, противовирусные, снотворные, противоопухолевые и другие средства [12]. Таким образом, получение биологически активных соединений в ряду производных

пиримидина является актуальной задачей фармации. Это позволит расширить арсенал потенциальных кандидатов для разработки на их основе новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

Наиболее широкое применение в медицинской практике производные пиримидина нашли как противовирусные лекарственные средства. Это главным образом связано с тем, что в их структуре находится фрагмент пурина и пиримидин-2,4-диона, которые обуславливают схожесть их строения с нуклеотидами. В качестве примера на рисунке 2 представлены химические формулы активных веществ лекарственных средств, используемых для лечения различных вирусных заболеваний.

Ацикловир относится к группе синтетических аналогов гуанозина (пуринового нуклеозида), который проявляет высокую избирательную активность против вирусов герпеса. Результаты исследования говорят о высокой эффективности ацикловира против вируса простого герпеса — *Herpes simplex* 1 и 2 типов; против вируса *Varicella zoster*, являющегося возбудителем ветряной оспы,

а также опоясывающего герпеса — *Herpes zoster*. При более высоких концентрациях соединения происходит ингибирование вируса Эпштейна-Барр (*Human gammaherpesvirus 4*). Ацикловир проявляет умеренную активность в отношении цитомегаловируса. Его механизм действия основан на фосфорилировании молекулы и ее дальнейшей трансформации в фосфат, который встраивается в цепочку вирусной ДНК и тем самым блокирует ее синтез посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. Как правило, ацикловир хорошо переносится пациентами. Чаще всего могут появляться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы: тошнота, рвота, диарея, головная боль и головокружение, реже могут быть нарушения работы кроветворной системы и другие побочные эффекты [13, 14]. В качестве пролекарства ацикловира используется валацикловир, представляющий собой L-валиновый сложный эфир ацикловира. В печени и кишечнике он превращается в ацикловир и L-валин. Предполагают, что такая трансформация осуществляется под воздействием фермента валацикловиргидролазы. В остальном

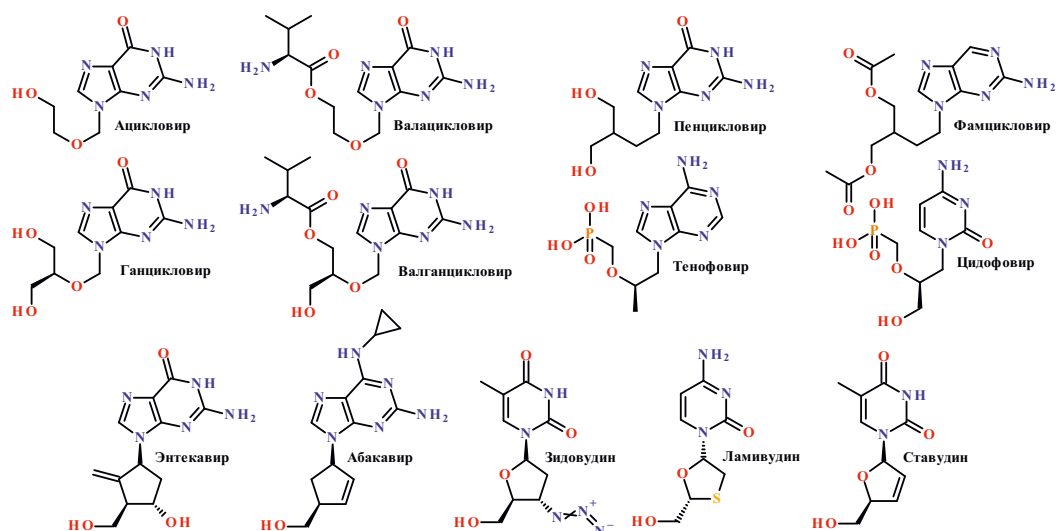


Рисунок 2. Химические формулы противовирусных лекарственных средств с пиримидиновым гетероциклом

по фармакодинамическому действию, показанию к применению, побочным эффектам и т. д. валацикловир схож с ацикловиром, так как является его предшественником [15, 16].

Другим производным пириимидина, используемым для терапии вирусных инфекций, является ганцикловир. Он относится к синтетическим аналогам 2-дезоксигуанозина. Механизм его действия основан на его фосфорилировании с дальнейшим конкурентным ингибированием синтеза вирусной ДНК. В общем, ганцикловир схож по фармакологическим эффектам с ацикловиром, но его еще применяют при цитомегаловирусной инфекции, в т. ч. при СПИД [17]. Для ганцикловира по сравнению с ацикловиром более характерны нарушения со стороны кроветворения. К пролекарству ганцикловира относится валганцикловир, который представляет собой L-валиловый эфир ганцикловира. В связи с этим у него аналогичные с ганцикловиром показания к применению и другие лекарственные характеристики [18].

В качестве противовирусного средства для наружного применения в виде 1% крема при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, можно использовать пенцикловир, который, как и вышеуказанные соединения, относится к группе синтетических аналогов гуанозина. Стоит отметить, что сродство пенцикловира к вирусной тимидинкиназе примерно в 200 раз выше, чем к тимидинкиназе клеток человека. Тимидинкиназа превращает пенцикловир в его трифосфатную форму, обладающую фармакологической активностью [19]. Применяется данное лекарственное средство, главным образом, при герпетическом поражении кожи с локализацией процесса на губах и лице. Пролекарством пенцикловира является фамцикловир. Его можно встретить на отечественном фармацевтическом рынке в виде таблетированной лекарственной формы. Фамцикловир представляет собой 6-дезоксидиацетиловый аналог пенцикловира. Препарат обладает противовирусной активностью в отношении вирусов герпеса человека, вируса

Эпштейна-Барр и цитомегаловируса. Фамцикловир применяется в случае опоясывающего герпеса с поражений глаз (вызывается вирусом *Varicella zoster*) [20].

Стоит также отметить в качестве нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы такой лекарственный препарат, как тенофовир. Его фосфатная форма, образуемая в организме человека, ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ и вируса гепатита В. Данный препарат часто применяется при сочетании этих двух вирусных заболеваний у пациентов. Выпускается в виде таблеток и гранул. Входит в состав таких комбинированных препаратов, как Трувада, Атрипла и Комплера. Для перорального применения выпускается в виде соли дизопротексид фумарата или соединения с алафенамидом [21]. Другим активным противовирусным соединением с остатком фосфорной кислоты является цидофовир. Его назначают при цитомегаловирусном ретините у взрослых с синдромом приобретенного иммунодефицита. Главным недостатком цидофовира является его выраженная нефротоксичность, в связи с чем этот препарат назначают в комплексе с пробенецидом для снижения негативного влияния на почки. Механизм действия цидофовира основан на подавлении репликации вируса путем избирательного ингибирования вирусных ДНК-полимераз [22].

Другим противовирусным соединением с фрагментом пуриновых нуклеозидов является энтекавир. Он выпускается в виде таблеток или раствора и применяется при вирусном гепатите В, так как обладает выраженной селективной ингибирующей активностью в отношении полимеразы вируса гепатита В. Нежелательные реакции на лекарственный препарат чаще всего проявляются головной болью, тошнотой и повышением уровня глюкозы в крови. Всемирной организацией здравоохранения энтекавир включен в список основных лекарственных средств [23].

К группе синтетических карбоциклических нуклеозидов относится абакавир, который превращается в ходе фосфорилирующих ре-

акций в организме человека в деоксигуанозин-5-трифосфат, способный оказывать ингибирующий эффект на обратную транскриптазу ВИЧ. Это действие позволяет его использовать для лечения и профилактики ВИЧ/СПИД в составе комбинированной терапии. Он быстро всасывается при пероральном применении, его биодоступность составляет около 83%. Препарат обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [24].

Первым антиретровирусным препаратом является зидовудин. Он применяется при ВИЧ-инфекции, так как его биологически активная трифосфатная форма ингибирует обратную транскриптазу вируса, что приводит к нарушению синтеза ДНК возбудителя заболевания. В связи с высоким коммерческим успехом препарата были разработаны и другие ингибиторы обратной транскриптазы со схожим химическим строением, например, ламивудин и ставудин, которые также эффективны против ВИЧ-инфекции [25]. Ставудин включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации. Стоит отметить, что применение ставудина может приводить к периферической нейропатии и вызывать липодистрофию. Ламивудин возможно использовать для терапии хронической формы вирусного гепатита В [26].

Как видно из представленных выше данных, производные пириимидина в виде фрагментов пурина и пириимидин-2,4-диона являются высокоэффективными противовирусными лекарственными средствами, что позволяет конструировать на их основе новые биологически активные соединения.

ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ

Большой группой органических соединений, применяемых в медицинской практике,

являются производные 2,4,6-тригидроксиимидина (барбитуровой кислоты). Данное соединение было синтезировано Адольфом фон Байером в 1864 г. в результате конденсации мочевины с малоновой кислотой. Механизм действия барбитуратов одинаков и заключается в угнетении центральной нервной системы (ЦНС) путем повышения чувствительности ГАМК-рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте. ГАМК-рецептор представляет собой ионный канал, встречающийся в синапсах нервной системы. Молекулярный механизм реализуется за счет взаимодействия барбитуратов с так называемым специфичным барбитуратным сайтом связывания ГАМК-рецептора. Это приводит к молекулярному каскаду реакций и итоговому раскрытию нейрональных каналов для ионов хлора, что способствует увеличению их поступления в клетку [27]. В результате этого молекулярного взаимодействия реализуется тормозное влияние барбитуратов на ЦНС.

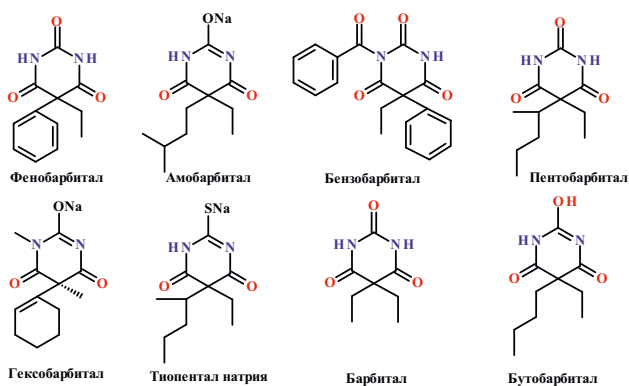


Рисунок 3. Химические формулы производных 2,4,6-тригидроксиимидина (барбитураты)

На рисунке 3 представлены в качестве примера химические формулы производных 2,4,6-тригидроксиимидина. Так, фенобарбитал снижает возбудимость нейронов эпилептогенного очага и, как следствие, распространение нервных импульсов в коре головного мозга. Также происходит общее угнетение функций центральной нервной

системы и, в частности, дыхательного центра. При применении препарата происходит снижение тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. В связи с угнетением активности ЦНС фенобарбитал обладает противосудорожным, седативным, снотворным, миорелаксирующим действием. Назначают данный лекарственный препарат при эпилепсии, спазмолитическом параличе, нарушении процессов сна, возбуждении, тревоге и панических состояниях [28]. В качестве производного фенобарбитала можно рассматривать бензобарбитал, который в отличие от него обладает меньшим снотворным эффектом. Бензобарбитал был разработан в СССР в 1959 году путем введения в молекулу фенобарбитала остатка бензойной кислоты [29].

Другим интересным представителем группы барбитуратов является амобарбитал, который обладает продолжительным снотворным действием и оказывает миорелаксирующий эффект [30]. Также для наркоза ранее использовался пентобарбитал, хотя чаще всего его назначают при нарушениях сна. Кроме того, данный лекарственный препарат применялся в США для осуществления смертельной казни путем инъекции [31]. В медицинской практике для осуществления неингаляционного наркоза широко использовали гексобарбитал. В плазме крови солевая водораствори-

мая форма гексобарбитала превращается в липофильную форму, которая уже может легко проникать через гематоэнцефалический барьер. Для проведения кратковременных хирургических вмешательств и лечения больших эпилептических припадков применяли тиопентал натрия. По сравнению с гексобарбиталом он сильнее стимулирует блуждающий нерв, что может приводить к обильной секреции слизи, ларингоспазму и другим проявлениям ваготонии [32]. Одним из наиболее известных производных барбитуровой кислоты является барбитал, который ранее широко применяли как снотворное средство. Он оказывает небольшое миорелаксирующее действие. В терапевтических дозах барбитал не угнетает функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности человека. Однако, при его длительном использовании у пациентов происходит нарушение структуры сна, а именно дисбаланс в соотношении быстрой и медленной фаз сна. Менее распространенный препарат, бутобарбитал, также ранее использовался в качестве снотворного средства [33].

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Наличие пиримидинового ядра в структуре эндогенных азотистых оснований позволяет создавать синтетические аналоги нуклеоти-

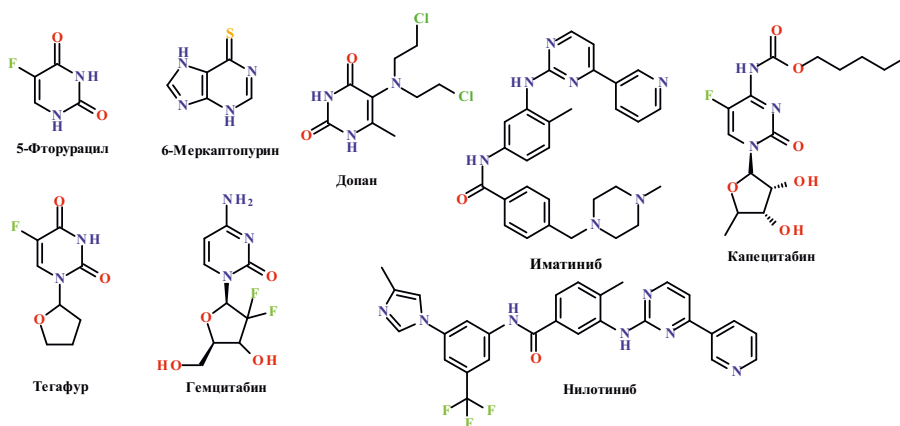


Рисунок 4. Химические формулы производных пиримидина, обладающих противоопухолевой активностью

дов или близких к их строению соединений, которые применяются для цитостатического воздействия на клетки с опухолевым генетическим дефектом. Среди противоопухолевых соединений такие структуры выделяют в отдельную группу, называемую антиметаболитами. Они в клетках вступают в конкуренцию с нормальными метаболитами, замещают их и в результате нарушают процессы синтеза нуклеиновых оснований ДНК и РНК. По химическому строению они делятся на аналоги пиримидинов (например, лефлуномид, азациитидин, капецитабин, цитарабин, децитабин, фторурацил, гемцитабин, тегафур) и на аналоги имидазо [4,5-d] пиримидина — пурина (например, азатиоприн, кладибрин, клофарабин, флударабин, меркаптопурин, неларабин, пентостатин, тиогуанин) [34]. На рисунке 4 представлены некоторые представители антиметаболитов, алкилирующих веществ и других противоопухолевых соединений.

Антиметаболитом урацила является 5-фторурацил, в организме трансформирующийся во фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы. Активный метаболит 5-фторурацила может конкурентно встраиваться в нуклеиновые кислоты, при этом образуются дефектные РНК, и тем самым происходит угнетение деления опухолевых клеток. 5-фторурацил применяется при опухолях различной локализации. Как и для любого цитостатического препарата, для него характерны многочисленные побочные эффекты, такие как анемия, лейкопения, геморрагии, невриты, дерматиты и другие [35]. Пролечиванием 5-фторурацила является тегафур. За счет наличия в своей структуре тетрагидрофурана он обладает в разы более высокой липофильностью, чем 5-фторурацил, что позволяет соединению быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и биологические мембраны клеток организма [36]. К другим пролекарствам 5-фторурацила относится капецитабин.

Это соединение под воздействием тимидинфосфорилазы превращается непосредственно в 5-фторурацил. В качестве аналога пиримидина используется гемцитабин, который назначают для терапии, например, рака яичников и яичек, молочных желез, легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря. Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления инфузионного раствора. Аналог пурина 6-меркаптопурин применяется, в основном, при онкогематологических заболеваниях, таких как миелобластные и лимфобластные лейкозы [37].

Среди противоопухолевых производных пиримидина можно выделить допан (урамустин), который относится к группе алкилирующих лекарственных средств. Механизм его действия заключается в алкилировании ДНК преимущественно в злокачественных клетках, так как они обладают большей митотической активностью. В итоге возникают дефекты при образовании ДНК, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Препарат применяется для лечения онкогематологических заболеваний [38].

Среди производных пиримидина в качестве противоопухолевых средств используют также нилотиниб и иматиниб. Эти соединения относятся к ингибиторам тирозинкиназы. Они эффективно ингибируют тирозинкиназную активность Bcr-Abl онкопротеина лейкозных клеток, содержащих филадельфийскую хромосому. Кроме того, иматиниб является ингибитором рецепторов тирозинкиназы для фактора роста тромбоцитов и фактора стволовых клеток. Нилотиниб и иматиниб главным образом назначают для лечения положительного по филадельфийской хромосоме миелолейкоза [39].

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ, АНТИГРИБКОВАЯ И ПРОТИВОПАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Среди соединений, используемых в медицинской практике как антимикробные, противогрибковые и противопаразитарные лекарственные средства, имеются структуры

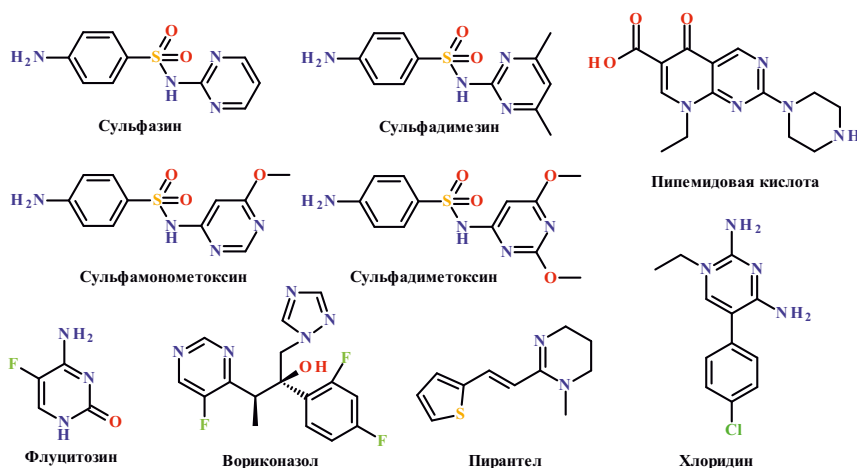


Рисунок 5. Химические формулы противомикробных, антигрибковых и противопаразитарных лекарственных средств с ядром пиримидина

с пиримидиновым ядром (рисунок 5). Пиримидин встречается в группе сульфаниламидных противомикробных средств, которые являются производными пара-аминобензолсульфамида: сульфазин, сульфадимезин, сульфамометоксин и сульфадиметоксин. Реализация их фармакологического действия связана с конкурентным антагонизмом с пара-аминобензойной кислотой и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов [40]. Сульфазин активно использовался для лечения грамположительных и грамотрицательных бактериальных инфекций, а также при токсоплазмозе и в комплексном лечении лекарственно-устойчивых форм малярии. Биодоступность сульфазина в виде пероральных лекарственных форм составляет около 80% [41]. Что касается сульфадимезина, то он также обладает широким антимикробным спектром биологической активности. Он активен, например, в отношении пневмококков, стафилококков, кишечной палочки, возбудителей сальмонеллеза и кокцидиоза. Сульфадимезин широко применяется в ветеринарной практике [42]. Сульфамометоксин и суль-

фадиметоксин являются сульфаниламидами длительного действия, которые эффективны против широкого ряда микроорганизмов. Из побочных эффектов наиболее часто встречаются симптомы диспепсии, головная боль, лейкопения и нарушение функции почек [43].

Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы используется пипемидовая кислота, которая эффективна против большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. Данное соединение относится к группе хинолонов. Пипемидовая кислота связывается с ферментом ДНК-гиразой, которая участвует в процессе репликации ДНК. Высокие концентрации лекарственного препарата наблюдаются в почках и предстательной железе, а его выведение осуществляется через почки в неизменном виде, чем и обусловлено его применение для лечения заболеваний мочеполовой системы [44].

Противогрибковой активностью обладают такие производные пиримидина, как, например, флуцитозин и вориконазол. Флуцитозин является фторированным пиримидином, метаболит которого встраивается в РНК патогенного организма вместо урацила, что приводит к нарушению синтеза его белков. Также

флуцитозин ингибирует тимидилатсинтазу, что негативно сказывается на синтезе ДНК возбудителей микозов. Данный лекарственный препарат активен в отношении дрожжевых грибов, возбудителей аспергиллеза, криптококкоза и хромобластомикоза. Что касается вориконазола, то это представитель группы триазолов, который обладает широким спектром фунгицидной активности. Механизм действия вориконазола основан на его способности ингибировать деметилирование 14 α -ланостерола, опосредованного грибковым цитохромом P450, что является ключевым этапом биосинтеза эргостерола [45].

К противогельминтным лекарственным средствам с пиримидиновым фрагментом относится пирантел. Он вызывает нейромышечную блокаду у паразитов, что способствует их выведению из организма. Пирантел в связи с его плохим всасыванием в желудочно-кишечном тракте редко вызывает системные побочные действия. Показаниями для применения пирантела могут быть аскаридоз, некатороз, энтеробиоз, трихоцефалез и анкилостомидоз. Препарат также применяется в ветеринарной практике для выведения из животных полостных паразитов [46].

С целью оказания угнетающего влияния на возбудителей малярии и токсоплазмоза широко используется хлоридин (2,4-диамино-5-п-хлорфенил-6-этил-пиримидин). Реализация его фармакологического эффекта основана на его способности ингибировать дигидрофолатредуктазу, что блокирует переход фолиевой кислоты в фолиновую. Для повышения фармакологической эффективности хлоридина в схему лечения зачастую добавляют сульфаниламидные лекарственные препараты. Порядка 80% соединения связывается с белками плазмы крови. Для хлоридина характерен длинный период полувыведения, который составляет 80–100 часов. У пациентов с длительным курсом лечения хлоридином из побочных эффектов чаще всего встречаются симптомы анемии [47].

АНАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Оротовая кислота рассматривается как предшественник пиримидиновых нуклеотидов, которые входят в структуру нуклеиновых кислот, необходимых для синтеза белковых молекул (рисунок 6). В связи с этим соли оротовой кислоты применяются для стимулирования белкового обмена при его нарушении, для улучшения регенеративных процессов и увеличения продукции в печени альбумина. Калия оротат назначают, например, при интоксикационном поражении печени и желчных путей, а также в составе комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, гипотрофических состояний. Лекарственный препарат хорошо переносится, в отдельных случаях возможны расстройства пищеварения [48]. Другим соединением, стимулирующим обменные процессы в организме человека, является метилурацил, который представлен на отечественном рынке в виде таблеток, ректальных суппозиториях и мази для наружного применения. Метилура-

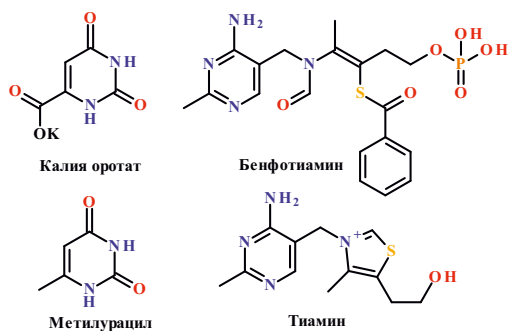


Рисунок 6. Химические формулы калия оротата, метилурацила, тиамина и бенфотиамина

цил также оказывает иммуностимулирующее, лейкопозитическое, противовоспалительное и ранозаживляющее действия. В связи с его обширными фармакологическими эффектами данный лекарственный препарат назначают при различных нарушениях и повреждениях органов и покровных тканей. Метилурацил противопоказан при онкологических заболеваниях [49].

Пиримидиновый гетероцикл встречается в структуре витамина B_1 — тиамина, который путем фосфорилирования превращается в кокарбоксилазу, являющуюся коферментом многих ферментных реакций. Коферментные формы тиамин участвуют в белковом, углеводном и жировом обмене и играют важную роль в проведении нервного импульса в синапсах. Назначают витамин B_1 в первую очередь, при гиповитаминозе, нарушениях функции сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, при интоксикациях и неврологических расстройствах [50]. В качестве синтетического аналога тиамин был получен бенфотиамин, который по фармакологическому действию соответствует витамину B_1 [51].

ДРУГИЕ ВИДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Производные пиримидина могут оказывать вазодилатирующее действие, как в случае миноксидила (рисунок 7). Данное соединение активирует калиевые каналы в мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тем самым реализуется периферическое вазодилатирующее действие. Стоит отметить, что миноксидил в виде раствора для местного применения используется для стимулирования роста волос, что связывают с улучшением микроциркуляции в кожных покровах и, как следствие, улучшением трофики волосяных луковиц [52].

Для лечения подагры используется аллопуринол, который является аналогом гипоксантина. Он ингибирует фермент ксантиноксидазу, необходимую для превращения гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. В результате применения препарата снижается концентрация мочевой кислоты и ее солей в организме. В связи с этим аллопуринол

назначают для профилактики и лечения подагры и гиперурикемии [53].

Интересным представителем производных пиримидина является тофацитиниб, который относится к группе иммунодепрессантов. Он обладает способностью селективно ингибировать семейство янус-киназ человека. Данный лекарственный препарат назначают для лечения ревматоидного и псориатического артрита, а также язвенного колита. Из побочных эффектов чаще всего встречается головная боль, повышение артериального давления, диарея. Также тофацитиниб может вызывать лейкопению и повышать риск инфекций [54].

Производное аминокислоты, аллацил, применялось в качестве мочегонного, снижающего реабсорбцию ионов натрия и в меньшей степени ионов хлора. В связи с появлением на фармацевтическом рынке более эффективных диуретических средств в настоящее время аллацил в медицинской практике не используется [55].

Такое соединение, как дипиридамо, обладает сосудорасширяющим и антиагрегантным действиями, что позволяет активно использовать его для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, дипиридамо назначают для профилактики тромбозов, профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения [56].

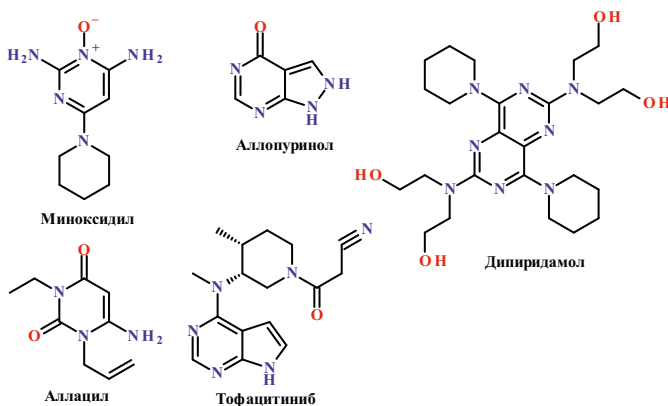


Рисунок 7. Химические формулы миноксидила, аллопуринола, дипиридамола, аллацила и тофацитиниба

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных данных следует, что производные пириимидина обладают широким спектром фармакологической активности. В связи с этим разработка новых структур в данной группе органических соединений является перспективным направлением научных исследований. Путем теоретического анализа данных литературы о взаимосвязи структура-активность производных пириимидина, которые уже зарегистрированы для применения в качестве лекарственных средств, а также пириимидиновых структур, только еще рассматриваемых как потенциальные кандидаты для создания активных фармацевтических субстанций, возможна разработка новых высокоэффективных биологически активных соединений с мультитаргетной активностью. С целью создания новых структур, ценных с фармакологической точки зрения,

можно использовать подход молекулярного конструирования. Для этих целей, например, представляется возможным применять молекулярный докинг, в ходе которого пириимидиновый скаффолд, модифицированный различными заместителями, может служить основой для разработки современных фармакологически активных структур с дальнейшим их целенаправленным синтезом. Таким образом, с практической точки зрения синтез новых производных пириимидина позволит расширить арсенал биологически активных соединений, которые могут стать лекарственными соединениями, в том числе и для лечения социально значимых заболеваний.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Patil SB. *Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review*. Int J Pharm Sci Res. **2018**;9(1):44-52. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(1).44-52
2. Elkanzi NAA. *Synthesis and biological activities of some pyrimidine derivatives: A Review*. Orient J Chem. **2020**;36(6):1001-1015. DOI: 10.13005/ojc/360602
3. Kundu D, Dubey VK. *Pureness and Pyrimidine: Metabolism, Function and Potential as Therapeutic Options in Neurodegenerative Diseases*. Current Protein and Peptide Science. **2021**;22(2):170-189. DOI: 10.2174/1389203721999201208200605
4. Kuppast B, Fahmy H. *Thiazolo[4,5-d]pyrimidines as a privileged scaffold in drug discovery*. Eur J Med. Chem. **2016**;113:198-213. DOI: doi:10.1016/j.ejmech.2016.02.031
5. Mohana Roopan S, Sompalle R. *Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines: A review*. Synthetic Communications. **2016**;46(8):645-672. DOI: 10.1080/00397911.2016.1165254
6. Кодониди И.П., Ларский М.В., Кодониди М.И., Чиряпкин А.С. *Целенаправленный синтез производных хиназолин-4(3H)-она и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами*. Москва: Русайнс, **2022**. 170 с. [Kodonidi IP, Larsky MV, Kodonidi MI, Chiryapkin AS. *Tselenapravlenniy sintez proizvodnykh khinazolin-4(3H)-ona i ikh atsiklicheskikh predshestvennikov s zadannymi farmakologicheskimi svoystvami* (Targeted synthesis of quinazoline-4(3H)-one derivatives and their acyclic precursors with specified pharmacological properties). Moscow: Rusajns, **2022**. 170 p. (in Russ.)]. EDN: DAYYDO
7. Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., и др. *Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропириимидина на основе тормозных нейромедиаторов* // Химико-фармацевтический журнал. **2009**. Т. 43. № 10. С. 32-39. [Kodonidi IP, Oganessian ET, Glushko AA., et al. *Molecular design and targeted synthesis of N-substituted derivatives of 4-oxo-1,4-dihydropyrimidine on the basis of inhibitory transmitters*. Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal. **2009**;43(10):32-39 (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-10-32-39. EDN: TMQVFL

8. Vincenzetti S, Polzonetti V, Micozzi D, et al. *Enzymology of pyrimidine metabolism and neurodegeneration*. Current Medicinal Chemistry. **2016**;23(14):1408-1431
9. Micheli V, Camici M, Tozzi G, et al. *Neurological disorders of purine and pyrimidine metabolism*. Current Topics in Medicinal Chemistry. **2011**;11(8):923-947. DOI: 10.2174/156802611795347645
10. Natarajan R, Helina N, Amuthalakshmi S, et al. *Structure-Activity Relationships of Pyrimidine Derivatives and their Biological Activity - A Review*. Medicinal Chemistry. **2022**;18. DOI: 10.2174/1573406418666220509100356
11. Moffatt BA, Ashihara H. *Purine and Pyrimidine Nucleotide Synthesis and Metabolism*. The Arabidopsis Book. **2002**;1:e0018. DOI: 10.1199/tab.0018
12. Jain KS, Chitre TS, Miniyaar PB, et al. *Biological and Medicinal Significance of Pyrimidines*. Current Science. **2006**;90(6):793-903
13. Klysik K, Pietraszek A, Karewicz A, Nowakowska M. *Acyclovir in the Treatment of Herpes Viruses - A Review*. Curr Med Chem. **2020**;27(24):4118-4137. DOI: 10.2174/0929867325666180309105519
14. Wang W, Ji M. *Efficacy of acyclovir for herpes simplex encephalitis: A protocol for a systematic review of randomized controlled trial*. Medicine (Baltimore). **2019**;98(15):e15254. DOI: 10.1097/MD.00000000000015254
15. Bodiuzzaman M. *Use of Oral Valacyclovir Instead of IV Acyclovir in Treatment of Herpes Simplex Encephalitis (Hse) in Resources- Poor Country: A Review Article*. Faridpur Medical College Journal. **2019**;14(1):41-43. DOI: 10.3329/fmcj.v14i1.46167
16. Brandariz-Núñez D, Correas-Sanahuja M, Maya-Gallego S. *Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases*. J Clin Pharm Ther. **2021**;46:918-926. DOI: 10.1111/jcpt.13464
17. Тянь Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В. *Клинико-этиологические аспекты бета-герпес-вирусной инфекции человека 6: обзор литературы // Журнал инфектологии*. **2022**. Т. 14. № 2. С. 55-64. [Tian NS, Goleva OV, Babachenko IV. *Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review*. Journal Infectology. **2022**;14(2):55-64. (in Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-55-64. EDN: EKTAHQ
18. Chou TY, Hong BY. *Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications*. Ther Clin Risk Manag. **2014**;20;10:665-81. DOI: 10.2147/TCRM.S58242
19. Beigel JH. *Antiviral Therapy (Non-HIV)*. Goldman's Cecil Medicine. **2012**;2:2082-2089. DOI: 10.1016/B978-1-4377-1604-7.00368-7
20. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. *Penciclovir Cream – Improved Topical Treatment for Herpes simplex Infections*. Skin Pharmacol Physiol. **2004**;17:214-218. DOI: 10.1159/000080214
21. Wassner C, Bradley N, Lee Y. *A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide*. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC). **2020**;19. DOI:10.1177/2325958220919231
22. Soma MA, Albert DM. *Cidofovir: to use or not to use?* Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. **2008**;16(1):86-90. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3282f43408
23. Tseng CH, Hsu YC, Chen TH et al. *Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. **2020**;5(12):1039-1052. DOI:10.1016/s2468-1253(20)30249-1
24. Christensen BL, Tan DHS. *An up-to-date evaluation of dolutegravir/abacavir/lamivudine for the treatment of HIV*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. **2022**;23(4):439-446. DOI: 10.1080/14656566.2022.2029409
25. Alzate Angel JC, Duque Molina MM, García García HI. *Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis*. Colombia Médica. **2017**;48(2):70-81.

26. Mateo MG, Gutierrez MDM, Vidal F, et al. *Drug safety evaluation profile of stavudine plus lamivudine for HIV-1/AIDS infection*. Expert Opinion on Drug Safety. **2012**;11(3):473-485. DOI: 10.1517/14740338.2012.676639
27. Han J, Escorihuela J, Fustero S, et al. *Asymmetric Michael Addition in Synthesis of β -Substituted GABA Derivatives*. Molecules. **2022**;27:3797. DOI: 10.3390/molecules27123797
28. Güngör O, Özkaya AK, Temiz F. *The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: valproic acid and phenobarbital*. Acta Neurol Belg. **2020**;160:615-619. DOI: 10.1007/s13760-018-0908-x
29. Еремина Н., Жанатаев А.К., Дурнев А.Д. *Генотоксические эффекты противозепилептических лекарств. обзор литературы // Экологическая генетика*. **2022**. Т. 20. № 4. В печати. [Eremina N, Zhanataev AK, Durnev AD. *Genotoxic effects of antiepileptic drugs. literature review*. Ecological genetics. **2022**;20(4). In Press. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/ecogen109400
30. Massot-Tarrús A, Mousavi SR, Mirsattari SM. *Comparing the Intracarotid Amobarbital Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Language in Epilepsy*. Curr Neurol Neurosci Rep. **2017**;7:54. DOI: 10.1007/s11910-017-0763-9
31. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, et al. *Refractory status epilepticus: electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy*. Seizure. **2012**;21(9):661-664. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.07.010
32. Prabhakar H, Kalaivani M. *Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus*. Cochrane Database of Systematic Reviews. **2017**;2:CD009202. DOI: 10.1002/14651858.CD009202.pub4
33. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. *The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs*. Journal of Anxiety Disorders. **2011**;25(4):554-562. DOI: 10.1016/j.janxdis.2011.01.002
34. Dudhe R, Sharma P, Verma P, et al. *Pyrimidine As Anticancer Agent: A Review*. Journal of Advanced Scientific Research. **2011**;2(3):10-17
35. Hashimoto Y, Yoshida T, Yamada T, et al. *Current Status of Therapeutic Drug Monitoring of 5-Fluorouracil Prodrugs*. Anticancer Research. **2020**;40(8):4655-4661. DOI: 10.21873/anticancer.14464
36. Khamly K, Jefford M, Michael M, et al. *Beyond 5-fluorouracil: new horizons in systemic therapy for advanced colorectal cancer*. Expert Opinion on Investigational Drugs. **2005**;14(6):607-628. DOI: 10.1517/13543784.14.6.607
37. NSiddiqui NS, Godara A, Byrne MM, et al. *Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. **2019**;20(94):399-409. DOI: 10.1080/14656566.2018.1560422
38. Kohorn El. *Uracil mustard and 5-fluorouracil combination chemotherapy: a historic record*. Conn Med. **2013**;77(7):433-436
39. Miura M. *Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia*. Biological and Pharmaceutical Bulletin. **2015**;38(5):645-654. DOI: 10.1248/bpb.b15-00103
40. Mondal S, Malakar S. *Synthesis of Sulfonamide and Their Synthetic and Therapeutic Applications: Recent Advances*. Tetrahedron. **2020**;76(48):131662. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131662
41. Sharma J, Dogra P, Sharma N, et al. *Applications of coordination compounds having Schiff bases: A review*. AIP Conference Proceedings. **2019**;2142(1):060002. DOI: 10.1063/1.5122381
42. Mulla SI, Bagewadi ZK, Faniband B, et al. *Various strategies applied for the removal of emerging micropollutant sulfamethazine: a systematic review*. Environ Sci Pollut Res. **2021**;1-16. DOI: 10.1007/s11356-021-14259-w
43. Migliore L, Rotini A, Cerioli NL, et al. *Phytotoxic Antibiotic Sulfadimethoxine Elicits a Complex Hormetic Response in the Weed Lythrum Salicaria L*. Dose-Response. **2010**;8(4). DOI: 10.2203/dose-response.09-033.Migliore
44. Robson RA. *The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics*. The American Journal of Medicine. **1992**;92(4):S22-S25. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90303-s

45. Hu S, Tong R, Bo Y, et al. *Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: 5-year review from a North China center*. Infection. **2019**;47:35-43. DOI: 10.1007/s15010-018-1204-7
46. Yadav P, Singh R. *A review on anthelmintic drugs and their future scope*. Int J Pharm Pharm Sci. **2011**;3(3):17-21
47. Nana RRD, Hawadak J, Foko LPK, et al. *Intermittent preventive treatment with Sulfadoxine pyrimethamine for malaria: a global overview and challenges affecting optimal drug uptake in pregnant women*. Pathog Glob Health. **2022**;1-14. DOI: 10.1080/20477724.2022.2128563
48. Löffler M, Carrey EA, Zameitat E. *Orotate (orotic acid): An essential and versatile molecule*. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. **2016**;35(10-12):566-577. DOI: 10.1080/15257770.2016.1147580
49. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., и др. *Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор* // Научное обозрение. Медицинские науки. **2016**. № 3. С. 88-98. [Myshkin VA, Enikeev DA, Strubillan DV, et al. *Experimental evaluation of pyrimidine derivatives using models of the toxically damaged liver: a review*. Nauchnoe obozrenie. Medicinski nauki. **2016**;3:88-98. (in Russ.)]. EDN: WLXIGJ
50. Tylicki A, Łotowski Z, Siemieniuk M. *Thiamine and selected thiamine antivitamin - biological activity and methods of synthesis*. Biosci Rep. **2018**;38(1):BSR20171148. DOI: 10.1042/BSR20171148
51. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. *The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine*. Pharmacological Research. **2010**;61(6):482-488. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.02.008
52. Gupta AK, Talukder M, Venkataraman M, et al. *Minoxidil: a comprehensive review*. Journal of Dermatological Treatment. **2022**;33(4):1896-1906. DOI: 10.1080/09546634.2021.1945527
53. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. *Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease*. Pharmacology & Therapeutics. **2017**;172:139-150. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.004
54. Dhillon S. *Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis*. Drugs. **2017**;77:1987-2001. DOI: 10.1007/s40265-017-0835-9
55. Popov SS, Anufrieva EI, Kryl'skii ED, et al. *The effect of methylethylpyridinol addition to the therapy on the level of pigment epithelium-derived factor and oxidative status in patients with diabetic nephropathy: randomized controlled open-label clinical study*. J Diabetes Metab Disord. **2021**;20:709-717. DOI: 10.1007/s40200-021-00802-6.
56. Alexanderson-Rosas E, Garcia-Cardenas M, Gonzalez-Hernandez M, et al. *Hypertensive response to dipyridamole: Report of a case and review of the literature*. J Nucl Cardiol. **2021**;10.1007/s12350-021-02885-3. DOI: 10.1007/s12350-021-02885-3

АВТОР [AUTHOR]

✉ Чиряпкин Алексей Сергеевич, преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал ВолгГМУ; ORCID: 0000-0001-8207-2953; e-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

✉ Chiriapkin Alexey Sergeevich, lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University; ORCID: 0000-0001-8207-2953; e-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Поступила в редакцию: 07.10.2022

Принята к печати: 27.10.2022

Опубликована: 30.10.2022

Оригинальное исследование

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_31-37
EDN: CGQWBO

УРОВЕНЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ

Ш. З. Мавлянова , С. З. Обидов , А. И. Исмогилов 

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

 Исмогилов Абдумалик Исмоилович — aismagilov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ. Проблема язвенных поражений кожи (ЯПК) является актуальной в связи со склонностью к хронизации, тяжелым течением, резистентностью к базисным методам терапии и снижением качества жизни больных. Согласно статистике, среди кожных заболеваний язвенные поражения различной этиологии составляют 11,4–14,7%.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить взаимосвязь уровня прокальцитонина с течением язвенных поражений кожи с учетом клинической формы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 44 больных с ЯПК в возрасте от 11 до 57 лет. Уровень прокальцитонина определялся методом иммунофлуоресцентного анализа. Контрольную группу составили 23 здоровых лица соответствующего возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По клинической форме среди 44 больных с ЯПК у 20 диагностировали трофическую язву, у 12 больных — язвенно-некротический васкулит и у 12 — хроническую язвенную пиодермию. У больных с ЯПК отмечалось повышение уровня прокальцитонина в 1,3 раза по сравнению с контрольной здоровой группой ($p>0,05$). Уровень прокальцитонина находился в статистически значимой прямой корреляционной связи с обсемененностью *S. aureus* ($r=+0,8$) и обратной корреляционной связи с *S. обсемененностью epidermidis* ($r=-0,9$) и *S. saprophyticus* ($r=-0,3$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прокальцитонин имеет значимую связь с условно-патогенными микроорганизмами и даже незначительное повышение его уровня может свидетельствовать о локальном инвазивном процессе инфильтративно-воспалительного характера, обусловленном бактериальной флорой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенные поражения кожи, трофическая язва, хроническая язвенная пиодермия, язвенно-некротический васкулит, прокальцитонин, микробиом кожи.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мавлянова Ш.З., Обидов С.З., Исмогилов А.И. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови больных с язвенными поражениями кожи // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 5. С. 31-37. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_31-37. EDN: CGQWBO.



Original article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_31-37
EDN: CGQWBO

SERUM PROCALCITONIN LEVELS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE SKIN LESIONS

Sh. Z. Mavlyanova , S. Z. Obidov , A. I. Ismogilov 

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

 Ismogilov Abdumalik — aismagilov@mail.ru

INTRODUCTION. The problem of ulcerative skin lesions is urgent due to chronicity, severe course, resistance to basic methods of therapy and a decrease in the quality of life of patients. According to statistics, among skin diseases, ulcerative lesions of various etiologies account for about 11.4–14.7%.

AIM OF THE STUDY. To assess serum procalcitonin levels in the clinical course of ulcerative skin lesions.

PATIENTS AND METHODS. We observed 44 patients with ulcerative skin lesions aged 11 to 57 years. The level of procalcitonin was measured in all patients using immunofluorescence assay. The control group included 23 healthy individuals from the same age group.

RESULTS. Among 44 patients with ulcerative skin lesions, 22 were diagnosed with a trophic ulcer, 12 patients with necrotizing ulcerative vasculitis, and 12 with chronic ulcerative pyoderma. In patients with ulcerative skin lesions, there was an increase in the level of procalcitonin by 1.3 times compared with the healthy control group ($p>0.05$). Serum procalcitonin levels were in a significant direct correlation with the skin level of *S. aureus* ($r=+0.8$) and in inverse correlations with skin levels of *S. epidermidis* ($r=-0.9$) and *S. saprophyticus* ($r=-0.3$).

CONCLUSION. The results obtained indicate that procalcitonin has a significant relationship with opportunistic microorganisms, and even a slight increase in its level may indicate a local invasive process of an infiltrative-inflammatory nature, caused by the bacterial flora.

KEYWORDS: ulcerative skin lesions, trophic ulcer, chronic ulcerative pyoderma, ulcerative necrotizing vasculitis, procalcitonin, skin microbiome.

FOR CITATION: Mavlyanova SZ, Obidov SZ, Ismogilov AI. Serum procalcitonin levels in patients with ulcerative skin lesions. *Juvenis scientia*. 2022;8(5):31-37. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_31-37.



ВВЕДЕНИЕ

Проблема язвенных поражений кожи (ЯПК) является актуальной в связи со склонностью к хронизации, тяжелым течением, резистентностью к базисным методам терапии и снижением качества жизни больных. Согласно статистике, среди кожных заболеваний язвенные поражения различной этиологии составляют 11,4–14,7% [1–4]. Практика показывает, что в последнее время наблюдается частая регистрация язвенных очагов поражения кожи, располагающихся на туловище, коже волосистой части головы, лице [2, 4].

Известно, что язвенные поражения отмечаются при многих нозологиях. Согласно данным литературы, частыми триггерами развития язвенных поражений кожи нижних конечностей являются: хроническая венозная недостаточность и заболевания артерий нижних конечностей [1, 2, 5–7]. Также язвенные поражения кожи нередко встречаются при буллезно-некротической форме рожистого воспаления [3]. Этиологическими факторами развития язвенных поражений кожи могут являться сахарный диабет с развитием нейропатической формы синдрома диабетической стопы — нейротрофической хронической раной, заболевания крови (полицитемия, лейкопения, тромбоцитопения, серповидно-клеточная анемия и др.), системные заболевания соединительной ткани, липоидный некробиоз, васкулиты, эмболии, болезнь Бюргера, злокачественные опухоли (саркома Капоши, меланома, базальноклеточная карцинома, метастазы), микотические поражения и др. [2, 3, 8, 9].

Изучение клинического течения язвенных поражений кожи на сегодняшний день имеет существенное научное и практическое значение, так как в последние годы отмечается рост заболеваемости пациентов молодого возраста, при этом в ряде случаев этиология остается не вполне ясной [2, 3].

В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о значении уровня прокальцитонина для оценки течения различных клинических форм язвенных поражений кожи.

Показано, что высокий уровень прокальцитонина у больных ассоциирован с развитием инфекционных осложнений, в том числе сепсиса и септического шока. В норме его синтез происходит в С-клетках щитовидной железы. Концентрация прокальцитонина в плазме крови повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка взаимосвязи уровня прокальцитонина с течением язвенных поражений кожи с учетом клинической формы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 44 больных с ЯПК в возрасте от 11 до 57 лет, получавших стационарное и амбулаторное лечение в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Среди них было 19 (43,2%) лиц мужского пола и 25 (56,8%) — женского. Контрольную группу составили 23 здоровых лица соответствующего возраста.

Всем пациентам проводили клинические, микробиологические, гистологические и иммунофлуоресцентные исследования. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови изучали методом иммунофлуоресцентного анализа на флуоресцентном анализаторе Fineware FIA Meter PluspFS-113.

Микробиологические исследования проводились для оценки микробиоты кожных покровов (в качестве материала использовались кожные чешуйки). Посев выполнялся на питательные среды Сабуро, 5% кровяной агар, Эндо и Левина.

Статистический анализ проводили с использованием вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Стати-

Таблица 1

Сравнительная характеристика уровня прокальцитонина у больных с язвенными поражениями кожи и здоровых лиц (М±м), нг/мл

Группа больных	Больные с ЯПК n=44	Здоровая группа n=23
Прокальцитонин	0,13±0,006	0,1009±0,0003

Таблица 2

Сравнительная характеристика уровня прокальцитонина у больных с язвенными поражениями кожи в зависимости от клинической формы (М±м), нг/мл

Группа больных	Больные с ТЯ n=20	Больные с ЯНВ n=12	Больные с ХЯП n=12	Здоровая группа n=23
Прокальцитонин	0,16±0,008	0,11±0,005	0,11±0,004	0,1009±0,0003

стическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F — критерий Фишера). Для проведения корреляционного анализа использовали метод Пирсона. Статистический анализ выполнен с помощью программ Microsoft Office Excel 2000 и Statistica 6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По клинической форме среди 44 больных с ЯПК у 22 диагностировали трофическую язву (ТЯ), у 12 больных — язвенно-некротический васкулит (ЯНВ) и у 12 — хроническую язвенную пиодермию (ХЯП).

Анализ давности заболевания показал, что 10 больных страдали до 1 года, 21 пациент — от 1 года до 5 лет и 13 пациентов более 5 лет.

Результаты иммунофлуоресцентного исследования показали, что у больных ЯПК отмечается повышение уровня прокальцитонина (таблица 1). Уровень прокальцитонина у больных ЯПК в среднем составил 0,13±0,006 нг/мл,

что в 1,3 раза превышало показатели здоровых лиц (0,1009±0,0003 нг/мл), различия не были статистически значимыми (p>0,05).

Уровень прокальцитонина в зависимости от клинической формы ЯПК представлен в таблице 2. В группе больных с ТЯ уровень прокальцитонина в среднем составил 0,16±0,008 нг/мл, что в 1,6 раза превышало показатели здоровых лиц, различия не были статистически значимыми (p>0,05). При этом в группе больных с ЯНВ и ХЯП уровень прокальцитонина в среднем составил 0,11±0,005 нг/мл и 0,11±0,004 нг/мл, соответственно, что превышало показатели здоровых лиц в 1,1 раза, различия также не были статистически значимыми (p>0,05).

Результаты оценки корреляций уровня прокальцитонина с обсемененностью очагов поражения различными микроорганизмами представлены в таблице 3. В группе больных с ТЯ уровень прокальцитонина имел средней силы корреляционную связь с обсемененностью *S. epidermidis* и *S. saprophytitis* — r=+0,3 (p<0,05), в группе больных ХЯП уровень прокальцитонина находился в обратной корреляционной связи с обсемененностью условно-патогенными микроорганизмами: *S. epidermidis* — r=–0,6, *S. haemolyticus* — r=–0,9, *S. saprophyticus* — r=–0,5 (p<0,05).

Таблица 3

Характеристика корреляционной связи уровня прокальцитонина с обсемененностью условно-патогенными микроорганизмами (r)

Формы заболевания/ микроорганизмы	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. saprophyticus</i>	<i>S. haemolyticus</i>
ТЯ	+0,1	+0,3	+0,3	+0,03
ХЯП	-0,2	-0,6	-0,5	-0,9
ЯНВ	+0,8	-0,9	-0,5	-0,9

Примечание: $r \geq 0,3$ – умеренная сила корреляционной связи; $r \geq 0,4$ – заметная; $r \geq 0,5$ – высокая

При этом в группе больных с ЯНВ уровень прокальцитонина находился в прямой корреляционной связи с обсемененностью *S. aureus* — $r=+0,8$ и обратной корреляционной связи с обсемененностью *S. epidermidis* ($r=-0,9$) и *S. saprophyticus* ($r=-0,3$). Выявленные корреляции имели статистически значимый характер ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что прокальцитонин имеет значимую связь с условно-патогенными микроорганизмами и даже незначительное повышение его уровня может свидетельствовать о локальном инвазивном процессе инфильтративно-воспалительного характера, обусловленном бактериальной флорой. Увеличение концентрации прокальцитонина характеризует степень тяжести бактериальной инфекции, что может явиться одним из критериев оценки проводимой противовоспалительной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных с язвенными поражениями кожи отмечается повышение уровня прокальци-

тонина в 1,3 раза по сравнению с контрольной здоровой группой. Уровень прокальцитонина находится в прямой корреляционной связи с обсемененностью *S. aureus* — $r=+0,8$ и обратной корреляционной связи с *S. epidermidis* ($r=-0,9$) и *S. saprophyticus* ($r=-0,3$).

2. Сывороточная концентрация прокальцитонина повышена при всех клинических формах язвенных поражений кожи, что характеризует инвазивный воспалительный процесс и отражает степень тяжести бактериальной инфекции.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Ларичев А.Б. Вакуум-терапия в комплексном лечении гнойных ран // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. **2008**. № 6. С. 22–26. [Larichev AB. Vacuum-therapy in treatment of festering wounds. Pirogov Russian Journal of Surgery. **2008**;(6):22-26. (in Russ.)]. EDN: JTLZAZ
2. Карапетян Г.Э., Якимов С.В., Микити И.Л., и др. Лечение больных с трофическими язвами // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. **2014**. Т. 173. № 3. С. 72-76. [Karapetyan GE, Yakimov SV, Mikiti IL, et al. Lechenie bol'nykh s troficheskimi yazvami (Treatment of patients with trophic ulcers). Grekov's Bulletin of Surgery. **2014**;173(3):72-76. (in Russ.)]. EDN SDUJQX

3. Храмилин В.Н. *Местное лечение ран*. Москва: Проспект, **2012**. – 64 с. [Khramilin VN. *Mestnoe lechenie ran (Local treatment of wounds)*. Moscow: Prospect, **2012**. 64 p. (in Russ.)]
4. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Миченко А.В., и др. *Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки* // Клиническая дерматология и венерология. **2018**, Т. 17, № 6. С. 7-12. [Potekaev N.N., Frigo N.V., Michenko A.V., et al. *Chronic indolent ulcers and wounds of the skin and subcutaneous tissue*. Clinical dermatology and venereology. **2018**;17(6):7-12. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma2018170617. EDN: YWWNAL
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. *Основы клинической флебологии*. Москва: Шико, **2013**. 336 с. [Shevchenko YL, Stoyko YM. *Osnovy klinicheskoi flebologii (Fundamentals of clinical phlebology)*. Moscow: Shiko, **2013**. 336 p. (in Russ.)]
6. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Иванов А.К. *Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голени в многопрофильном стационаре* // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. **2014**. Т. 7. № 3. С. 221-227. [Shevchenko YL, Stoyko YM, Gudymovich VG, Ivanov AK. *Kompleksnyi podkhod v lechenii obshirnykh troficheskikh yavz golenei v mnogoprofil'nom statsionare (An integrated approach to the treatment of extensive trophic leg ulcers in a multidisciplinary hospital)*. Journal of Experimental and Clinical Surgery. **2014**;7(3):221-227. (in Russ.)]. EDN: SZHZPJ
7. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадля Д.Д. *Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста* // Вопросы современной педиатрии. **2017**. Т. 16. № 4. С. 334-341. [Polyakova AS, Bakradze MD, Tatochenko VK, Gadlia DD. *Diagnostic value of determining the level of procalcitonin in the practice of an infectious disease specialist*. Current Pediatrics (Moscow). **2017**;16(4):334-341. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1781. EDN: ZGICBH
8. Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. *Применение иммобилизирующих разгрузочных повязок (методика Total Contact Cast) при лечении синдрома диабетической стопы: методические рекомендации*. Москва: Эндокринологический научный центр, **2005**. 23 с. [Udovichenko OV, Galstyan GR. *Primenenie immobiliziruyushchikh razgruzochnykh povyazok (metodika Total Contact Cast) pri lechenii sindroma diabeticheskoi stopy (The use of immobilizing unloading bandages (Total Contact Cast method) in the treatment of diabetic foot syndrome): guidelines*. Moscow: Endocrinological Research Center, **2005**. 23 p. (in Russ.)]
9. Dissemmond J. *Differenzialdiagnose des chronischen Ulcus cruris (Differential diagnostics of chronic leg ulcers)*. Gefäßschirurgie. **2022**;22(7):505-514. DOI: 10.1007/s00772-017-0321-4

АВТОРЫ [AUTHORS]

Мавлянова Шахноза Закировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научной лабораторией по изучению проблем дерматозов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; ORCID: 0000-0003-2256-5283.

Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Laboratory for the Study of Dermatoses Problems of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; ORCID: 0000-0003-2256-5283.

Обидов Сардор Зафар угли, базовый докторант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства

Obidov Sardor Zafar ugli, basic doctoral student at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic

здравоохранения Республики Узбекистан; ORCID: 0000-0003-2060-6248.

✉ *Исмоилов Абдумалик Исмоилович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением дерматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; ORCID: 0000-0002-5546-1045; email: aismagilov@mail.ru.

✉ *Ismogilov Abdumalik Ismoilovich*, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Dermatology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; ORCID: 0000-0002-5546-1045; email: aismagilov@mail.ru.

Поступила в редакцию: 24.09.2022

Принята к печати: 26.10.2022

Опубликована: 30.10.2022

Клинический случай

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_38-46
EDN: FBIUVN

ПЛАСТИЧЕСКОЕ ЗАКРЫТИЕ ТОРАКОСТОМЫ ВЕРТИКАЛЬНЫМ ЛОСКУТОМ НА ПРЯМОЙ МЫШЦЕ ЖИВОТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В. Г. Золотых ¹, Е. А. Кайланич ², М. С. Шалаев ², А. О. Петрачков ³,
А. О. Аветисян ⁴, П. К. Яблонский ^{4,5}, А. И. Дубко ³, К. Ю. Медведева ⁶,
А. Е. Тюсенко ⁷

¹ Городская больница № 40 Курортного района, Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

² Орловская областная клиническая больница, Орел, Россия

³ Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Дубко Александр Игоревич — dsi_96@mail.ru

В настоящее время сохраняется достаточно большое количество оперативных вмешательств как открытых, так и видеоторакоскопических на органах грудной клетки как при онкопатологии, туберкулезе легких, так и при различных гнойно-воспалительных и неспецифических заболеваниях легких и плевры. Однако следствием увеличения хирургической активности является возрастание числа послеоперационных осложнений, наиболее грозными из которых являются бронхоплевральные осложнения. Ведение пациентов с недостаточной герметичностью после резекции легкого — одна из наиболее распространенных проблем торакальной хирургии. При длительно сохраняющейся остаточной плевральной полости объемом более 1/3 гемиторакса, при неэффективности проводимых мероприятий по достижению аэростаза (смена активной и пассивной аспирации, пневмоперитонеум, химический плевродез), при отсутствии эффекта от закрытого дренирования, видеоторакоскопии и при дальнейшем развитии эмпиемы в настоящее время продолжает активно применяться торакостомия. Так, хирургическое лечение больных с ХОБЛ и эмфиземой легких нередко осложняется замедленным расправлением легкого, что иногда приводит к инфекционным осложнениям. Одним из них является эмпиема плевры, которая в данном клиническом случае осложнилась тяжелым остеомиелитом ребер, потребовавшим выполнения нескольких торакопластик с формированием торакостомы больших размеров. Лоскутная пластика является одним из методов закрытия подобных дефектов. В представленном клиническом случае выполнена пластика торакостомы правого гемиторакса вертикальным лоскутом на прямой мышце живота (VRAM-flap).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эмпиема плевры, торакопластика, торакостома, пластическая хирургия, VRAM-лоскут.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Золотых В.Г., Кайланич Е.А., Шалаев М.С., Петрачков А.О., Аветисян А.О., Яблонский П.К., Дубко А.И., Медведева К.Ю., Тюсенко А.Е. Пластическое закрытие торакостомы вертикальным лоскутом на прямой мышце живота: клинический случай // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 5. С. 38-46. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_38-46. EDN: FBIUVN.



Case report

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_38-46
EDN: FBIUVN**PLASTY OF A LARGE THROUGH THORACIC WALL DEFECT WITH THE HELP OF VRAM-FLAP: A CLINICAL CASE****V. G. Zolotykh** ¹, **E. A. Kaylanych** ², **M. S. Shalaev** ², **A. O. Petrachkov** ³,
A. O. Avetisyan ⁴, **P. K. Yablonsky** ^{4,5}, **A. I. Dubko** ³, **K. Yu. Medvedeva** ⁶,
A. E. Tusenko ⁷¹ City Hospital No. 40 Kurortny district, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia² Oryol Regional Clinical Hospital, Oryol, Russia³ St Petersburg University's N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint-Petersburg, Russia⁴ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia⁵ Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia⁶ Saint Petersburg Institute of Emergency Care n.a. I.I. Dzhanlidze, Saint Petersburg, Russia⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia Dubko Alexander — dsi_96@mail.ru

At present, there is a fairly large number of surgical interventions, both open and video-assisted thoracoscopic, on the chest organs in oncopathology and pulmonary tuberculosis, as well as in various pyoinflammatory and nonspecific diseases of the lungs and pleura. However, a consequence of the increase in surgical activity is an increase in the number of postoperative complications, the most severe of which are bronchopleural complications. The management of patients with inadequate sealing after lung resection is one of the most common problems in thoracic surgery. Thoracostomy is still actively used in patients with a long-term residual pleural cavity with a volume of more than 1/3 of the hemithorax, with the ineffectiveness of the measures taken to achieve aerostasis (change of active and passive aspiration, pneumoperitoneum, chemical pleurodesis), in the absence of the effect of closed drainage, videothoracoscopy, and with the further development of empyema. Thus, surgical treatment of lung pathology on the background of local infectious process and delayed lung expansion on the background of COPD is largely associated with the risk of complications. One of them is the empyema of the pleura, which, in this clinical case, was complicated by severe osteomyelitis of the ribs, requiring several thoracoplasties with the appearance of large thoracostomy. One of the methods for treatment of such defects is flap plastics. In the presented clinical case, thoracostomy surgery of the right hemitorax was performed with a vertical flap on the rectus abdominis (VRAM-flap).

KEYWORDS: pleural empyema, thoracoplasty, thoracostomy, plastic surgery, VRAM-flap.**FOR CITATION:** Zolotykh VG, Kaylanych EA, Shalaev MS, Petrachkov AO, Avetisyan AO, Yablonsky PK, Dubko AI, Medvedeva KY, Tusenko AE. Plasty of a large through thoracic wall defect with the help of vram-flap: a clinical case. *Juvenis scientia*. 2022;8(5):38-46. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_5_38-46.

ВВЕДЕНИЕ

Представлен случай успешного пластического закрытия торакастомы правой половины грудной клетки, сформированной после нескольких этапных торакопластик по поводу эмпиемы плевры с альвеолярно-плеврокожными свищами и остеомиелита ребер, которые возникли после атипичной резекции верхней доли правого легкого (по поводу новообразования, подозрительного в отношении онкопатологии) с замедленным расправлением легкого на фоне ХОБЛ в послеоперационном периоде [1–3].

Пациент 62 лет многократно находился на стационарном лечении в разных клиниках страны с 25.03.2016 по 08.09.2017 г.

ДИАГНОЗ

Основной: Хроническая эмпиема остаточной плевральной полости справа с альвеолярно-плеврокожными свищами. Торакастома справа (состояние после атипичной резекции верхней доли правого легкого от 30.03.16; резекции III–IV ребер справа от 05.05.16 с формированием торакастомы; резекции передней грудной стенки и VI–VIII ребер справа, реторакастомии от 10.03.17; этапной торакопластики с резекцией задних отрезков II–VI ребер справа от 16.05.17, этапной торакопластики с резекцией VII–X ребер справа от 30.05.17).

Осложнения: Дыхательная недостаточность 2–3 ст.

Сопутствующий: ИБС. Атеросклероз аорты, створок клапанов сердца, миокардиодистрофия смешанного генеза. Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизмальная наджелудочковая экстрасистолия. ХСН I ст., 2 ФК. ХОБЛ, тяжелой степени. Буллезная эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. Хроническое легочное сердце). Некротизирующий васкулит с гранулематозным компонентом с поражением легких и почек (гранулематоз Вегенера). Хронический вторичный пиелонефрит, латентное течение. ХПН I ст. Кисты левой почки. Анемия смешанного генеза.

Ахалазия кардии I ст. Раневое истощение. Дефицит массы тела. Астено-ипохондрический синдром. Тревожно-ипохондрический синдром с суицидальными мыслями. Хроническая полифакторная анемия.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В феврале 2016 г. выявлен инфильтрат верхней доли правого легкого. Учитывая невозможность выполнения чрезбронхиальной и трансторакальной биопсии, 30.03.16 г. выполнена атипичная резекция верхней доли правого легкого с целью уточнения диагноза. [3, 4]. Гистологическое заключение — некротизирующий васкулит (гранулематоз Вегенера). Диагноз подтвержден иммуноферментным анализом после осмотра ревматолога (антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA IgG) — титр 1:565), назначена терапия системного поражения соединительной ткани.

В послеоперационном периоде отмечено замедленное расправление легкого, выполнено повторное дренирование плевральной полости, активная аспирация, с положительными результатами [5]. Однако пациент самостоятельно покинул отделение с плевральным дренажом, с остаточной полостью в правом гемитораксе. При повторном обращении в связи с ухудшением состояния в виде нарастания интоксикации диагностирована эмпиема плевры с остеомиелитом ребер, 05.05.16 г. была выполнена резекция III–IV ребер справа с формированием торакастомы [6]. В дальнейшем лечился амбулаторно (рис. 1, 2).

В связи с ухудшением состояния поступил в стационар 28.02.17 г. При обследовании выявлена эмпиема правой плевральной полости, остеомиелит VI–VIII ребер справа. 10.03.17 г. пациенту выполнена резекция передней грудной стенки, VI–VIII ребер справа, реторакастомия, частичная торакопластика [3, 4].

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого изначально высеивалась *Pseudomonas aeruginosa* (степень

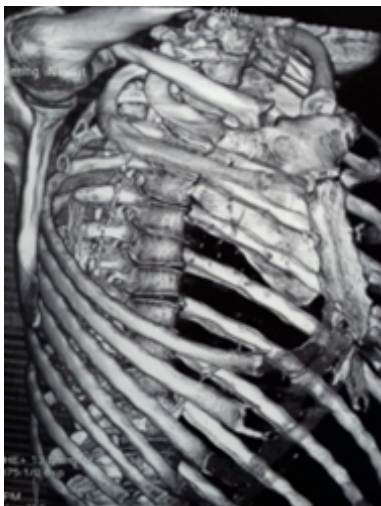


Рисунок 1. КТ-картина обширного сквозного дефекта грудной клетки с отсутствием ребер (реконструкция в костном режиме)

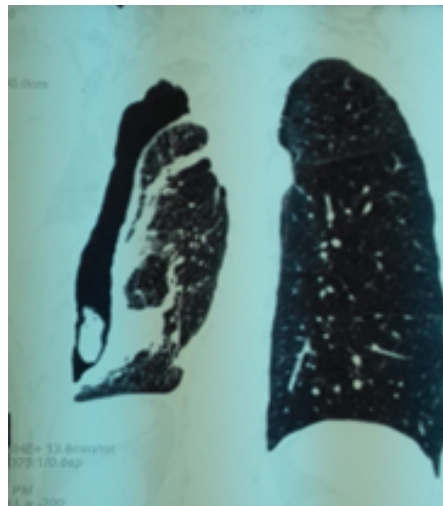


Рисунок 2. КТ-картина остаточной полости большого размера.

обсеменения 10^7 КОЕ/мл), чувствительная сначала к ванкомицину, доксициклину и амикацину, а в последующем — к полимиксину [7, 8]. Многократные посевы крови — роста не давали. В посеве мокроты — *Streptococcus gordonii* (степень обсеменения 10^6 КОЕ/мл), чувствительный к цефотаксиму, цефтази-

диму, цефтриаксону, цефепиму, цефоперазону/сульбактаму [9, 10].

После множественных этапных операций воспалительный процесс в плевре был купирован, свищи закрылись, края резецированных ребер без признаков остеомиелита. У пациента сохранялась торакостомы со зна-

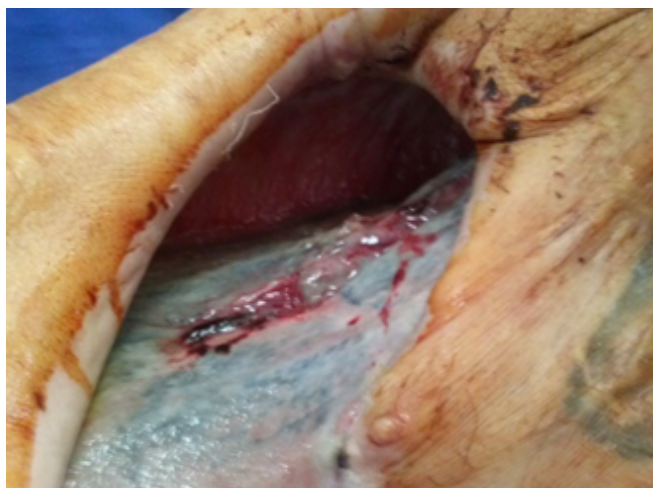


Рисунок 3. Остаточная полость больших размеров в задних отделах от купола плевральной полости до заднего реберно-диафрагмального синуса



Рисунок 4. Общий вид зоны операции



Рисунок 5. Разметка VRAM-лоскута перед операцией

чительным дефектом грудной стенки, по краям которой фиксировалось легкое (рис. 3, 4). На всех этапах получал терапию гранулематоза. В динамике почечная недостаточность компенсирована.

Для попытки закрытия торакастомы пациент поступил в стационар 20.04.17 г.

При поступлении: в правой половине грудной клетки имеется торакастома больших размеров (около 30 x 20 см): отсутствуют ребра с III по VIII на протяжении от срединно-ключичной линии до задней подмышечной линии, края ее умеренно гиперемированы. Ткань легкого в фиброзной капсуле грязно-серого цвета, имеется линейный дефект данной капсулы в средних отделах протяженностью около 15 см, из которого выстоит ткань легкого темно-вишневого цвета (рис. 3).

С целью ликвидации торакастомы, с учетом инфекционного процесса в ее краях и отсутствия пластического материала в грудной стенке, было принято решение об отказе

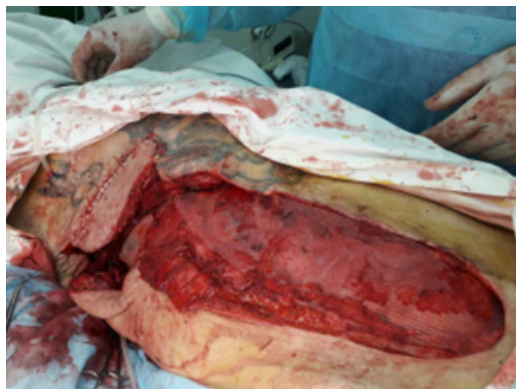


Рисунок 6. Этап операции. Лоскут перемещен на дефект, сетчатый имплантат уложен вместо лоскута

от местной пластики и синтетических материалов в пользу пластического закрытия дефекта правой половины грудной клеткижно-мышечным VRAM-лоскутом (vertical rectus abdominal muscle) (рис. 5) [11, 12]. 20.06.17 г. выполнена операция. Лоскут с вертикальным дизайном кожной площадки выделен на правой прямой мышце живота, в толще которой — анастомозирующие друг с другом аа. epigastricae profundae superior et inferior, мобилизован, перемещен по дуге ротации на дефект передне-боковой поверхности грудной клетки. Точкой ротации была точка входа а. epigastrica profunda superior. Перед-



Рисунок 7. Пациент на момент окончания операции

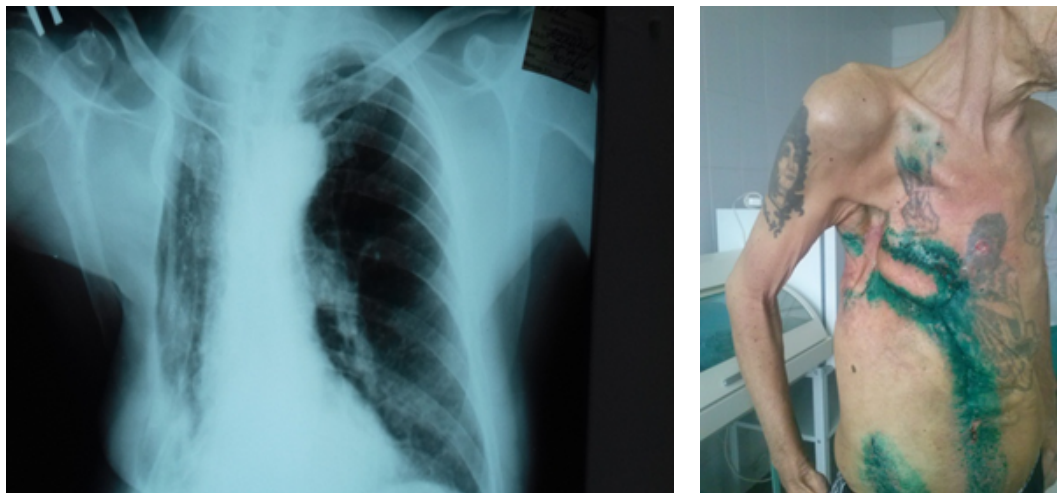


Рисунок 8. Пациент перед выпиской (внешний вид и обзорная рентгенограмма органов грудной клетки)

няя брюшная стенка укреплена сетчатым имплантатом (рис. 6, 7) [13, 14]. Дефект кожи над сетчатым имплантатом закрыт мостовидным лоскутом с боковой поверхности живота [15]. Остаточный дефект донорского ложа боковой поверхности живота закрыт перфорированным свободным полнослойным кожным лоскутом [16–18].

После продолжения лечения пациент выписан с выздоровлением по месту жительства. На данный момент пациент находится под наблюдением терапевта, хирурга и ревматолога в поликлинике по месту жительства. Получает терапию ХОБЛ и некротизирующего васкулита Вегенера. На рентгенограммах органов грудной клетки — остаточная полость не визуализируется (рис. 8.). УЗИ почек от 16.11.2018 г. — эхо-признаки уплотнения паренхимы почек, кист левой почки 15 и 20 мм, хронического воспалительного процесса в почках. Общий анализ мочи от 16.11.2018 г. — темно-желтая, прозрачная, удельный вес 1025, pH — кислая, белок 0,066 г/л, лейкоциты 5 в поле зрения, эритроциты 1–2 в поле зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послеоперационные инфекционные осложнения остаются острой проблемой в торакаль-

ной хирургии. Когда закрытие торакостомы при помощи различных способов торакопластик неэффективно, выходом может быть пластика дистантным или свободным реваскуляризированным лоскутом. В данном случае эффективным оказалось применение вертикального кожно-мышечного лоскута на прямой мышце живота (VRAM) с пластикой дефекта донорского ложа сетчатым имплантатом и местными тканями.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Соответствие принципам этики. В представленном клиническом случае все методы обследования и лечения соответствуют этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Эти-

ческие принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ

от 19.06.2003 г. № 266. На всех этапах лечения пациент лично давал информированное добровольное согласие на применение всех необходимых методов диагностики и оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Вишневецкий А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. *Хирургия грудной стенки. Руководство для врачей* М.: Видар, **2005**. 312 с. [Vishnevskii AA, Rudakov SS, Milanov NO. *Khirurgiya grudnoi stenki. Rukovodstvo dlya vrachei (Surgery of the chest wall. Guide for doctors)*. Moscow: Vidar, **2005**. 312 p. (in Russ.)]
2. Кармазановский Г.Г., Старостина Н.С., Косова И.А. *КТ-семиотика гнойно-деструктивных процессов в грудной клетке: показания к хирургическому лечению*. М.: Видар-М, **2012**. 104 с. [Karmazanovskii GG, Starostina NS, Kosova IA. *KT-semiotika gnoino-destruktivnykh protsessov v grudnoi kletke: pokazaniya k khirurgicheskomu lecheniyu (CT-semiotics of purulent-destructive processes in the chest: indications for surgical treatment)*. Moscow: Vidar-M, **2012**. 104 p. (in Russ.)]
3. Иванова В.Д., Яремич Б.И., Колсанов А.В., и др. *Клинико-анатомическое обоснование операций на грудной стенке, молочной железе, плевре и легких*. Самара: Офорт, СамГМУ, **2003**. 130 с. [Ivanova VD, Yaremin BI, Kolsanov AV, et al. *Kliniko-anatomicheskoe obosnovanie operatsii na grudnoi stenke, molochnoi zheleze, plevre i legkikh (Clinical and anatomical substantiation of operations on the chest wall, mammary gland, pleura and lungs)*. Samara: Ofort, SamGMU, **2003**. 130 p. (in Russ.)]
4. Печетов А.А., Грицютя А.Ю. *Осложнения после анатомических резекций легких. Современное состояние проблемы (обзор литературы)* // Поволжский онкологический вестник. **2017**. № 4. С. 90-98. [Pechetov AA, Gritsyuta AY. *Surgical complications after anatomical lungs resections. Review of literature*. Povolzhskii onkologicheskii vestnik. **2017**;(4):90-98. (in Russ.)]. EDN: YLYUDT
5. Шевченко А.А., Кошевой А.В., Кашкаров Е.А., и др. *Хирургическая коррекция грудной стенки в лечении хронической неспецифической эмпиемы плевры с бронхоплевральными свищами* // Якутский медицинский журнал. **2015**. № 4(52). С. 110-111. [Shevchenko AA, Koshevoy AV, Kashkarov EA, et al. *Surgical correction of chest wall in the treatment of chronic nonspecific pleural empyema with bronchopleural fistulas*. Yakut medical journal. **2015**;(4)52:110-111 (in Russ.)]. EDN: UXZYHF
6. Белоусов А.Е. *Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия*. СПб.: Гиппократ, **1998**. 744 с. [Belousov AE. *Plasticheskaya, rekonstruktivnaya i esteticheskaya khirurgiya (Plastic, reconstructive and aesthetic surgery)*. Saint Petersburg: Gippokrat, **1998**. 744 p. (in Russ.)]
7. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Валиев Г.В., и др. *Факторы, влияющие на выбор схемы антибактериальной терапии при эмпиеме плевры* // Вестник Российской Военно-медицинской академии. **2020**. № 2(70). С. 199-203. [Kotiv BN, Dzidzava II, Valiev GV, et al. *Factors influencing the choice of antibiotic therapy regimen for pleural empyema*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. **2020**;2 (70):199-203. (in Russ.)]. EDN: MOLIVE
8. Гиллер Д.Б., Кесаев О.Ш., Ениленис И.И., и др. *Диагностика и хирургическое лечение пострезекционной эмпиемы плевры с бронхиальным свищем и торакальным дефектом* // Российский электронный журнал лучевой диагностики. **2022**. Т. 12. № 1. С. 147-151. [Giller DB, Kesaev OSh, Enilenis II, et al. *Diagnostics and surgical treatment of post-resection pleural empyema with bronchial fistula and chest wall defect*. Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. **2022**;12(1):147-151. (in Russ.)]. EDN: HTTBLJ
9. Куптель М.А., Татур А.А., Попов М.Н., и др. *Лечебная тактика при острой эмпиеме плевры* // В сборнике: Хирургия Беларуси на современном этапе. Материалы XVI съезда хирургов Республики

- Беларусь и Республиканской научно-практической конференции: в 2 частях. **2018**. С. 250-253. [Kuptel MA, Tatur AA, Popov MN, et al. *Therapeutic tactics in acute pleural empyema*. In the collection: Surgery of Belarus at the present stage. Materials of the XVI Congress of Surgeons of the Republic of Belarus and the Republican Scientific and Practical Conference: in 2 parts. **2018**:250-253. (in Russ.)]. EDN: DVYCJF
10. Валиев Г.В., Суборова Т.Н., БаринOV О.В. *Выбор схемы эмпирической антибактериальной терапии при эмпиеме плевры* // Проблемы медицинской микологии. **2020**. Т. 22. № 3. С. 56. [Valiev GV, Suborova TN, Barinov OV. *Choice of empirical antibiotic therapy regimen for pleural empyema*. Problems of Medical Mycology. **2020**:22(3):56. (in Russ.)]. EDN: JYMBCR
 11. Küntschner MV, Mansouri S, Noack N, et al. *Versatility of vertical rectus abdominis musculocutaneous flaps*. Microsurgery. **2006**;26(5):363–369. DOI: 10.1002/micr.20253
 12. Chang RR, Mehrara BJ, Hu QY, et al. *Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: a 10-year experience*. Ann Plast Surg. **2004**;52(5):471-479. DOI: 10.1097/01.sap.0000122653.09641.f8
 13. Okuda M, Go T, Yokomise H. *Risk factor of bronchopleural fistula after general thoracic surgery: review article*. Gen Thorac Cardiovasc Surg. **2017**;65(12):679-685. DOI: 10.1007/s11748-017-0846-1
 14. Lesser T. *Residual Pleural Space after Lung Resection*. Zentralbl. Chir. **2019**;27. DOI: 10.1055/a-0896-8748
 15. Fukui T, Matsukura T, Wakatsuki Y, Yamawaki S. *Simple chest closure of open window thoracostomy for postpneumonectomy empyema: a case report*. Surg Case Rep. **2019**;5(1):53. DOI: 10.1186/s40792-019-0612-y
 16. Белов С.А., Григорюк А.А., Шаповалов А.С. *Корректирующая торакопластика для достижения аэростаза после объемных резекций легких* // Современные проблемы науки и образования. **2021**. № 2. С. 160. [Belov SA, Grigoryuk AA, Shapovalov AS. *Corrective thoracoplasty to achieve aerostasis after lung volume resections*. Modern problems of science and education. **2021**;(2):160. (in Russ.)]. EDN: ПМАНОQ
 17. Пшениснов К.П. *Курс пластической хирургии*. Руководство для врачей в 2-х томах. Рыбинск: Рыбинский дом печати, **2010**. [Pshenishnov KP. *Kurs plasticheskoi khirurgii. Rukovodstvo dlya vrachei v 2kh tomakh* (Course of plastic surgery. Guide for doctors in 2 volumes). Rybinsk: Rybinskii dom pechati, 2010. (in Russ.)].
 18. Liapakis IE, Korkolis D, Papadopoulos O, et al. *Reconstruction of the chest wall*. J BUON. **2008**;13(2):185-191.

АВТОРЫ [AUTHORS]

Золотых Валерий Геннадьевич, кандидат медицинских наук, врач-пластический хирург Городской больницы № 40 Курортного района Санкт-Петербурга; ORCID: 0000-0001-8671-6197

Zolotykh Valeriy Gennadievich, Candidate of Medical Sciences, plastic surgeon in City Hospital No. 40, Kurortny district, Sestroretsk, Saint Petersburg; ORCID: 0000-0001-8671-6197.

Кайланич Евгений Анатольевич, врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения Орловской областной клинической больницы; ORCID: 0000-0003-4200-0407.

Kaylanych Evgeny Anatolyevich, thoracic surgeon of the surgical thoracic department of the Oryol Regional Clinical Hospital; ORCID: 0000-0003-4200-0407.

Шалаев Михаил Сергеевич, врач-хирург, заведующий ожоговым отделением Орловской областной клинической больницы; ORCID: 0000-0003-4015-8403.

Shalaev Mikhail Sergeevich, surgeon, head of the burn department of the Oryol Regional Clinical Hospital; ORCID: 0000-0003-4015-8403

Петрачков Александр Олегович, врач-онколог онкологического центра комбинированных методов лечения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0003-3363-3843

Аветисян Армен Оникович, кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, заведующий отделением торакальной хирургии № 3 Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ; ORCID: 0000-0003-4590-2908

Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по медицинской деятельности Санкт-Петербургского государственного университета, директор Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ; ORCID: 0000-0003-4385-9643

✉ *Дубко Александр Игоревич*, врач-пластический хирург онкологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0002-4171-5411; email: dsi_96@mail.ru.

Медведева Кристина Юрьевна, врач-ординатор по специальности «Пластическая хирургия», Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelidze; ORCID: 0000-0001-7322-5807

Тюсенко Анастасия Евгеньевна, врач-ординатор по специальности «Онкология» Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0003-0689-6058

Petrachkov Alexander Olegovich, Oncologist, Oncology Center for Combined Treatment Methods, Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-3363-3843

Avetisyan Armen Onikovich, Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon, Head of the Department of Thoracic Surgery No. 3 of the St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4590-2908

Yablonsky Petr Kazimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Medical Activities of St. Petersburg State University, Director of the St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4385-9643

✉ *Dubko Alexander Igorevich*, plastic surgeon of the oncological department of the Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-4171-5411; email: dsi_96@mail.ru.

Medvedeva Kristina Yuryevna, resident doctor, specialty «Plastic Surgery», St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze; ORCID: 0000-0001-7322-5807

Tusenko Anastasia Evgenievna, resident doctor in Oncology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0003-0689-6058

Поступила в редакцию: 30.07.2022

Принята к печати: 28.10.2022

Опубликована: 30.10.2022

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КОМПЛЕКТНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ

Для подачи рукописи на рассмотрение зарегистрируйтесь на сайте журнала, после чего Вам станет доступна форма отправки статьи. В личном кабинете также можно будет следить за статусом рассмотрения статьи.

К рассмотрению принимаются: не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении в других журналах статьи на русском и английском языках.

Разделы журнала:

Оригинальные исследования, Обзорные статьи, Клинические случаи, Краткие сообщения, Рецензии

Рекомендуемый объем: оригинальная статья — 8–16 страниц, обзор — 16–32 страницы, описание клинического случая — 8–16 страниц, краткое сообщение — до 8 страниц, рецензия — до 8 страниц.

К статье должно быть приложено сопроводительное письмо, содержащее подписи всех авторов (см. образец на сайте). Перед отправкой на рассмотрение статью необходимо оформить по образцу, опубликованному на сайте журнала.

Все статьи проходят обязательное рецензирование и проверку системой «Антиплагиат». Результаты рецензирования и решение редколлегии о принятии к публикации или отклонении представленной статьи сообщаются авторам по электронной почте и отражаются в личном кабинете в системе электронной редакции на сайте журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, включая графический материал, не изменяя их смысла. Перед публикацией гранки статьи высылаются авторам на вычитку и согласование.

2. ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

Набор текста осуществляется в редакторе MS Word (формат файла .docx/.doc) или OpenOffice (формат .odt).

Текст набирается без жестких концов строк, применения макрокоманд и шаблонов. Использование автоматических переносов не допускается.

Все сокращения должны быть расшифрованы при первом упоминании отдельно в резюме и в тексте статьи.

Шрифт — Times New Roman, размер шрифта основного текста — 12, таблиц — 12 или (при необходимости) 10, интервал — 1,5.

Параметры страницы: поля слева 3 см, сверху и снизу 2 см, справа 1,5 см. Абзацный отступ — 1 см.

Изображения (фотографии) располагаются по тексту статьи в формате .png (предпочтительно) или .jpeg, разрешение 300 dpi.

Диаграммы, схемы, графики вставляются в текст с возможностью редактирования.

Иллюстрации могут быть как черно-белыми, так и цветными.

Формулы выполняются в редакторе MS Equation или MathType (не во встроенном редакторе MS Word). Простые формулы, символы и обозначения набираются без использования редактора формул. Перенос длинных формул выполняется так, чтобы длина каждой строки не превышала ширину колонки (68 мм).

Ссылки на цитируемую литературу даются цифрами, заключенными в квадратные скобки: например, [1]. В случае необходимости указания страницы, ее номер приводится после номера ссылки через запятую: [1, с. 223]. Нумерация в списке литературы приводится в порядке упоминания источников в тексте. Каждый источник указывается в списке литературы один раз (ему присваивается уникальный номер, который используется по всему тексту публикации). Не допускается замена названия источника на фразу «Там же». Ссылки на законы, подзаконные акты, стандарты, статьи из словарей и энциклопедий, страницы сайтов, для материалов которых не указан автор и другие подобные материалы следует оформлять как сноски по ходу текста статьи и не выносить в список литературы. В список литературы также не рекомендуется включать учебники и учебные пособия.

3. ОСНОВНОЙ ТЕКСТ

Каждая статья должна содержать аннотацию на русском и английском языках (Abstract). Аннотация размещается в начале статьи и содержит в себе следующие элементы:

Название статьи. Основное требование к названию статьи — краткость и ясность. Рекомендуемая длина — не более 12 слов. Название должно быть содержательным, информативным, выразительным, отражать содержание статьи, привлекать внимание читателя. Для раздела «клинические случаи»: указывается в названии (через двоеточие) «клинический случай» (или «клинические случаи», если в рукописи представлено описание двух и более пациентов);

ФИО всех авторов полностью;

Аффилиации авторов — наименования и адреса организаций, где выполнялась работа. Наименования организаций указываются без организационно-правовой формы, адреса приводятся в четком соответствии с примером в файле с образцом оформления статьи;

Контактные адреса электронной почты (email) всех авторов. Указывайте действующие адреса электронной почты. В журнале публикуется только email автора-корреспондента, остальные нужны для подтверждения идентификатора ORCID;

Идентификаторы ORCID всех авторов;

Резюме объемом 150–200 слов. Резюме должно содержать основные сведения об актуальности и цели работы, использованных методах, полученных результатах и выводах. Не допускается наличие в резюме ссылок на другие работы (за исключением случаев, когда сама статья посвящена обсуждению работы другого автора). Резюме оригинальных исследований должно быть структурировано следующим образом: Введение, Пациенты и методы (Материалы и методы — для экспериментальных исследований), Результаты, Заключение. Помните, что англоязычное резюме будет самостоятельным источником информации для англоговорящих читателей, и должно, по возможности, давать исчерпывающее представление о проведенном исследовании, чтобы читатели смогли сослаться на статью при написании своей рукописи;

Ключевые слова: (5–10) помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах и не повторять название статьи. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH) (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>).

частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется. При отсутствии источника финансирования использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии финансирования».

Конфликт интересов: указать наличие или отсутствие конфликта интересов, то есть условий и факторов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т. д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Вклад авторов: если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указание вклада в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Соответствие принципам этики. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).

Краткие биографии авторов. Указать на русском и английском языках: полные Ф.И.О., ученую степень, ученое звание, должность, место работы, ORCID, контактный email.