

# HEAD AND NECK

RJ

# 4

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

# ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

30

## CLINICAL ASPECTS OF LASER SURGERY FOR CHRONIC LARYNGEAL DISEASES

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛАЗЕРНОЙ ХИРУРГИИ  
ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРТАНИ  
激光治疗慢性喉疾病的临床研究

62

## A CLINICAL CASE OF SINONASAL SMARCB1-DEFICIENT CARCINOMA

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНОНАЗАЛЬНОЙ  
SMARCB1-ДЕФИЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ  
鼻窦SMARCB1缺陷癌1例

75

## PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTRACRANIAL HYPOTENSION SYNDROME

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА  
ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПОТЕНЗИИ  
颅内低血压综合征的诊断和治疗问题

# HEAD AND NECK

4

RJ

## ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ  
ALL-RUSSIAN FEDERATION OF THE SPECIALISTS IN HEAD & NECK DISEASES

ISSN 2414-9713 (Online)  
ISSN 2310-5194 (Print)

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

### Medical reviewed journal

The authors declare that they have no competing interests  
Published materials conforms to internationally accepted ethical guidelines. Articles are checked in the "Anti-Plagiarism" system for the detection of borrowings.

### The cipher and the name of the scientific specialty:

- 3.1.9. Surgery
- 3.1.15. Cardiovascular surgery
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation
- 3.1.23. Dermatovenerology
- 3.1.10. Neurosurgery
- 3.1.6. Oncology, radiation therapy
- 3.1.3. Otorhinolaryngology
- 3.1.5. Ophthalmology
- 3.1.16. Plastic surgery
- 3.1.7. Dentistry
- 3.1.2. Maxillofacial surgery
- 3.1.19. Endocrinology
- 3.1.26. Radiation diagnostics

### Editor in chief

**I.V. Reshetov**, professor, Russian Academy of Science academician

**Editorial staff manager:** N.V. Ivanov

**Translator into English:** S.O. Gening  
**Chinese translator:** Yu Cao

### Founder and Publisher:

Russian Federation of treatment specialists in Head&Neck pathology

### EDITORIAL BOARD

**RESHETOV IGOR VLADIMIROVICH**,  
Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Academy of postgraduate education under FSBU FSC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

**JATIN P.SHAH**  
deputy. chief editor, d.m.s. professor, New York, USA

**DROBYSHEV ALEKSEY YUREVICH**  
deputy. chief editor, d.m.s. professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**GRACHEV NIKOLAI SERGEEVICH**  
scientific editor, MD, PhD, DSc, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

**SVYATOSLAVOV DMITRIY SERGEEVICH**  
Scientific editor, PhD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University named (Sechenov University), Moscow, Russia

**KASTYRO IGOR VLADIMIROVICH**  
Executive Secretary, MD, PhD, DSc, Secretary of the Federation of Specialists in the Treatment of Head and Neck Diseases, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, Moscow, Russia

**PRYANIKOV PAVEL DMITRIEVICH**  
Executive Secretary, MD, PhD, Head ENT department of the Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Website of the Federation <http://headnecktdr.ru>  
Website of the journal <https://hnj.science>



Общероссийская общественная организация  
**Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи**

*The journal is included in the SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) based on the Scientific Electronic Library eLibrary.ru (NEB)*

The Journal is included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended for publication of principal scientific results of dissertations competing for scientific degree of Candidate of Science and scientific degree of Doctor of Science (came into effect on 01.12.2015).

The journal is included in the SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) based on the Scientific Electronic Library eLibrary.ru (NEB).



### Editor office address:

Begovaya str., 24, office. 2, Moscow  
Russian Federation  
Tel. (fax): +7 (495) 544-85-09  
E-mail: headneck@inbox.ru

**Advertising:** N.I. Kalyaeva  
Tel.: +7 (926) 919-29-11  
Date of issue – 25.12.2022  
Free price

The journal has been registered by Federal service for supervision of communication, information technologies and mass communications

Head&Neck Russian edition. Journal of All-Russian social organization "Federation of specialists in Head&Neck pathologies treatment"

ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

Format 60x90 1/8 Print cond. P.8  
Print run 1000 ex.

Issuing calendar – 4 issues per year

Impact factor RSCI 0,411

Printed in printing house

"Luxury Print"  
115142, Moscow, St. Rechnikov, d. 21

Reprinting and any materials and illustrations reproduction from the journal in printed or electronic form is permitted only from written consent of the publisher

# HEAD AND NECK

4

RJ

# ГОЛОВА И ШЕЯ

ЖУРНАЛ ФЕДЕРАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ  
ALL-RUSSIAN FEDERATION OF THE SPECIALISTS IN HEAD & NECK DISEASES

ISSN 2414-9713 (Online)

ISSN 2310-5194 (Print)

俄罗斯头颈期刊 头颈疾病治疗专业协会期刊

### Медицинский рецензируемый журнал

Авторы подтверждают, что не имеют конфликта интересов  
Публикуемые материалы соответствуют международно признанным этическим принципам. Статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат» на обнаружение заимствований.

### Шифр и наименование научной специальности:

- 3.1.9. Хирургия
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология
- 3.1.23. Дерматовенерология
- 3.1.10. Нейрохирургия
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия
- 3.1.3. Оториноларингология
- 3.1.5. Офтальмология
- 3.1.16. Пластическая хирургия
- 3.1.7. Стоматология
- 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия
- 3.1.19. Эндокринология
- 3.1.26. Лучевая диагностика

### Главный редактор

**И.В. Решетов**, академик РАН, д.м.н., профессор

**Заведующий редакцией:** Н.В. Иванов

**Переводчик на английский язык:** С.О. Генинг

**Переводчик на китайский язык:** Yu Cao

### Учредитель и Издатель:

Общероссийская общественная организация  
«Федерация специалистов по лечению заболеваний  
головы и шеи»

### РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

**РЕШЕТОВ И.В.**

главный редактор, академик РАН, д.м.н.,  
профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский университет), Академия постдипломного  
образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

**JATIN P. SHAN**

зам. главного редактора, д.м.н. профессор, Нью-Йорк, США

**ДРОБИШЕВ А.Ю.**

зам. главного редактора, д.м.н. профессор,  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

**ГРАЧЕВ Н.С.**

научный редактор, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева», Москва, Россия

**СВЯТОСЛАВОВ Д.С.**

научный редактор, к.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

**КАСТЫРО И.В.**

ответственный секретарь, д.м.н., секретарь Федерации  
специалистов по лечению заболеваний головы и шеи,  
Медицинский институт РУДН, Москва, Россия

**ПРЯНИКОВ П.Д.**

ответственный секретарь, к.м.н., зав. отделением  
оториноларингологии ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Сайт Федерации <http://headneckfdr.ru>

Сайт журнала <https://hnj.science>



Общероссийская общественная организация  
**Федерация специалистов  
по заболеваниям  
органов головы и шеи**

Сайт конгресса  
[headneckcongress.ru](http://headneckcongress.ru) [headneckonco.ru](http://headneckonco.ru)  
Журнал входит в базы SCOPUS, EBSCO,  
Index Copernicus, Google Scholar, elibrary.ru.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (вступил в силу 01.12.2015).

Журнал входит в базы SCOPUS, EBSCO, Index Copernicus, Google Scholar, elibrary.ru.



### Адрес редакции:

Москва, ул. Беговая, д.24, офис. 2  
Тел. (факс): (495) 544-85-09  
E-mail: [headneck@inbox.ru](mailto:headneck@inbox.ru)

### Размещение рекламы:

Н.И. Каляева  
Тел.: 8 (926) 919-29-11  
Дата выхода – 25.12.2022  
Свободная цена

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерации специалистов по лечению заболеваний головы и шеи»

ПИ № ФС77-54135 от 17.05.13

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 8.  
Тираж 1000 экз.

График выхода – 4 номера в год

Импакт фактор РИНЦ 0,411

Отпечатано в типографии  
"Лакшери Принт"  
115142, Москва, ул. Речников, д. 81

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала допускается только с письменного разрешения издателя

**EDITORIAL BOARD**

Brovkina A.F., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor RMACPE of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology  
 Bystrova A.A., Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation  
 Gomberg M.A., MD, DSc, Professor, Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology, Moscow Department of health, Moscow, Russia, 3.1.23. Dermatovenerology  
 Davydov D.V., MD, DSc, Professor, FSAEI «Russian University of peoples' friendship», Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology  
 Dolgalev A.A., MD, DSc, Professor, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Daikhes N.A., corr. member of RAS, MD, DSc, Professor, FSBI NCCO FMBA of Russia, Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Zhukova O.V., MD, DSc, Professor, chief physician, Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology, Moscow Department of health, Moscow, Russia, 3.1.23. Dermatovenerology  
 Ivanov S.Yu., corr. member of RAS, MD, DSc, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Istranov A.L., MD, DSc, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery  
 Kosyreva T. F., Professor, MD, DSc, Department Pediatric Dentistry and Orthodontics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 3.1.7. Dentistry  
 Kropotov M.A., MD, DSc, Professor, FSBI NMRC named after NN Blokhin Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Kryukov A.I., corresponding member of RAS, MD, DSc, Professor, SBH «Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology named after. L.I. Sverzhvsky», Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Kuznetsov M.R., MD, DSc, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.15. Cardiovascular surgery  
 Kulakov A.A., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBI «CSRIS&MFS» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial surgery  
 Lopatin A.V., MD, DSc, Professor, Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial surgery  
 Makeeva I.M., MD, DSc, Professor, Director of the Institute of dentistry I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Malginov N.N., MD, DSc, professor, FSBEI «MSMSU named after A.I. Evdokimov», Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Mamontov A.S., MD, Professor, P. A. Herzen Moscow State Research Institute, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, radiation therapy  
 Manturova N.E., MD, DSc, Professor, RCRMU named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, radiation therapy  
 Mamontov A.S., MD, professor, MSROI named after PA Herzen, Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery  
 Mudunov A.M., MD, DSc, Lapino Hospital, Moscow Region, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Medvedev Yu.A., MD, Professor, FSAEI «MSMSU named after A.I. Evdokimov», Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Melnichenko G.A., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, Institute of Clinical Endocrinology, FSBI «Endocrinology scientific Center», Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 3.1.19. Endocrinology  
 Parshin V.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.9. Surgery  
 Polyakov K.A., Ph.D., Associate Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.9. Surgery  
 Polyakov A.P., MD, DSc, Associate Professor, MSROI named after P.A. Herzen, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Potekaev N.N., MD, DSc, Professor, director, Moscow scientific and practical center of dermatovenerology and cosmetology, Moscow Department of health, Moscow, Russia, 3.1.23. Dermatovenerology  
 Podvaznikov S.O., MD, DSc, Professor, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia, Put' V.A., MD, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.9. Surgery  
 Popadyuk V.I., MD, DSc, Professor, RUDN University, Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Put' V.A., MD, Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Romanchyshen A.F., MD, Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, 3.1.9. Surgery  
 Sahakyan S.V., MD, DSc, Professor, FSBI «Moscow Scientific Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz», Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology  
 Sadovsky V.V., Academician of RAMTS, DSc, Ph.D., Professor, President of the StAR, Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Serova N.S., MD, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.26. Radiation diagnostics  
 Svistushkin V.M., DSc, Ph.D., Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Startseva O.I. MD, DSc, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery  
 Usachev D.Yu., corresponding member of RAS, MD, DSc, Professor, FSAI «National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko», Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery  
 Cherekaev V.A., MD, DSc, professor, FSAI «National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N. N. Burdenko», Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery  
 Choinzonov E.L., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBEI SibSMU, Tomsk, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Chukumov R.M., Ph.D, SBHC of MR Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute n.a. Vladimirovsky M.F.(MONIKI), Witte S.U Moscow University, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial Surgery  
 Yanov Yu.K., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBU «St. Petersburg Scientific Research Institute of LOR», St. Petersburg, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Yanushevich O.O., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBEI «MSMSU named after A.I. Evdokimov», Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry

**EDITORIAL COUNCIL**

Vasiliev Yu.V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, GBUZ MKNC named after A.S. Loginov DZM, Moscow, Russia  
 Verbo E.V., MD, Professor, DSc, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery  
 Galimova V.U., MD, DSc, Professor, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, 3.1.5. Ophthalmology  
 Garbuzov P.I., MD, PhD, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3.1.26. Radiation diagnostics  
 Elichev V.P., MD, DSc, Professor, Federal State Scientific Institution Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology  
 Khmelevskiy E.V., MD, DSc, Professor, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Krylov V.V., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Scientific Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery  
 Nakatis Ya.A., MD, DSc, Professor, Clinical Hospital N122 named after L.G. Sokolov, FMBA of Russia, St.-Petersburg, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Poliakov V.G., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor, FSBI NMRC named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Rabinovich I.M., MD, DSc, Professor, CSRIS&MFS, Moscow, Russia Rummyantsev Pavel Olegovich, MD, Professor, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, 3.1.7. Dentistry  
 Rummyantsev P.O., MD, Professor of the FSBI NMHC of Endocrinology, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Trofimov E.I., MD, DSc, Professor, FSBSU «RSCS named after acad. B.V. Petrovsky», Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery  
 Topolnitskiy O.Z., MD, DSc, Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, 3.1.2. Maxillofacial Surgery

**FOREIGN EDITORIAL BOARD MEMBERS**

Jean-Paul Marie, Professor of the Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery and Audiophony at the University Hospital, Head of the Experimental Surgery Laboratory, school of Medicine, Rouen University, Rouen, France  
 France Dobke M., prof. University of California, San Diego, USA  
 Dan Fliss, prof., Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel  
 Geneid Ahmed, PhD, docent, President of Union of European Phoniaticians; head Physician of Phoniatic Department of Helsinki University Hospital Helsinki, Finland  
 Wojciech Golusinski prof., The Greater Poland Cancer Centre, Dept. of Surgical Oncology, Poznan, Poland  
 Andrey Holodny, prof., Radiology New York, NY, Professor, Radiology, Weill Cornell Medical College, USA  
 Jan Kiozar prof. Fakultni Nemocnice v Motole, Prague, Czech Republic  
 Jean Louis Lefebvre prof. President of the Founding Board of the European Head and Neck Society, Lille, France  
 Lisa Licitra prof., Interim Director of Medical Oncology Head and Neck Cancer Department at the Istituto Nazionale Tumori in Milan, Italy  
 Gregori Margolin, prof., Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden  
 Milan Knezevic Professo runiversitario en Hospital Insular ULPGC, Spain  
 Rapidis A., prof., Saint Savvas Hospital, Athens, Greece  
 Jatin Shah, prof. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA  
 Giuseppe Spriano, prof., Humanitas University, Pieve Emanuele, Italy  
 Sivanesan Subramanian assistant prof., Anna University, Chennai, India  
 Universiti Sains Malaysiadisabled, Gelugor, Malaysia  
 Sefik Hosal, EHNS General Secretary, Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Atilim University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey  
 Yakubu Karagama Professor, Consultant Laryngologist at the Central Manchester University Hospital Department of Otolaryngology and Tameside Hospital, Honorary Senior Lecturer at the Edge Hill University, Manchester, UK

**EXPERT GROUP**

Boyko A.V., MD, DSc, professor, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Byakhov M.Y., MD, DSc, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Zaitsev A.M., MD, Ph.D., National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 3.1.10. Neurosurgery  
 Osipenko E.V., MD, PhD, Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia, 3.1.3. Otorhinolaryngology  
 Polyakov P.Y., MD, DSc, professor, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Prikhodko A.G., MD, DSc, Professor, SBEI Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, 3.1.12. Anesthesiology and Resuscitation  
 Kravtsov S.A., MD, Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Kuznetsov N.S., MD, Professor, Endocrinology disabled Research Centre, Moscow, Russia, 3.1.19. Endocrinology  
 Novozhilova E.N. prof., MD, PhD, DSc, Moscow Municipal Oncological Hospital No.62, Krasnogorsk, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Romanov I.S., MD, PhD, NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Romanko Y.S., head of the expert group, MD, DSc, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.26. Radiation diagnostics  
 Svetitskiy P.V., MD, DSc, Professor, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Sdvizhkov A.M., MD, DSc, Professor, Moscow Oncological Clinical Dispensary No. 1, Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Stoyukhina A.S., Ph.D., Federal State Scientific Institution Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia, 3.1.5. Ophthalmology  
 Sivanesan Subramanian assistant prof., Anna University, Chennai, India, Universiti Sains Malaysiadisabled, Gelugor, Malaysia  
 Trofimov E.I., MD, DSc, Professor, FSBSU «RSCS named after acad. B.V. Petrovsky», Moscow, Russia, 3.1.16. Plastic surgery  
 Chen Ko, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy  
 Shevchenko S.P., MD, DSc, Professor, SBH Municipal Clinical Hospital No.1, Novosibirsk, Russia, 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy

**РЕДКОЛЛЕГИЯ**

Бровкина А.Ф., академик РАН, д.м.н., профессор РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология  
 Быстрова А.А. ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. 3.1.12. Анестезиология и реаниматология  
 Гомберг М.А., д.м.н., проф., Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. 3.1.23. Дерматовенерология  
 Давыдов Д.В., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология  
 Дайхес Н.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Долгалев А.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ, Ставрополь, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Жукова О.В., д.м.н., проф., главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. 3.1.23. Дерматовенерология  
 Иванов С.Ю., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Истратов А.Л., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия  
 Косырева Т.Ф., д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Кропотов М.А., д.м.н., профессор, НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Крюков А.И., член корр. РАН, д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского», Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Кузнецов М.Р., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Университет им. И.М.Сеченова), Москва, Россия. 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия  
 Кулаков А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «ЦНИИСИЧЛХ» Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия  
 Лопатин А.В., д.м.н., проф. ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия  
 Макеева И.М., профессор, директор института стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Мальгинов Н.Н., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Мантурова Н.Е., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия  
 Мамонтов А.С., д.м.н., профессор, МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Мудунов А.М., д.м.н., госпиталь «Лапино», Московская область, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Медведев Ю.А., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия. 3.1.19. Эндокринология  
 Паршин В.Д., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.9. Хирургия  
 Поляков К.А., к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.9. Хирургия  
 Поляков А.П., д.м.н., доцент, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Потекаев Н.Н., д.м.н., профессор, директор Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. 3.1.23. Дерматовенерология  
 Подвязников С.О., д.м.н., профессор, РМАНПО, Москва, Россия. 3.1.9. Хирургия  
 Путь В.А., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Попадюк В.И., д.м.н., проф., ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Романчишен А.Ф., д.м.н., профессор Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия. 3.1.9. Хирургия  
 Саакян С.В., д.м.н., профессор, ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология  
 Садовский В.В., академик РАМТН, д.м.н., профессор, президент СтАР, Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Серова Н.С., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Университет им. И.М.Сеченова), Москва, Россия. 3.1.26. Лучевая диагностика  
 Старцева О.И., д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия  
 Усачев Д.Ю., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия  
 Черкаев В.А., д.м.н., профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия  
 Чойнзонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Чукумов Р.М., к.м.н., ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского (МОНИКИ), Московский Университет им. С.Ю.Витте, Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия  
 Янов Ю.К., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «СПБ НИИ ЛОР», Санкт-Петербург, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Янушевич О.О., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Вербо Е.В., д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия  
 Галимова В.У., д.м.н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия. 3.1.5. Офтальмология  
 Гарбузов П.И., к.м.н. ФГБУ «НМИЦ радиологии», Обнинск, Россия. 3.1.26. Лучевая диагностика  
 Еричев В.П., д.м.н., профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология  
 Крылов В.В., академик РАН, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия  
 Накатис Я.А., д.м.н., профессор Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Поляков В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУЗ «НИИ им. Н.Н.Блохина МЗ РФ», Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Рабинович И.М., д.м.н., профессор, ЦНИИС и ЧЛХ, Москва, Россия. 3.1.7. Стоматология  
 Румянцев П.О., д.м.н., профессор ФГБУ НИИЦ Эндокринологии, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Трофимов Е.И., д.м.н., профессор, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия  
 Топольницкий О.З., д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия. 3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия  
 Хмелевский Е.В., д.м.н., профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ**

Jean-Paul Marie, Professor of the Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery and Audiophonology at the University Hospital, Head of the Experimental Surgery Laboratory, school of Medicine, Rouen University, Rouen, France  
 Dobke M., prof. University of California, San Diego, USA  
 Fiss D., prof., Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel  
 Genee A., PhD, docent, President of Union of European Phoniaticians; head Physician of Phoniatic Department of Helsinki University Hospital Helsinki, Finland Golusinsky W., prof., The Greater Poland Cancer Centre, Dept. of Surgical Oncology, Poznan, Poland  
 Holodny A., prof., Radiology New York, NY, Professor, Radiology, Weill Cornell Medical College, USA  
 Klozar J., prof. Fakultni Nemocnice v Motole, Prague, Czech Republic Lefebvre J.L., prof. President of the Founding Board of the European Head and Neck Society, Lille, France  
 Lisitra L., prof., Interim Director of Medical Oncology and Neck Cancer Department at the Istituto Nazionale Tumori in Milan, Italy Margolin G., prof., Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden  
 Milan Knezevic Professor universitarion Hospital Insular ULPGC, Spain  
 Raptidis A., prof., Saint Savvas Hospital или Greek Anticancer Institute, Athens, Greece  
 Shah J., prof. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA  
 Spriano G., prof., Humanitas University, Milan, Italy Subramanian S., assistant prof., Anna University, Chennai, India Sefik Hosal, EHNS General Secretary, Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Atilim University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey  
 Yakubu Karagama, professor, Consultant Laryngologist at the Central Manchester University Hospital Department of Otolaryngology and Tameside Hospital, Honorary Senior Lecturer at the Edge Hill University, Central United Manchester University, Manchester, United Kingdom  
 Manchester, United Kingdom

**ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА**

Бойко А.В., д.м.н., профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Бяхов М.Ю., д.м.н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр», Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Зайцев А.М., к.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия. 3.1.10. Нейрохирургия  
 Осипенко Е.В., к.м.н., ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Москва, Россия. 3.1.3. Оториноларингология  
 Поляков П.Ю., д.м.н., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Приходько А.Г., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО КубГМУ, Краснодар, Россия. 3.1.12. Анестезиология и реаниматология  
 Кравцов С.А., д.м.н., Московский онкологический клинический диспансер №1, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Кузнецов Н.С., д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия. 3.1.19. Эндокринология  
 Новожилова Е.Н., д.м.н., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», Красногорск, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Романов И.С., д.м.н., ФГБУЗ НИИЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Романко Ю.С., руководитель экспертной группы, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. 3.1.26. Лучевая диагностика  
 Светицкий П.В., д.м.н., профессор ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Ростов-на-Дону, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Сдвижков А.М., д.м.н., профессор, Московский онкологический клинический диспансер №1, Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Стоюхина А.С., к.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия. 3.1.5. Офтальмология  
 Субраманиан С., д.м.н., директор Евразийской федерации онкологии (EAF0), Малайзия  
 Трофимов Е.И., д.м.н., профессор, ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия. 3.1.16. Пластическая хирургия  
 Чэнь Ко, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия  
 Шевченко С.П., д.м.н., профессор, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия. 3.1.6. Онкология, лучевая терапия



### Editor in chief

**I.V. Reshetov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor, FSAEI First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

### Главный редактор

**И.В. Решетов**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с выходом завершающего номера журнала в 2022 г. Этот год прошел в движении, борьбе за рейтинги, активном участии журнала в научной жизни. Достигнуты определенные результаты, которые стоит упомянуть. Важным фактом оказалось продолжение научного общения ученых РФ и других стран, в частности продолжено индексирование нашего журнала в международных базах данных, в т.ч. в Scopus. В результате длительной экспертизы, длящейся более 2 лет, наш журнал включен в базу RSCI, которая является национальным отделом международной базы Web of science. Все это явилось результатом труда редакции и редколлегии, практически в ручном режиме «вычистивших» библиотеку нашего журнала, итогом чего оказался рост импакт-фактора до 0,417, т.е. произошел рост на порядок и общий рост в числителе (в прошлом году этот показатель был 0,003). Ну и о самом номере. Он многовекторный, что соответствует нашему подходу. Отрадно, что из номера в номер мы поддерживаем междисциплинарность и повышаем общий уровень публикаций. Мы перешли к двойной независимой экспертизе с исключением конфликта интересов. И, наверное, самое приятное в номере: 14 декабря исполнилось 70 лет нашему члену редколлегии, одному из основоположников журнала академику Евгению Лхаматыреновичу Чойнзону. Поздравляем!!!

Dear colleagues, we congratulate you on the publication of the final issue of the Journal in 2022.

This year has been a year of movement, struggle for ratings, and active participation of the journal in scientific life. Certain results have been achieved, which are worth mentioning. An important fact was the continuation of scientific communication between scientists in Russia and other countries, in particular the continued indexing of our journal in international databases, including Scopus. As a result of a long review, which lasted more than 2 years, our journal was included in the RSCI database, which is the national division of the international Web of Science database. All this was the result of the work of the Editors and the Editorial Board, who have practically "cleaned up" the library of our journal in manual mode, the result of which was the growth of the impact factor up to 0.417, i.e. there was an increase by an order and a general increase in the numerator (last year this indicator amounted to 0.003).

Speaking of the issue itself, it is multi-vector, just as our approach should be. It's encouraging that we maintain interdisciplinarity from issue to issue and increase the overall level of our publications. We have switched to a double independent review with the exclusion of conflicts of interest.

And perhaps the nicest thing in the Issue is that on December 14, our editorial board member, one of the founders of the Journal, Academician Evgeny Lhamatsyrenovich Choinzonov, turned 70 years old. Congratulations !!!

亲爱的同事们，祝贺2022年杂志最后一期的发行。

这一年是花在运动，争取收视率的斗争，在科学生活杂志的积极参与。已经取得了一些值得提及的成果。一个重要的事实证明是俄罗斯联邦和其他国家的科学家之间继续进行科学交流，特别是我们的期刊在包括Scopus在内的国际数据库中的索引继续进行。经过两年多的长期检查，我们的期刊被列入了RSCI数据库。这是国际科学网数据库的国家部门。所有这一切都是编辑人员和编辑委员会工作的结果，他们几乎手动“清理”了我们期刊的图书馆，其结果是影响因子增加到0.417，即增加了一个数量级，分子

那么，关于这个问题本身，它是多向量的，如下我们的方法。令人欣慰的是，从一个房间到另一个房间，我们支持跨学科

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 8–15 Morphological changes in periodontal tissues under the influence of clinical methods of reprogramming macrophages – V.A. Rumyantsev, A.G. Denis, Sh.L. Shimansky, V.G. Shestakova, S.A. Donskov, A.V. Blinova
- 16–23 Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. Experimental study – D.V. Matveev, S.A. Gavrilova, M.R. Kuznetsov, M.R. Akhmetshina, E.V. Ivanov, A.V. Evteev, M.M. Kuznetsova, M.S. Nochnoy
- 24–29 Use of thermal helium-oxygen mixture for correction of respiratory failure in complex treatment of patients with cicatricial stenosis of larynx and trachea – E.A. Kirasirova, E.A. Frolkina, R.A. Rezakov, R.F. Mamedov, N.V. Lafutkina, I.E. Rybalchenko, S.I. Tyutina, V.A. Trusov
- 30–40 Clinical aspects of laser surgery for chronic laryngeal diseases – A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina, P.I. Panchenko
- 41–48 Perspectives and directions of biobanking in case of rare types of cancer – E.V. Petersen, D.A. Chudakova, A.A. Shiryaev, A.M. Khrushchova, E.Y. Shabalina, A.A.S. Shaker, T.A. Chernov, P.A. Karalkin, I.V. Reshetov
- 49–52 The association between breastfeeding and tonsillectomy in children – Ali Abdul Hussain, Esam Alshareda, Emad Neamah Al-kanaan

### CLINICAL CASE

- 53–61 Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review – A.P. Polyakov, A.V. Mordovskiy, D.A. Miroshnichenko, I.V. Rebrikova, M.V. Ratushnyi, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Buharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov
- 62–67 A clinical case of sinonasal SMARCB1-deficient carcinoma – A.I. Prokhorova, S.I. Samoilova, O.A. Levendyuk, M.I. Didenko, M.V. Ryzhova, I.V. Reshetov, D.S. Svyatoslavov, G.D. Efremov, N.S. Su-korceva, M.E. Sinelnikov

### LITERATURE REVIEWS

- 68–74 Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects – K.P. Inzuvatova, O.S. Guyte
- 75–82 Problems of diagnosis and treatment of intracranial hypotension syndrome – an interdisciplinary problem – V.I. Egorov, V.I. Sambulov, A.V. Kozarenko, M.A. Kozarenko
- 83–91 Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1 — I.K. Fedorova, D.E. Kulbakin, E.S. Kolegova, M.R. Patysheva, E.V. Denisov, E.L. Choinzonov, A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova, A.D. Kaprin, D.A. Averinskaya, M.E. Romanova, P.A. Shatalov, P.V. Shegay, D.S. Kudashkina, L.P. Yakovleva, A.S. Vyalov, M.A. Kropotov, V.T. Tsiklauri, O.A. Saprina, N.S. Sukortseva, S.I. Samoilova, I.V. Reshetov

### ANNIVERSARIES

- 92–94 Anniversary of the Russian pathophysiologist, Professor Galina Alexandrovna Drozdova – I.V. Kastyro, V.I. Popadyuk
- 95–96 Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor E.L. Choinzonov is 70 years old – I.V. Reshetov, A.A. Serikov

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Морфологические изменения в тканях пародонта под влиянием клинической методики репрограммирования макрофагов – В.А. Румянцев, А.Г. Денис, Ш.Л. Шиманский, В.Г. Шестакова, С.А. Донсков, А.В. Блинова
- Применение липосомально-антиоксидантного комплекса в профилактике и лечении синдрома реперфузии. Экспериментальное исследование – Д.В. Матвеев, С.А. Гаврилова, М.Р. Кузнецов, М.Р. Ахметшина, Е.В. Иванов, А.В. Евтеев, М.М. Кузнецова, М.С. Ночной
- Использование термической гелий-кислородной смеси для коррекции дыхательной недостаточности в комплексном лечении пациентов с рубцовым стенозом гортани и трахеи – Е.А. Кирасирова, Е.А. Фролкина, Р.А. Резаков, Р.Ф. Мамедов, Н.В. Лафуткина, И.Е. Рыбальченко, С.И. Тютина, В.А. Трусов
- Клинические аспекты лазерной хирургии хронических заболеваний гортани – А.А. Кривоपालов, П.А. Шамкина, П.И. Панченко
- Перспективы и направления биобанкирования при редких видах рака – Е.В. Петерсен, Д.А. Чудакова, А.А. Ширяев, А.М. Хрущова, Е.Ю. Шабалина, А.А.С. Шакер, Т.А. Чернов, П.А. Каралкин, И.В. Решетов
- Анализ взаимосвязи между грудным вскармливанием и тонзиллэктомией у детей – Али Абдул Хуссейн, Эсам Альшареда, Эмад Неймах Аль-Канаан

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Имплантационный метастаз карциномы Меркеля в донорскую рану после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией: клинический пример и обзор литературы – А.П. Поляков, А.В. Мордовский, Д.А. Мирошниченко, И.В. Ребрикова, М.В. Ратушный, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.А. Качмазов
- Клинический случай синоназальной SMARCB1-дефицитной карциномы – А.И. Прохорова, С.И. Самойлова, О.А. Левендюк, М.И. Диденко, М.В. Рыжова, И.В. Решетов, Д.С. Святославов, Г.Д. Ефремов, Н.С. Сукорцева, М.Е. Синельников

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей – К.П. Инжуватова, О.С. Гуйтер
- Проблемы диагностики и лечение синдрома внутричерепной гипотензии – междисциплинарная проблема – В.И. Егоров, В.И. Самбулов, А.В. Козаренко, М.А. Козаренко
- Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 1 — И.К. Федорова, Д.Е. Кульбакин, Е.С. Колегова, М.Р. Патышева, Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, А.Д. Каприн, Д.А. Аверинская, М.Э. Романова, П.А. Шаталов, П.В. Шегай, Д.С. Кудашкина, Л.П. Яковлева, А.С. Вялов, М.А. Кропотов, В.Т. Циклаури, О.А. Саприна, Н.С. Сукорцева, С.И. Самойлова, И.В. Решетов

### ЮБИЛЕИ

- Юбилей российского патофизиолога, профессора Галины Александровны Дроздовой – И.В. Кастыро, В.И. Попадюк
- Академику РАН, профессору Е.Л. Чойнзонову 70 лет – И.В. Решетов, А.А. Сериков

## КОНТЕНТ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 8–15 Клиническое исследование влияния репрограммирования макрофагов на морфологию пародонта – В.А. Румянцев, А.Г. Денис, Ш.Л. Шиманский, В.Г. Шестакова, С.А. Донсков, А.В. Блинова
- 16–23 Роль липосомально-антиоксидантного комплекса в профилактике и лечении синдрома реперфузии. Экспериментальное исследование – Д.В. Матвеев, С.А. Гаврилова, М.Р. Кузнецов, М.Р. Ахметшина, Е.В. Иванов, А.В. Евтеев, М.М. Кузнецова, М.С. Ночной
- 24–29 Применение термической гелий-кислородной смеси для коррекции дыхательной недостаточности в комплексном лечении пациентов с рубцовым стенозом гортани и трахеи – Е.А. Кирасирова, Е.А. Фролкина, Р.А. Резаков, Р.Ф. Мамедов, Н.В. Лафуткина, И.Е. Рыбальченко, С.И. Тютина, В.А. Трусов
- 30–40 Клинические аспекты лазерной хирургии хронических заболеваний гортани – А.А. Кривоपालов, П.А. Шамкина, П.И. Панченко
- 41–48 Перспективы и направления биобанкирования при редких видах рака – Е.В. Петерсен, Д.А. Чудакова, А.А. Ширяев, А.М. Хрущова, Е.Ю. Шабалина, А.А.С. Шакер, Т.А. Чернов, П.А. Каралкин, И.В. Решетов
- 49–52 Анализ взаимосвязи между грудным вскармливанием и тонзиллэктомией у детей – Али Абдул Хуссейн, Эсам Альшареда, Эмад Неймах Аль-Канаан

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- 53–61 Имплантационный метастаз карциномы Меркеля в донорскую рану после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией: клинический пример и обзор литературы – А.П. Поляков, А.В. Мордовский, Д.А. Мирошниченко, И.В. Ребрикова, М.В. Ратушный, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.А. Качмазов
- 62–67 Клинический случай синоназальной SMARCB1-дефицитной карциномы – А.И. Прохорова, С.И. Самойлова, О.А. Левендюк, М.И. Диденко, М.В. Рыжова, И.В. Решетов, Д.С. Святославов, Г.Д. Ефремов, Н.С. Сукорцева, М.Е. Синельников

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- 68–74 Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей – К.П. Инжуватова, О.С. Гуйтер
- 75–82 Проблемы диагностики и лечение синдрома внутричерепной гипотензии – междисциплинарная проблема – В.И. Егоров, В.И. Самбулов, А.В. Козаренко, М.А. Козаренко
- 83–91 Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 1 — И.К. Федорова, Д.Е. Кульбакин, Е.С. Колегова, М.Р. Патышева, Е.В. Денисов, Е.Л. Чойнзонов, А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, А.Д. Каприн, Д.А. Аверинская, М.Э. Романова, П.А. Шаталов, П.В. Шегай, Д.С. Кудашкина, Л.П. Яковлева, А.С. Вялов, М.А. Кропотов, В.Т. Циклаури, О.А. Саприна, Н.С. Сукорцева, С.И. Самойлова, И.В. Решетов

### ЮБИЛЕИ

- 92–94 Юбилей российского патофизиолога, профессора Галины Александровны Дроздовой – И.В. Кастыро, В.И. Попадюк
- 95–96 Академику РАН, профессору Е.Л. Чойнзонову 70 лет – И.В. Решетов, А.А. Сериков

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Morphological changes in periodontal tissues under the influence of clinical methods of reprogramming macrophages

V.A. Rumyantsev<sup>1</sup>, A.G. Denis<sup>2</sup>, Sh.L. Shimansky<sup>1</sup>, V.G. Shestakova<sup>1</sup>,  
S.A. Donskov<sup>1</sup>, A.V. Blinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia

<sup>2</sup>Dobry Doctor LLC Family Center, Tver, Russia

Contacts: Denis Anna Grigorievna – e-mail: anna.denis@mail.ru

## Морфологические изменения в тканях пародонта под влиянием клинической методики репрограммирования макрофагов

В.А. Румянцев<sup>1</sup>, А.Г. Денис<sup>2</sup>, Ш.Л. Шиманский<sup>1</sup>, В.Г. Шестакова<sup>1</sup>,  
С.А. Донсков<sup>1</sup>, А.В. Блинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ, Тверь, Россия

<sup>2</sup>Семейный центр «ООО Добрый доктор», Тверь, Россия

Контакты: Денис Анна Григорьевна – e-mail: anna.denis@mail.ru

## 临床巨噬细胞重编程影响下牙周组织的形态学变化

V.A. Rumyantsev<sup>1</sup>, A.G. Denis<sup>2</sup>, Sh.L. Shimansky<sup>1</sup>, V.G. Shestakova<sup>1</sup>,  
S.A. Donskov<sup>1</sup>, A.V. Blinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia

<sup>2</sup>Dobry Doctor LLC Family Center, Tver, Russia

通讯作者: Denis Anna Grigorievna – e-mail: anna.denis@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.8-15

**Objective of the study** – to study morphological changes in periodontal tissues under the influence of a novel clinical technique of macrophages reprogramming using autologous blood serum and to assess the method effectiveness at the cellular level.

**Material and methods.** Using histomorphology and morphometry, we studied gingival tissue sections of 20 volunteers from 35 to 44 years old – patients with moderate chronic generalized periodontitis – obtained at the beginning and after one month of conservative preoperative preparation. There were 4 men and 6 women in each of the main group and comparison group. The preparation included individual and professional oral hygiene measures, selective grinding and temporary splinting of movable teeth where indicated, as well as local conservative anti-microbial and anti-inflammatory treatment. In addition, a novel in vivo method of clinical macrophage reprogramming was implemented in the main group, but not in the comparison group. Based on the experimental studies, we developed a clinical technology for reprogramming macrophages in periodontal tissues from the inflammation-supporting phenotype M1 to the anti-inflammatory phenotype M2. The method consists in obtaining autologous venous blood serum depleted of cellular elements but containing many factors of macrophage reprogramming. Such serum was obtained directly beside the patient by double centrifugation of the whole blood with “soft start” at 10 000 rpm and injected immediately submucosally in the mucogingival fold in the areas of inflammation. Under the influence of the autologous serum, there is a gradual reprogramming of macrophages into the M2 phenotype.

**Results.** Histomorphological assessment showed the absence of inflammatory infiltration in the main group after the end of treatment. The composition of the infiltrate changed during this period: the mean decrease in the number of neutrophilic leukocytes reached 31,0%, lymphocytes – 11,2%, plasma cells – 6,2%, macrophages – 4,8%. The number of fibroblasts increased. Macrophages of M2 phenotype became predominant (82,3%) over the M1 phenotype (17,7%). The morphological index of macrophages in the main group decreased from 2,9 at the beginning to 0,2 at the end of the observation period, i.e. by 14,5 times. In the comparison group, where the technique was not used, the morphological index was 0,6 at the end of observation, which also confirms an increase in the proportion of M2 phenotype of macrophages, but to a lesser extent than in the main group – only by 4,8 times.

**Conclusion.** Histomorphological and morphometric comparative study of gingival biopsy specimens revealed high efficiency of the new clinical technique of periodontal tissue macrophage reprogramming into anti-inflammatory M2 phenotype. The method can be used in addition to traditional complex treatment of inflammatory periodontal disease.

**Keywords:** periodontium, chronic generalized periodontitis, inflammation, autologous serum, macrophage reprogramming, histomorphological study.

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Rumyantsev V.A., Denis A.G., Shimansky Sh.L., Shestakova V.G., Donskov S.A., Blinova A.V. **Morphological changes in periodontal tissues under the influence of clinical methods of reprogramming macrophages. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):8–15**

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

**Цель** – определение морфологических изменений в тканях пародонта под влиянием новой клинической методики репрограммирования макрофагов с помощью аутосыыворотки крови и оценка ее эффективности на клеточном уровне.

**Материал и методы.** С помощью гистоморфологического и морфометрического методов изучены срезы тканей десны 20 добровольцев в возрасте от 35 до 44 лет – больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести – в начале и спустя месяц консервативной подготовки к хирургическому лечению. В основной группе и группе сравнения были по 4 мужчин и 6 женщин в каждой. Подготовка включала индивидуальную коррекцию гигиены полости рта, профессиональную гигиену, избирательное пришлифовывание и временное шинирование подвижных зубов по показаниям, а также местное консервативное противомикробное и противовоспалительное лечение. В основной группе, помимо этого, дополнительно реализовывали новый метод клинического репрограммирования макрофагов *in vivo*, а в группе сравнения этого не делали. Основываясь на экспериментальных исследованиях, разработали клиническую технологию репрограммирования макрофагов в тканях пародонта из поддерживающего воспаление фенотипа M1 в противовоспалительный фенотип M2. Она заключается в получении аутологичной обедненной клеточными элементами, но содержащей много факторов репрограммирования макрофагов, сыворотки венозной крови. Такую сыворотку получали непосредственно возле больного путем двойного центрифугирования цельной крови с «мягким стартом» при 10 000 об/мин и сразу же вводили подслизисто в области переходной складки в участках воспаления. Под влиянием такой аутосыыворотки происходит постепенное репрограммирование макрофагов в фенотип M2.

**Результаты.** Гистоморфологические исследования показали отсутствие воспалительной инфильтрации в основной группе после окончания лечения. За этот период состав инфильтрата изменился: уменьшилось число нейтрофильных лейкоцитов: в среднем – на 31,0%, лимфоцитов – на 11,2%, плазматических клеток – на 6,2%, макрофагов – на 4,8%. Увеличилось число фибробластов. В процентном соотношении стали преобладать макрофаги фенотипа M2 (82,3%) против 17,7% фенотипа M1. Морфологический индекс макрофагов в основной группе изменился с 2,9 в начале до 0,2 в конце периода наблюдения, т.е. в 14,5 раза. В группе сравнения, где методика не использовалась, в конце наблюдения морфологический индекс составил 0,6, что также подтверждает увеличение пропорции фенотипа M2 макрофагов, но в меньшей степени, чем в основной группе – только в 4,8 раза.

**Заключение.** В ходе гистоморфологического и морфометрического сравнительного исследования биоптатов десны выявили высокую эффективность новой клинической методики репрограммирования макрофагов тканей пародонта в противовоспалительный фенотип M2, которую можно использовать в дополнение к традиционному комплексному лечению воспалительных заболеваний пародонта.

**Ключевые слова:** пародонт, хронический генерализованный пародонтит, воспаление, аутосыыворотка крови, репрограммирование макрофагов, гистоморфологическое исследование

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Румянцев В.А., Денис А.Г., Шиманский Ш.Л., Шестакова В.Г., Донсков С.А., Блинова А.В. **Морфологические изменения в тканях пародонта под влиянием клинической методики репрограммирования макрофагов. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):8–15**

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

本研究的目的：研究在使用自体血清重新编程巨噬细胞的新临床技术影响下牙周组织的形态学变化，并评估细胞水平上的方法有效性。

材料和方法：使用组织形态学和形态计量学，我们研究了20名35至44岁的志愿者（中度慢性全身性牙周炎患者）在保守术前准备开始和一个月后获得的牙龈组织切片。主要组和对照组各有4名男性和6名女性。准备工作包括个人和专业口腔卫生测量仪、选择性磨牙和临时夹板，以及局部保守的抗微生物和抗炎治疗。此外，在主要

группе была реализована новая методика репрограммирования макрофагов, но в контрольной группе ее не применяли. Исходя из результатов исследования, мы разработали клиническую технологию репрограммирования макрофагов, позволяющую поддерживать макрофагов в фенотипе M1 в воспаленной пародонте. Она заключается в получении аутологичной обедненной клеточными элементами плазмы, содержащей большое количество факторов репрограммирования макрофагов сыворотки венозной крови. Такую плазму получают непосредственно из цельной крови с «мягким стартом» при 10 000 об/мин и сразу же вводят подслизисто в области переходной складки в полости рта в участках воспаления тканей пародонта. Под влиянием обедненной клеточными элементами аутоплазмы происходит постепенное репрограммирование макрофагов в фенотип M2 [19, 20].

Результаты: Оценка морфологии показала, что после лечения, в основном, отсутствовало воспаление. В этот период, состав компонентов изменился: количество нейтрофилов в среднем снизилось на 31,0%, лимфоцитов – 11,2%, плазматических клеток – 6,2%, макрофагов – 4,8%. Количество фибробластов увеличилось. Макрофагов M2 преобладали (82,3%), что выше, чем M1 (17,7%). В основном, макрофагов M2 морфологический индекс с момента наблюдения снизился с 2,9 до 0,2 к концу наблюдения, то есть снизился в 14,5 раза. В контрольной группе, не применявшей эту методику, к концу наблюдения морфологический индекс составил 0,6, что подтверждает увеличение макрофагов M2, но в меньшей степени, чем в основной группе, только в 4,8 раза.

Выводы: Исследование морфологии и морфометрии тканей пародонта с помощью современных методов исследования подтверждает эффективность применения разработанной методики репрограммирования макрофагов в пародонте. Данная методика имеет высокую эффективность. Она может быть использована в клинической практике для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, хронический пародонтит, воспаление, аутологичная плазма, макрофаги, репрограммирование макрофагов, морфология, морфометрия.

Конфликт интересов: Автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорского финансирования.

Ссылка: Rumyantsev V.A., Denis A.G., Shimansky Sh.L., Shestakova V.G., Donskov S.A., Blinova A.V. Morphological changes in periodontal tissues under the influence of clinical methods of reprogramming macrophages. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):8–15

Авторы несут ответственность за оригинальность данных и за предоставление материалов (таблиц, рисунков, фотографий) для публикации.

## Введение

Особенностью воспалительной реакции в тканях пародонта является ее опосредование неадекватной извращенной иммунологической реакцией, приводящей либо к хронизации процесса (хронический пародонтит), либо к его бурному течению (агрессивный пародонтит) [1, 2]. Первая линия защиты непосредственно связана с клеточным компонентом, в частности с активностью нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления. Макрофаги дифференцируются из моноцитов периферической крови и представляют собой клетки, которые в отличие от округлых моноцитов имеют неправильные очертания и морфологически полиморфны [3–5].

В последние годы хорошо изучен механизм активации макрофагов, в т.ч. при распространенной общей хронической патологии: обструктивной болезни легких, атеросклерозе кровеносных сосудов, онкологических заболеваниях [6–9]. При этом четко сформировалось представление о дивергентной поляризации макрофагов, т.е. их способности, исходя из характеристик окружающей среды и внешних сигналов, проявлять либо про-, либо противовоспалительную активность [10–13]. Выделяют два полярных типа активированных макрофагов: M1 и M2 [14, 15]. Активация макрофагов в фенотип M1 способствует увеличению секреции провоспалительных цитокинов, как например интерлейкина-12 (ИЛ-12) [16, 17]. Такие макрофаги инициируют воспаление, при котором они проявляют цитотоксическую и бактерицидную активность. Альтернативная активация макрофагов в фенотип M2 происходит под влиянием иммунных комплексов и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, а также грибковой и гельминтной инфекции [2]. Существуют различные способы культивирования «поляризованных» макрофагов, репрограммирования макрофагов, все они реализуются в условиях лаборатории клеточных культур *in vitro* [4].

Ранее, основываясь на экспериментальных исследованиях [18] и предположив, что репрограммирование макрофагов

возможно проводить непосредственно в тканях *in vivo*, мы обосновали и разработали клиническую технологию репрограммирования макрофагов в тканях пародонта из поддерживающего воспаления фенотипа M1 в противовоспалительный фенотип M2. Она заключается в получении аутологичной обедненной клеточными элементами плазмы, содержащей большое количество факторов репрограммирования макрофагов сыворотки венозной крови. Такую плазму получают непосредственно из цельной крови с «мягким стартом» при 10 000 об/мин и сразу же вводят подслизисто в области переходной складки в полости рта в участках воспаления тканей пародонта. Под влиянием обедненной клеточными элементами аутоплазмы происходит постепенное репрограммирование макрофагов в фенотип M2 [19, 20].

Целью исследования явилось определение морфологических изменений в тканях пародонта под влиянием новой клинической методики репрограммирования макрофагов и оценка ее эффективности на тканевом уровне.

## Материал и методы

Для сравнительной оценки эффективности разработанной методики клинического репрограммирования макрофагов пародонта осуществили клинико-морфологическое экспериментальное исследование с участием 20 добровольцев – больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (код МКБ: K05.31), не имеющих сопутствующих общих соматических заболеваний. После обследования всем больным проводили комплексное пародонтологическое лечение. Однако период нашего наблюдения и обследования больных охватывал только первый месяц, когда у них осуществляли подготовку к последующему хирургическому лечению с целью устранения патологических пародонтальных карманов. Эта подготовка включала индивидуальную коррекцию гигиены полости рта, профессиональную гигиену, избирательное шлифование

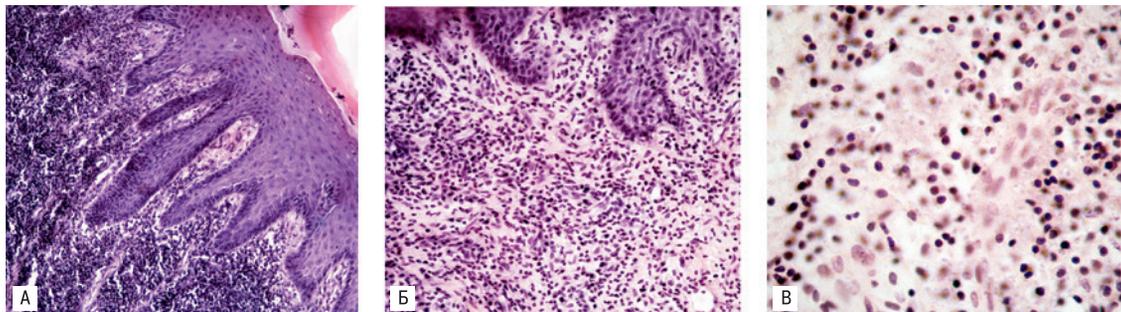


Рис. 1. Морфологические изменения в начале исследования. Акантоз и паракератоз в многослойном плоском неороговевающем эпителии. Выраженная воспалительная инфильтрация стромы, отек, полнокровные сосуды (А, Б). Преобладание макрофагов фенотипа М1 в воспалительном инфильтрате (В). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: А – 150; Б – 200; В – 400.

Figure 1. Morphological changes at the beginning of the study. Acanthosis and parakeratosis in the stratified squamous nonkeratinized epithelium. Severe inflammatory infiltration of stroma, edema, hyperemia (A, B). Predominance of macrophages of M1 phenotype in the inflammatory infiltrate (C). Hematoxylin and eosin staining. Magnification: A – 150; B – 200; C – 400.

зубов и временное шинирование подвижных зубов по показаниям, а также местное консервативное противомикробное и противовоспалительное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Стоматологической ассоциацией России (СтАР) 30.09.2014. Больных произвольно разделили на 2 равные по численности и половому составу группы: основную и группу сравнения (по 4 мужчин и 6 женщин в каждой). В основной группе помимо указанного выше лечения дополнительно реализовывали метод клинического репрограммирования макрофагов *in vivo*, а в группе сравнения этого не делали. Все добровольцы были в возрасте от 35 до 44 лет (средняя возрастная группа ВОЗ). Исследование одобрено Этическим комитетом Тверского ГМУ 25.04.2016, каждый из добровольцев давал письменное информированное согласие.

До начала лечения и в конце периода подготовки больных к хирургическому лечению (через месяц) проводили биопсийное морфологическое исследование тканей десны. Иссекали фрагменты многослойного плоского неороговевающего эпителия десны с подлежащими тканями в тех местах, где это не могло принести ощутимого вреда для больного. После этого их фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (рН=7,2), затем проводили в изопропиловом спирте с добавлением «Iso-Prep» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и заливали в гомогенизированную парафиновую среду «HISTOMIX» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия), формируя блоки. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические препараты толщиной 5–6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Кроме этой методики, применяли гистохимическую окраску по Вейгерт–Ван–Гизону. Эта окраска применялась для выявления эластических и коллагеновых волокон, соединительной ткани, клеточных элементов и ядер.

Морфологический материал был разделен на 3 группы: от всех больных до начала лечения (1) и спустя месяц от его начала от больных группы сравнения (2) и основной группы (3). При изучении микроскопических препаратов оценивали динамику изменений воспалительной реакции и особенности регенерации тканей. Микроскопическое исследование изменений в тканях, фоторегистрацию и морфометрические исследования проводили с применением исследовательского тринокулярного микроскопа «Nikon Eclipse 50i» (Nikon, Япония), специализированной цифровой фотокамеры «Nikon DS-Fi2» (Nikon, Япония) и персонального компьютера, работающего под управлением

операционной системы Windows 7 с использованием специализированных морфометрических программ «NIS-Elements» (Nikon Instruments Inc., США) и «BioVision Professional» (BioVision Inc., США).

При морфометрическом исследовании материала до и после лечения определяли:

- плотность воспалительного инфильтрата (путем подсчета числа клеток в 10 полях зрения в препаратах при увеличении  $\times 400$ );
- состав клеточного инфильтрата с подсчетом нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов, фибробластов, фиброцитов, плазматических клеток и макрофагов (в %) в 10 полях зрения с каждого микропрепарата при увеличении  $\times 400$ .

Также подсчитывали процентное соотношение фенотипов макрофагов М1 и М2. Основными отличительными морфологическими характеристиками этих фенотипов макрофагов являются: для М1 – округлая форма, для М2 – фибробластоподобная форма, морфологический индекс М1/М2 в норме для тканей пародонта – от 0,09 до 1,13. Статистический анализ цифровых показателей, имеющих нормальное распределение, проводили с помощью *t*-критерия. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты обсуждения

*Морфологическая характеристика гистопрепаратов десны до лечения.* До лечения наблюдаемая картина в микропрепаратах, полученных от обеих групп больных, не отличалась. В многослойном плоском ороговевающем эпителии выявлялись акантоз и паракератоз. В ряде наблюдений отмечались истинные эрозивные дефекты с тканевым детритом на поверхности. В подлежащей соединительнотканной строме наблюдалась выраженная воспалительная инфильтрация, отеки, полнокровные сосуды и очаговые кровоизлияния (рис. 1А).

Морфометрические исследования показали, что воспалительный инфильтрат достаточно выражен (рис. 1Б). Плотность клеточного инфильтрата составляла  $483 \pm 12,4$  клеток в поле зрения, и он был представлен на  $34,7 \pm 1,6\%$  нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами – на  $37,1 \pm 1,2\%$ , плазматическими клетками – на  $10,7 \pm 0,8\%$ , фибробластами – на  $6,1 \pm 0,3\%$ , макрофагов было обнаружено  $11,4 \pm 0,4\%$  (таблица). При этом

значительно преобладали макрофаги фенотипа M1 (74,4%) по сравнению с фенотипом M2 (25,6%, рис. 1B).

Таким образом, до начала лечения патоморфологические изменения в тканях десны больных характеризовались выраженной воспалительной инфильтрацией, изменениями со стороны соединительнотканного матрикса и многослойного плоского неороговевающего эпителия, значительным преобладанием M1 (противовоспалительного) фенотипа макрофагов.

**Морфологическая характеристика гистопрепаратов десны через месяц от начала лечения в группе сравнения.** В стромах под многослойным плоским неороговевающим эпителием выявлялись полнокровные сосуды (рис. 2A), в отдельных наблюдениях – гиперкератоз эпителия (рис. 2Б) и липоматоз в подлежащей строме (рис. 2B). При окраске по Вейгерт–Ван–Гизону для выявления эластических волокон соединительной ткани наблюдали коллагеновые волокна и фиброциты. Однако среди коллагеновых волокон было обнаружено большое число сосудов, что является морфологическим признаком неполного созревания соединительной ткани (рис. 2Г).

В ряде случаев наблюдалось замедление созревания соединительной ткани, и на момент контрольного морфологического исследования было отмечено формирование только грануляционной ткани с умеренной воспалительной реакцией и выраженной васкуляризацией (рис. 2Д). Морфометрические исследования показали плотность клеточного инфильтрата –  $127 \pm 3,2$  клеток в поле зрения, а изменения его состава по сравнению с первичным исследованием заключались в уменьшении числа нейтрофильных лейкоцитов на 13,2%, лимфоцитов – на 10,5%, плазматических клеток на – 8,4%, макрофагов – на 5,8%. Число фибробластов, напротив, увеличилось на 9,5% и появились фиброциты – 44,2±1,5%. Соотношение макрофагов M1/M2 фенотипов: 36,2 к 63,8% соответственно.

Таким образом, в группе сравнения без применения клинической методики репрограммирования макрофагов через месяц от начала традиционного лечения наблюдалось стихание воспалительной реакции и формирование соединительнотканного матрикса в стромах с преобладанием M2 (тканевого ремоделирующего) фенотипа макрофагов. Однако имелись морфологические признаки неполного созревания соединительной ткани. Также в ряде наблюдений выявлялись патоморфологические

изменения, которые можно характеризовать как осложнения (гиперкератоз эпителия и липоматоз строма).

**Морфологическая характеристика гистопрепаратов десны через месяц от начала лечения в основной группе.** При исследовании микропрепаратов патологических изменений в многослойном плоском неороговевающем эпителии не выявлено. В подлежащей строме воспалительная инфильтрация не наблюдалась (рис. 3A). При окраске по Вейгерт–Ван–Гизону обнаруживали зрелые коллагеновые волокна и фиброциты (рис. 3Б, 3В).

Морфометрические исследования показали отсутствие воспалительной инфильтрации. Плотность клеточного инфильтрата в соединительнотканном матриксе строма составила  $85 \pm 2,7$  клеток в поле зрения. Состав инфильтрата по сравнению с первичным исследованием изменился: уменьшилось число нейтрофильных лейкоцитов на 31,0%, лимфоцитов – на 11,2%, плазматических клеток – на 6,2%, макрофагов – на 4,8%. Число фибробластов увеличилось на 6,8%, а число фиброцитов достигло  $49,4 \pm 1,9\%$ . Подсчет процентного соотношения выявил значительное преобладание фенотипа M2 макрофагов: 82,3% против 17,7% фенотипа M1.

Таким образом, в биоптатах основной группы больных гистологическая картина характеризовалась отсутствием изменений со стороны эпителия и воспалительной реакции, полным созреванием соединительной ткани с формированием полноценного соединительнотканного матрикса в подлежащей строме и значительным преобладанием M2 фенотипа макрофагов.

## Обсуждение

Известно, что биотехнологии искусственного репрограммирования макрофагов *in vitro*: «сывороточная» и «цитокиновая» [16] реализуются в условиях лаборатории клеточных культур в течение от полутора до 6 суток. При этом мононуклеарные клетки выделяют из гепаринизированной венозной крови центрифугированием и затем культивируют в специальной среде, дополненной раствором L-глутамина, специального буфера, гентамицина, и другими компонентами. В научной литературе до настоящего момента не было сведений о применении технологии репрограммирования макрофагов в клинике при комплексном пародонтологическом лечении.

**Таблица Изменения в составе клеточного инфильтрата в микропрепаратах десны в течение месяца наблюдения от начала лечения больных пародонтитом (% , M±m, t, p)**  
**Table Changes in the composition of cellular infiltrate in gingival micro preparations at one month of observation from the beginning of treatment in patients with periodontitis (% , M±m, t, p)**

Клетки в составе инфильтрата <i>Cells composing the infiltrate</i>	До лечения (1) <i>Before treatment (1)</i>	t, p (1-2)	Через месяц в группе сравнения (2) <i>At one month in the comparison group (2)</i>	t, p (1-3)	Через месяц в основной группе (3) <i>At one month in the main group (3)</i>	t, p (2-3)
Нейтрофильные лейкоциты <i>Neutrophils</i>	34,7±1,62	17,7 <0,0001	4,5±0,63	16,9 <0,0001	3,7±0,91	0,7 >0,05
Лимфоциты <i>Lymphocytes</i>	37,1±1,21	6,2 <0,0001	26,6±1,22	6,9 <0,0001	25,9±1,12	0,4 >0,05
Плазматические клетки <i>Plasma cells</i>	10,7±0,83	9,4 <0,0001	2,3±0,41	10,8 <0,0001	1,5±0,31	1,6 >0,05
Фибробласты <i>Fibroblasts</i>	6,1±0,31	8,3 <0,0001	15,6±1,10	6,5 <0,0001	12,9±1,03	1,8 >0,05
Фиброциты <i>Fibrocytes</i>	–	–	44,2±1,50	–	49,4±1,94	2,2 <0,05
Макрофаги <i>Macrophages</i>	11,4±0,40	8,8 <0,0001	5,8±0,52	8,5 <0,0001	6,6±0,40	1,3 >0,05
Макрофаги фенотипа M2 <i>M2-phenotype macrophages</i>	25,6±1,13	22,4 <0,0001	63,8±1,31	31,9 <0,0001	82,3±1,43	9,7 <0,0001

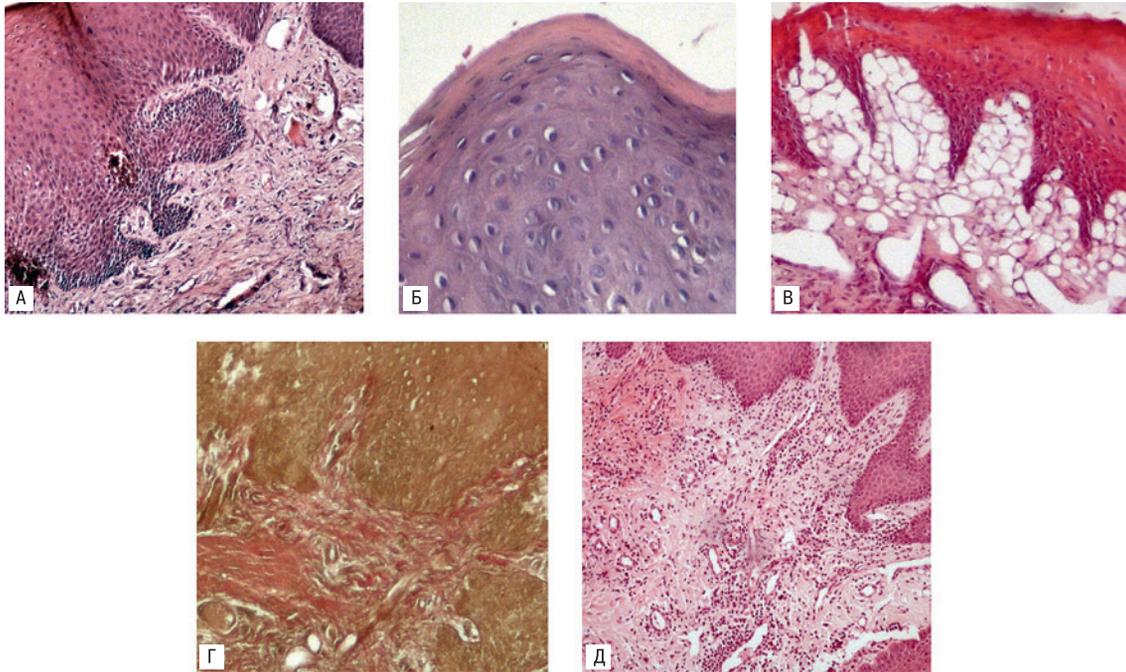


Рис. 2. Морфологические изменения в конце исследования без репрограммирования макрофагов. Акантоз (А) и гиперкератоз (Б) многослойного неороговевающего эпителия, полнокровные сосуды в строме (А). Липоматоз и расширенные сосуды под многослойным неороговевающим плоским эпителием (В). Большое количество сосудов в соединительной ткани (неполное созревание, Г), грануляционная ткань с обилием сосудов (Д).

Окраска гематоксилином и эозином (А, Б, В, Д), по Вейгерт-Ван-Гизону (Г). Ув.: А, В, Г, Д – 100; Б – 200.

Figure 2. Morphological changes at the end of the study without macrophage reprogramming. Acanthosis (A) and hyperkeratosis (B) of the stratified non-keratinized epithelium, hyperemia in the stroma (A). Lipomatosis and dilated vessels beneath the stratified non-keratinized squamous epithelium (C). Large number of vessels within the connective tissue (incomplete maturation, D), granulation tissue with abundance of vessels (E). Hematoxylin and eosin staining (A, B, C, D), by Weigert Van Gieson (D). Magnif.: A, C, D, D – 100; B – 200.

Проведенное контролируемое исследование подтвердило нашу гипотезу о возможности искусственного клинического репрограммирования макрофагов *in vivo* в тканях пародонта, т.е. в очаге хронического воспаления в условиях реального времени и реальной среды функционирования этих клеток. Тот факт, что под влиянием обедненной клеточными элементами аутосыворотки крови в основной группе больных в течение месяца произошло существенное увеличение пропорции

макрофагов фенотипа M2 при одновременном уменьшении пропорции M1 фенотипа соответствует имеющимся в литературе предположениям [19] и свидетельствует об эффективности новой предложенной методики. Процентное содержание макрофагов в клеточном инфильтрате у больных при этом уменьшилось с  $11,4 \pm 0,4$  до  $6,6 \pm 0,4\%$  (в десне здоровых людей эта цифра меньше:  $3,5 \pm 0,64$ ). Снижение этого показателя почти в 2 раза менее чем за месяц, свидетельствует о существенном

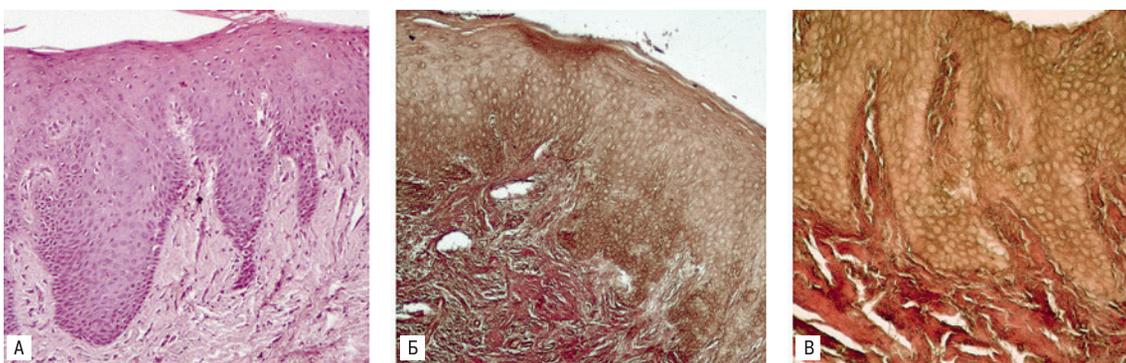


Рис. 3. Морфологические изменения в конце исследования после клинического репрограммирования макрофагов. Отсутствие воспалительной реакции в строме (А), зрелая соединительная ткань в строме (Б, В). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. – 100.

Figure 3. Morphological changes at the end of the study after clinical macrophage reprogramming. Absence of inflammatory reaction in the stroma (A), mature connective tissue in the stroma (B, C). Hematoxylin and eosin staining. Magnif. – 100.

улучшении функционального состояния тканей пародонта. При гистоморфологическом исследовании были выявлены типичные морфологические формы макрофагов фенотипа M2, что позволяет использовать такое исследование, в т.ч. и для оценки эффективности комплексного пародонтологического лечения [19]. Морфологический индекс макрофагов в основной группе изменился с 2,9 в начале исследования до 0,2 в конце периода наблюдения, т.е. в 14,5 раза. В группе сравнения, где методика не использовалась, в конце периода наблюдения морфологический индекс составил 0,6, что также подтверждает увеличение пропорции фенотипа M2 макрофагов, но в меньшей степени, чем в основной группе – только в 4,8 раза. Следует также указать, что выявленные морфологические различия в состоянии тканей пародонта в обеих группах больных полностью коррелировали с клинической картиной.

## Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать новую разработанную клиническую методику репрограммирования макрофагов тканей пародонта *in vivo* в качестве дополнительного метода коррекции иммунного ответа в составе комплексного пародонтологического лечения хронического пародонтита. В отличие от известных клеточных биотехнологий репрограммирования макрофагов *in vitro* эта методика существенно менее трудозатратна и реализуется непосредственно в присутствии больного.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Моисеев Д.А., Румянцев В.А., Волков С.И. и др. Морфологические аспекты взаимосвязи тканей пародонта и пульпы зубов. *Проблемы стоматологии*. 2021;17(2):77–83. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-2-77-83>. [Moiseev D.A., Rumyantsev V.A., Volkov S.I., etc. Morphological aspects of the relationship of periodontal tissues and dental pulp. *Problems of dentistry*. 2021;17(2):77–83. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-2-77-83> (In Russ.).]
2. Румянцев В.А., Авакова Д.Р., Блинова А.В. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. *Пародонтология*. 2019;24(4):372–7. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-372-377>. [Rumyantsev V.A., Avakova D.R., Blinova A.V. Modulation of the immune response in periodontology and implantology: the potential of anti-inflammatory, antibacterial therapy and promising dosage forms. *Periodontology*. 2019;24(4):372–7. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-372-377> (In Russ.).]
3. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милыкова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены & Клетки*. 2016;11(1):9–17. [Sarbaeva N.N., Ponomareva Yu.V., Milyakova M.N. Macrophages. A variety of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Genes & Cells*. 2016;11(1):9–17 (In Russ.).]
4. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. *Фундаментальные исследования*. 2014;10:930–35. [Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Polarization of macrophages in the modern concept of immune response formation. *Fundamental research*. 2014;10:930–35 (In Russ.).]
5. Varol C., Mildner A., Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Ann. Rev. Immunol.* 2015;33:643–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112220>.
6. Капитанова К.С., Науменко В.А., Гаранина А.С. и др. Перспективы использования наночастиц для репрограммирования опухолевых макрофагов в иммунотерапии злокачественных новообразований. *Биохимия*. 2019;84(7):934–52. <https://doi.org/10.1134/S0320972519070054>. [Kapitonova K.S., Naumenko V.A., Garanina A.S. and others. Prospects of using nanoparticles for reprogramming tumor macrophages in immunotherapy of malignant neoplasms. *Biochemistry*. 2019;84(7):934–52. <https://doi.org/10.1134/S0320972519070054> (In Russ.).]
7. Lugo-Villarino G., Verollet C., Maridon-neau-Parini I., Neyrolles O. Macrophage polarization: convergence point targeted by mycobacterium tuberculosis and HIV. *Front. Immunol.* 2011;2:43. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00043>.
8. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145:341–55. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>.
9. Gleissner C.A. Macrophage phenotype modulation by CXCL4 in atherosclerosis. *Front. Physiology*. 2012;13(3):1. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00001>.
10. Пашенков М.В., Муругина Н.Е., Баласова Л.С. и др. Метаболическое репрограммирование макрофагов, активированных агонистом рецептора NOD1. *Российский иммунологический журнал*. 2019;22(2–2):891–93. <https://doi.org/10.31857/S102872210006572-4>. [Paschenkov M.V., Murugina N.E., Balyasova L.S., etc. Metabolic reprogramming of macrophages activated by the NOD1 receptor agonist. *Russian Immunological Journal*. 2019;22(2–2):891–93. <https://doi.org/10.31857/S102872210006572-4> (In Russ.).]
11. Tarique A.A., Logan J., Thomas E., et al. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015;53(5):676–88. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0012OC>.
12. Малышев И.Ю. Эпигенетические, посттранскрипционные и метаболические механизмы репрограммирования макрофагов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;3:118–27. [Malyshev I.Y. Epigenetic, post-transcriptional and metabolic mechanisms of macrophage reprogramming. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2015;3:118–27 (In Russ.).]
13. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>.
14. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Лебедева А.И., Волгарева Е.А. Ультраструктура макрофагов, выявляемых при имплантации аллогенного биоматериала Аллоплант. *Морфология*. 2006;129(1):53–56. [Musina L.A., Muslimov S.A., Lebedeva A.I., Volgareva E.A. Ultrastructure of macrophages detected during implantation of allogeneic biomaterial Alloplant. *Morphology*. 2006;129(1):53–56 (In Russ.).]
15. Gao J., Scheenstra M.R., van Dijk A., et al. A new and efficient culture method for porcine bone marrow-derived M1 and M2-polarized macrophages. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2018;200:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.04.002>.
16. Шиманский Ш.Л., Суворова И.А., Чиликин В.Н. и др. Роль фенотипа и пластичности макрофагов в развитии воспалительной реакции при экспериментальном гингивите у мышей разных генетических линий. *Dental Forum*. 2015;1:21–24. [Shimansky Sh.L., Suvorova I.A., Chilikin V.N. et al. The role of the phenotype and plasticity of macrophages in the development of an inflammatory reaction in experimental gingivitis in mice of different genetic lines. *Dental Forum*. 2015;1:21–24 (In Russ.).]
17. Schneider A., Wood H.N., Geden S., et al. Growth hormone-mediated reprogramming of macrophage transcriptome and effector functions. *Sci. Rep.* 2019;18(9)(1):19348. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56017-6>.
18. Румянцев В.А., Шиманский Ш.Л., Будаשוва Е.И. Влияние репрограммирования фенотипа макрофагов пародонта на их морфологические признаки. *Морфология*. 2019;155(2):244. [Rumyantsev V.A., Shimansky Sh.L., Budashova E.I. The influence of the programming of the phenotype of periodontal macrophages on their morphological characteristics. *Morphology*. 2019;155(2):244 (In Russ.).]
19. Румянцев В.А., Егорова Е.Н., Будаשוва Е.И. и др. Морфофункциональные изменения тканей пародонта при лечении больных хроническим пародонтитом с применением метода репрограммирования макрофагов. *Мед.: Sci. Educat. (Ереван, Республика Армения)*. 2018;25:113–21. [Rumyantsev V.A., Egorova E.N., Budashova E.I. et al. Morphofunctional changes in periodontal tissues in the

treatment of patients with chronic periodontitis using the method of reprogramming macrophages. *Mad.: Sci. Educat. (Yerevan, Republic of Armenia)*. 2018;25:113–21 (In Russ.).

20. Румянцев В.А., Шиманский Ш.Л., Гаспарян М.Г. и др. Влияние биотехнологий репрограммирования макрофагов на инициированную воспалительную реакцию в пародонте мышей (Экспериментальное исследование). *Вятский медицинский вестник*. 2019;2(62):56–60. [Rumyantsev V.A., Shimansky Sh.L., Gasparyan M.G. et al. The effect of macrophage reprogramming biotechnology on the initiated inflammatory response in periodontal mice (Experimental study). *Vyatka Medical Bulletin*. 2019;2(62):56–60 (In Russ.).]

Поступила 09.10.21

Получены положительные рецензии 06.08.22

Принята в печать 10.08.22

Received 09.10.21

Positive reviews received 06.08.22

Accepted 10.08.22

**Вклад авторов:** В.А. Румянцев – концепция и дизайн исследования. А.Г. Денис, Ш.Л. Шиманский – сбор и обработка материала. А.В. Блинова – статистическая обработка данных. В.Г. Шестакова, С.А. Донсков – анализ и интерпретация данных. А.В. Блинова, В.А. Румянцев – написание и редактирование текста.

**Authors' contribution:** V.A. Rumyantsev – concept and design of the study. A.G. Denis, Sh.L. Shimansky – material collection and processing. A.V. Blinova – statistical data processing. Shestakova V.G., Donskov S.A. – data analysis and interpretation. A.V. Blinova, V.A. Rumyantsev – text writing and editing.

### Информация об авторах:

Румянцев Виталий Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ. Адрес: 170100 Тверь, ул. Советская, 4; тел.: +7 (906) 554-35-07; e-mail: rumyantsev\_v@tvergma.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6045-3333>.

Денис Анна Григорьевна – врач челюстно-лицевой хирург Семейный центр «ООО Добрый доктор». Адрес: 170100 Тверь; тел.: +7 (904) 003-98-84; e-mail: anna.denis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-430X>.

Шиманский Шалва Леванович – к.м.н., доцент кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ. Адрес: 170100 Тверь, ул. Советская, 4; тел.: +7 (985) 222-41-99.

Шестакова Валерия Геннадьевна – д.биол.н., доцент, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ. Адрес: 170100 Тверь, ул. Советская, 4; тел.: +7 (910) 647-15-10, e-mail: shestakova-v-g@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1136-7396>.

Донсков Сергей Александрович – к. сельхоз.н., ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ. Адрес: 170100 Тверь, ул. Советская, 4; тел.: +7 (905) 127-21-37; e-mail: sadonskov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-5534>.

Блинова Алиса Владимировна – аспирант кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава РФ. Адрес: 170100 Тверь, ул. Советская, 4; тел.: +7 (919) 051-60-59; e-mail: blinova-alisa@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-163X>.

### Information about the authors:

Rumyantsev Vitaly Anatolievich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Periodontology, Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4 Sovetskaya str., Tver, 170100; tel.: +7 (906) 554-35-07; e-mail: rumyantsev\_v@tvergma.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6045-3333>.

Denis Anna Grigorievna – MD, Oral and Maxillofacial Surgeon, Dobry Doctor LLC Family Center. Address: 170100 Tver; tel: +7 (904) 003-98-84; e-mail: anna.denis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-430X>.

Shimansky Shalva Levanovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Periodontology, Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4 Sovetskaya St., Tver, 170100; tel.: +7 (985) 222-41-99.

Shestakova Valeria Gennadievna – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, and Cytology, Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4 Sovetskaya St., Tver, 170100; tel.: +7 (910) 647-15-10, e-mail: shestakova-v-g@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1136-7396>.

Donskov Sergey Alexandrovich - Candidate of Agricultural Sciences, Assistant of the Department of Histology, Embryology, and Cytology, Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4 Sovetskaya St., Tver, 170100; tel.: +7 (905) 127-21-37; e-mail: sadonskov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-5534>.

Blinova Alisa Vladimirovna – Postgraduate student of Periodontology Department, Tver State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4 Sovetskaya St., Tver, 170100; tel.: +7 (919) 051-60-59; e-mail: blinova-alisa@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-163X>.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. Experimental study

D.V. Matveev<sup>1</sup>, S.A. Gavrilova<sup>2</sup>, M.R. Kuznetsov<sup>3</sup>, M.R. Akhmetshina<sup>2</sup>,  
E.V. Ivanov<sup>2</sup>, A.V. Evteev<sup>4</sup>, M.M. Kuznetsova<sup>3</sup>, M.S. Nochnoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSBEI APE Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Flamena LLC, Moscow, Russia

Contacts: Kuznetsov Maxim Robertovich – e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

## Применение липосомально-антиоксидантного комплекса в профилактике и лечении синдрома реперфузии. Экспериментальное исследование

Д.В. Матвеев<sup>1</sup>, С.А. Гаврилова<sup>2</sup>, М.Р. Кузнецов<sup>3</sup>, М.Р. Ахметшина<sup>2</sup>,  
Е.В. Иванов<sup>2</sup>, А.В. Евтеев<sup>4</sup>, М.М. Кузнецова<sup>3</sup>, М.С. Ночной<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО «Фламена», Москва, Россия

Контакты: Кузнецов Максим Робертович – e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

## 脂质体抗氧化复合物在预防和治疗再灌注综合征中的作用。实验研究

D.V. Matveev<sup>1</sup>, S.A. Gavrilova<sup>2</sup>, M.R. Kuznetsov<sup>3</sup>, M.R. Akhmetshina<sup>2</sup>,  
E.V. Ivanov<sup>2</sup>, A.V. Evteev<sup>4</sup>, M.M. Kuznetsova<sup>3</sup>, M.S. Nochnoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FSBEI APE Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup>Flamena LLC, Moscow, Russia

通讯作者: Kuznetsov Maxim Robertovich – e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.16-23

Despite the improvement of blood circulation restoration methods in acute ischemia of various localizations and the use of anticoagulant and antiplatelet therapy to maintain the reperfused artery patency, there is still no effective prevention of reperfusion tissue injury, which determined the aim and objectives of the present study.

**Objective of the study.** The article presents our own data on the effect of intravenously injected liposomal antioxidant complex «Flamena» on the degree of myocardial damage in rats in the ischemia-reperfusion model.

**Material and Methods.** The study was performed on 53 mature male white outbred rats.

**Results.** The efficacy of the agent has been shown, expressed by a decrease in the size of irreversibly damaged tissues, a decrease in the percentage of large infarctions. The optimal dose of the substance in experimental myocardial infarction was found to be 2.9 ml/kg.

**Conclusion.** The efficacy of liposomal-antioxidant complex «Flamena», especially demonstrated on the traumatic experimental IR model in small laboratory animals with prolonged ischemia, suggests the potential of this method of reperfusion injury prevention in acute ischemic events and dictates the need for further research.

**Keywords:** liposomal-antioxidant complex «Flamena», prevention and treatment of reperfusion syndrome, myocardium

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Matveev D.V., Gavrilova S.A., Kuznetsov M.R., Akhmetshina M.R., Ivanov E.V., Evteev A.V., Kuznetsova M.M., Nochnoy M.S. Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. Experimental study. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):16–23

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

На фоне совершенствования методов восстановления кровообращения при острых ишемических поражениях различных локализаций и применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для поддержания проходимости rekanализованной артерии до настоящего времени не имеется эффективной терапии для

профилактики реперфузионного повреждения тканей, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования.** В статье представлены собственные данные по изучению влияния липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена», вводимого внутривенно, на степень повреждения миокарда у крыс в модели ишемии-реперфузии.

**Материал и методы.** Исследование было выполнено на 53 половозрелых самцах белых беспородных крыс.

**Результаты.** Показана эффективность применения препарата, проявившаяся снижением размеров необратимо поврежденных тканей, снижением процента крупных инфарктов. Установлено, что оптимальной дозой препарата при экспериментальном инфаркте миокарда является 2,9 мл/кг.

**Заключение.** Эффективность липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена», особенно показанная на травматичной экспериментальной модели ИР у малых лабораторных животных и при длительной ишемии, говорит о перспективности такого способа профилактики реперфузионного повреждения при острых ишемических событиях и диктует необходимость дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** липосомально-антиоксидантный комплекс «Фламена», профилактика и лечение синдрома реперфузии, миокард

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Матвеев Д.В., Гаврилова С.А., Кузнецов М.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В., Евтеев А.В., Кузнецова М.М., Ночной М.С. Применение липосомально-антиоксидантного комплекса в профилактике и лечении синдрома реперфузии. Экспериментальное исследование. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):16–23

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

尽管在各种部位的急性缺血中改善了血液循环恢复方法, 并使用抗凝剂和抗血小板治疗来维持再灌注动脉的通畅, 但仍然没有有效预防再灌注组织损伤, 这决定了本研究的目的和目的。

研究目的: 本文介绍了我们自己的数据, 即静脉注射脂质体抗氧化复合物«Flamena»对缺血再灌注模型大鼠心肌损伤程度的影响。

结果: 该药物的疗效已被证明, 表现为不可逆损伤组织的大小减少, 大梗死的百分比减少。实验性心肌梗塞中该物质的最佳剂量为2.9ml/kg。

结论: 脂质体抗氧化复合物«Flamena»的功效, 特别是在长期缺血的小型实验动物的创伤性实验IR模型上显示, 表明这种方法在急性缺血事件中预防再灌注损伤的潜力, 并需要进一步研究。

关键词: 脂质体抗氧化复合物«Flamena», 再灌注综合征的预防和治疗, 心肌

利益冲突: 提交人没有需要声明的利益冲突。

基金: 这项研究没有资金。

引用: Matveev D.V., Gavrilova S.A., Kuznetsov M.R., Akhmetshina M.R., Ivanov E.V., Evteev A.V., Kuznetsova M.M., Nochnoy M.S. Liposomal-antioxidant complex in the prevention and treatment of reperfusion syndrome. *Experimental study. Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):16–23

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料 (表格、图纸、患者照片) 的可能性负责。

## Введение

Реперфузионный синдром – это комплекс клинических проявлений восстановления кровообращения в ранее ишемизированных тканях, сопровождающийся повреждением клеток, тканей и органов на местном и системном уровнях с развитием полиорганной недостаточности [1–2].

В частности, ишемическая болезнь сердца обычно связана с пагубными последствиями острого ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Ишемически-реперфузионное поражение возникает у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в случае которого наиболее эффективным методом лечения является своевременная и

эффективная реваскуляризация миокарда с использованием тромболитической терапии или первичных чрескожных коронарных вмешательств. Однако процесс реперфузии миокарда может сам по себе вызвать дальнейшую гибель обратимо поврежденных кардиомиоцитов – явления, известного как реперфузионное повреждение миокарда [3–5].

Существует огромное число факторов развития патологических изменений в зависимости от органа-мишени, однако окислительный стресс является наиболее важным и общим путем развития реперфузионного синдрома, вне зависимости от основной патологии (ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия нижних конечностей, острое нарушение мозгового кровообращения). Окислительный стресс – это нарушение

баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, приводящее к разрушению биологически важных молекул [6].

Проблема лечения реперфузионного синдрома до сих пор остается актуальной. Среди применяемых методов – фармакотерапия, ишемическое пре- и посткондиционирование, гипербарическая оксигенация и др. [7–10]. Однако главным компонентом лечения и профилактики реперфузионного повреждения должна быть антиоксидантная терапия.

Липосомально-антиоксидантный комплекс, используемый в данном исследовании, разработан научной компанией «Фламена», представляет собой эмульсию в виде липосом из фосфолипидов животного происхождения с включением в них известного и высокоэффективного антиоксиданта природного происхождения – дигидрокверцетина (0,4%). Этот липосомальный антиоксидантно-фосфолипидный комплекс был получен по запатентованному методу (патент РФ №2369383 [11], патент Швейцарии №702736). Благодаря липосомам комплекс обладает уникальными возможностями направленного воздействия на клетку, обусловленного структурной схожестью липосом с мембранами клеток по химическому составу. Уникальной особенностью липосом является возможность транспорта лекарственных средств внутрь клеток, с которыми они взаимодействуют путем слияния или эндоцитоза. Лецитин, входящий в состав комплекса, как основной структурный компонент липосом, обладает полным сродством с липидами клеточных мембран человека, что позволяет организовать адресную доставку действующих веществ и повысить эффективность лекарственных средств. Соответственно, снижается риск возникновения нежелательных иммунных реакций и общее токсическое воздействие активного вещества.

Комплекс «Фламена» успешно применяется в составе раневого покрытия при длительно незаживающих ранах [12, 13], гинекологической патологии [14, 15], в качестве лекарственного средства при острой и хронической интоксикации [16, 17].

**Цель работы** – определение эффективности применения липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена» в профилактике и лечении синдрома реперфузии у лабораторных животных (крыс).

## Материал и методы

Работа была проведена на 53 половозрелых самцах белых беспородных крыс массой 368 (335; 393) г с соблюдением требований приказа Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Рандомизация животных была произведена по массе.

### Моделирование инфаркта миокарда

Крыс наркотизировали внутрибрюшинной инъекцией хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг. Инфаркт миокарда моделировали обратимой 2,5-часовой перевязкой левой коронарной артерии

(ЛКА) без вскрытия грудной клетки, без использования аппарата искусственной вентиляции легких. Операционное поле на груди животного освобождали от шерсти, обрабатывали спиртом и делали надрез. Затем аккуратно отсепааровывали от ребер мышцы, находящиеся слева от грудной клетки, не допуская их разрыва или повреждения. В межреберье в области верхушечного толчка делали прокол, через который выталкивали сердце. Накладывали лигатуру на ЛКА, расположенную в области на границе правого желудочка миокарда и ушка предсердия; отступали примерно на 4 мм от фиброзного кольца.

### Эвтаназия животных и отбор материала для гистологического исследования

Эвтаназию животных осуществляли глубокой наркотизацией животных хлоралгидратом (не менее 400 мг/кг). Сердце иссекали из грудной полости, промывали водой и замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### Оценка размера поражения миокарда

Размер некроза оценивали через 72 часа после ишемии-реперфузии (ИР) планиметрически в срезах сердца толщиной 1,5 мм, окрашенных 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида. После остановки реакции 10% формалином срезы помещали между предметными стеклами и сканировали с обеих сторон. В программе AUC рассчитывали процент площади пораженной ткани к общему размеру среза сердца.

### Введение комплекса «Фламена»

Исследуемое вещество – комплекс «Фламена», вводили внутривенной инфузией в бедренную вену в дозах 2,9 или 1,45 мл/кг в течение 10 минут, начиная за 5 минут до реперфузии. Физиологический раствор вводили эквивалентно. В эксперименте соблюдали стерильность. Общая схема эксперимента показана на рис. 1.

### Экспериментальные группы животных

В исследовании было сформировано 4 экспериментальные группы животных:

1. ИР с внутривенным введением комплекса «Фламена» в дозе 2,9 мл/кг (F-1, N=8);
2. ИР с внутривенным введением комплекса «Фламена» в дозе 1,45 мл/кг (F-2, N=5);
3. ИР с внутривенным введением физиологического раствора в дозе 2,9 мл/кг (C-1, N=21);
4. ИР с внутривенным введением физиологического раствора в дозе 1,45 мл/кг (C-2, N=19).

Также исследовали эффекты комплекса «Фламена» относительно объединенной контрольной группы с внутривенным введением физиологического раствора в дозировках 2,9 и 1,45 мл/кг (C, N=13). Данное объединение оправдано, поскольку введенное крысам в кровотоке дополнительное количество физиологического раствора довольно быстро выводится из кровотока почками. В отчете представлены результаты обработки данных

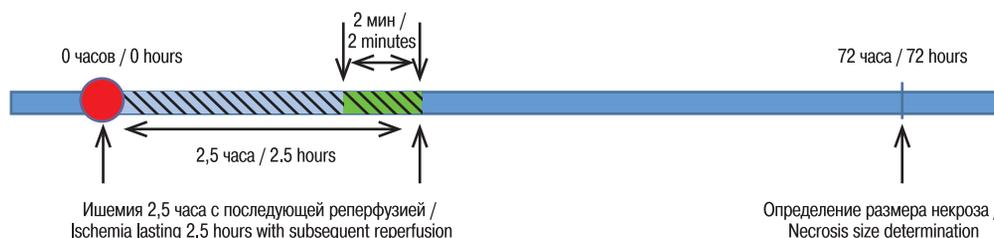


Рис. 1. Протокол проведения эксперимента

Figure 1. Protocol of the experiment

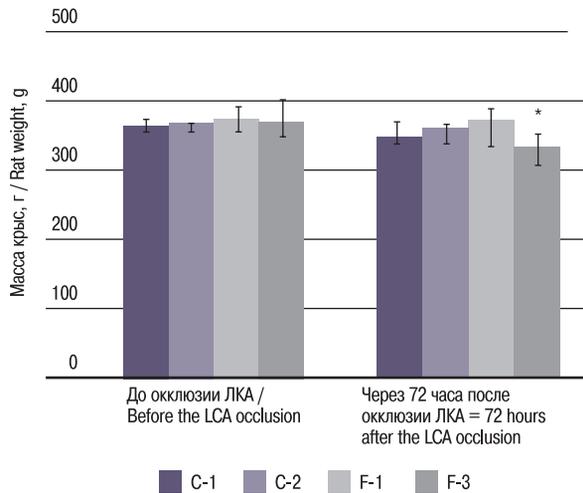


Рис. 2. Масса крыс во время проведения эксперимента.

\* –  $p < 0,05$  для группы F2: сравнение величины через 72 часа с дооперационным значением.

Figure 2. Body weight of the rats during the experiment.

\* –  $p < 0.05$  for group F2: comparison of the value after 72 hours with the preoperative value.

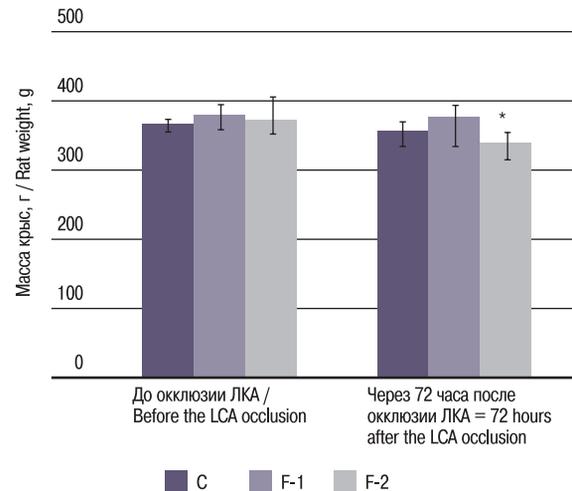


Рис. 3. Масса тела крыс во время проведения эксперимента

\* –  $p < 0,05$  для группы F2: сравнение величины.

Figure 3. Body weight of the rats during the experiment

\* –  $p < 0.05$  for group F2: value comparison.

как относительно отдельных контрольных групп (С-1 и С-2), так и для объединенной группы (С).

#### Статистическая обработка результатов

Результаты представлены в виде медианы и 1 и 3 квартилей. Статистическая обработка результатов проведена в программе Statistica 6.0. Значимость различий между независимыми группами оценивали непараметрическим U-тестом Манна-Уитни. Смертность и частоту возникновения крупных инфарктов оценивали  $\chi^2$ -критерием. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

## Результаты

#### Оценка массы тела животных

Важным показателем здоровья и самочувствия животных является их масса. Масса тела крыс до операции в контрольных группах составляла 362 (354; 374) г – в группе С-1 и 369 (359; 370) г – в группе С-2, а у крыс с введением комплекса «Фламена» – 376 (357; 394) г – в группе F-1 и 371 (350; 403) г – в группе F-2. Через 72 часа после ИР наблюдали статистически незначимое снижение массы тела крыс по отношению к дооперационному значению в связи с ухудшением самочувствия

животных до величин: 348 (340; 370) г – в группе С-1; 361 (340; 364) г – в группе С-2 и 373 (333; 391) г в группе F-1. В группе F-2 через 72 часа после ИР было показано статистически значимое снижение массы тела на 10% от дооперационного уровня до величины 338 (313; 353) г (рис. 2). При этом при межгрупповом сравнении массы тела крыс до и после операции статистически значимых отличий выявлено не было. Таким образом, комплекс «Фламена» не оказывает общего оздоровительного эффекта и не ухудшает общего состояния крыс.

При объединении контрольных групп были получены аналогичные результаты. Масса тела крыс в контрольной группе С до и после операции составляла 366 (353; 371) и 355 (335; 368) г соответственно (рис. 3). Отличий в изменении массы тела между объединенной контрольной группой и крысами, которым была введена «Фламена» обнаружено не было.

#### Смертность крыс после моделирования ИР

Всего было прооперировано 60 крыс. Животные, погибшие в результате введения наркоза (до окклюзии ЛКА,  $n=4$ ) и окрашивание сердец которых было избыточным ( $n=3$ ), были исключены из эксперимента: всего 7 крыс. Результаты представлены в табл. 1 (раздельные контроли) и 2 (объединенные контроли).

Таблица 1. Смертность крыс после моделирования ИР в разные промежутки времени (раздельные контрольные группы)  
Table 1. Mortality of rats after modeling IR at different time intervals (separate control groups)

Группа Group	До операции Before the operation		0-2,5 часа после окклюзии (до реперфузии) 0-2.5 hours after occlusion (before reperfusion)		2,5 часа – 72 часа после окклюзии 2.5 hours – 72 hours after occlusion		Общее число (за исключением крыс, умерших до окклюзии) Total number (excluding rats that died before occlusion)	
	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived
C-1	0	8	0 (0%)	8	3 (38%)	5	3 (38%)	5
C-2	3	5	1 (20%)	4	1 (25%)	3	2 (40%)	3
F-1	1	21	3 (14%)	18	10(56%)	8	13(62%)	8
F-2	0	19	4 (21%)	15	5 (33%)	10	9 (47%)	10

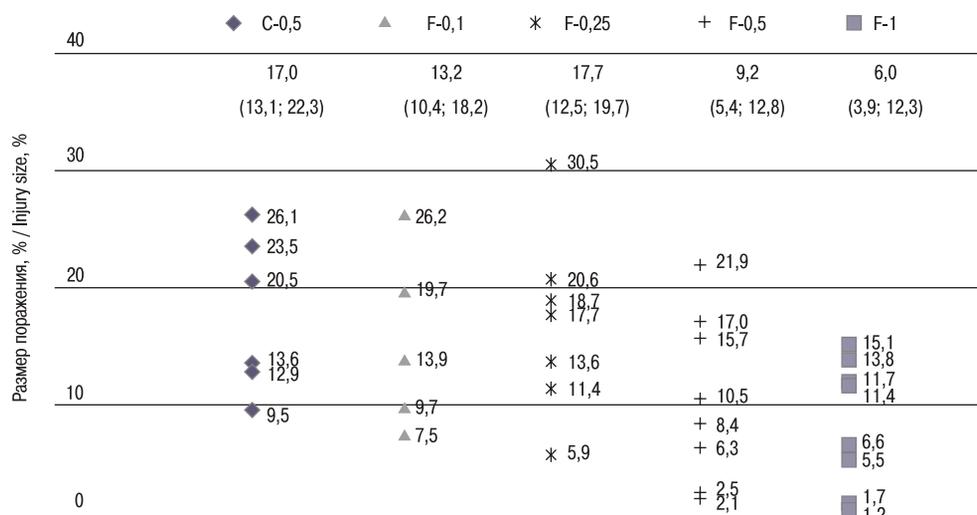


Рис. 4. Размер поражения миокарда, представленный в % к общему размеру сердца через 72 часа после моделирования ИР  
Figure 4. Myocardial injury size presented as % of total heart size 72 hours after modeling IR

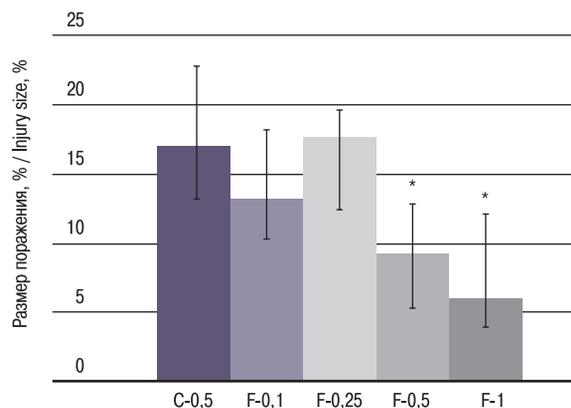


Рис. 5. Размер поражения миокарда, представленный в % к общему размеру сердца через 72 часа после моделирования ИР

\* –  $p < 0,05$  – для групп F-0,5 и F-1 по сравнению с группой C-0,5.

Figure 5. Myocardial injury size presented as % of total heart size 72 hours after modeling IR

\* –  $p < 0,05$  – for groups F-0.5 and F-1 compared with group C-0.5.

#### Внутривенная инфузия комплекса «Фламена» не повлияла на показатель смертности крыс.

Влияние комплекса «Фламена» на размер поражения миокарда через 72 часа после ИР

Через 72 часа после ИР размер поражения миокарда в группе C-0,5 с введением физиологического раствора составлял 17,0 (13,1; 22,7)%; в группах с введением комплекса «Фламена» (рис. 4, 5):

- F-0,1 – 13,2 (10,4; 18,2)%;
- F-0,25 – 17,7 (12,5; 19,7)%;
- F-0,5 – 9,2 (5,4; 12,8)%;
- F-1 – 6,0 (3,9; 12,3)%.

Комплекс «Фламена», введенный в больших объемах 1,45 мл/кг (F-0,5) и 2,9 мл/кг (F-1) в 1,9 и 2,8 раза соответственно снижал размер поражения миокарда по сравнению с контрольной группой C-0,5. Меньшие объемы исследуемого комплекса не влияли на размер некроза. Таким образом, была показана минимальная эффективная доза препарата (в рамках исследуемого ряда доз).

Далее исследовали влияние комплекса «Фламена» на формирование крупного (>9%) и малого (<9%) инфарктов. Малый инфаркт был зарегистрирован только в группах с введением «Фламены» и составлял:

- F-0,1 – 7,5%;
- F-0,25 – 5,9%;
- F-0,5 – 4,4 (2,2; 7,7)%;
- F-1 – 4,1 (2,4; 4,9)%.

Участки поражения крупного размера наблюдали во всех исследуемых группах: в контрольной, C-0,5 – 17,0 (13,1; 22,7)% и в группах с введением комплекса «Фламена»:

- 14,0 (12,4; 19,7) % – в группе F-0,1;
- 18,2 (14,6; 20,1) % – в группе F-0,25;

Таблица 2. Смертность крыс после моделирования ИР в разные промежутки времени (контроли объединены)  
Table 2. Mortality of rats after modeling IR at different time intervals (controls combined)

Группа Group	До операции Before the operation		0–2,5 часа после окклюзии (до реперфузии) 0–2.5 hours after occlusion (before reperfusion)		2,5 часа – 72 часа после окклюзии 2.5 hours – 72 hours after occlusion		Общее число (за исключением крыс, умерших до окклюзии) Total number (excluding rats that died before occlusion)	
	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived	умерло Died	выжило Survived
C	3	13	1 (8%)	12	4 (33%)	8	5 (38%)	8
F-1	1	21	3 (14%)	18	10(56%)	8	13(62%)	8
F-2	0	19	4 (21%)	15	5 (33%)	10	9 (47%)	10

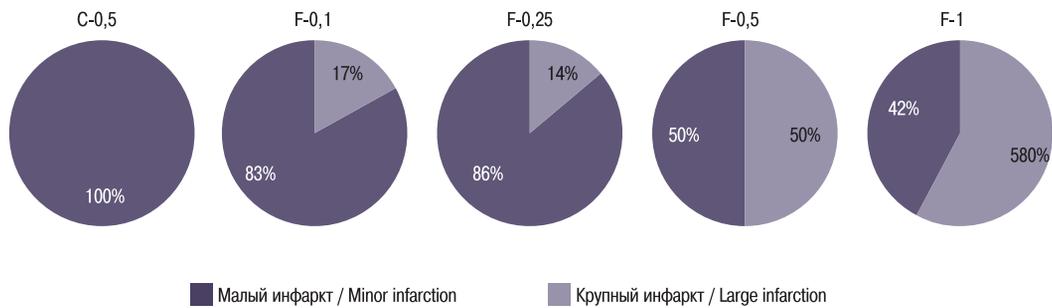


Рис. 6. Частота случаев возникновения крупного и малого инфарктов в исследуемых группах  
Figure 6. Frequency of major and mild infarctions in the study groups

- 13,8 (10,9; 16,7) % – в группе F-0,5;
- 13,8 (11,8; 15,1) % – в группе F-1.

С учетом размера выборки провели межгрупповое сравнение размера крупного инфаркта. Статистически значимых отличий при таком сравнении обнаружено не было.

При проведении частотного анализа случаев возникновения малого и крупного инфарктов было показано, что с увеличением объема вводимого комплекса «Фламена» возрастала и доля инфарктов малого размера в общем количестве инфарктов. Так, было показано, что в группе F-0,1 процент малых инфарктов составлял 17%, в группе F-0,25 – 14%, в группе F-0,5 – 50% и в группе F-1 – 58% (рис. 6).

Поскольку при анализе общего размера поражения было показано, что у крыс с введением комплекса «Фламена» в дозах 1,45 мл/кг (F-1) и 2,9 мл/кг (F-1) размер поражения был меньшим, то можно сделать вывод, что данный эффект реализуется за счет снижения комплексом «Фламена» числа случаев возникновения крупного инфаркта, тем более, что смертность имела тенденцию к снижению.

Результаты согласуются с полученными ранее данными о снижении размера поражения миокарда при инфузии «Фламены» в количестве 2,9 мл/кг. В проведенном ранее исследовании также было показано, что дальнейшее увеличение объема введения до величины 5,7 мл/кг нивелировало данный эффект. Вероятно, исследованная доза комплекса 2,9 мл/кг является оптимальной

величиной, при введении которой реализуется кардиопротекторный эффект. С учетом полученных ранее данных был построен график доза-эффект (рис. 7).

## Обсуждение

Установлено, что применение липосомально-антиоксидантного комплекса «Фламена» значительно (на 60%) уменьшает размеры некроза миокарда по сравнению с контрольной группой. Это самый высокий показатель среди опубликованных для различных способов лечения в доступной нам литературе. Введение комплекса достоверно снижает число крупных инфарктов среди животных. Такой результат может быть обусловлен высокой эффективностью липосомального способа доставки антиоксидантного агента в клетку, обратимо поврежденную ишемией и, как следствие, адекватной защитой такой клетки от оксидативного стресса при реперфузии. Применение липосомально-антиоксидантного комплекса патогенетически оправдано непосредственно до и сразу после реперфузии.

Установлено, что оптимальной дозировкой препарата у малых лабораторных животных является 2,9 мл/кг. Комплекс в такой дозе обеспечивает максимальный терапевтический эффект и при этом не влияет на общее состояние крыс, повышение же дозировки приводит к нивелированию терапевтического и проявлению токсического эффекта препарата.

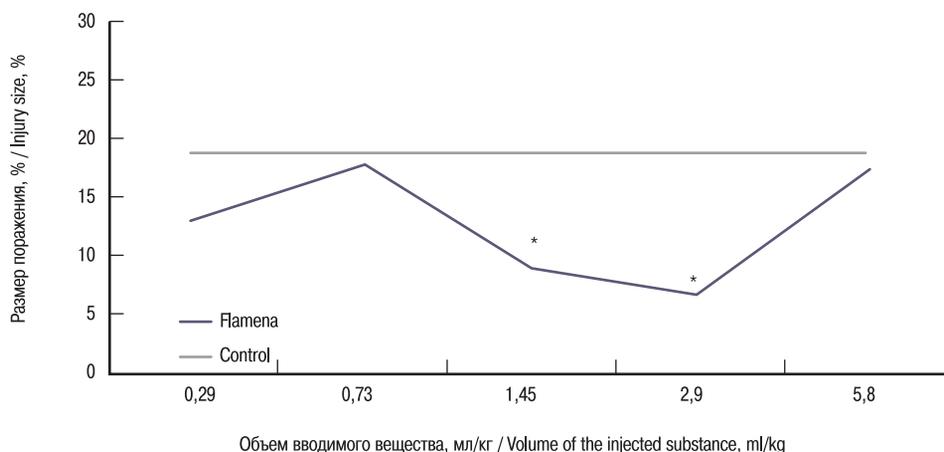


Рис. 7. Влияние комплекса «Фламена» на размер поражения миокарда через 72 часа после ИР  
Figure 7. Effect of Flamena complex on myocardial injury size 72 hours after IR

## Заключение

Эффективность липосомально-антиоксидантного комплекс «Фламена», особенно показанная на травматичной экспериментальной модели ИР у малых лабораторных животных и при длительной ишемии, говорит о перспективности такого способа профилактики реперфузионного повреждения при острых ишемических событиях и диктует необходимость дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948–54.
- Sinning C., Westermann D., Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark Med*. 2017;11(11):11031–040.
- Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А. и др. Факторы риска реперфузионных повреждений миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):639–55. [Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A. Risk factors for myocardial reperfusion injury during endovascular revascularization in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(5):639–55 (In Russ.).]
- Wu Meng-Yu, Yang Giou-Teng, Liao Wan-Ting, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018;46(4):1650–67.
- Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury. *N. Engl. J. Med*. 2007;357(11):1121–35.
- Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Титарова Ю.Ю., Тихонравов А.В. Оксидативный стресс при реперфузионном синдроме и методы его коррекции. *Кремлевская медицина. Клин. вестник*. 2018;1:150–53. [Pasko V.G., Ardasev V.N., Titarova Yu.Yu., Tikhonravov A.V. Oxidative stress in reperfusion syndrome and methods for its correction. *Kremlin medicine. Wedge. messenger*. 2018;1:150–53 (In Russ.).]
- Spoelstra-de Man A.E.M., Elbers P.W.G., Oudermans-van Straaten H.M. Making Sense of Early High-dose Intravenous Vitamin C in Ischemia/Reperfusion Injury. *Crit. Care*. 2018;22(1):70.
- Billah M., Ridiandes A., Allahwala U., et al. Circulating Mediators of Remote ischemic Preconditioning: Search for the Missing Link Between Non-Lethal ischemia and Cardioprotection. *Onkotarget*. 2019;2(10):216–44.
- Гореликов А.В. Ишемическое посткондиционирование в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST. *Кардиология в Беларуси*. 2017;9(1):60–78. [Gorelikov A.V. Ischemic postconditioning in the prevention of myocardial reperfusion injury in patients with AMI and ST-segment elevation. *Cardiology in Belarus*. 2017;9(1):60–78 (In Russ.).]
- Francis A. Baynosa R. Ischemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb. Med*. 2017;47(2):110–7.
- Григорьев А.М., Евтеев А.В., Смыслов А.П. и др. Патент №2369383 C2 Российская Федерация, МПК А61К 9/107, А61К 9/127, А61К 31/353. Фосфолипидная эмульсия, включающая дигидрохверцетин, и способ ее получения: №2007139865/15: заявл. 30.10.2007: опубл. 10.10.2009/заявитель Общество с ограниченной ответственностью Научная компания «Фламена» [Grigoriev A.M., Evteev A.V., Smyslov A.P. and others. Patent No. 2369383 C2 Russian Federation, IPC A61K 9/107, A61K 9/127, A61K 31/353. Phospholipid emulsion containing dihydroquercetin, and method for its preparation: No. 2007139865/15: Appl. 10/30/2007: publ. 10.10.2009/applicant Limited Liability Company Flamena Scientific Company (In Russ.).]
- Абдувосидов Х.А., Матвеев Д.В., Снигоренко А.С. и др. Применение физических факторов и липосомального покрытия «Фламена» при трофических язвах у пожилых больных хронической венозной недостаточностью. *Физиотерапия,*

- бальнеология и реабилитация*. 2012;6:16–21 [Abduvosidov Kh.A., Matveev D.V., Snigorenko A.S. The use of physical factors and Flamena liposomal coating for trophic ulcers in elderly patients with chronic venous insufficiency. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2012;6:16–21 (In Russ.).]
- Семенов С. В. Местное лечение трофических язв в стадию грануляции и эпителизации у пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточностью. *Хирург*. 2013;7:36–44. [Semenov SV Local treatment of trophic ulcers in the stage of granulation and epithelialization in elderly patients suffering from chronic venous insufficiency. *Surgeon*. 2013;7:36–44 (In Russ.).]
  - Овчарук Э.А. Локальное введение липосомальной эмульсии «Фламена» в лечении хронического эндометрита с аутоиммунной дезадаптацией. *Вестн. новых медицинских технологий*. 2018;25(3):87–95. [Ovcharuk E.A. Local administration of Flamena liposomal emulsion in the treatment of chronic endometritis with autoimmune maladaptation. *Vestn. new medical technologies*. 2018;25(3):87–95 (In Russ.).]
  - Власина А.Ю., Идрисова Л.Э., Солопова А.Г. и др. Реабилитация онкогинекологических больных после противоопухолевой терапии: пути решения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(1):44–55. [Vlasina A.Yu., Idrisova L.E., Solopova A.G. Rehabilitation of oncogynecological patients after antitumor therapy: solutions. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2020;14(1):44–55 (In Russ.).]
  - Parîi S., Valica V., Caraus V., et al. Evaluarea toxicității acute a unor noi compuși medicamentoși combinați. În: *Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinau*. 2015;1–2.35–8.
  - Parîi S., Valica V., Gudumac V., et al. Determinarea toxicității cronice a unui nou compus medicamentos combinat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale. Chișinau*. 2016;1:214–9.

Поступила 19.04.22

Получены положительные отзывы 20.08.22

Принята в печать 22.09.22

Received 19.04.22

Positive reviews received 20.08.22

Accepted 22.09.22

**Вклад авторов:** Матвеев Д.В. — руководитель проекта, Гаврилова С.А. — руководитель экспериментальной части, Кузнецов М.Р., Ахметшина М.Р., Иванов Е.В., Кузнецова М.М., Ночной М.С. — исполнители экспериментальной части, Евтеев А.В. — разработчик фармвещества.

**Contribution of the authors:** Matveev D.V. — project manager, Gavrilova S.A. — head of the experimental part, Kuznetsov M.R., Akhmetshina M.R., Ivanov E.V., Kuznetsova M.M., Nochnoi M.S. — performers of the experimental part, Evteev A.V. — Pharmaceutical substance developer.

### Информация об авторах:

Матвеев Дмитрий Валентинович — д.м.н., профессор кафедры хирургии в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-2990-2035

Гаврилова Светлана Анатольевна — д.б.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-8776-6062.

Кузнецов Максим Робертович — д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и пластической хирургии Сеченовского Университета, заместитель директора кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина Сеченовского Университета, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-6926-6809

Ахметшина Марина Ринатовна — к.биол.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3334-6177

Иванов Евгений Викторович — к.м.н., научный сотрудник лаборатории анализа клеточных изображений ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносов, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-3382-4458

*Евтеев Антон Владимирович* – ООО «Фламена», Москва, Россия. ORCID 0000-0002-0793-774X

*Кузнецова Мария Максимовна* – студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID 0000-0001-9411-9472

*Ночной Максим Сергеевич* – студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID 0000-0003-0057-9561

#### **Information about the authors:**

*Matveev Dmitry Valentinovich* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-2990-2035

*Gavrilova Svetlana Anatolievna* – Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Physiology and General Pathology, FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-8776-6062.

*Kuznetsov Maxim Robertovich* - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy, and Plastic Surgery, Sechenov University, Deputy Director of the L.L. Levshin Oncology Cluster, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-6926-6809

*Akhmetshina Marina Rinatovna* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Physiology and General Pathology, FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-3334-6177

*Ivanov Evgeny Viktorovich* – Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Laboratory of Cellular Image Analysis, FFM MSU n.a. M.V. Lomonosov, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-3382-4458

*Evtsev Anton Vladimirovich* – Flamena LLC, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-0793-774X

*Kuznetsova Maria Maximovna* – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-9411-9472

*Nochnoy Maxim Sergeevich* – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-0057-9561

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Use of thermal helium-oxygen mixture for correction of respiratory failure in complex treatment of patients with cicatricial stenosis of larynx and trachea

E.A. Kirasirova<sup>1</sup>, E.A. Frolkina<sup>1</sup>, R.A. Rezakov<sup>1</sup>, R.F. Mamedov<sup>1</sup>, N.V. Lafutkina<sup>1</sup>, I.E. Rybalchenko<sup>2</sup>, S.I. Tyutina<sup>1</sup>, V.A. Trusov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSHI L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FAI Gormedtekhnik, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Contacts: Ruslan Anatolyevich Rezakov –e-mail: egorova917@mail.ru

## Использование термической гелий-кислородной смеси для коррекции дыхательной недостаточности в комплексном лечении пациентов с рубцовым стенозом гортани и трахеи

E.A. Кирасирова<sup>1</sup>, E.A. Фролкина<sup>1</sup>, Р.А. Резаков<sup>1</sup>, Р.Ф. Мамедов<sup>1</sup>, Н.В. Лафуткина<sup>1</sup>, И.Е. Рыбальченко<sup>2</sup>, С.И. Тютина<sup>1</sup>, В.А. Трусов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГАУ Москвы «Гормедтехника ДЗМ», Москва, Россия

Контакты: Резаков Руслан Анатольевич –e-mail: egorova917@mail.ru

## 应用热氦氧混合气纠正喉气管瘢痕性狭窄患者呼吸衰竭

E.A. Kirasirova<sup>1</sup>, E.A. Frolkina<sup>1</sup>, R.A. Rezakov<sup>1</sup>, R.F. Mamedov<sup>1</sup>, N.V. Lafutkina<sup>1</sup>, I.E. Rybalchenko<sup>2</sup>, S.I. Tyutina<sup>1</sup>, V.A. Trusov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSHI L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FAI Gormedtekhnik, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

通讯作者: Ruslan Anatolyevich Rezakov –e-mail: egorova917@mail.ru.

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.24-29

The relevance of the work is determined by the fact that the result of treatment of patients with chronic larynx and trachea stenosis depends not only on the method of treatment, but also on the effect on postoperative tissue repair in conditions of chronic respiratory failure, which accompanies cicatricial stenosis of the larynx and trachea (CSLT). Development of new noninvasive techniques eliminating the consequences of hypoxia is a promising direction of respiratory support in the complex treatment of patients with chronic laryngeal and tracheal stenosis.

The article analyzes the effectiveness of correction of respiratory disorders using a thermal helium-oxygen mixture (Heliox) in patients with chronic cicatricial stenosis of the larynx and trachea. The study included 41 patients aged 19-67 years with a disease duration of 2 months to 16 years.

The necessary clinical and radiation, endoscopic and functional examination was performed on an outpatient basis. To detect chronic respiratory failure, the gas and acid-base composition of arterial blood was assessed. In the hospital, all patients underwent surgical intervention in the required volume. All patients in the pre- and postoperative period received inhalation therapy with a thermal helium-oxygen mixture according to the developed algorithm. After discharge from the hospital, a dynamic outpatient observation was carried out for 6 months.

The study showed that an integrated approach to the treatment using a thermal helium-oxygen mixture (Heliox) to correct respiratory disorders and manifestations of chronic hypoxia is a promising method for pre- and postoperative management of patients with cicatricial stenosis of the larynx and trachea.

**Key words:** cicatricial stenosis of the larynx and trachea, chronic respiratory failure, hypoxia, helium-oxygen mixture, Heliox

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Kirasirova E.A., Frolkina E.A., Rezakov R.A., Mamedov R.F., Lafutkina N.V., Rybalchenko I.E., Tyutina S.I., Trusov V.A. Use of thermal helium-oxygen mixture for correction of respiratory failure in complex treatment of patients with cicatricial stenosis of larynx and trachea. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):24–29

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Актуальность работы обусловлена тем, что результат лечения больных хроническим стенозом гортани и трахеи зависит не только от метода лечения, но и от воздействия на послеоперационную репарацию тканей в условиях хронической дыхательной недостаточности, которая сопутствует рубцовому стенозу гортани и трахеи (РСГТ). Разработка новых неинвазивных методик, устраняющих последствия гипоксии, является перспективным направлением респираторной поддержки в комплексном лечении пациентов с хроническим стенозом гортани и трахеи.

**Цель исследования:** анализ эффективности коррекции дыхательных нарушений при помощи использования термической гелий-кислородной смеси (Гелиокс) у пациентов с хроническим РСГТ.

**Материал и методы.** В исследование включен 41 пациент с возрастным интервалом 19–67 лет и длительностью заболевания от 2 месяцев до 16 лет. Амбулаторно было проведено необходимое клинико-лучевое, эндоскопическое и функциональное обследование. Для выявления хронической дыхательной недостаточности исследовали газовый и кислотно-щелочной составы артериальной крови. В стационаре всем пациентам проводилось хирургическое вмешательство в необходимом объеме. Все пациенты в до- и послеоперационном периодах получали ингаляционную терапию термической гелий-кислородной смесью по разработанному алгоритму. После выписки из стационара проводилось динамическое амбулаторное наблюдение в течение 6 месяцев.

**Результаты.** Исследование показало, что комплексный подход к лечению больных с РСГТ с применением термической гелий-кислородной смеси (Гелиокс) для коррекции дыхательных нарушений и проявлений хронической гипоксии, является перспективным методом до- и послеоперационного ведения пациентов с РСГТ.

**Ключевые слова:** рубцовый стеноз гортани и трахеи, хроническая дыхательная недостаточность, гипоксия, гелий-кислородная смесь, Гелиокс

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кирасирова Е.А., Фролкина Е.А., Резаков Р.А., Мамедов Р.Ф., Лафуткина Н.В., Рыбальченко И.Е., Тютина С.И., Трусов В.А. Использование термической гелий-кислородной смеси для коррекции дыхательной недостаточности в комплексном лечении пациентов с рубцовым стенозом гортани и трахеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):24–29

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Эта работа имеет отношение к факту, что результаты лечения больных хроническим стенозом гортани и трахеи зависят не только от метода лечения, но и от воздействия на послеоперационную репарацию тканей в условиях хронической дыхательной недостаточности, которая сопутствует рубцовому стенозу гортани и трахеи (РСГТ). Разработка новых неинвазивных методик, устраняющих последствия гипоксии, является перспективным направлением респираторной поддержки в комплексном лечении пациентов с хроническим стенозом гортани и трахеи.

Цель исследования: анализ эффективности коррекции дыхательных нарушений при помощи использования термической гелий-кислородной смеси (Гелиокс) у пациентов с хроническим РСГТ.

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент с возрастным интервалом 19–67 лет и длительностью заболевания от 2 месяцев до 16 лет. Амбулаторно было проведено необходимое клинико-лучевое, эндоскопическое и функциональное обследование. Для выявления хронической дыхательной недостаточности исследовали газовый и кислотно-щелочной составы артериальной крови. В стационаре всем пациентам проводилось хирургическое вмешательство в необходимом объеме. Все пациенты в до- и послеоперационном периодах получали ингаляционную терапию термической гелий-кислородной смесью по разработанному алгоритму. После выписки из стационара проводилось динамическое амбулаторное наблюдение в течение 6 месяцев.

Результаты. Исследование показало, что комплексный подход к лечению больных с РСГТ с применением термической гелий-кислородной смеси (Гелиокс) для коррекции дыхательных нарушений и проявлений хронической гипоксии, является перспективным методом до- и послеоперационного ведения пациентов с РСГТ.

Ключевые слова: рубцовый стеноз гортани и трахеи, хроническая дыхательная недостаточность, гипоксия, гелий-кислородная смесь, Гелиокс

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кирасирова Е.А., Фролкина Е.А., Резаков Р.А., Мамедов Р.Ф., Лафуткина Н.В., Рыбальченко И.Е., Тютина С.И., Трусов В.А. Использование термической гелий-кислородной смеси для коррекции дыхательной недостаточности в комплексном лечении пациентов с рубцовым стенозом гортани и трахеи. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):24–29

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

## Введение

Хронический рубцовый стеноз гортани и трахеи (РСГТ) – процесс, для которого характерно замещение структур нормальной гортанно-трахеальной стенки на грубую рубцовую ткань, вызывающую уменьшение просвета дыхательных путей [1, 2]. Пациенты с хроническим РСГТ в большинстве случаев являются лицами трудоспособного возраста, что имеет большое социальное и экономическое значение [3].

Совершенствование техники реконструктивных операций на гортани и трахее, разработка новых алгоритмов послеоперационного ведения пациентов, развитие фармакологической терапии привели к улучшению результатов лечения РСГТ, однако проблема продолжает оставаться актуальной, поскольку исход лечения не всегда является удовлетворительным. Одной из возможных причин этого является хроническая дыхательная недостаточность (ДН), которая в большинстве случаев сопутствует РСГТ [2].

Длительно существующая ДН неизбежно приводит не только к выраженным респираторным нарушениям, но и к гипоксическим изменениям во всем организме, включающим компенсаторные реакции, направленные на усиление обеспечения кислородом тканей в условиях его дефицита [4]. С целью коррекции гипоксического статуса в организме происходит перестройка в работе многих органов и систем. Дыхательная система для компенсации дефицита  $O_2$  усиливает работу респираторных мышц, что в результате увеличивает потребление кислорода, прогрессирование гипоксии, образование недоокисленных продуктов обмена [5, 6]. Со стороны гемодинамики и микроциркуляции происходит увеличение кислородной емкости крови за счет выхода эритроцитов из депо и усиления эритропоэза, что приводит к повышению вязкости крови и тромбированию мелких сосудов [7, 8]. Все вышеперечисленное без соответствующей коррекции может являться причиной неудовлетворительных результатов лечения РСГТ в условиях ДН.

Таким образом, подход к лечению хронического РСГТ должен быть комплексным и помимо хирургической и фармакологической терапии включать устранение дыхательных нарушений и коррекцию постгипоксических изменений [9].

**Цель исследования.** Разработать алгоритм эффективного метода коррекции респираторных нарушений при помощи термической гелий-кислородной смеси в комплексном лечении пациентов с хроническим РСГТ.

## Материал и методы

В отделе реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО им. Л.И. Свержевского проведено обследование и лечение 41 пациента с хроническим рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи различной этиологии. Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 32 пациента, которые были трахеостомированы на догоспитальном этапе, во вторую группу вошли 9 пациентов без трахеостомы. Возраст пациентов составлял 19–67 лет, длительность заболевания – от 2 месяцев до 16 лет. Всем пациентам в дооперационном периоде было проведено эндоскопическое исследование и компьютерная томография гортани и трахеи, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) для оценки степени выраженности стеноза дыхательных путей. Исследование ФВД проводилось пациентам, в т.ч. канюленосителям, которые могли выполнить исследование после удаления трахеостомической трубки. У 8 пациентов с

выраженной острой ДН выполнение данного исследования не представлялось возможным из-за жалоб на нехватку воздуха.

Для выявления ДН и определения степени ее выраженности всем пациентам на дооперационном этапе выполняли исследование газового и кислотно-щелочного состава артериальной крови. Исследование проводилось на автоматическом газовом анализаторе ABL80 FLEX CO-OX (Radiometer Medical ApS, Дания). Забор крови осуществлялся из лучевой артерии гепаринизированным шприцем по стандартной методике.

Полученные результаты интерпретировались согласно общепринятой классификации в зависимости от показателей оксигемоглобина, напряжения кислорода и углекислоты крови [10]. По результатам газового состава крови ДН разделяли на норму, компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную ДН. Изменения кислотно-основного состава крови у пациентов с хроническим рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи оценивались по показателям кислотности, буферных бикарбонатных оснований и напряжению кислорода. Выделяли норму, респираторный ацидоз, респираторный алкалоз, метаболический ацидоз и метаболический алкалоз. Для коррекции респираторного статуса использовали термическую гелий-кислородную смесь, как альтернативу классической кислородотерапии [11, 12].

Преимущество гелий-кислородной смеси обусловлено физическими свойствами гелия и объясняется законами биофизики дыхания [13, 14]. Работа респираторной системы в условиях нарушения проходимости дыхательной трубки усиливается за счет замены ламинарного потока газовой смеси на турбулентный [15, 16]. Гелий – инертный газ, обладающий небольшой атомной массой, что обеспечивает его низкую плотность и высокую скорость диффузии. При замене азота на гелий в газовой смеси его плотность уменьшается почти в 3 раза, что ведет к снижению сопротивляемости и облегчению работы дыхательной системы, а также – к улучшению вентиляции легких и оксигенации крови [17, 18].

Термическая гелий-кислородная смесь подавалась с помощью аппарата «Ингалит-В2-01», разработанного Институтом медико-биологических проблем Российской Академии Наук для ингалиций подогреваемых искусственных газовых смесей по открытому дыхательному контуру. Нагретая с помощью нагревательного элемента аппарата до 80 °С гелий-кислородная смесь подавалась через маску (температура смеси в маске – до 45 °С) при нормальном барометрическом давлении. Начало ингалиции и поступление смеси газов активировались выдохом. Выдох производился через клапан, при этом пациенты не отнимали маску от лица. На дооперационном этапе 8 пациентам было трудно дышать через клапанный механизм маски, поэтому им проводилась ингалиция через маску с облегченным клапанным механизмом по типу CPAP. Использовалась нормоксическая дыхательная газовая смесь медицинского назначения «ГелиОксА» в пропорциональном отношении 70% гелий, 30% кислород (Гелиокс), производства ООО «Акела-Н» (сертификат соответствия РОСС RU.HX05.H00437).

В ГБУЗ Научно-исследовательский клинический институт им. Л.И. Свержевского разработана методика применения Гелиокса в комплексном лечении хронических рубцовых стенозов гортани и шейного отдела трахеи. Дыхание Гелиоксом проводилось в следующем режиме: ингалиция смесью в течение 10 минут, затем спокойное дыхание атмосферным воздухом в течение 15 минут. Данный цикл повторялся 2 раза. Сеанс проводился 5 раз на дооперационном этапе (дважды в сутки за 2 дня до

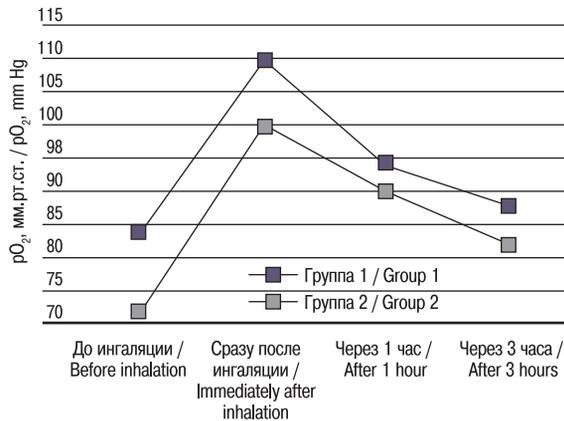


Рис. 1. Динамика показателей оксигенации артериальной крови  
Figure 1. Dynamics of arterial blood oxygenation parameters

операции и 1 раз утром в день операции). Данный режим ингаляций направлен на предоперационную коррекцию дыхательных нарушений и постгипоксических изменений организма, а также на насыщение организма кислородом перед оперативным вмешательством.

В послеоперационном периоде ингаляции Гелиоксом возобновляли на следующие сутки после выполненного хирургического вмешательства. Терапия подогретой гелий-кислородной смесью продолжалась в том же режиме, что и на дооперационном этапе. Сеанс включал в себя 2 цикла ингаляций и проводился дважды в сутки. Пациенты получали ингаляции ежедневно до выписки из стационара, что в среднем составляло 10 ингаляций. На послеоперационном этапе циклический режим ингаляции обоснован с позиции теории «газового молекулярноклеточного массажа», предложенной профессором Б.Н. Павловым, и нацелен на продолжение коррекции работы органов и систем организма после длительного пребывания в состоянии хронической ДН. Все ингаляции проводились с контролем пульса, артериального давления и сатурации крови. Переносимость ингаляций была хорошей в 100% случаев.

Контроль показателей респираторного статуса для оценки эффективности ингаляции термической гелий-кислородной смесью проводился в несколько этапов. Забор артериальной крови для исследования газового и кислотно-щелочного состава осуществлялся на этапе до ингаляции, затем сразу после, и далее – через 1 час и через 3 часа после сеанса ингаляции.

Для оценки процесса репарации после реконструктивных операций у пациентов с хроническим рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи использовалось цитологическое исследование клеточного состава слизистой оболочки гортани и трахеи в области операции, что позволило объективно отследить динамику заживления области оперативного вмешательства и влияние на репаративные процессы применяемой нами терапии.

Ежедневно оценивался внешний вид послеоперационной раны, наличие и характер отделяемого, рост грануляций. При внешней оценке регенерации раны основное внимание уделялось длительности течения фаз ранозаживления.

Выписка пациентов из стационара производилась на 5–7-й день с момента операции. Все пациенты находились на амбулаторном наблюдении в течение 6 месяцев.

## Результаты

На дооперационном этапе у пациентов с хроническим РСГТ при исследовании газового и кислотно-щелочного составов артериальной крови были выявлены признаки хронической ДН. В первой группе у 22 (69%) пациентов признаков ДН не выявлено, а у 10 (31%) пациентов выявлена компенсированная форма. Признаки компенсированного респираторного ацидоза были выявлены у 9 (28%) пациентов первой группы, у 23 (72%) в кислотно-щелочном составе крови отклонений от нормы обнаружено не было. Во второй группе у 2 (22%) пациентов была зарегистрирована декомпенсированная форма ДН, а у 7 (67%) пациентов ДН носила субкомпенсированный характер. По данным кислотно-щелочного состава крови во второй группе наблюдался компенсированный респираторный ацидоз у 1 (11%) пациента, у 2 (22%) – декомпенсированный, а у 6 (67%) пациентов – субкомпенсированный респираторный ацидоз.

Ингаляции проводили всем пациентам в до- и послеоперационном периодах. Контроль респираторного статуса осуществляли постоянно для определения эффективности дыхательной терапии у пациентов с РСГТ. Для оценки дыхательного статуса рассматривался показатель напряжения кислорода крови ( $pO_2$ ). В результате проведенного исследования было выявлено, что до ингаляции в первой группе средний показатель  $pO_2$  составлял 84 мм рт.ст. (при норме  $pO_2$  – 80–100 мм рт.ст.), во второй группе данный показатель в среднем был 72 мм рт.ст. Сразу после сеанса ингаляции термической гелий-кислородной смесью напряжение кислорода артериальной крови у всех пациентов в обеих группах составило 100 мм рт.ст. и более. Респираторный статус пациентов обеих групп через 1 час был в пределах нормы и в среднем в первой группе составлял 94 мм рт.ст. и 90 мм рт.ст. – во второй группе. При измерении оксигенации артериальной крови через 3 часа после ингаляции были выявлены нормальные показатели  $pO_2$ : у пациентов первой группы – 88 мм рт.ст., во второй группе – 82 мм рт.ст. (рис. 1). Помимо улучшения показателей оксигенации крови все пациенты в 100% случаев отмечали улучшение общего состояния и уменьшение одышки в дооперационном периоде, уменьшение болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Для контроля процесса регенерации тканей в послеоперационной области и оценки эффективности дыхательной терапии в период после проведенного хирургического вмешательства проводилось цитологическое исследование отделяемого послеоперационной области и сравнение полученных результатов цитограмм с показателями клеточного состава здоровых лиц, описанных в литературе Е.Д. Лисициным в 2001 г. У пациентов обеих групп в течение первых 3 суток отмечалась воспалительная цитологическая картина мазков-отпечатков. К концу 5-х суток регистрировали воспалительно-регенераторный тип цитограмм, для которого было характерно повышение числа мононуклеаров. На 8–9-е сутки выявлялась смена типа цитограмм на регенераторный. Ни в одном из случаев патологического типа репарации тканей (дегенеративный, дегенеративно-воспалительный) отмечено не было.

В послеоперационном периоде проводилась визуальная оценка операционной области. Определялись сроки формирования визуальных локальных признаков деструктивной и репаративной фазы репарации тканей (рис. 2). Сроки появления эритемы и формирования фибринового налета в обеих группах в среднем составляли  $1,2 \pm 1,0$  сутки, продолжительность периода экссудации –  $4,6 \pm 2,0$  суток, реорганизация фибринового налета и



Рис. 2. Эндоскопическая картина при ретроградном осмотре через трахеостомическое отверстие. Внешний вид раны после реконструктивной операции на гортани на 1-е, 6-е, 12-е сутки

Figure 2. Endoscopic view during retrograde examination through the tracheostomy orifice. Appearance of the wound on the 1st, 6th, 12th day after reconstructive laryngeal surgery

полное заживление слизистой оболочки приходилось на  $12 \pm 3$  сутки. Согласно полученным результатам, наблюдалось сокращение сроков регенерации операционной раны после реконструктивных хирургических вмешательств на двое суток у 28 (68%) пациентов, на трое суток у 8 (19%) пациентов, ускорение регенерации тканей не было выявлено у 5 (13%) пациентов. Улучшение общего состояния пациентов в послеоперационном периоде наблюдалось в 100% случаев в обеих группах.

## Обсуждение

По данным проведенного исследования, у пациентов с хроническим РСГТ имеет место хроническая ДН различной степени тяжести. У пациентов без трахеостомы наблюдаются выраженные дыхательные нарушения вплоть до декомпенсированного состояния. Наличие трахеостомы корректирует респираторный статус, однако полностью не компенсирует состояние гипоксии организма.

Разработанный алгоритм использования термического Гелиокса для устранения дыхательных нарушений является эффективным, способствует не только быстрой коррекции респираторных нарушений, но и поддержанию нормального газового состава крови в течение длительного периода. Использование термической гелий-кислородной смеси помимо коррекции респираторных нарушений способствует устранению явлений гипоксии, адекватной предоперационной подготовке организма и улучшению процесса регенерации тканей в условиях скорректированных явлений хронической ДН.

## Заключение

Включение разработанного алгоритма ингаляций гелий-кислородной смесью в комплексную терапию лечения РСГТ является новым эффективным и перспективным методом коррекции респираторных нарушений и гипоксического статуса у пациентов с хронической ДН.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anis M.M., Zhao Z., Khurana J., et al. Translational genomics of acquired laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2014;124(5):E175–9. <https://doi.org/10.1002/lary.24382>.
2. Rosow D.E., Barbarite E. Review of adult laryngotracheal stenosis: pathogenesis, management, and outcomes. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2016;24(6):489–93. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000305>.
3. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. Хронические рубцовые стенозы гортани. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Санкт-Петербург. 2016. [Pluzhnikov M.S., Ryabova M.A., Karpishchenko S.A. Hronicheskie rubcovye stenozы gortani. Klinicheskie rekomendacii. Nacional. Med. Associac. Otorinolaringol. 2016 (In Russ.)].
4. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Kopaladze R.A. Development of resistance of an organism under various conditions of hypoxic preconditioning: role of the hypoxic period and reoxygenation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009;147(4):400–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0529>.
5. Goligher E.C., Slutsky A.S. Not Just Oxygen? Mechanisms of Benefit from High-Flow Nasal Cannula in Hypoxemic Respiratory Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017;195(9):1128–31. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0006ED>.
6. Khokha R., Murthy A., Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(9):649–65. <https://doi.org/10.1038/nri3499>.
7. Bento C.F., Pereira P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes. *Diabetol.* 2011;54(8):1946–56. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2191-8>.
8. Вавин В.В., Кузнецова Д.А., Нажмуудинов И.И., Давудов Х.Ш. Этиопатогенетические факторы заживления раны при хронических постинтубационных рубцовых стенозах гортани и трахеи. *Вестн. оториноларингологии*. 2020;85(2):78–83. <https://doi.org/10.17116/otorino20208502178>. [Vavin V.V., Kuznecova D.A., Nazhmudinov I.I., Davudov H.Sh. Etiopatogeneticheskie faktory zazhivleniya rany pri hronicheskikh postintubacionnyh rubcovykh stenozah gortani i trahei. *Vestn. Otorinolaringol.* 2020;85(2):78–83 (In Russ.)].
9. Ruthenborg R.J., Ban J.-J., Wazir A., et al. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1. *Mol. Cells*. 2014;37(9):637–43. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0150>.
10. Barach A.L. Air accidents laid to 'oxygen want. *New York Times*, 1937. 25p. <https://www.nytimes.com/1937/06/11/archives/air-accidents-laid-to-oxygen-want-dr-a-l-barach-tells-doctors-of.html>.
11. McGarvey J.M., Pollack Ch.V. Heliox in airway management. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2008;26(4):905–20. viii, <https://doi.org/10.1016/j.emc.2008.07.007>.
12. Martínón-Torres F. What's weighing down heliox? *Lancet Respir. Med.* 2015;3(1):14–5. Doi: 10.1016/S2213-2600(14)70314-5.
13. Beurskens Ch.J.P., Wösten-van Asperen R.M., Preckel B., Juffermans N.P. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review. *Respir.* 2015;89(2):166–74. Doi: 10.1159/000369472.

14. Duncan P.G. The use of heliox in critical care. *Int. J. Critical Illn. Injury Sci.* 2014;4(2):138–42. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.134153>.
15. Smith S.W., Reuben A., Harris A. Heliox for asthma in the emergency department: a review of the literature. *Emerg. Med. J.* 2004;21(2):131–5. <https://doi.org/10.1136/emj.2002.003483>.
16. Khanlou H., Eiger G. Safety and efficacy of heliox as a treatment for upper airway obstruction due to radiation-induced laryngeal dysfunction. *Heart Lung.* 2001;30(2):146–7. <https://doi.org/10.1067/mhl.2001.112026>.
17. Петриков С.С., Журавель С.В., Шогенова Л.В. и др. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19. *Вестн. РАМН.* 2020;75(55):353–62. [Doi: https://doi.org/10.15690/vramn1412](https://doi.org/10.15690/vramn1412). [Petrikov S.S., Zhuravel' S.V., Shogenova L.V., et al. Termicheskaya geliy-kislorodnaya smes' v lechebnoy algoritme bol'nykh s COVID-19. *Ann. Rus. Acad. Med. Sci.* 2020;75(55):353–62 (In Russ.).]
18. Slinger C., Slinger R., Uyas A., et al. Heliox for inducible laryngeal obstruction (vocal cord dysfunction): A systematic literature review. *Laryngoscope Invest. Otolaryngol.* 2019;4(2):255–8. [Doi: 10.1002/lto.2.229](https://doi.org/10.1002/lto.2.229).

Поступила 06.12.21

Получены положительные рецензии 20.07.22

Принята в печать 25.07.22

Received 06.12.21

Positive reviews received 20.07.22

Accepted 25.07.22

**Вклад авторов:** Е.А. Кирасирова, И.Е. Рыбальченко, Е.А. Фролкина – концепция и дизайн исследования. Е.А. Фролкина, Р.А. Резаков, Р.Ф. Мамедов, Н.В. Лафуткина, С.И. Тютина, В.А. Трусов – сбор и обработка материалов. Е.А. Фролкина – написание текста. Е.А. Кирасирова, В.А. Трусов – редактирование.

**Contribution or the authors:** E.A. Kirasirova, I.E. Rybalchenko, E.A. Frolkina – the concept and design of the study. E.A. Frolkina, R.A. Rezakov, R.F. Mamedov, N.V. Lafutkina, S.I. Tutina, V.A. Trusov – collection and processing of material. E.A. Frolkina – writing the text. E.A. Kirasirova, V.A. Trusov – editing.

### Информация об авторах:

Кирасирова Елена Анатольевна – д.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая научно-исследовательским отделом реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (916) 307-44-65; e-mail: 43lor@mail.ru.

Фролкина Екатерина Алексеевна – аспирант научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (916) 614-45-51; e-mail: egorova917@mail.ru.

Резаков Руслан Анатольевич – к.м.н., врач высшей квалификационной категории, научный сотрудник научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (905) 549-15-25; e-mail: egorova917@mail.ru.

Мамедов Рамис Фирудунович – к.м.н., врач высшей квалификационной категории, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (926) 317-73-40; e-mail: 43lor@mail.ru.

Лафуткина Надежда Васильевна – к.м.н., врач высшей квалификационной категории, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им.

Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (916) 798-65-57; e-mail: 43lor@mail.ru.

Рыбальченко Ирина Ефимовна – д.экон.н., профессор кафедры государственного и муниципального управления, учета и аудита Астраханского государственного университета, генеральный директор ГАУ Москвы «Гормедтехника ДЗМ». Адрес: 115093 г. Москва, ул. Дубининская, д.98. тел.: 8 (499) 237-17-66; e-mail: gmt@gmtmsk.ru.

Тютин Светлана Игоревна – аспирант научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (967) 103-45-89; e-mail: lana.tyutina@mail.ru.

Трусов Владислав Алексеевич – ординатор научно-исследовательского отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи НИКИО, ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ. Адрес: 117152 Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2; тел.: 8 (906) 745-11-16; e-mail: dr.trusov@mail.ru.

### Information about the authors:

Kirasirova Elena Anatolievna – Doctor of Medical Sciences, Physician of the Highest Qualification Category, Head of the Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (916) 307-44-65; e-mail: 43lor@mail.ru.

Frolkina Ekaterina Alekseevna – MD, Postgraduate Student of the Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (916) 614-45-51; e-mail: egorova917@mail.ru.

Rezakov Ruslan Anatolievich – Candidate of Medical Sciences, Physician of the Highest Qualification Category, Researcher of the Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (905) 549-15-25; e-mail: egorova917@mail.ru.

Mamedov Ramis Firudunovich – Candidate of Medical Sciences, Physician of the Highest Qualification Category, Senior Researcher Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (926) 317-73-40; e-mail: 43lor@mail.ru.

Lafutkina Nadezhda Vasilievna – Candidate of Medical Sciences, Physician of the Highest Qualification Category, Senior Researcher Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (916) 798-65-57; e-mail: 43lor@mail.ru.

Rybalchenko Irina Efimovna – Doctor of Economic Sciences, Professor of the Department of State and Municipal Management, Accounting and Auditing, Astrakhan State University, General Director of the State Autonomous Institution Gormedtekhnik, MHD, Moscow. Address: 98, Dubininskaya str., Moscow, 115093, tel. 8 (499) 237-17-66; e-mail: gmt@gmtmsk.ru.

Tyutina Svetlana Igorevna – MD, Postgraduate Student of the Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (967) 103-45-89; e-mail: lana.tyutina@mail.ru.

Trusov Vladislav Alekseevich – MD, Resident of the Research Unit, Department of Reconstructive Surgery of Hollow Organs of the Neck, L.I. Sverzhevsky Otorhinolaryngology Scientific Research Clinical Institute, MHD. Address: 117152 Moscow, Zagorodnoe highway, 18A, bldg. 2; tel.: 8 (906) 745-11-16; e-mail: dr.trusov@mail.ru.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Clinical aspects of laser surgery for chronic laryngeal diseases

A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina, P.I. Panchenko

Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech, Ministry of Healthcare, Saint Petersburg, Russia  
Contacts: Shamkina Polina – e-mail: p.s.ent@bk.ru

## Клинические аспекты лазерной хирургии хронических заболеваний гортани

А.А. Кривоपालов, П.А. Шамкина, П.И. Панченко

ФГБУ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия  
Контакты: Шамкина Полина Александровна – e-mail: p.s.ent@bk.ru

## 激光治疗慢性喉疾病的临床研究

A.A. Krivopalov, P.A. Shamkina, P.I. Panchenko

Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech, Ministry of Healthcare, Saint Petersburg, Russia  
Contacts: Shamkina Polina – e-mail: p.s.ent@bk.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.30–40

**Introduction.** The problem of phonosurgery remains relevant today since the prevalence of benign and tumor-like laryngeal lesions is up to 55–70% among the productive pathology of the upper respiratory tract. A new 445 nm surgical laser having a high hemostatic and resection effects was certified for the medical market in 2018. To date, there are very few works in foreign and Russian literature devoted to the use of that laser device in ENT practice, particularly in laryngology.

**Purpose of the study.** Conducting of a comparative analysis of intraoperative and postoperative results in patients treated with semiconductor lasers.

**Material and methods.** The clinical study involved 80 adult patients aged 22 to 73 years (46,44±12,13 years) with chronic laryngeal diseases: group 1 – 50 patients treated with a semiconductor laser with a wavelength of 445 nm; group 2 – 30 patients treated with a semiconductor laser with a wavelength of 980 nm. The duration of surgical intervention, the occurrence of intraoperative bleeding and the need for laser hemostasis were evaluated. All patients underwent videolaryngostroboscopy, fibrolaryngoscopy and acoustic voice analysis before and after the surgery. Also patients completed the VHI-30 questionnaire.

**Results.** Among intraoperative parameters, a statistically significant difference was obtained by comparing the duration of surgery (group 1 – 14.9±5.5 minutes, group 2 – 17.9±6.3 minutes). According to the laryngeal fibroscopy results, faster rate of the endoscopic picture normalization was noted in the 445 laser group (on the 10th day; p=0,002). Also according to the laryngeal stroboscopy results significantly more positive dynamics was noted in group 1 (day 14; p=0,020). Two weeks after surgery, the VHI-30 index was significantly lower in the 445 nm laser group compared to the 980 nm laser group (p=0,042). Among the acoustic voice analysis parameters, the results of the maximum phonation time, Jitter, Shimmer significantly differed by groups two weeks after surgical treatment with more pronounced positive dynamics in group 1. The fundamental tone frequency and HNR index did not depend on the type of surgical laser used.

**Conclusion.** Work with a laser 445 nm was characterized by shorter duration of surgical intervention compared to a laser 980 nm (p=0,026). In the group of patients treated with a 445 nm laser, were determined faster periods of regression of the inflammatory process from the vocal folds, restoration of vibratory function, normalization of acoustic parameters of the voice and the index of voice impairment and quality of life VHI-30 (p<0,05).

**Key words:** chronic laryngeal diseases, phonosurgery, laser 445 nm, Trublue laser, intraoperative indicators, postoperative indicators

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Panchenko P.I. Clinical aspects of laser surgery for chronic laryngeal diseases. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):30–40

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

**Введение.** Проблема фонохирургии на сегодняшний день остается актуальной, т.к. распространенность доброкачественных и опухолеподобных заболеваний гортани составляет до 55–70% среди продуктивных процессов верхних дыхательных путей. В 2018 г. на медицинском рынке был сертифицирован новый хирургический лазер с длиной волны 445 нм, обладающий высокими гемостатическим и резекционным эффектами. На сегодняшний день в иностранной и российской литературе крайне мало работ, посвященных применению данной лазерной установки в лор-практике, в частности в ларингологии.

**Цель исследования.** Проведение сравнительного анализа интраоперационных и послеоперационных результатов у пациентов, пролеченных с применением полупроводниковых лазеров.

**Материал и методы.** В клиническом исследовании участвовали 80 взрослых пациентов от 22 до 73 лет (46,44±12,13 года) с хроническими заболеваниями гортани: группа 1 – 50 пациентов, лечение которых производилось полупроводниковым лазером с длиной волны 445 нм, группа 2 – 30 пациентов, лечение которых производилось полупроводниковым лазером с длиной волны 980 нм. В ходе операции оценивали длительность хирургического вмешательства, возникновение интраоперационного кровотечения и необходимость лазерного гемостаза. Перед хирургическим лечением и в послеоперационном периоде всем пациентам выполняли видеостробоскопию гортани, фиброларингоскопию, акустический анализ голоса. Также пациенты заполняли опросник индекса голосовых нарушений VHI-30.

**Результаты.** Среди интраоперационных показателей было получено статистически значимое различие по результатам сравнения длительности оперативного вмешательства (группа 1 – 14,9±5,5 минуты, группа 2 – 17,9±6,3 минуты). По данным фиброскопии гортани нормализация эндоскопической картины в более быстром темпе была отмечена в группе лазера 445 нм (на 10-е сутки;  $p=0,002$ ). Также значимо выраженная положительная динамика в группе 1 отмечалась по результатам сравнения стробоскопии гортани (14-е сутки;  $p=0,020$ ). Через 2 недели после операции индекс VHI-30 был значимо меньше в группе лазера 445 нм по сравнению с группой лазера 980 нм ( $p=0,042$ ). Среди показателей акустического анализа голоса результаты времени максимальной фонации, Jitter, Shimmer значимо различались по группам через 2 недели после хирургического лечения при более выраженной положительной динамике в группе 1. Показатели частоты основного тона и индекса HNR не зависели от вида используемого хирургического лазера.

**Заключение.** При работе лазера с длиной волны 445 нм была определена меньшая длительность хирургического вмешательства по сравнению с лазером с длиной волны 980 нм ( $p=0,026$ ). В группе пациентов, прооперированных с помощью лазера 445 нм, отмечались более быстрые сроки регрессии воспалительного процесса со стороны голосовых складок, восстановления вибраторной функции, нормализации акустических параметров голоса и индекса нарушения голоса и качества жизни VHI-30 ( $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** хронические заболевания гортани, фонохирургия, лазер с длиной волны 445 нм, синий лазер, интраоперационные показатели, послеоперационные показатели.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина, П.И. Панченко Клинические аспекты лазерной хирургии хронических заболеваний гортани. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):30–40

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

介绍：由于良性和肿瘤样喉部病变在上呼吸道的生产性病理中的患病率高达55–70%，因此，今天，耳外科手术的问题仍然存在。2018年，一种具有高止血和切除效果的新型445 nm手术激光被认证用于医疗市场。到目前为止，国外和俄罗斯文献中很少有关于该激光装置在耳鼻喉科实践中的应用的著作，尤其是在耳鼻咽喉科。

研究目的：对使用半导体激光器治疗的患者进行术中和术后结果的比较分析。

材料与方法：该临床研究涉及80名年龄在22至73岁（46,44±12,13岁）的慢性喉病成年患者：第1–50组患者接受了445 nm波长的半导体激光治疗；第2–30组患者接受了980 nm波长的半导体激光治疗。评估手术干预的持续时间，术中出血的发生和激光止血的需要。所有患者在手术前后均进行了视频喉镜检查，纤维喉镜检查 and 声音分析。患者还完成了VHI–30问卷调查。

结果：在术中参数中，通过比较手术时间（组1–14.9±5.5分钟，组2–17.9±6.3分钟）获得统计学上的显著差异。根据喉纤维镜检查结果，445激光组（第10天； $p=0002$ ）的内镜图像标准化速度更快。同样根据喉镜频闪结果，在第1组（第14天； $p=0020$ ）中观察到明显更积极的动态。手术后两周，445 nm激光组的VHI–30指数显著低于980 nm激光组（ $p=0042$ ）。在声学语音分析参数中，最大发声时间，抖动，匀场的结果在手术治疗后两周显著不同，组1中具有更明显的正动态。基音频率和HNR指数不取决于类型使用的手术激光。

结论：与980nm激光相比，使用445nm激光的特征在于手术干预的持续时间更短（ $p=0026$ ）。在用445nm激光治疗的患者组中，确定了声带炎症过程消退的更快时期，振动功能的恢复，语音声学参数的正常化以及语音损伤

индекс и качество жизни VHI-30 ( $p < 0.05$ ).

Ключевые слова: хронический ларингит, отоларингологическая хирургия, лазер 445 нм, TruBlue-лазер, интраоперационные показатели, послеоперационные показатели

Конфликт интересов: автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: исследование не финансировалось.

Цитирование: **Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Panchenko P.I. Clinical aspects of laser surgery for chronic laryngeal diseases. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):30–40**

автор несет ответственность за оригинальность данных и за предоставление материалов – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Проблема эффективности хирургического лечения хронических заболеваний гортани (ХЗГ) на сегодняшний день остается актуальной. Встречаемость доброкачественных и опухолеподобных образований гортани как подраздела ХЗГ составляет около 55–70% в структуре продуктивных воспалений верхних дыхательных путей и с учетом этиологии не стремится к уменьшению [1–3].

Хирургическое лечение заболеваний гортани во многих случаях сопряжено с использованием высокотехнологичных методов, в т.ч. лазерных технологий [1, 4–7]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о выборе типа лазера и его параметров при отдельных заболеваниях гортани [5, 8–10].

Полупроводниковый хирургический лазер с длиной волны 445 нм был сертифицирован для применения на российском медицинском рынке в 2018 г. Особенностью данного лазера является комбинация высокого гемостатического и резекционного эффекта без формирования обширной зоны термического повреждения окружающих тканей (за счет проникновения лазерного импульса на глубину не более 1 мм) [11–14].

Лазер с длиной волны 445 нм, относящийся к синему спектру, обладает максимальным коэффициентом поглощения в хромофорах – гемоглобине, оксигемоглобине. Этот коэффициент выше, чем коэффициент поглощения углекислотного лазера в воде, таким образом, лазеры 445 нм обладают наивысшей степенью поглощения биологической ткани, а, следовательно, минимальным термическим повреждением окружающих тканей [11, 15, 16].

Другим важным дополнением является возможность работы в атмосфере инертного газа (интраоперационная подача гелия). При работе с гелием ввиду отсутствия в операционном поле кислорода минимизируется эффект карбонизации биологической ткани, это уменьшает термическое повреждение здоровых тканей, подлежащих операционному полю [17, 18].

Новизна лазера с длиной волны 445 нм делает актуальным проведение клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность данной лазерной установки.

Таким образом, целью данного исследования стало проведение сравнительного анализа интраоперационных и послеоперационных результатов у пациентов, пролеченных с применением полупроводниковых лазеров.

## Материал и методы

В клиническом исследовании участвовали 80 взрослых пациентов от 22 до 73 лет ( $46,44 \pm 12,13$  года) с ХЗГ, пролеченные в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи в период с 2019 по 2022 г. Среди них была 41 (51,2%) женщина и 39 (48,8%) мужчин. Общий срок наблюдения составил 3 месяца. По результатам проведенно-

го патоморфологического исследования у пациентов были диагностированы: у 18 (22,5%) человек – отечный полип, у 21 (26,2%) – ангиоматозный полип, у 12 (15%) – киста, у 4 (5,0%) – фиброзный узелок, у 15 (18,8%) – папиллома, у 8 (10%) – хронический отечно-полипозный ларингит Рейнке-Гайека (ХОПЛ), у 2 (2,5%) – гранулема.

Все пациенты были распределены в две группы в зависимости от использованного метода хирургического лечения: группа 1 – 50 пациентов с ХЗГ, лечение которых производилось полупроводниковым лазером с длиной волны 445 нм (TruBlue; A.R.C. Laser Company), группа 2 – 30 пациентов с ХЗГ, лечение которых производилось полупроводниковым лазером с длиной волны 980 нм (АЛПХ-01-«ДИОЛАН»).

Формирование групп производилось методом случайной выборки, при распределении пациентов на группы по результатам патоморфологического диагноза достоверно статистической разницы определено не было ( $p = 0,973$ ).

Хирургическое вмешательство во всех случаях выполняли под эндотрахеальным наркозом при прямой опорной микроларингоскопии с использованием ларингоскопа O. Kleinsasser (Karl Storz). Для визуализации анатомических структур гортани применяли операционный микроскоп ZEISS OPMI VARIO 700. В ходе операции у пациентов группы 1 использовали полупроводниковый лазер с длиной волны 445 нм с применением экспериментально подобранных режимов [19]. У пациентов группы 2 использовали полупроводниковый лазер с длиной волны 980 нм с применением оптимальных режимов по результатам ранее проведенных экспериментальных работ [20–22].

Среди интраоперационных показателей оценивали длительность операции, возникновение интраоперационного кровотечения, необходимость дополнительного лазерного гемостаза.

Для динамики уменьшения реактивных явлений со стороны голосовых складок всем пациентам проводили фиброларингоскопию гортани (видеоиндоларингоскоп CMOS с эндоскопической видеосистемой TELE PACK X, KARL STORZ) в дооперационном периоде, на 3-и, 10-е, 14-е, 21-е сутки после операции, в 1 и 3 месяца с оценкой ларингологической картины на основании балльной системы [23]: 0 баллов – отсутствие воспалительных явлений, 1 балл – незначительные сосудистая инъеция и отек слизистой оболочки гортани, 2 балла – умеренные гиперемия и отек слизистой оболочки, наличие/отсутствие тонкого фибринового налета, 3 балла – выраженные гиперемия и отек слизистой оболочки гортани, формирование плотного фибринового налета.

Для оценки восстановления вибраторной функции проводилась видеоларингостробоскопия (электронный стробоскоп «EndoSTROBE-XION») до операции на 14-е, 21-е сутки, через 1 и 3 месяца после оперативного лечения. Оценка фонаторных колебаний проводилась на основании разработанной балльной

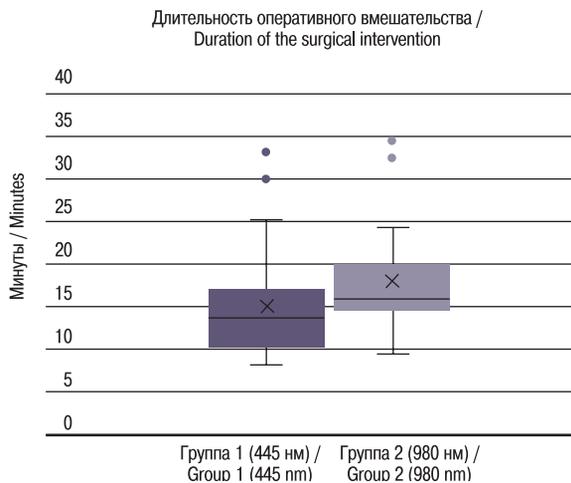


Рис. 1. Сравнение групп 1 и 2 по длительности оперативного вмешательства

Fig. 1. Comparison of the groups 1 and 2 according to the duration of the surgical intervention

системы оценки клинических признаков воспаления [23]: 0 баллов – колебания голосовых складок симметричные, регулярные, слизистая волна хорошо выражена, 1 балл – колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена, 2 балла – колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна отсутствует.

Также всем пациентам проводили акустический анализ голоса (компьютеризированная речевая лаборатория CSL 4150B, программа Multi-Dimensional Voice Program, KayPentax, USA) перед операцией, через 14 дней, 1 и 3 месяца после операции с учетом следующих показателей: время максимальной фонации (ВМФ), частота основного тона (F0), нестабильность голоса по частоте (Jitter, %) и амплитуде (Shimmer, %), соотношение шумовых и гармонических компонентов HNR (Harmonics to noise ratio). Полученные результаты оценивали на основании акустических параметров, характерных для здоровых пациентов в зависимости от пола [24, 25].

Контроль жалоб пациентов осуществлялся на основании заполнения опросника Индекс изменения голоса 30 – VHI-30 (Voice Handicap Index 30) с 30 вопросами о нарушении голоса, касающихся функциональных, физических и эмоциональных аспектов жизни (перевод и валидизация на русский язык В.В. Шилленковой, В.В. Коротченко, 2015). Пациенты заполняли анкету до операции, спустя 14 дней, 1 месяц и 3 месяца после оперативного лечения.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнения качественных показателей выполняли с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Результаты признавались статистически достоверными при значении p-value < 0,05.

## Результаты

### Оценка интраоперационных показателей

Средняя длительность оперативного лечения у пациентов, прооперированных с помощью лазера 445 нм, составила  $14,9 \pm 5,5$  минуты. У пациентов, прооперированных с помощью 980 нм длительность операции достигла  $17,9 \pm 6,3$  минуты. При статистической обработке данного показателя по группам было получено значимое различие ( $p=0,026$ ).

Меньшая продолжительность операционного вмешательства в группе синего лазера может быть связана, с одной стороны, с выраженными резекционными свойствами лазера 445 нм, что позволяет быстрее осуществлять разрез ткани, а с другой стороны, с более качественными гемостатическими свойствами лазера, что снижает риск интраоперационного кровотечения (рис. 1).

Также среди интраоперационных показателей проводилась оценка частоты кровотечения и необходимость дополнительного лазерного гемостаза.

Среди пациентов группы 1 прикладывание тампона с адреналином с целью остановки интраоперационного кровотечения проводили у 3 (6%) пациентов, среди пациентов группы 2 – у 6 (20%) пациентов. По данным гистологического обследования у всех 9 пациентов был диагностирован ангиоматозный полип.

Использование лазера в качестве дополнительного метода гемостаза при неэффективности механической тампонады потребовалась в 1 (2,0%) случае в группе синего лазера, в 2 (6,7%) случаях в группе инфракрасного лазера. Статистически значимых различий по данным показателям между группами определено не было ( $p=0,073$  и  $p=0,553$  соответственно).

### Оценка послеоперационных показателей

Фиброскопическое исследование гортани первично выполняли всем в дооперационном периоде, по результатам которого у 67 (83,7%) пациентов были определены воспалительные явления со стороны гортани. При сравнении по группам дооперационные данные статистически значимо не различались ( $p=0,495$ ).

У всех пациентов на 3-и сутки после оперативного вмешательства присутствовали воспалительные изменения различной степени выраженности, при этом статистических различий между группами определено не было ( $p=0,821$ ).

Через 10 дней после вмешательства у 13 (26%) пациентов группы 1 была отмечена нормализация ларингоскопической картины, при этом у всех пациентов группы 2 сохранялись реактивные явления со стороны гортани.

На 14-е сутки у 30 (60%) пациентов группы синего лазера и 7 (23,3%) пациентов инфракрасного лазера отмечалось восстановление состояния гортани, тогда как через 3 недели нормализация картины была отмечена в группе 1 у 46 (92%) пациентов, в группе 2 – у 18 (60,0%) пациентов.

Через месяц у 49 (98%) пациентов группы 1 и 27 (90%) пациентов группы 2 отсутствовали реактивные явления. Через 3 месяца у всех пациентов отмечалась нормальная ларингоскопическая картина (рис. 2).

При сравнении темпов восстановления ларингоскопической картины статистически значимых различия между группами были определены на 10-й ( $p=0,002$ ), 14-й ( $p=0,002$ ) и 21-й ( $p=0,001$ ) дни после вмешательства (рис. 2).

Средние сроки нормализации ларингоскопической картины после удаления единичного образования составили 10–14 суток в группе 1 и 14–21 день в группе 2, после удаления

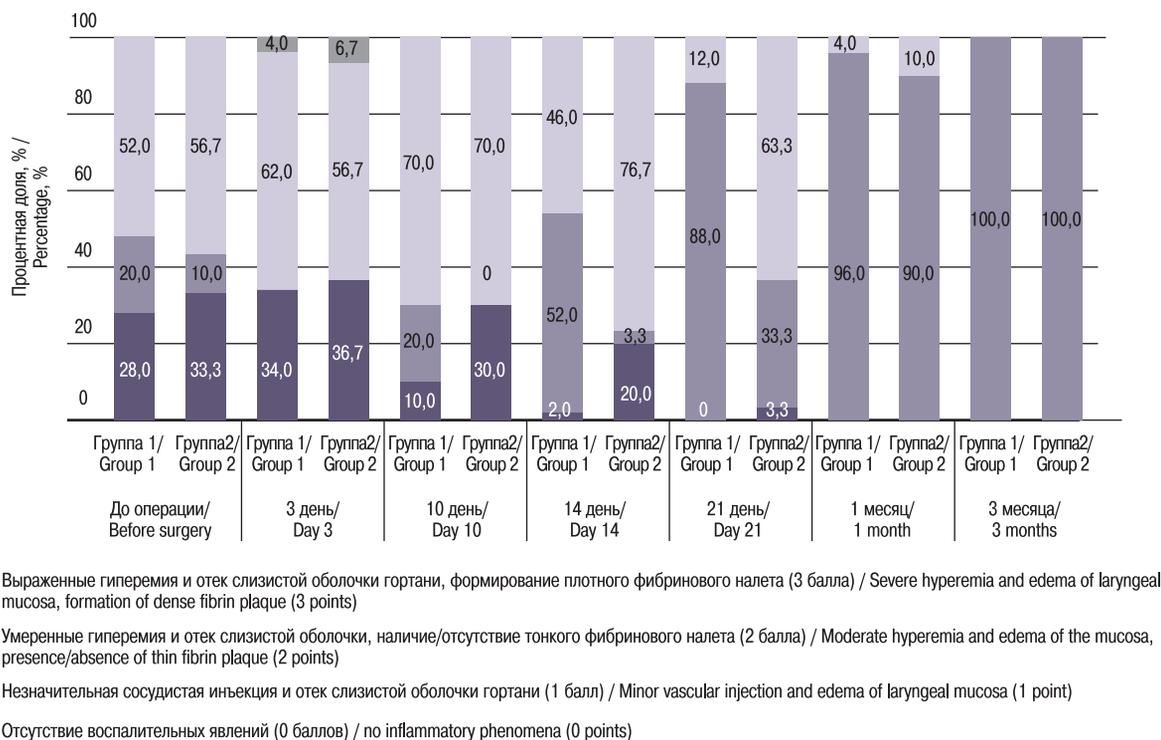


Рис. 2. Динамика фиброскопической картины гортани в зависимости от распределения по группам

Fig. 2. Dynamics of the fiberoptic laryngoscopy picture depending on the group allocation

ХОПЛ Рейнке-Гайека – в среднем 14–21 день и 21 день – 1 месяц соответственно.

Изменения стробоскопической картины (асимметричные нерегулярные колебания) определялись у всех пациентов на дооперационном этапе. Статистически достоверной разницы

при сравнении данных стробоскопии по группам определено не было ( $p=0,674$ , рис. 3).

В группе 1 нормализация вибраторной функции через 2 недели была отмечена у 35 (70%) пациентов, через 3 недели – у 49 (98%) пациентов, через месяц – у 50 (100%) пациентов.

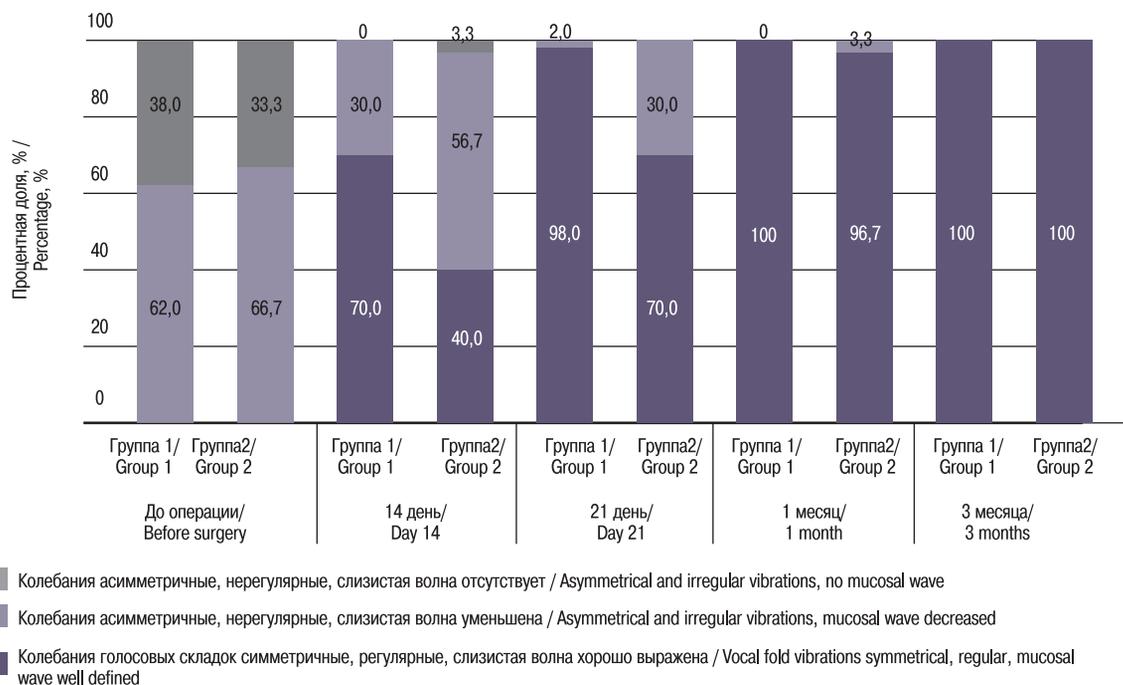


Рис. 3. Динамика вибраторной функции гортани в зависимости от распределения по группам

Fig. 3. Dynamics of the vibratory function of the larynx depending on the group allocation

В группе 2 восстановление симметричности колебаний голосовых складок наблюдалось у 12 (40%) пациентов через 2 недели, у 21 (70%) пациента – через 3 недели, у 29 (97,6%) пациентов – через месяц. Спустя 3 месяца после операции у всех пациентов была отмечена нормальная вибраторная функция по данным стробоскопии гортани.

На 14-е и 21-е сутки после операции при сравнении данных стробоскопии по группам были определены статистически значимые различия ( $p=0,020$  и  $p<0,001$ ) соответственно.

Среднее значение индекса нарушения голоса (VHI-30) до операции у пациентов группы 445 нм составило  $54,6\pm 28,6$  балла, у пациентов группы 980 нм –  $52,1\pm 25,9$  балла при отсутствии достоверной разницы между выборками ( $p=0,739$ ). Через 2 недели у всех пациентов отмечалось снижение среднего значения индекса, однако более выраженная динамика отмечалась у пациентов группы 1 ( $19,6\pm 14,3$  балла) по сравнению со группой 2 ( $27,0\pm 17,2$  балла),  $p=0,042$ . Спустя месяц после операции также отмечалась достоверное различие по группам ( $p=0,006$ ), среднее значение индекса VHI составило  $4,8\pm 7,4$  балла в группе 1 и  $9,8\pm 8,0$  балла в группе 2. Через 3 месяца при сравнении данных индекса VHI по группам статистических различий определено не было ( $p=0,194$ ) при значении в группе 1  $0,6\pm 0,1$  балла, в группе 2 –  $0,9\pm 1,1$  балла (рис. 4).

Первым среди показателей акустического анализа голоса оценивали динамику изменения частоты основного тона (ЧОТ) отдельно у женщин и мужчин. Вариабельность данного показателя высока, поэтому параллельно выполнению объективного обследования проводили субъективную оценку высоты голоса у пациентов.

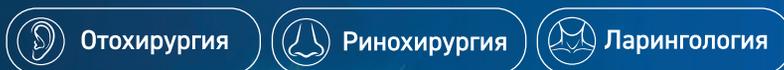
Всего была прооперирована 41 женщина, из которых 24 в группе 1, 17 – в группе 2. В дооперационном периоде среднее показание ЧОТ у женщин составил  $210,56\pm 15,49$  и  $206,01\pm 8,35$  Гц в группах 1 и 2 соответственно без статистически значимой разницы ( $p=0,278$ ). У всех пациенток с ХЗГ до операции присутствовали жалобы на снижение высоты голоса.

Спустя 2 недели после операции у пациенток обеих групп показатель ЧОТ значимо увеличивался, однако без достоверной разницы между группами ( $p=0,145$ ). В группе синего лазера среднее значение составило  $231,76\pm 88$  Гц и в группе инфракрасного лазера –  $223,79\pm 13,49$  Гц. Дальнейшее увеличение показателя ЧОТ отмечалось к 1-му месяцу после операции, составляя  $234,71\pm 16,22$  и  $231,96\pm 12,45$  Гц в группах 1 и 2 соответственно. Максимум данного показателя отмечался к 3-му месяцу со значениями  $237,57\pm 14,82$  Гц в группе 1,  $238,44\pm 8,01$  Гц – в группе 2. Как в 1-й месяц ( $p=0,560$ ), так и в 3-й месяц ( $p=0,837$ ) изменения между группами не были статистически значимы. Через 1–3 месяца после операции все пациентки (100%) отметили возвращение привычного тембра голоса.

В обеих группах были прооперированы 39 мужчин, из которых 26 в группе 1, 13 – в группе 2. Только 22 (56,4%) человека среди обследованных отмечали жалобы на снижение тембра.

Среднее значение ЧОТ на дооперационном осмотре составляло  $138,07\pm 10,77$  и  $138,29\pm 10,32$  Гц в группах 1 и 2 соответственно. Статистически значимой разницы между группами определено не было ( $p=0,951$ ). Данный показатель достоверно увеличивался через 2 недели после операции у всех пациентов, без определения значимой разницы между группами:  $151,97\pm 9,29$  Гц в группе 1,  $151,57\pm 10,08$  Гц в группе 2 ( $p=0,902$ ). В период 1–3 месяца наблюдалось дальнейшее

## Хирургический лазер TRUBLUE 445 нм



Для демонстрации лазера свяжитесь с нами:

Москва, 1-й Магистральный тупик, 5а  
+7 [800] 350 58 07 / +7 [495] 320 28 27  
info@arcadis-mg.com / arcadis-mg.com

ARCADIS MEDICAL SYSTEMS

РЕКЛАМА

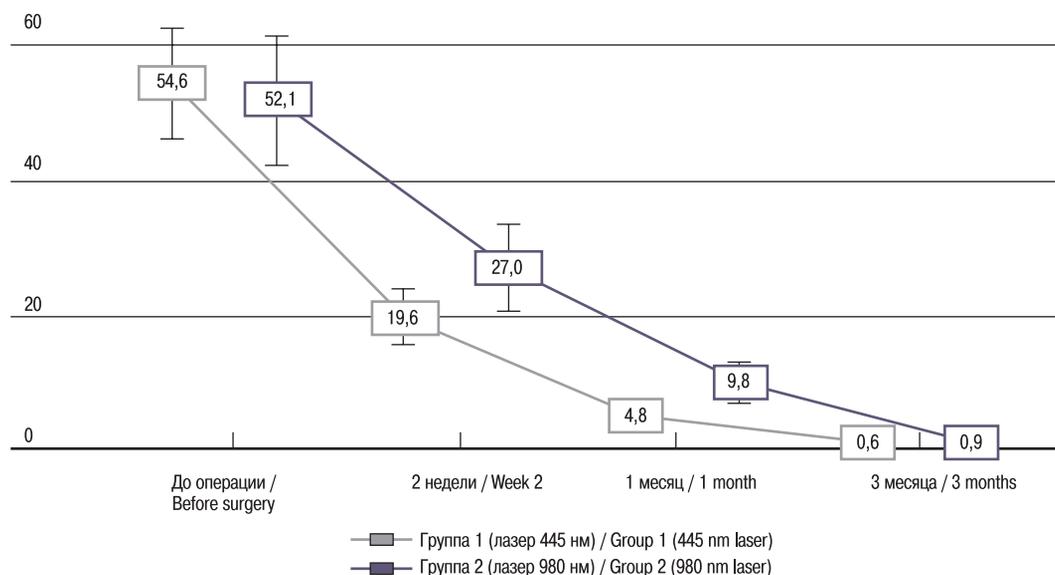


Рис. 4. Динамика показателя VHI-30 в зависимости от распределения по группам  
Fig. 4. Dynamics of the VHI-30 index depending on the group allocation

увеличение параметра ЧОТ у всех пациентов с достигнутым максимумом в  $161,48 \pm 12,30$  Гц у пациентов группы синего лазера и  $161,02 \pm 9,97$  Гц у пациентов группы инфракрасного лазера. На всех этапах наблюдения статистически значимой разницы при сравнении межгрупповых показателей не было ( $p > 0,05$ ). По данным субъективной оценки, после операции все мужчины отметили восстановление первичного тембра голоса (рис. 5).

Таким образом, по оценке ЧОТ у лиц женского и мужского пола после операции было выявлено, что изменение данного показателя не зависело от типа лазера, используемого в ходе оперативного вмешательства.

Средний показатель ВМФ до операции составлял  $7,4 \pm 1,8$  и  $7,1 \pm 2,1$  секунды в группах 1 и 2 соответственно, при отсутствии статистически значимых различий между группами ( $p = 0,487$ ). Через 2 недели после вмешательства у пациентов обеих групп наблюдалось значимое увеличение данного показателя, однако более выраженное в группе синего лазера, где ВМФ увеличился до  $14,4 \pm 2,0$  секунд, тогда как в группе 2 – до  $12,6 \pm 1,0$  секунды. При сравнении данного показателя между группами была определена статистически достоверная разница ( $p < 0,001$ ). Через месяц наблюдалось дальнейшее увеличение ВМФ: в группе 1 значение составило  $15,2 \pm 1,1$  секунды, в группе 2 –  $14,6 \pm 1,6$  секунды, при этом при межгрупповом сравнении достоверные различия по данному показателю отсутствовали ( $p = 0,064$ ). Максимальное значение ВМФ было отмечено через 3 месяца после операции:  $16,3 \pm 1,3$  секунды в группе синего лазера,  $15,8 \pm 1,2$  секунды в группе инфракрасного лазера. Таким образом, у всех пациентов была отмечена нормализация данного показателя без статистически значимых различий по группам ( $p = 0,117$ , рис. 6).

На дооперационном этапе средние значения показателя частотной нестабильности голоса Jitter статистически достоверно не отличались:  $3,71 \pm 1,55\%$  в группе 1,  $4,14 \pm 1,79\%$  в группе 2 ( $p = 0,265$ ). Уже через 2 недели показатель Jitter уменьшался у всех пациентов с более выраженной динамикой в группе синего лазера ( $1,65 \pm 0,54\%$ ) по сравнению с группой инфракрасного лазера ( $2,23 \pm 0,52\%$ ), при наличии значимой разницы при груп-

повом сравнении ( $p < 0,001$ ). Через месяц после оперативного лечения у всех пациентов отмечалась нормализация данного показателя:  $1,02 \pm 0,23\%$  в группе 1 и  $1,09 \pm 0,25\%$  в группе 2. Спустя 3 месяца у пациентов обеих групп сохранялась норма по показателю Jitter ( $0,93 \pm 0,17\%$  в группе 1,  $0,97 \pm 0,24\%$  в группе 2). Таким образом, достоверная разница между значениями двух групп в период 1-го и 3-го месяцев после операции отсутствовала ( $p = 0,197$  и  $p = 0,336$  соответственно).

Среднее значение Shimmer до операции составляло  $6,76 \pm 2,99\%$  в группе лазера 445 нм,  $7,10 \pm 2,65\%$  в группе лазера 980 нм, без статистически значимой разницы между группами ( $p = 0,607$ ). Значение Shimmer уменьшалось через 2 недели у пациентов обеих групп при более выраженной динамике в группе 1 ( $p = 0,003$ ):  $4,21 \pm 1,11\%$  в группе 1 и  $5,05 \pm 1,27\%$  в группе 2. Спустя один месяц после операции отмечалось дальнейшее снижение Shimmer у всех пациентов, данный показатель был сопоставим у обеих групп ( $p = 0,168$ ). На контрольном осмотре через 3 месяца значение Shimmer у всех пациентов соответствовало норме и составляло  $3,15 \pm 0,48$  в группе 1 и  $3,12 \pm 0,40$  в группе 2 ( $p = 0,831$ , рис. 7).

До операции показатель HNR составлял  $0,198 \pm 0,041$  в группе 1 и  $0,194 \pm 0,036$  в группе 2, при этом достоверной разницы между группами отмечено не было ( $p = 0,631$ ). Уже к 14-му дню после операции данный показатель значительно снижался у всех пациентов, достигая значений  $0,163 \pm 0,038$  в группе 1 и  $0,168 \pm 0,025$  в группе 2. Через месяц наблюдений у всех пациентов продолжалось уменьшение данного показателя с достижением нормальных значений HNR к 3-му месяцу после операции:  $0,118 \pm 0,014$  и  $0,122 \pm 0,012$  в группах 1 и 2 соответственно. На всех этапах динамического наблюдения достоверной разницы между выборками определено не было ( $p > 0,05$ ). Индекс HNR значительно уменьшался после проведенного оперативного лечения у всех пациентов, однако не зависел от вида используемого хирургического лазера (рис. 8).

Таким образом, за исключением ЧОТ и индекса HNR по всем изучаемым послеоперационным исследованиям отмечалась более быстрая нормализация показателей у пациентов в группе лазера с длиной волны 445 нм.

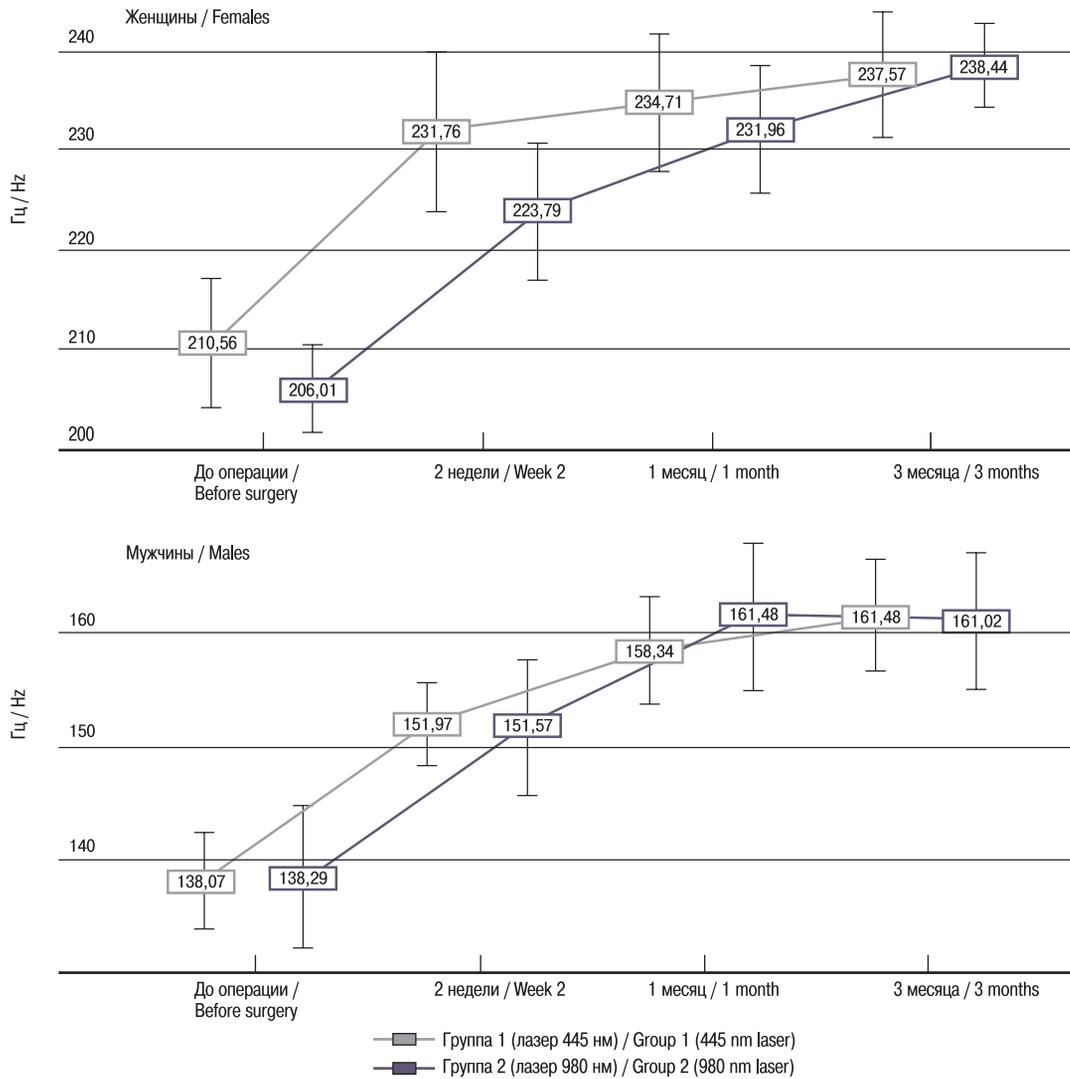


Рис. 5. Динамика показателя ЧОТ у женщин и мужчин в зависимости от распределения по группам  
 Fig. 5. Dynamics of F0 in women and men depending on the group allocation

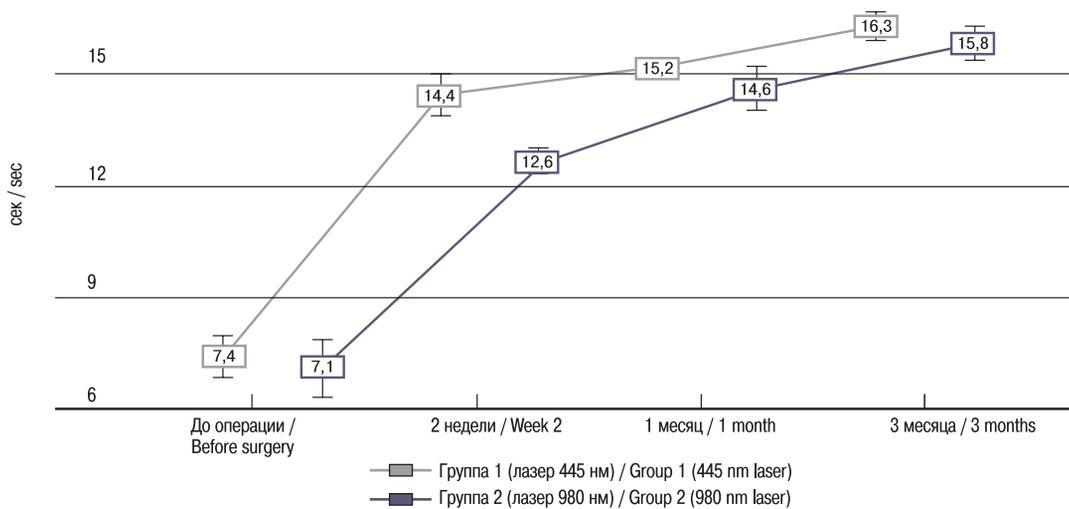


Рис. 6. Динамика показателя ВМФ в зависимости от распределения по группам  
 Fig. 6. Dynamics of MPT depending on the group allocation

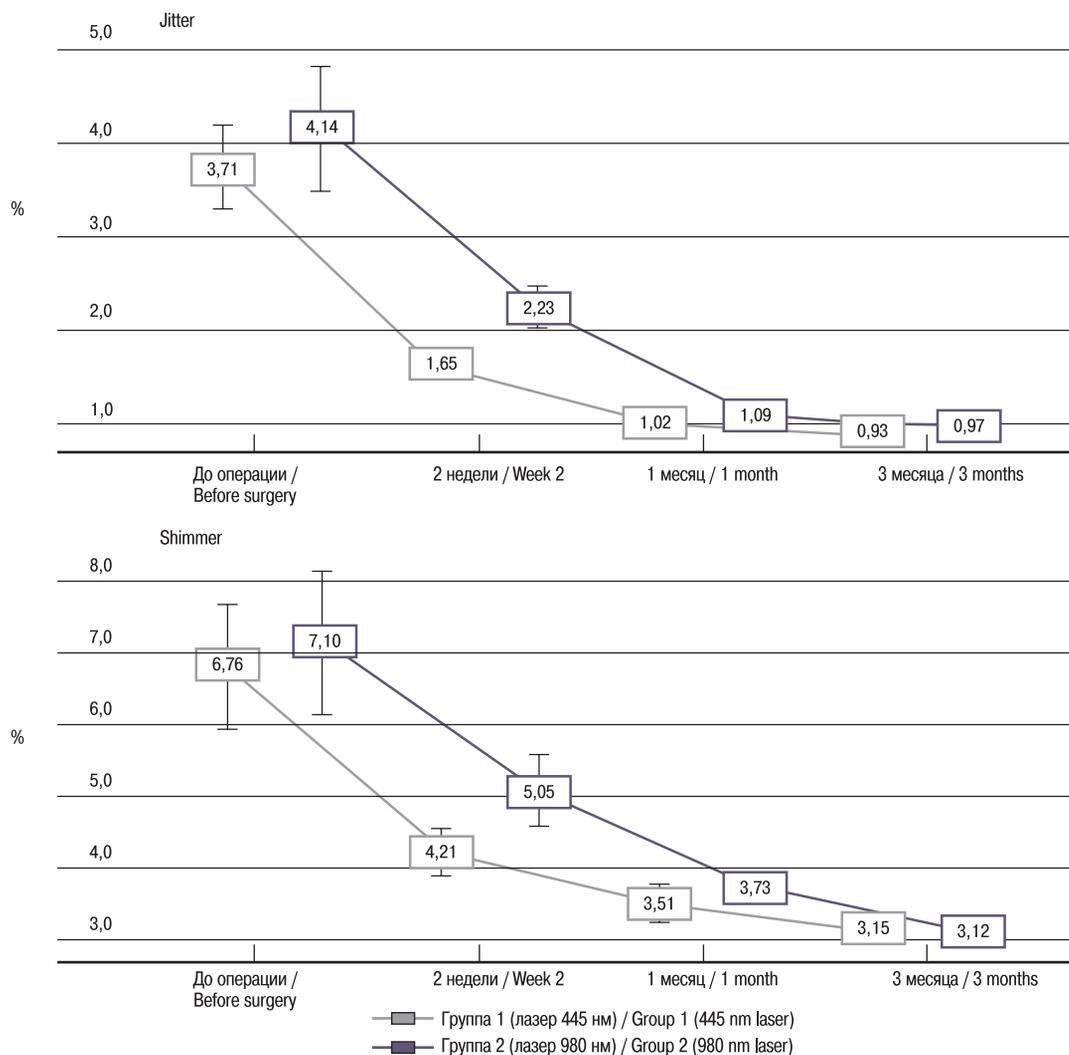


Рис. 7. Динамика показателей Jitter и Shimmer в зависимости от распределения по группам  
 Fig. 7. Dynamics of Jitter and Shimmer depending on the group allocation

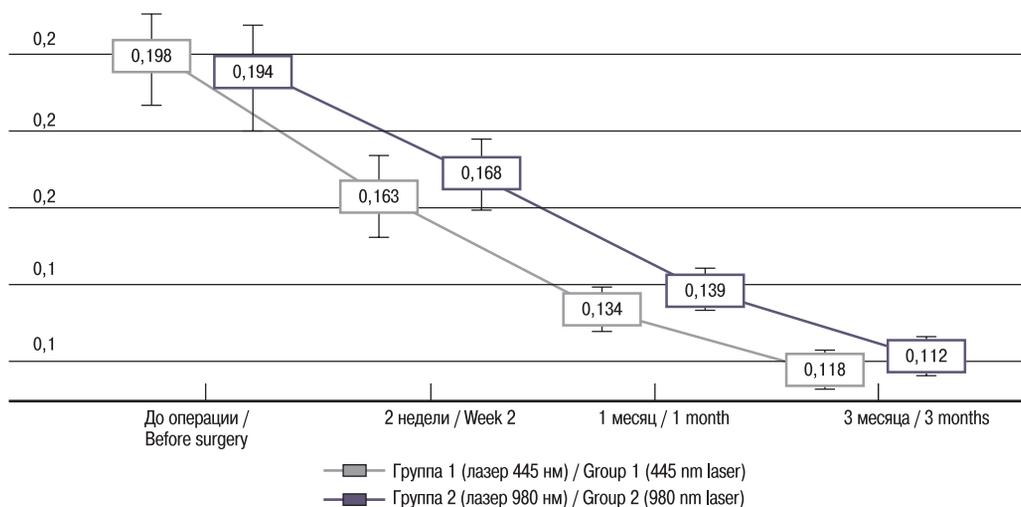


Рис. 8. Динамика показателя NHR в зависимости от распределения по группам  
 Fig. 8. Dynamics of the NHR indicator depending on the group allocation

## Заключение

Согласно результатам сравнения интраоперационных параметров была определена меньшая длительность хирургического вмешательства при работе лазера с длиной волны 445 нм по сравнению с лазером с длиной волны 980 нм ( $p=0,026$ ).

По оценке послеоперационных показателей в группе пациентов, прооперированных с помощью лазера 445 нм, отмечались более быстрые сроки регрессии воспалительного процесса со стороны голосовых складок ( $p<0,05$ ), восстановления вибраторной функции ( $p<0,05$ ), нормализации акустических параметров голоса, таких как ВМФ, Jitter, Shimmer ( $p<0,05$ ) и индекса нарушения голоса и качества жизни VHI-30 ( $p<0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дайхес Н.А., Егоров В.И., Назмудинов И.И., Романенко С.Г. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани: Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2016. 20 с. [Dajkhes N.A., Egorov V.I., Nazhmudinov I.I., Romanenko S.G. (ed.). *Benign and precancerous diseases of the larynx: Clinical guidelines. National Medical Association of Otorhinolaryngologists Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2016. 20 p. (In Russ.)*].
2. Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Махоткина Н.Н. Важность своевременной диагностики заболеваний гортани при первичном осмотре врачомоториноларингологом. Мед. совет. 2018;(20):58–64. Doi: [10.21518/2079-701X-2018-20-58-64](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-58-64). [Stepanova Yu.E., Gotovyakhina T.V., Makhotkina N.N. Importance of timely diagnosis of diseases of the larynx during initial examination performed by an otorhinolaryngologist. *Med. Council. 2018;(20):58–64 (In Russ.)*].
3. Kraimer K.L., Husain I. Updated Medical and Surgical Treatment for Common Benign Laryngeal Lesions. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2019;52(4):745–57. Doi: [10.1016/j.otc.2019.03.017](https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.017).
4. Ossoff R.H., Coleman J.A., Courey M.S., et al. Clinical applications of lasers in otolaryngology-head and neck surgery. *Lasers Surg. Med.* 1994;15(3):217–48. Doi: [10.1002/lsm.1900150302](https://doi.org/10.1002/lsm.1900150302).
5. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улунов М.Ю. Лазерная хирургия в оториноларингологии на современном этапе. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):73–6. [Karpishchenko S.A., Ryabova M.A., Ulunov M.Y. Laser surgery in otolaryngology at the present stage. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):73–6 (In Russ.)].
6. Ракунова Е.Б. Современные возможности лечения пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани. *Вестн. оториноларингологии.* 2017;82(1):68–72. Doi: [10.17116/otorino201782168-72](https://doi.org/10.17116/otorino201782168-72). [Rakunova E.B. The modern possibilities for the treatment of the patients presenting with benign and tumour-like diseases of the larynx. *Vestn. Oto-Rino-Laringol.* 2017;82(1):68–72 (In Russ.)].
7. Ma J., Fang R., Zhen R., et al. A 532-nm KTP Laser for Vocal Fold Polyps: Efficacy and Relative Factors. *Ear. Nose Throat. J.* 2021;100(Suppl. 1):S87–93. Doi: [10.1177/0145561320946153](https://doi.org/10.1177/0145561320946153).
8. Karkos P.D., Koskinas I.S., Triaridis S., Constantinidis J. Lasers in Otolaryngology: A Laser Odyssey from Carbon Dioxide to True Blue. *Ear. Nose Throat. J.* 2021;100(Suppl. 1):S1–3. Doi: [10.1177/0145561320951681](https://doi.org/10.1177/0145561320951681).
9. Benninger M.S. Laser surgery for nodules and other benign laryngeal lesions. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;17(6):440–4. Doi: [10.1097/MOO.0b013e3283317cae](https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283317cae).
10. Назмудинов И.И., Серебрякова И.Ю., Магомедова К.М. и др. Применение современных технологий в лечении предраковых заболеваний гортани. *Вестн. оториноларингологии.* 2018;83(5):45–8. Doi: [10.17116/otorino20188305145](https://doi.org/10.17116/otorino20188305145). [Nazhmudinov I.I., Serebryakova I.Yu., Magomedova K.M., et al. The application of the modern technologies for the treatment of precancerous diseases of the larynx. *Vestn. Oto-Rino-Laringol.* 2018;83(5):45–8.
11. Hess M., Fleischer S., Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018;275:1557–67. Doi: [10.1007/s00405-018-4974-8](https://doi.org/10.1007/s00405-018-4974-8).
12. Козырева Е.Е., Шамкина П.А., Ильина В.А., Чуфистова А.В. Экспериментальное исследование параметров и методик хирургического воздействия лазера с длиной волны излучения 445 нм. *Рос. оториноларингология.* 2021;20(6):60–3. Doi: [10.18692/1810-4800-2021-6-60-63](https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-60-63). [Kozyreva E.E., Shamkina P.A., Il'ina V.A., Chufistova A.V. Experimental study of parameters and methods of surgical treatment with 445 nm laser. *Ros. Otorinolaryngol.* 2021;20(6):60–3 (In Russ.)].
13. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Умаров П.У. и др. Использование фотоангиолизического лазера при хирургическом лечении паранглиомы височной кости. Голова и шея. *Российский журнал=Head and neck. Rus. J.* 2019;7(4):27–32. Doi: [10.25792/HN.2019.7.4.27-32](https://doi.org/10.25792/HN.2019.7.4.27-32). [Diab H.M., Daikhes N.A., Umarov P.U., et al. The use of photoangiolytic laser in the surgical treatment of temporal bone paraganglioma. *Golova i sheya. Rossijskij zhurnal = Head and neck. Rus. J.* 2019;7(4):27–32 (In Russ.)].
14. Palaia G., Pergolini D., D'Alessandro L., et al. Histological Effects of an Innovative 445 Nm Blue Laser During Oral Soft Tissue Biopsy. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(8):2651. Doi: [10.3390/ijerph17082651](https://doi.org/10.3390/ijerph17082651).
15. Hess M., Fleischer S. Photoangiolytic Lasers in Laryngology. *Laryngorhinootol.* 2020;99(9):607–12. Doi: [10.1055/a-1071-0410](https://doi.org/10.1055/a-1071-0410).
16. Strieth S., Hagemann J., Hess M. Angiolytic laser applications for the larynx: Phonosurgical concepts for transoral laser microsurgery. *HNO.* 2020;68(1):59–68. Doi: [10.1007/s00106-019-00801-3](https://doi.org/10.1007/s00106-019-00801-3).
17. Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Степанова Ю.Е. и др. Хирургия доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм. *Рос. оториноларингология.* 2021;20(6):102–8. Doi: [10.18692/1810-4800-2021-6-102-108](https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-102-108). [Krivopalov A.A., Shamkina P.A., Stepanova Yu.E., et al. Surgery of benign and tumor-like laryngeal formations using 445 nm semiconductor laser. *Ros. Otorinolaryngol.* 2021;20(6):102–8 (In Russ.)].
18. Miller B.K., Abdelhamid A., Karagama Y. Applications of Office-Based 445 nm Blue Laser Transnasal Flexible Laser Surgery: A Case Series and Review of Practice. *Ear. Nose Throat. J.* 2020;24:145561320960544. Doi: [10.1177/0145561320960544](https://doi.org/10.1177/0145561320960544).
19. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Ильина В.А. и др. Подбор оптимального режима воздействия полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм в хирургии гортани: экспериментальное исследование. X Петербургский форум оториноларингологов России: Материалы X Петербургского форума оториноларингологов России, Санкт-Петербург, 27–29 октября 2021 года. Санкт-Петербург: ООО «Полифорум Групп». 2021. С. 129–30. [Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Il'ina V.A., et al. Selection of optimum modes of 445 nm laser in laryngeal surgery: experimental study. X St. Petersburg Forum of Otorhinolaryngologists of Russia, St. Petersburg, October 27–29, 2021. St. Petersburg: ООО «Poliforum Grupp». 2021. P. 129–30 (In Russ.)].
20. Улунов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В., Малкова М.Е. Экспериментальное изучение действия диодного лазера с длиной волны 980 нм. *Рос. оториноларингология.* 2015;Suppl. 1:119–22. [Ulunov M.Yu., Shumilova N.A., Portnov G.V., Malkova M.E. Experimental study of the effect of diode laser with a wavelength of 980 nm. *Ros. Otorinolaryngol.* 2015; Suppl. 1:119–22 (In Russ.)].
21. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улунов М.Ю. и др. Выбор параметров лазерного воздействия в хирургии ЛОР-органов. *Вестн. оториноларингологии.* 2016;81(4):14–8. Doi: [10.17116/otorino201681414-18](https://doi.org/10.17116/otorino201681414-18). [Karpishchenko S.A., Ryabova M.A., Ulunov M.Yu., et al. The choice of parameters for the laser application in ENT surgery. *Vestn. Oto-Rino-Laringol.* 2016;81(4):14–8 (In Russ.)].

22. Ильина В.А., Подкопаева Ю.Ю., Усков А.Е., Кривопапов А.А. Выбор оптимальных режимов воздействия полупроводникового лазера длиной волны 980 нм при проведении эндоскопической ларингопластики. *Скорая медицинская помощь*. 2015;16(2):58–62. [Pijina V.A., Podkopaeva J.J., Uskov A.E., Krivopalov A.A. Best modes of exposure diode laser 980 nm at endoscopic laryngoplasty (experimental study). *Skor. Med. Pomoshch'*. 2015;16(2):58–62 (In Russ.)].
23. Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Корнеев А.А., Корень Е.Е. Комплексное лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий. *Вестн. оториноларингологии*. 2017;82(3):48–53. Doi: 10.17116/otorino201782348-53. [Stepanova Yu.E., Gotovyakhina T.V., Korneev A.A., Koren' E.E. The combined treatment of dysphonia in the subjects engaged in the voice and speech professions. *Vestn. Oto-Rino-Laringol.* 2017;82(3):48–53 (In Russ.)].
24. Шиленкова В.В. Акустический анализ голоса: монография. Ярославль, 2015. 176 с. [Shilenkova V.V. *Acoustic analysis of voice: monography*. Yaroslavl', 2015. 176 p. (In Russ.)].
25. Шиленкова В.В. Дисфонии и голос. Ярославль, 2018. 256 с. [Shilenkova V.V. *Dysphonia and voice*. Yaroslavl', 2018. 256 p. (In Russ.)].

Поступила 01.09.22

Получены положительные рецензии 20.09.22

Принята в печать 20.06.22

Received 26.09.22

Positive reviews received 20.09.22

Accepted 26.09.22

**Вклад авторов:** А.А. Кривопапов – редактирование текста рукописи, научное руководство. П.А. Шамкина – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы по теме. П.И. Панченко – сбор и обработка материала.

**Contribution of the authors:** A.A. Krivopalov – scientific supervision, manuscript edition. P.A. Shamkina – study design development, data collection, analysis of the

obtained data, main manuscript author, literature review. P.I. Panchenko – data collection.

#### Информация об авторах:

Кривопапов Александр Александрович – д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела верхних дыхательных путей ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи. Адрес: 190013 Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: krivopalov@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>.

Шамкина Полина Александровна – младший научный сотрудник отдела верхних дыхательных путей ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи. Адрес: 190013 Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: p.s.ent@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>.

Панченко Павел Игоревич – младший научный сотрудник отдела верхних дыхательных путей ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи. Адрес: 190013 Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; e-mail: pipan.ent@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3380-7228>.

#### Information about the authors:

Krivopalov Aleksandr Alexandrovich – D.Sc. in Medicine, Head of the Research Department of Upper Respiratory Tract Pathology, Saint-Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech. Address: 190013 St. Petersburg, Bronnitskaya st., 9; e-mail: krivopalov@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>.

Shamkina Polina Alexandrovna – MD, Junior Researcher of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech. Address: 190013 St. Petersburg, Bronnitskaya st., 9; e-mail: p.s.ent@bk.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-365X>.

Panchenko Pavel Igorevich – Junior Researcher of the Department of Upper Respiratory Tract Pathology, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech. Address: 190013 St. Petersburg, ul. Bronnitskaya, 9; e-mail: pipan.ent@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3380-7228>.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Perspectives and directions of biobanking in case of rare types of cancer

E.V. Petersen<sup>1</sup>, D.A. Chudakova<sup>1</sup>, A.A. Shiryaev<sup>1,2</sup>, A.M. Khrushchova<sup>3</sup>,  
E.Y. Shabalina<sup>1</sup>, A.A.S. Shaker<sup>1</sup>, T.A. Chernov<sup>1</sup>, P.A. Karalkin<sup>1,2</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Contacts: Petersen Elena Vladimirovna – e-mail: Petersen.ev@mipt.ru

## Перспективы и направления биобанкирования при редких видах рака

Е.В. Петерсен<sup>1</sup>, Д.А. Чудакова<sup>1</sup>, А.А. Ширяев<sup>1,2</sup>, А.М. Хрущова<sup>3</sup>, Е.Ю. Шабалина<sup>1</sup>,  
А.А.С. Шакер<sup>1</sup>, Т.А. Чернов<sup>1</sup>, П.А. Каралкин<sup>1,2</sup>, И.В. Решетов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт проблем экологии и эволюции имени А. Н. Северцова, Москва, Россия

Контакты: Петерсен Елена Владимировна – e-mail: Petersen.ev@mipt.ru

## 罕见癌症病例中生物银行的前景和方向

E.V. Petersen<sup>1</sup>, D.A. Chudakova<sup>1</sup>, A.A. Shiryaev<sup>1,2</sup>, A.M. Khrushchova<sup>3</sup>,  
E.Y. Shabalina<sup>1</sup>, A.A.S. Shaker<sup>1</sup>, T.A. Chernov<sup>1</sup>, P.A. Karalkin<sup>1,2</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Contacts: Petersen Elena – e-mail: Petersen.ev@mipt.ru

**Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.41–48**

Biobanking is an actively developing area of biotechnology and biomedicine. Briefly, Biobank is a comprehensively characterised biological material collected and stored by standardized methods and accompanied by detailed corresponding information, potentially available to many users. Modern biobanks are instrumental for development of new diagnostic and therapeutic approaches, drug development, personalized medicine and many aspects of pre-clinical research. In part, this is because biobanks are not only «places of sample storage», but also places for conducting research using collections of biomedical materials and all associated data, as well as teaching/learning hubs providing methodology training and guidance with experiment design to biobank's clients (and here we emphasize the importance of the human resources component of biobanks – researchers and their unique expertise in biobanking, as an integral part of biobank). Biobanking makes possible to perform various “omics” studies, such as genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, lipidomics, metabolomics, microbiomics and other “omics” data, and combine them with data obtained on complex 3D tissue culture models, ex-vivo cultures, “patient-like” organoids and “avatars”, data obtained from medical image biobanks, radiology biobanks, and others. Such studies can be longitudinal, recruit participants from several geographical regions and of different ethnicity, involve big data analysis using artificial intelligence, include both ante mortem and post mortem samples, samples collected at different time points of chemo- and/or radio-therapy, et cetera.

This review briefly describes the current state of biobanking and discusses the role of biobanks in the study of malignant neoplasms, with particular focus on the rare or poorly differentiated types of cancer (RPDC) and cancers of unknown primary (CUP). Unlike well-described types of cancer with known primary, there are cases of CUP when the primary sites of the appearance of cancer cells are not known, of them up to 25 percent are poorly differentiated, which significantly complicates histological typing of the tumor and selection of adequate therapy. Historically, poorly differentiated cancers have been excluded from many biospecimen collections. Rare cancers are malignant neoplasms with very low incidence, but despite low incidence they account to approximately 25 percent of all diagnosed cancers. There is a plethora of rare cancer types among Head and Neck cancers (HNC). In case of rare cancers, paucity of samples and sample-associated data, as well as slow accrual of the samples (so called “sample bottlenecks”) create significant drawbacks for translational oncologists. As a result, there are still significant inequalities in healthcare in case of RPDC/CUPs compared to common cancers, such as diagnosis uncertainty, limited therapies, drawbacks in the identification of novel therapeutic targets, and finally difficulties

in conducting pre-clinical research and clinical trials, resulting in a survival gap between common cancers and RPDCs. Therefore, addressing these challenges is of utmost importance. Noteworthy, although rare subgroups of common cancers are not classified as rare cancers, patients belonging to such subgroups might face challenges similar to those affected by the rare cancers. Creating Rare and Poorly Differentiated Cancer Biobanks (RPDCB) and merging single biobanks into big consortia, as well as long-term sample collection in RPDCB, creates unique opportunity to use biobanking to study such diseases and can significantly facilitate research on their etiology and pathogenesis, drug development and therapy development, including personalized, targeted, and per-emptive therapies. In conclusion, there is an unmet need for creation of RPDCBs which should be addressed.

**Key words:** biobank, biobanking, head and neck cancer, malignant tumors, translational medicine, personalized medicine, oncology, extracellular matrix, 3D cell culture models

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Acknowledgements.** This study was made possible through the support of the Applied Genetics Resource Facility of MIPT (Support Grant 075-15-2021-684)

**Funding.** Supported by grants №18-15-00391-п, №21-15-00411.

**For citation:** Petersen E.V., Chudakova D.A., Shiryaev A.A., Khrushchova A.M., Shabalina E.Y., Shaker A.A.S., Chernov T.A., Karalkin P.A., Reshetov I.V. Perspectives and directions of biobanking in case of rare types of cancer. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):41–48

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Биобанкирование – это активно развивающаяся область биотехнологии и биомедицины. Вкратце, биобанк – это всесторонне охарактеризованный биологический материал, собранный и сохраненный стандартизированными методами и сопровождаемый подробной соответствующей информацией, потенциально доступной многим пользователям. Современные биобанки играют важную роль в разработке новых диагностических и терапевтических подходов, разработке лекарственных препаратов, персонализированной медицине и многих аспектах доклинических исследований. Отчасти это объясняется тем, что биобанки – это не только “места хранения образцов”, но и места для проведения исследований с использованием коллекций биомедицинских материалов и всех связанных с ними данных, а также центры преподавания/обучения, предоставляющие клиентам биобанка методическую подготовку и руководство по разработке экспериментов (и здесь мы подчеркиваем важность кадрового компонента биобанков – исследователей и их уникального опыта в области биобанкирования, как неотъемлемой части биобанка). Биобанкирование позволяет проводить различные “омические” исследования, такие как геномика, эпигеномика, транскриптомика, протеомика, липидомика, метаболомика, микробиомика и другие “омические” данные, и объединять их с данными, полученными на сложных 3D моделях культур тканей, культурах ex-vivo, “пациентоподобных” органоидах и “аватарах”, данных, полученных из биобанков медицинских изображений, радиологических биобанков и др. Такие исследования могут быть продолжительными по времени, набирать участников из нескольких географических регионов и разной этнической принадлежности, включать анализ больших данных с использованием искусственного интеллекта, включать как прижизненные, так и посмертные образцы, образцы, собранные в разные временные точки химио- и/или радиотерапии, и т.д.

В данном обзоре кратко описывается современное состояние биобанков и обсуждается роль биобанков в изучении злокачественных новообразований, особое внимание уделяется редким или плохо дифференцированным типам рака (РПДР) и раку с неизвестным первичным очагом (РНПО). В отличие от хорошо описанных типов рака с известной первичностью, при РНПО встречаются случаи, когда первичные очаги появления раковых клеток неизвестны, из них до 25 процентов являются низкодифференцированными, что значительно затрудняет гистологическую типизацию опухоли и подбор адекватной терапии. Исторически сложилось так, что плохо дифференцированные раковые опухоли исключались из многих коллекций биобразцов. Редкие виды рака – это злокачественные новообразования с очень низкой частотой встречаемости, но, несмотря на низкую частоту, они составляют около 25 процентов от всех диагностированных видов рака. Среди рака головы и шеи (РГШ) существует множество редких видов рака. В случае редких видов рака нехватка образцов и данных, связанных с образцами, а также медленное накопление образцов (так называемые “узкие места”) создают значительные трудности для трансляционных онкологов. В результате в здравоохранении все еще существуют значительные неравенства в случае РПДР/РНПО по сравнению с обычными раками, такие как неопределенность диагноза, ограниченность методов лечения, недостатки в определении новых терапевтических мишеней, и, наконец, трудности в проведении доклинических исследо-

ваний и клинических испытаний, что приводит к разнице в выживаемости между обычными раками и РПДР. Поэтому решение этих проблем имеет первостепенное значение. Примечательно, что хотя редкие подгруппы распространенных видов рака не классифицируются как редкие раки, пациенты, принадлежащие к таким подгруппам, могут сталкиваться с проблемами, аналогичными тем, которые возникают при редких видах рака. Создание биобанков редких и плохо дифференцированных раков (РПДРБ) и объединение отдельных биобанков в крупные консорциумы, а также долгосрочный сбор образцов в РПДРБ создает уникальную возможность использования биобанков для изучения таких заболеваний и может значительно облегчить исследования их этиологии и патогенеза, разработку лекарств и терапии, включая персонализированные, целевые и упреждающие методы лечения. В заключение следует отметить, что существует неудовлетворенная потребность в создании РПДРБ, которую необходимо удовлетворить.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, рак головы и шеи, злокачественные опухоли, трансляционная медицина, персонализированная медицина, онкология, внеклеточный матрикс, 3D модели клеточных культур

**Конфликты интересов.** У авторов нет конфликтов интересов, о которых они могли бы заявить.

**Благодарности.** Данное исследование стало возможным благодаря поддержке Ресурсного центра Прикладной Генетики МФТИ (грант поддержки 075-15-2021-684).

**Финансирование.** Финансирование. Поддержано грантами №18-15-00391-п, №21-15-00411.

**Для цитирования:** Петерсен Е.В., Чудакова Д.А., Ширяев А.А., Хрущова А.М., Шабалина Е.Ю., Шагер А.А.С., Чернов Т.А., Каралкин П.А., Решетов И.В. Перспективы и направления биобанкирования при редких видах рака. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):41–48

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Биобанк является биотехнологическим и биомедицинским одним из активно развивающихся направлений. Проще говоря, биобанк – это стандартизированный способ сбора и хранения биоматериала с полными характеристиками биоматериала, и с подробными соответствующими данными, которые могут использоваться многими пользователями. Современный биобанк способствует разработке новых методов диагностики и лечения, разработке лекарств, персонализированной медицине и клиническим исследованиям. Одной из причин является то, что биобанк не только «место хранения образцов», но и место, где биомедицинские материалы и все связанные с ними данные собираются для исследований, а также для обучения клиентов биобанка. Биобанк предоставляет обучение и обучение по дизайну экспериментов, а также обучение по дизайну экспериментов/центры обучения (здесь мы подчеркиваем важность человеческого ресурса в биобанке – исследователи и их уникальные знания, как часть биобанка). Биобанк может проводить различные «омиксные» исследования, такие как геномика, транскриптомика, протеомика, липидомика, метаболомика, микробиомика и другие «омиксные» данные, и объединять их с сложными 3D-моделями культивируемых клеток, культивированных клеток, «образцы органов» и «копии», от медицинских изображений биобанка, данных биобанка и других. Эти исследования могут быть продольными, с участием нескольких географических регионов и этнических групп, с использованием искусственного интеллекта для анализа больших данных, включая анализ образцов до и после лечения, в химии и/или радиационной терапии в различные моменты времени, и т.д.

В этом обзоре кратко описаны биобанки, и обсуждается роль биобанка в исследовании рака, в частности редких или низкодифференцированных типов рака (RPDC) и неизвестных первичных опухолей (CUP). В отличие от известных первичных опухолей, когда опухоль возникает в основном в известном месте, в CUP случаях, где более 25% дифференцируются, это усложняет гистологическую классификацию и выбор лечения. Исторически, низкодифференцированные опухоли были исключены из большинства биобанков. Редкие опухоли – это опухоли с очень низкой частотой, но они составляют 25% от всех диагностированных опухолей. Редкие опухоли (HNC) имеют много редких типов. В редких случаях, недостаток образцов и связанных с ними данных, а также медленное накопление (так называемый «бутылочное горло») создает серьезные проблемы. Поэтому, по сравнению с распространенными типами, RPDC/CUP имеют серьезные проблемы, такие как неопределенность в диагностике, ограниченное лечение, недостаток новых мишеней для лечения, а также трудности с проведением клинических исследований и клинических испытаний, что приводит к разрыву выживаемости между распространенными типами и RPDC. Поэтому, преодоление этих проблем имеет решающее значение. Стоит отметить, что редкие типы распространенных опухолей не являются редкими опухолями, но для пациентов с редкими типами опухолей создание редких и низкодифференцированных опухолей биобанка (RPDCB), объединение отдельных биобанков в крупные консорциумы, а также долгосрочный сбор образцов в RPDCB создает уникальную возможность использования биобанков для изучения таких заболеваний и может значительно облегчить исследования их этиологии и патогенеза, разработку лекарств и терапии, включая персонализированные, целевые и упреждающие методы лечения. В заключение следует отметить, что существует неудовлетворенная потребность в создании RPDCB, которую необходимо удовлетворить.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, рак головы и шеи, злокачественные опухоли, трансляционная медицина, персонализированная медицина, онкология, внеклеточный матрикс, 3D модели клеточных культур

**Конфликт интересов:** Авторы не имеют конфликта интересов.

**Благодарности:** Данное исследование стало возможным благодаря поддержке Ресурсного центра Прикладной Генетики МФТИ (грант поддержки 075-15-2021-684).

**Финансирование:** Финансирование. Поддержано грантами №18-15-00391-п, №21-15-00411.

**Для цитирования:** Petersen E.V., Chudakova D.A., Shiryayev A.A., Khrushchova A.M., Shabalina E.Y., Shaker A.A.S., Chernov T.A., Karalkin P.A., Reshetov I.V. Perspectives and directions of biobanking in case of rare types of cancer. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):41–48

Авторы несут ответственность за оригинальность предоставленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

## Introduction

Over the course of the last couple of decades, biobanks have become one of the crucial tools in biomedical research, including translational oncology. In the modern sense of the term, a biobank is a structure that includes collections of samples of biological materials (such as tissues, biological fluids, and others), medical and biological images (for example, MRI, PET scan, microscopy images), other relevant data, as well as a descriptive database corresponding to the samples. Descriptive database can be of a clinical and sociology-demographic nature, include information about methods of collecting, processing and storing of the samples, their geographical origin, and any other relevant information. Biobanks comply with the standard ISO 20387 and, in Russian Federation, GOST R ISO 20387-2021. Such standardization of biobanking allows merging data and results from multiple independent interdisciplinary studies as well as creating biobanks consortia. All of this distinguishes biobanks from conventional scientific and/or medical collections, increases precision of the studies based on their resources, makes biobanks a valuable tool for development of new therapies, diagnostic and prognostic markers, as well as novel methodological approaches in translational medicine. Biobanks are also instrumental for optimization of the standard practical tasks in medicine (organ and tissue transplantation, reproduction medicine) [1]. The ideal scenario for biobanking assumes that its collections will be utilized to solve a wide range of interdisciplinary problems using many different technologies, by independent teams of researchers with different scientific aims and expertise, during long time period.

According to the standard ISO 20387 developed by the International Organization for Standardization (ISO), biobanking is “the process of collecting and storing, as well as some or all of the following: collection, preparation, storage, testing, analysis and dissemination of biological material, as well as related information and data”. It is also expected that biobanks strictly adhere to all relevant legal and ethical standards [2].

Biobanks in medical research are traditionally divided into populational and nosological ones, and the latter are sub-divided into non-specialised or general biobanks (for example, biobanks of any types of malignant tumors) and specialized ones (for example, collections of a certain types of rare cancer). By the size and localisation, biobanks are classified into local, regional, state, international biobanks, as well as global networks of biobanks [3]. Biobanks already have proven to be instrumental to study common cancers.

As mentioned above, biobanks include not only biological samples and related information, but also so-called “material and technical base” (equipment, software, facilities, etc) necessary to replenish, maintain, and characterize the collection. Appropriately qualified personnel with experience and expertise in this particular area is also a key component of a biobank [4]. Thus, standardisation should be extended not only to the methods of collecting, validating and storing biosamples, but also to all other relevant standard operating procedures in biobanking, including collecting and storing related information, as well as to procedures of the personnel training [5].

There are several excellent reviews about problems and achievements of contemporary biobanking published already ((6-9), and others), thus to avoid redundancy in our review we will focus solely on the most recent milestones in the biobanking of HNC or RPDC/CUPs, and also propose and discuss possible

methodological approaches and practical applications of biobanking not outlined elsewhere in details.

## Cancer biobanks consortia

Aforementioned, as a result of the combining several biobanks into a single consortium it becomes possible to reach a new level of translational research, including interdisciplinary research in translational medicine and translational oncology. Biobank consortia exist worldwide, in a number of countries, for example the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium (<https://medicine.utah.edu/dfpm/inhance>). In Russian Federation, such a consortium is the National Association of Biobanks and Biobanking Specialists (NASbio) [6]. Hitherto, the association comprises several biobanks, including biobanks solely focusing on aspects and needs of translational oncology (<http://nasbio.ru/>), but there are also other biobanks that are not members of the NASbio association, and biobanks not related to oncology. There are no RPDCB consortia established in Russian Federation yet.

## Methodological approaches and repertoire of biobanked material

Historically, biobanks collected predominantly DNA, blood, frozen tumour tissue samples (diagnostic biopsies, autopsy samples, excess tissue from surgery, etc), and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks. Recent advances in “omics” studies (transcriptomics, genomics, proteomics, metabolomics, epigenomics, microbiomics, etc), development of 3D tissue culture systems, as well as big-data bioinformatic analysis tools and approaches revolutionized biobanking and led to significant advance in its capabilities, at the same time expanding the methodological approaches to biobanking and repertoire of material to be biobanked.

One of the most accurate in vitro models of solid tumor behavior are three-dimensional (3D) multicellular models, especially the scaffold-based systems including elements of the tumor tissue environment, such as the extracellular matrix (ECM) [10, 11]. There are notable differences between 2D and 3D cell culture models of HNC in terms of sensitivity to drugs and other tumor characteristics [12]. A valuable tool for creating 3D cell systems is decellularized ECM (dECM) prepared from animal tissues, production of which, for a number of reasons, including ethical ones, is a more feasible task than obtaining materials from humans. Currently, such 3D HNC models utilizing dECM derived from animal tissues are being developed [13]. Hence, for example when studying tumour pathogenesis and predicting the response of tumour cells to therapy (personalized therapy), its possible to roughly evaluate the behavior of tumor cells in a 3D model consisting of HNC cells obtained from patient and extracellular decellularized matrix of animals obtained from a biobank (taking into account differences in the ECM from the healthy and malignant tissue micro-environment and also obvious differences between the species). Biobanking of animal tissue for the needs of applied medicine is cost-efficient. Firstly, it allows to use all tissues from the same animal by several research teams, minimizing the total cost of the studies. Secondly, the teams that apply to the biobank for usage of animal tissues do not have to have expertise in working with animals or have an animal facility in their research center. Finally, biobanking of animal tissues will also allow to develop and optimize methods and

approaches to cryopreservation and revitalization of human tissues for the needs of translational oncology. It's important to note that components of patient's tumor micro-environment (TME) itself, including ECM, are promising targets for therapy [14], thus human TME specimens should also be biobanked if feasible.

Currently, in the field of HNC study, rapidly grows the usage of so-called "living biobanks" of the patient-derived 3D tumor cell culture models [15]. Patient-derived xenograft and organoid platforms are instrumental to study the tumour microenvironment in HNC and for co-clinical precision therapy guiding, as outlined in the recent comprehensive review [16]. Organoid cultures provide a suitable model for clonality studies and precision therapeutics [17]. They also can be used for preclinical research of HNC, as demonstrated [18], and recapitulate genomic/transcriptomic characteristic of the patient tissue, for example EGFR expression levels [19].

As for transcriptomics, it is of particular interest to study transcriptome of individual cells (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq), since tumors are represented by cells of different types with different patterns of gene expression. Such patterns can not be evaluated when analyzing the bulk RNA transcriptome, and as a result we do not understand the role of particular subpopulations of cells in cancer development, or their role in response to the treatment. Comparative transcriptomics of individual cells in different subpopulations, including the data obtained at different stages during the therapy, as gene expression pattern is not static, could provide valuable data that cannot be otherwise obtained when analyzing the bulk transcriptome. For example, cell-type-specific gene expression signatures of the stromal, cancer, and TME cells in HNC have been characterized recently by scRNAseq using collection of solid tissues and corresponding peripheral blood from HNC patients, which allowed to predict therapeutically targetable checkpoint receptor-ligand interactions [20].

### **Biobanks to study tumour genetic heterogeneity**

Intra-tumour genetic heterogeneity is a well-known clinical challenge, including in HNC [21]. Cells with a different spectrum of oncogenic mutations may be present within the same tumor tissue, partially as a result of a tumor genomic instability. Moreover, during the therapy tumors constantly "evolve" and may acquire new mutations that, subsequently, increases resistance to therapy. Thus, within the framework of approaches known as personalized therapy and pharmacogenetics (selection of medication based on the patient's genotype), it is necessary to assess the genetic heterogeneity of the tumor during the course of treatment, in search for 'targetable genomic alterations' (alterations resulting in a target against which a medication exists), for example RAS or EGFR mutations in HNC (reviewed in [22]). This can become possible with the aid of biobanking of multiple biopsies during the treatment to monitor response to the therapy, and adjust/change it accordingly. Additional screening for nucleotide variants that are not associated with the oncogenesis per se, but may affect pharmacokinetics during the chemotherapy is important to select the optimal treatment dose and regimen. It is also worth assessing the genetic and phenotypic heterogeneity of tumor cells before and after cryopreservation for biobanking, that is, to check how cryopreservation and subsequent revitalization change the cellular composition of the tumor and particular sub-

populations within the tumor. It is important to select the optimal method of cryopreservation and revitalization to preserve the native heterogeneity of the sample, which makes it a representative model of the in vivo tumour. When taking and genotyping a biopsy from one part of the tumor, there is a high probability that the full spectre of oncogenic mutations of the neoplasm may not be detected, therefore, along with a tumour tissue biopsy, other clinically informative samples for genotyping should be biobanked, for example, cerebrospinal fluid, whole blood, saliva, urine, etc, allowing for detection of cell-free circulating DNA derived from the tumor cells [23, 24]. Here we emphasize that the genotype profiles of many rare HNC types remain unknown [25] and need to be characterised.

Promising approach in personalized medicine is a comprehensive genetic screening, for example whole genome sequencing not only of the DNA from tumor cells, but from immune cells in the tumor microenvironment, and cells from other tissues of the same patient, which might be targets of metastasis. Such genetic screening allows to identify new genes and nucleotide variants involved in the cancer pathogenesis and response to the therapy.

### **Pre-emptive medicine and pre-diagnostic material biobanking**

Additionally, biobanking can provide a unique opportunity for detection of the cancer-associated viruses in pre-diagnostic samples (such as papillomavirus 16 associated with a subset of head and neck squamous cell carcinomas), and search for avoidable causes of cancer. For example, genotyping of the samples from UK biobank was used to assess the causal effect of cholesterol lowering on risk of HNC [26], another study based on UK Biobank's resources and focused on preventable causes of HNC investigated an association between alcohol consumption and the likelihood of developing HNC [27], and circulating tumor human papillomavirus DNA was detected in biobanked samples before HNC diagnosis [28].

Moreover, biobanking provides an opportunity to discover novel therapeutic targets and develop risk prediction models. For example, analysis of the HNC biopsy samples and corresponding healthy tissue samples provided by two national biobanks integrated into the National Biobanks Network in Spain, allowed to identify novel predictive marker and therapeutic target, glycosphingolipid globotriaosylceramide [28]. Studies based on materials from one of the world's largest biobanks, the UK Biobank, allowed to create a model of the risk for developing HNC [29].

### **Microbiota biobanking for translational oncology**

Undoubtedly, it is expedient to include samples of human microbiome (microbiota) in the nosological biobank collections. Biobanking of the patient's microbiota will further provide an opportunity to build in vitro models of the relationship between the microbiota and the development of malignant neoplasms. There is an association between the microbiome of the oral cavity, pharynx, throat and the HNC [30–32]. Moreover, in oral squamous cell carcinoma an association of oral microbiome with lymph node metastasis was found recently [33]. Taking microbiome samples from the oral cavity is a simple, non-invasive process, which makes it especially attractive for biobanking and creates new avenues for diagnostics and therapy based on the microbiome.

## Biobanking for longitudinal studies

In addition, the resources of biobanks can be used to predict the long-term consequences of the disease, side effects from treatment, as well as to compare the course of the disease and treatment depending on various common comorbidities, such as diabetes, cardiovascular diseases, etc. In light of the recent COVID-19 pandemic, it's plausible to propose that biobank resources may be used to optimise the therapy approaches for the HNC patients affected by COVID-19.

The modern classification of neoplasms is often based mainly on the pathomorphology and immunohistochemistry data. Therefore, using biobanks for the accumulation of a large amount of novel data from "omics" studies, longitudinal studies, including samples from different geographical locations and ethnic groups, can help to revisit the classification of tumors, thus increasing diagnostics accuracy and therapy efficiency. Aforementioned, biobanking can allow to find novel diagnostic and prognostic biomarkers based on analysis on biobanked 'omics' data. For example, recent longitudinal study of the patient's plasma proteome demonstrated that these data can be used to detect HNC [34].

## Post-mortem biobanking

For many types of HNC, surgical resection of tumors is not possible due to the peculiarities of the localization of the tumor, including in the case of a diffuse nature of localization or aggressive metastasis. In such case, post-mortem biobank collections of the tissue can be an alternative option to collect study material. However, the creation of post-mortem banks is a difficult task for a number of ethical and technical reasons.

## Biobanking to study rare cancers

Based on all above mentioned, it is undoubtedly clear that biobanking represents an unparalleled opportunity to study rare, orphan diseases. According to Federal Law No. 323-ФЗ of the Russian Federation "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation", orphan (rare) diseases are diseases that have an incidence of no more than 10 cases per 100000 people. Rare diseases are "individually rare, but collectively common" [35], or "although rare in isolation, are not rare in aggregate", collectively affecting up to 7% of the whole population [36]. However, due to the rare occurrence of such diseases, and therefore lack of the deep knowledge of their etiology, pathogenesis and clinical manifestation, patients with orphan diseases are at risk of misdiagnosis. For this category of patients, the identification of novel diagnostic and prognostic biomarkers, as well as best therapeutic approaches, is urgently needed, whereas insufficient amount of biological material from such patients, and small study cohorts, makes it challenging to perform corresponding clinical and pre-clinical studies. Thus, the use of biobanks allowing to collect a sufficient amount of biomaterial from such patients is almost the only way to address these challenges. Such approach has proven successful in case of several types of rare cancers, such as cholangiocarcinoma [37] or some rare childhood cancers [38]. Patients with rare HNC, for example salivary gland cancer (SGC) [39], might benefit from biobanking too. Indeed, in a recent study, the pooling of the resources from three different biobanks allowed to collect sufficient material to study rare type of HNC [40]. It is important to note that patient with common type of the cancer may

also have a rare condition of a different nature, affecting the course of the disease. In this case, the resources of the biobank will make it possible to assess the impact of such rare disease on the course of the oncopathology.

Overall, in light of the current advances in biobanking and associated technologies/methodological approaches, we envision the key role of the biobanks as a platform to study not only common, but also rare types of cancer – the unmet need in contemporary translational oncology.

## REFERENCES

1. Fransson M.N., Rial-Sebbag E., Brochhausen M., et al. Toward a common language for biobanking. *Eur J Hum Genet.* 2015 Jan;23:22-8.
2. Kuzbagarova E., Kuzbagarov A., Shcherbakov A. Legal Framework for Design, Construction, and Operation of Cryobanks in the Russian Federation. In *Proceedings of ECSF 2021.* Springer, Cham. 2023;151-156.
3. Annaratone L., De Palma G., Bonizzi G., et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021 Aug;479(2):233-246.
4. Chróścicka A., Paluch A., Kalaszczyńska I., et al. Biobank personnel—The key to its success. *Alternatives to Laboratory Animals.* 2022 Jul;50(4):275-81.
5. Kinkorová J. Education for future biobankers - The state-of-the-art and outlook. *EPMA Journal.* 2021 Dec;15-25.
6. Anisimov S.V., Meshkov A.N., Glotov A.S., et al. National association of biobanks and biobanking specialists: new community for promoting biobanking ideas and projects in Russia. *Biopreservation and Biobanking.* 2021 Feb 1;19(1):73-82.
7. Doludin Y.V., Borisova A.L., Pokrovskaya M.S., et al. Current best practices and biobanking recommendations. *Klin Lab Diagn.* 2019 Jan;64(12):769-776.
8. Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation. *EPMA Journal.* 2016 Feb 22;7(1):4.
9. Patil S., Majumdar B., Awan K.H., et al. Cancer oriented biobanks: A comprehensive review. *Oncol Rev.* 2018 May 11;12(1):357.
10. Petersen E.V., Chudakova D.A., Skorova E.Y., et al. The extracellular matrix-derived biomarkers for diagnosis, prognosis, and personalized therapy of malignant tumors. *Frontiers in oncology.* 2020 Dec 18;10:575569.
11. Bonartsev A.P., Lei B., Kholina M.S., et al. Models of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using Bioengineering Approaches. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2022 May 21:103724.
12. Melissaridou S., Wiechec E., Magan M., et al. The effect of 2D and 3D cell cultures on treatment response, EMT profile and stem cell features in head and neck cancer. *Cancer cell international.* 2019 Jan 14;19:16.
13. Mascort J.K. Characterization of Decellularized Porcine Tongue: A Matrix for 3D in vitro Head and Neck Cancer Models. *McGill University (Canada).* 2019.
14. Zaryouh H., Vara-Messler M., Vignau J., et al. Microenvironment-driven intratumoral heterogeneity in head and neck cancers: clinical challenges and opportunities for precision medicine. *Drug Resistance Updates.* 2022 Jan 25:100806.
15. Suryaprakash R.T.C., Kujan O., Shearston K., et al. Three-Dimensional Cell Culture Models to Investigate Oral Carcinogenesis: A Scoping Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Dec 14;21(24):9520.
16. Lee T.W., Lai A., Harms J.K., et al. Patient-derived xenograft and organoid models for precision medicine targeting of the tumour microenvironment in head and neck cancer. *Cancers.* 2020 Dec 12;12(12):3743.
17. Li X., Francies H.E., Secier M., et al. Organoid cultures recapitulate esophageal adenocarcinoma heterogeneity providing a model for clonality studies and precision therapeutics. *Nat Commun.* 2018;9:2983.

18. Sun S., Zhang Z. Patient-derived xenograft platform of OSCC: a renewable human bio-bank for preclinical cancer research and a new co-clinical model for treatment optimization. *Front. Med.* 2016 Mar;10(1):104-10.
19. Driehuis E., Spelier S., Beltrán H.I., et al. Patient-derived head and neck cancer organoids recapitulate EGFR expression levels of respective tissues and are responsive to EGFR-targeted photodynamic therapy. *Journal of clinical medicine.* 2019 Nov 5;8(11):1880.
20. Kürten C.H., Kulkarni A., Cillo A.R., et al. Investigating immune and non-immune cell interactions in head and neck tumors by single-cell RNA sequencing. *Nature communications.* 2021 Dec 17;12(1):1-6.
21. Solis R.N., Silverman D.A., Birkeland A.C. Current Trends in Precision Medicine and Next-Generation Sequencing in Head and Neck Cancer. *Current treatment options in oncology.* 2022 Feb;23(2):254-267.
22. Galot R., Le T.C., Guigay J., et al. Personalized biomarker-based treatment strategy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: EORTC position and approach. *Annals of Oncology.* 2018 Dec 1;29(12):2313-27.
23. Patel A., Patel S., Patel P., et al. Saliva Based Liquid Biopsies in Head and Neck Cancer: How Far Are We From the Clinic? *Frontiers in Oncology.* 2022 Mar 21;12:828434.
24. Spector M.E., Farlow J.L., Haring C.T., et al. The potential for liquid biopsies in head and neck cancer. *Discov Med.* 2018 May;25(139):251-257.
25. Morris L.G.T., Chandramohan R., West L., et al. The Molecular Landscape of Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: Insights From a Precision Oncology Sequencing Platform. *JAMA Oncol.* 2017 Feb 1;3(2):244-255.
26. Gormley M., Yarmolinsky J., Dudding T., et al. Using genetic variants to evaluate the causal effect of cholesterol lowering on head and neck cancer risk: A Mendelian randomization study. *PLOS genetics.* 2021 Apr 22;17(4):e1009525.
27. Ingold N., Amin H.A., Drenos F. Alcohol causes an increased risk of head and neck but not breast cancer in individuals from the UK Biobank study: A Mendelian randomisation analysis. *medRxiv.* 2019 Jan 1:19002832.
28. Rettig E.M., Faden D.L., Sandhu S., et al. Detection of circulating tumor human papillomavirus DNA before diagnosis of HPV-positive head and neck cancer. *International Journal of Cancer.* 2022 Mar 9.
29. McCarthy C.E., Bonnet L.J., Marcus M.W., et al. Development and validation of a multivariable risk prediction model for head and neck cancer using the UK Biobank. *International Journal of Oncology.* 2020 Nov 1;57(5):1192-202.
30. Wang L., Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. *Clinics in laboratory medicine.* 2014 Dec 1;34(4):711-9.
31. Gholizadeh P., Eslami H., Yousefi M., et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2016 Dec;84:552-558.
32. Frank D.N., Qiu Y., Cao Y., et al. A dysbiotic microbiome promotes head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2022 Feb;41(9):1269-80.
33. Eun Y.G., Lee J.W., Kim S.W., et al. Oral microbiome associated with lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Scientific reports.* 2021 Nov 30;11(1):1-0.
34. Lee J.Y., Shi T., Petyuk V.A., et al. Detection of Head and Neck Cancer Based on Longitudinal Changes in Serum Protein Abundance. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2020 Aug;29(8):1665-1672.
35. Conradie E.H., Malherbe H., Hendriksz C.J., et al. An overview of benefits and challenges of rare disease biobanking in Africa, focusing on South Africa. *Biopreservation and Biobanking.* 2021 Apr 1;19(2):143-50.
36. Chung B.H., Chau J.F., Wong G.K. Rare versus common diseases: a false dichotomy in precision medicine. *NPJ Genomic Medicine.* 2021 Feb 24;6(1):1-5.
37. Mulvenna J., Yonglithipagon P., Sripa B., et al. Banking on the future: biobanking for “omics” approaches to biomarker discovery for Opisthorchis-induced cholangiocarcinoma in Thailand. *Parasitology international.* 2012 Mar 1;61(1):173-7.
38. Hermansen J.U., Wojcik D.M., Robinson N., et al. The Norwegian childhood cancer biobank. *Cancer Reports.* 2022 Aug;5(8):e1555.
39. van Herpen C.M.L. Patients with Rare Head Neck Cancers: Do They Need a Different Approach?. *Critical Issues in Head and Neck Oncology.* Springer, Cham. 2021;309-315.
40. Morfouace M., Stevovic A., Vinches M., et al. First results of the EORTC-SPECTA/Arcagen study exploring the genomics of rare cancers in collaboration with the European reference network EURACAN. *ESMO Open.* 2020 Dec;5(6):e001075.

Поступила 22.09.22

Получены положительные рецензии 05.10.22

Принята в печать 15.10.22

Received 22.09.22

Positive reviews received 05.10.22

Accepted 15.10.22

**Contribution of the authors:** Petersen E.V., Chudakova D.A., Shiryayev A.A., Khrushchova A.M., Karalkin P.A., Reshetov I.V. — review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript. Shabalina E.Y., Shaker A.A.S., Chernov T.A. — data collection, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, editing.

**Вклад авторов:** Петерсен Е.В., Чудакова Д.А., Ширяев А.А., Хрущова А.М., Каралкин П.А., Решетов И.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи. Шабалина Е.Ю., Шакер А.А.С., Чернов Т.А. — сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование.

#### Information about the authors:

Petersen Elena Vladimirovna — M.D., Ph.D., Biologist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 9 Institute Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701 E-mail: Petersen.ev@mipt.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8150-7553>

Chudakova Daria Aleksandrovna — Ph.D., Biologist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 9 Institute Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701 E-mail: chudakova.da@mipt.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9354-6824>

Shiryayev Artyom Anatolievich — M.D., Ph.D., Surgeon doctor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: Moscow, Russia, 8 Trubetskaya St., bld. 2, 119991 E-mail: artemdoc@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9421-420X>

Khrushchova Anastassia Mikhailovna — Ph.D., Biologist, A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Russian Academy of Sciences. Address: 33 Leninsky Prospekt, Moscow, 119071 E-mail: cricetulus@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3956-8395>

Shabalina Evgeniya Yurievna — M.Sc., Biologist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 9 Institute Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701 E-mail: evgenyashb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8184-7363>

Shaker Abanoub Ashraf Saleh — B.Sc., Biologist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 9 Institute Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701 E-mail: Shaker.a@phystech.edu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3025-6504>

Chernov Timur Alexandrovich — Ph.D., Biologist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 9 Institute Lane, Dolgoprudny, Moscow Region,

Russia, 141701 E-mail: chtimur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-7045>

Karalkin Pavel Anatolievich – M.D., Ph.D., Biochemist, Moscow Institute of Physics and Technology. Address: 9 Institute Lane, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701 E-mail: pkaralkin@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2838-0776>

Reshetov Igor Vladimirovich – M.D., D.Sc., Oncologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 119991, Moscow, Russia, 8 Trubetskaya St., bld. 2 E-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

#### Информация об авторах:

Петерсен Елена Владимировна – к.м.н., биолог, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9. E-mail: Petersen.ev@mipt.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8150-7553>

Чудакова Дарья Александровна – к.б.н., биолог, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9. E-mail: chudakova.da@mipt.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9354-6824>

Ширяев Артем Анатольевич – к.м.н., врач-хирург, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Адрес: Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991. E-mail: artemdoc@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9421-420X>

Хрущова Анастасия Михайловна – к.б.н., биолог, Институт проблем экологии и эволюции имени А.Н. Северцова Российской академии наук. Адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, 33. E-mail: cricetulus@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3956-8395>

Шабалина Евгения Юрьевна – магистр биологических наук, биолог, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, дом 9. E-mail: evgenyashb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8184-7363>  
Шакер Абануб Ашраф Салех – бакалавр биологических наук, биолог, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9. E-mail: Shaker.a@phystech.edu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3025-6504>

Чернов Тимур Александрович – к.б.н., биолог, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9. E-mail: chtimur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-7045>

Каралкин Павел Анатольевич – к.м.н., биохимик, Московский физико-технический институт. Адрес: 141701, Россия, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9. E-mail: pkaralkin@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2838-0776>

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., онколог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Адрес: 119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3888-8004>

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## The association between breastfeeding and tonsillectomy in children

Ali Abdul Hussain <sup>1</sup>, Esam Alshareda <sup>2</sup>, Emad Neamah Al-kanaan <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Alfayhaa Teaching Hospital, Basra Health Directorate, Ministry of Health/ Environment, Basra, Iraq, Basrah, Iraq

<sup>2</sup>Department of Surgery, College of Medicine, University of Basra, Basra, Iraq, Basrah, Iraq

<sup>3</sup>Alshifaa General Hospital, Basra Health Directorate, Ministry of Health/ Environment, Basra, Iraq, Basrah, Iraq

Contacts: Emad Neamah Al-kanaan – medicalresearch79@yahoo.com

## Анализ взаимосвязи между грудным вскармливанием и тонзиллэктомией у детей

Али Абдул Хуссейн <sup>1</sup>, Эсам Альшареда <sup>2</sup>, Эмад Неймах Аль-Канаан <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Учебный госпиталь Альфайхаа, Управление здравоохранения Басры, Министерство здравоохранения/окружающей среды, Басра, регион Басра, Ирак

<sup>2</sup>Кафедра хирургии, Медицинский колледж, Университет Басры, Басра, регион Басра, Ирак

<sup>3</sup>Многопрофильная Больница Альшифаа, Управление здравоохранения Басры, Министерство здравоохранения/окружающей среды, Басра, регион Басра, Ирак

Контакты: Эмад Неймах Аль-Канаан - medicalresearch79@yahoo.com

## 母乳喂养与儿童扁桃体切除术的关系

Ali Abdul Hussain <sup>1</sup>, Esam Alshareda <sup>2</sup>, Emad Neamah Al-kanaan <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Alfayhaa Teaching Hospital, Basra Health Directorate, Ministry of Health/Environment, Basra, Iraq, Basrah, Iraq

<sup>2</sup>Department of Surgery, College of Medicine, University of Basra, Basra, Iraq, Basrah, Iraq

<sup>3</sup>Alshifaa General Hospital, Basra Health Directorate, Ministry of Health/Environment, Basra, Iraq, Basrah, Iraq

通讯作者: Emad Neamah Al-kanaan – medicalresearch79@yahoo.com

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.49-52

**Background:** One of the most common surgical operations carried out on children especially those under the age of fifteen is tonsillectomy. There are two main indications for tonsillectomy either recurrent tonsillar infections or obstructive sleep disorder. Breastfeeding is one of the factors that play a major impact on decreasing recurrent respiratory infections and improving immunity, this effect may prolong during childhood.

**Objective:** To study the rate of tonsillectomy during childhood concerning the duration of breastfeeding during their infancy.

**Methods:** In this study, 150 cases underwent tonsillectomy as a case group in Alfayhaa Teaching Hospital in the period from January 2017 to July 2018 to children aged 1–12 years. Parents of those patients asked about the sex of the child, the feeding habit during infancy, type of delivery, order of the child in the family, the cause of tonsillectomy, and paternal smoking. 300 controls had been taken including those children attending the hospital for other reasons. Analysis of data was done using odds ratio, chi-square test, and probability value.

**Results:** The main reasons for tonsillectomy were recurrent respiratory infections (66%), followed by obstructive respiratory symptoms (30%) and the least one was a recurrent ear infection (4%). The difference was not significant between sex, mode of delivery, order of the child in the family, and paternal smoking with breastfed. Other groups as compared with those who complete more than 6 months, never and 0-3 months showed weak relation. Conclusions: We found that breastfed infants for more than 6 months are less likely to have tonsillectomy during their childhood.

**Keywords:** Breastfeeding, Tonsillectomy, Childhood

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Ali Abdul Hussain, Esam Alshareda, Emad Neamah Al-kanaan. The association between breastfeeding and tonsillectomy in children. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):49–52

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

**Актуальность:** Одной из наиболее распространенных хирургических операций, проводимых детям, особенно в возрасте до пятнадцати лет, является тонзиллэктомия. Существует два основных показания к тонзиллэктомии: рецидивирующие тонзиллярные инфекции или обструктивное апноэ сна. Грудное вскармливание является одним из факторов, который играет важную роль в снижении частоты рецидивирующих респираторных инфекций и повышении иммунитета, и этот эффект может пролонгироваться в детском возрасте.

**Цель:** Изучить частоту тонзиллэктомии в детском возрасте с учетом продолжительности грудного вскармливания в младенчестве.

**Методы:** Экспериментальная группа данного исследования включала 150 пациентов в возрасте 1-12 лет, перенесших тонзиллэктомию в учебном госпитале Альфайхаа в период с января 2017 года по июль 2018 года. Родителей этих пациентов спрашивали о поле ребенка, характере кормления в младенчестве, типе родов, числе детей в семье, причине тонзиллэктомии и статусе курения отца. В качестве контроля были включены 300 детей, посещавших госпиталь по другим причинам. Анализ данных проводился с использованием отношения шансов, критерия хи-квадрат и значения вероятности.

**Результаты:** Основными причинами тонзиллэктомии были рецидивирующие респираторные инфекции (66%), на втором месте - обструктивные респираторные симптомы (30%), и самой редкой причиной была рецидивирующая ушная инфекция (4%). Различия в зависимости от пола, способа родов, очередности ребенка в семье и статуса курения отца при грудном вскармливании были незначительными. Другие группы по сравнению с теми, кто находился на грудном вскармливании более 6 месяцев, никогда и 0-3 месяца, показали слабую связь. Выводы: Мы обнаружили, что младенцы, находящиеся на грудном вскармливании более 6 месяцев, реже подвергаются тонзиллэктомии в детстве.

**Ключевые слова:** Грудное вскармливание, тонзиллэктомия, детский возраст

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Али Абдул Хуссейн, Эсам Альшареда, Эмад Неймах Аль-Канаан. Анализ взаимосвязи между грудным вскармливанием и тонзиллэктомией у детей. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):49–52

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

**Background:** Tonsillectomy is the most common surgical operation performed on children, especially those under 15 years of age. Tonsillectomy has two main indications: recurrent tonsillitis or obstructive sleep apnea. Breastfeeding is one of the factors that play a major impact on decreasing recurrent respiratory infections and improving immunity, this effect may prolong during childhood [8, 9]. Human breast milk is the natural and optimum food for newborn infants [10, 11]. It is constantly available at a suitable temperature and requires no preparation time [12, 13]. Besides it provides complete nutrition and many bioactive health substances (protein, fat, minerals, vitamins, enzymes, growth factors, and hormones), it is free of contaminating bacteria and thereby decreasing the incidences of gastrointestinal disturbances. It is associated with improved infant health and

**Methods:** In this study, from January 2017 to July 2018, 150 children aged 1–12 years were operated on tonsillectomy in the Al-Fayhaa teaching hospital as a case group. These patients' parents were asked about the child's gender, infant feeding habits, delivery type, child's order in the family, reasons for tonsillectomy, and parental smoking. 300 control children were included who visited the hospital for other reasons. Data analysis was done using odds ratios, chi-square test, and probability values.

**Results:** The main reason for tonsillectomy was recurrent respiratory infections (66%), followed by obstructive respiratory symptoms (30%), and the least common reason was recurrent otitis media (4%). There were no significant differences in gender, delivery type, child's order in the family, and parental smoking between those who were breastfed for more than 6 months, never, or 0–3 months. Other groups showed a weak relationship.

**Conclusion:** We found that children who were breastfed for more than 6 months had a lower chance of tonsillectomy during their childhood.

**Keywords:** Breastfeeding, tonsillectomy, children

**Conflict of interest:** The author has no conflict of interest.

**Funding:** This study was not funded.

**Citation:** Ali Abdul Hussain, Esam Alshareda, Emad Neamah Al-kanaan. The association between breastfeeding and tonsillectomy in children. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):49–52

The authors are responsible for the originality of the data provided and the possibility of publishing illustrative material (tables, drawings, patient photos).

## Introduction

One of the most common surgical operations carried out on children especially those under the age of fifteen is tonsillectomy [1–3]. Decide to do a tonsillectomy, there are two main reasons which are either recurrent tonsillar infections or obstructive sleep disorder [4–6].

The tonsillar disease has multifactorial pathogenesis and interactions among the anatomy, immunology, and microbiology of these structures may be important [7].

Breastfeeding is one of the factors that play a major impact on decreasing recurrent respiratory infections and improving immunity, this effect may prolong during childhood [8, 9]. Human breast milk is the natural and optimum food for newborn infants [10, 11]. It is constantly available at a suitable temperature and requires no preparation time [12, 13]. Besides it provides complete nutrition and many bioactive health substances (protein, fat, minerals, vitamins, enzymes, growth factors, and hormones), it is free of contaminating bacteria and thereby decreasing the incidences of gastrointestinal disturbances. It is associated with improved infant health and

**Table 1: demographic data distribution of patients**  
**Таблица 1: распределение демографических данных пациентов**

Parameters Показатели	Cases (%) Пациенты (%)	Controls (%) Контроль (%)	Total Всего	OR ОШ	$\chi^2$
Sex (male/female) Пол (мужской/женский)	97(64.7)/ 53(35.3)	170(46.7)/130 (43.3)	267/ 183	0.71	2.652
Type of delivery (Caesarean/ Vaginal) Тип родов (кесарево/вагинальные)	24 (16)/126 (84)	24 (8)/276 (92)	48/ 402	0.45	6.716
Order of the child (1st/ 2nd & more ) Очередность ребенка (1-й/ 2-й и более)	61 (40.7)/89 (50.4)	95 (31.6)/205 (68.3)	156/294	1.47	3.576
Paternal smoking (yes/ no) Курение отца (да/нет)	68 (45.3)/82 (54.6)	168 (56)/132 (44)	236/ 214	0.65	3.011
Total Всего	150	300	450		

immune development [14–17]. Antimicrobial immunoglobulins of the mother transmit via her breast milk and provide passive immunity to the breastfed child while his immune system is growing [18, 19].

## Patients and methods

This work is a prospective case-control study of 150 patients aged below 13 years (the case group) who were admitted for tonsillectomy at Alfayhaa Teaching Hospital from January 2017 to July 2018. Questionnaires were obtained from the parents of those children about the sex of the child, the feeding habit during infancy, type of delivery, order of the child in the family, the cause of tonsillectomy, and paternal smoking. The duration of breastfeeding was divided into four groups (never, 0-3, 3-6, and more than 6 months).

300 controls of the same age group had been randomly selected from those children who were attending the hospital for other reasons. Two controls were taken for each case, and their parents also asked the same questions mentioned above. Results were statistically analyzed using odds ratio (OR), chi-square ( $\chi^2$ ) test, and probability (P) value and summarized into tables.

## Results

Of 150 cases of tonsillectomy included in this study, the main reasons for tonsillectomy were recurrent respiratory infections (66%), followed by obstructive respiratory symptoms (30%) and the least one was a recurrent ear infection (4%).

Table 1 showed all variables which were comparable for both groups. The difference was not significant between those data where

the P-value was less than 0.05 for sex, mode of delivery, order of the child in the family (whether the child is the first or second and more in order), and lastly paternal smoking.

In table 2, for more than 6 months of breastfed children, the P-value is more than 0.05 and so there is a significant association. Other groups as compared with those who complete more than 6 months, never and 0–3 months show weak relation and any relation respectively as shown in the same table, where those never breastfed odds ratio = 2.6 and the P-value is less than 0.05, that's mean there is a relation but statistically not significant. Those who breastfed for 0 to 3 months show no relation with an odds ratio = 0.7 and a P-value is less than 0.05.

## Discussion

Human milk can affect the immune system of breastfed infants [20]. Its protective effect against respiratory infection may persist for several years [21, 22]. This might be accompanied by more tolerant tonsillar lymphoid tissue because the infant's immune system is programming [23].

In our study, there is a significant association between breastfeeding for 3 to 6 months and tonsillectomy more than those completed more than 6 months (as indicated by WHO [24]) and the P is more than 0.05. This is consistent with a finding of Alfredo Pisacane [25] who studied the relation between breastfeeding and tonsillectomy in children in Naples, Italy, in 1995. He found that children whose tonsils have been removed were less likely to have been breastfed. This is the only study we found about the same subject of our study. Many researchers studied the breastfeeding

**Table 2: Distribution of cases according to different periods of breastfeeding**  
**Таблица 2: Распределение случаев в зависимости от длительности периода грудного вскармливания**

Duration of breastfeeding Продолжительность грудного вскармливания	Cases (%) Пациенты (%)	Controls (%) Контроль (%)	Total Всего	OR ОШ	$\chi^{2*}$
Never Никогда	10(55.5)	8(44.4)	18	2.6	2.44
0-3 months 0-3 месяца	17(26.5)	47(73.4)	64	0.7	0.56
3-6 months 3-6 месяцев	12(57.1)	9(42.8)	21	2.8	4.1
more than 6 months более 6 месяцев	111(31.9)	236(68.01)	347		
Total Всего	150	300	450		

Note \* odds ratio and  $\chi^2$  of each group were calculated for those more than 6 months

Примечание \* отношение шансов и  $\chi^2$  для каждой группы были рассчитаны по отношению к тем, кто находился на грудном вскармливании более 6 месяцев

duration and associated decrease in respiratory tract infection. One of those studies is that of W. Wardhana et al [26] which concluded that children under the age of five had a lower risk of tonsillitis if they were exclusively breastfed. Although we didn't ask whether the involved children were exclusively breastfed or not, the association is significant in both studies. Another one is that of Caroline J. Chantry [27] who found an increased risk of respiratory tract infections in children who were fully breastfed for 4 in comparison to those fed for 6 months. Another finding is those children who were never breastfed, there is an association with increased tonsillectomy rate but it is statistically not significant (P-value is less than 0.05) as seen in table 2. In contrast to the finding seen in those children who breastfed for 0 to 3 months where the percentage of tonsillectomy is lower than in those breastfed for more than 6 months, which may be due to sampling error of inadequate sample size.

Other parameters of cases (mode of delivery, order of the child in the family, and paternal smoking) had been taken in this study to see if there is any factor other than breastfeeding may have a role in increasing the tonsillectomy rate among cases in our sample, there was no significant association with tonsillectomy, these also constant with the finding of Alfredo Pisacane [25].

## REFERENCES

1. Yogesh B. and Ian H., *Diseases of Tonsils, Tonsillectomy, and Tonsillotomy*. John C Watkinson, Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 8th edition, 2018, Taylor & Francis Group; 38: 437-9.
2. Ramos SD, Mukerji S, Pine HS. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(4):793-807.
3. Sharma S, Andreoli S, Josephson GD. Tonsillectomy and Adenoidectomy: Current Techniques and Outcomes. *Int J Head Neck Surg* 2016;7(2):104-8.
4. David H Darrow, Christopher Siemens. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8 Pt 2 Suppl 100):6-10.
5. Patel HH, Straight CE, Lehman EB, et al. Indications for tonsillectomy: a 10-year retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78:2151-5.
6. Kay DJ, Mehta V, Goldsmith AJ. Perioperative adenotonsillectomy management in children: Current practices. *Laryngoscope*. 2003; 113:592-7.
7. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1551-69.
8. Frank, N.M., Lynch, K.F., Uusitalo U., et al. The relationship between breastfeeding and reported respiratory and gastrointestinal infection rates in young children. *BMC Pediatr* 19, 339 (2019).
9. Laura M'Rabet, Arjen Paul Vos, Günther Boehm, Johan Garssen. Breast-Feeding and Its Role in Early Development of the Immune System in Infants: Consequences for Health Later in Life. *The Journal of Nutrition*, Volume 138, Issue 9, September 2008, Pages 1782S-90S.
10. Lessen R., Kavanagh K. Position of the academy of nutrition and dietetics: Promoting and supporting breastfeeding. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2015;115:444-9.
11. Kramer M.S., Guo T., Platt R.W., Sevkovskaya Z., Dzikovich I., Collet J.-P., Shapiro S., Chalmers B., Hodnett E., Vanilovich I. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 months of exclusive breastfeeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;78:291-5.
12. *Infant and Young Child Nutrition*. [(accessed on 14 November 2012)]. [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA55/ea5515.pdf/](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ea5515.pdf/).
13. William C. Heird. *Feeding infants and children: Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition, 2007; 42: 215.
14. Katriona E. Lyons, C. Anthony Ryan, Eugene M. Dempsey, R. Paul Ross and Catherine Stanton. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutr*. 2020 Apr; 12(4): 1039.
15. Labbok MH, Clark D, Goldman AS. 2004. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat. Rev. Immunol.* 4, 565-72.
16. Goldman A.S., Goldblum R.M. Immunoglobulins in human milk. In: Atkinson S.A., Lonnerdal B., editors. *Protein and Non-Protein Nitrogen in Human Milk*. CRC Press; Boca Raton, Fla: 1989. pp. 43-51.
17. Lawrence RM, Pane CA. 2007. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr. Probl. Pediatric Adolesc. Health Care* 37, 7-36.
18. Valerie Verhasselt. Is infant immunization by breastfeeding possible? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1671): 20140139.
19. Armond S. Goldman, Sadhana Chheda, Susan E. Keeney, and Frank C. Schmalstieg. *Immunology of Human Milk and Host Immunity. Fetal and Neonatal Physiology*. 2011:1690-1701.
20. Lars A. Hanson, Ursula Wiedermann, Rifat Ashraf. Effects of Breastfeeding on the Baby and on Its Immune System. *The Food and Nutrition Bulletin*. 1996;17(4):1-5.
21. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JCM, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68:724-8.
22. Tarrant M, Kwok MK, Lam TH, et al. Breast-feeding and childhood hospitalizations for infections. *Epidemiology* 2010; 21: 847-854.
23. Hahn-Zoric M, Carlsson B, Jeansson S, Ekre HP, Osterhaus AD, Robertson D, Hanson LA. Anti-idiotypic antibodies to poliovirus in commercial immunoglobulin, human serum and human milk. *Pediatr Res* 1993;33:47580.
24. WHO, UNICEF, IFPRI, UC Davis, USAID, FANTA, Macro International. *Indicators for Assessing Infant and Young Child Feeding Practices. Part I: Definitions*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
25. Pisacane A, Impagliazzo N, De Caprio C, Criscuolo L, Inglese A, Pereira de Silva MC. Breast feeding and tonsillectomy. *BMJ*. 1996;312(7033):746-47.
26. Association Between Exclusive Breastfeeding and the Risk of Tonsillitis in Children Under Five in Demak, Central Java Hendra Wardhana, Ibnu Kharisman, Paramita Stella. *Indonesian Journal of Medicine*. 2018;3(2):71-76.
27. Caroline J. Chantry, R. Howard, Peggy Auinger. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in the US. *Official Journal of the American Pediatrics*. 2006;177:425-32.

Получена 24.09.22

Получены положительные рецензии 26.08.22

Принята в печать 30.08.22

Received 24.09.22

Positive reviews received 26.08.22

Accepted 30.08.22

**Contribution of authors:** All authors contributed equally.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли равный вклад.

### Information about the authors:

Abdul Hussain – Alfayhaa Teaching Hospital, Basra Health Directorate, Ministry of Health/ Environment, Basra, Iraq, Basrah. E-mail: alisebaa2012@yahoo.com  
Esam Alshareda – Department of Surgery, College of Medicine, University of Basra, Basra, Iraq. E-mail: isamabdulmohsen@yahoo.com  
Emad Neamah Al-kanaan – Alshifaa General Hospital, Basra Health Directorate, Ministry of Health/ Environment, Basra, Iraq, Basrah, Iraq. E-mail: medicalresearch79@yahoo.com

### Информация об авторах:

Абдул Хуссейн – Учебный госпиталь Альфайхаа, Управление здравоохранения Басры, Министерство здравоохранения/окружающей среды, Басра, регион Басра, Ирак. E-mail: alisebaa2012@yahoo.com  
Эсам Альшарада – Кафедра хирургии, Медицинский колледж, Университет Басры, Басра, регион Басра, Ирак. E-mail: isamabdulmohsen@yahoo.com  
Эмад Неймах Аль-Канаан – Многопрофильная больница Альшифаа, Управление здравоохранения Басры, Министерство здравоохранения/окружающей среды, Басра, регион Басра, Ирак. E-mail: medicalresearch79@yahoo.com

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review

A.P. Polyakov, A.V. Mordovskiy, D.A. Miroshnichenko, I.V. Rebrikova, M.V. Ratushniy, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Buharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Contacts: Polyakov Andrey Pavlovich – e-mail: appolyakov@mail.ru.

## Имплантированный метастаз карциномы Меркеля в донорскую рану после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией: клинический пример и обзор литературы

А.П. Поляков, А.В. Мордовский, Д.А. Мирошнichenko, И.В. Ребрикова, М.В. Ратушный, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.А. Качмазов

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Поляков Андрей Павлович – e-mail: appolyakov@mail.ru

## 显微外科重建手术治疗后供体伤口中Merkel细胞癌的植入转移：临床病例和综述

A.P. Polyakov, A.V. Mordovskiy, D.A. Miroshnichenko, I.V. Rebrikova, M.V. Ratushniy, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Buharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

通讯作者: Polyakov Andrey Pavlovich – e-mail: appolyakov@mail.ru.

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.53–61

Cases of iatrogenic dissemination of tumor cells during surgery were described as early as the end of the 19th century. Currently, a small number of cases of iatrogenic surgical contamination with malignant tumors in the form of implantation metastases are described in the world literature. This is probably due to the improvement of asepsis rules, the modification of surgical techniques, and the increased oncological alertness of medical personnel during surgery.

**Clinical case.** In the article, we describe a clinical case of surgical resection of skin cancer on the right side of external nose (Merkel cell carcinoma), with reconstruction with a radiation flap, at the site of which, 11 months after the operation, implantation metastasis was realized in the postoperative scar of the donor wound.

Currently, Merkel cell carcinoma is a poorly understood disease, especially its metastatic potential and aggressive growth pattern. Unfortunately, there are no uniform world standards, protocols, practical recommendations, and consensus among practicing surgeons regarding minimizing the potential risks of mechanical tumor implantation during oncological operations.

**Key words:** skin cancer, Merkel cell carcinoma, implantation metastasis, Merkel cell polyomavirus, iatrogenic transfer of tumor cells, microsurgical reconstruction, fasciocutaneous radiation flap, systemic metastases, radiation therapy, dissemination of tumor cells

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Polyakov A.P., Mordovskiy A.V., Miroshnichenko D.A., Rebrikova I.V., Ratushniy M.V., Boyko A.V., Gevorkov A.R., Buharov A.V., Derzhavin V.A., Kachmazov A.A. Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):53–61

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Случаи ятрогенной диссеминации опухолевых клеток во время хирургического вмешательства описывались еще в конце XIX века. В настоящее время в мировой литературе описано небольшое число случаев ятрогенной хирургической контаминации злокачественными опухолями в виде имплантированных мета-

стазов. Вероятно, это связано с усовершенствованием правил асептики, модификацией хирургических методик и повышением онкологической настороженности медицинского персонала во время операции. **Клинический случай.** В статье описан клинический случай удаления рака кожи наружного носа справа из клеток Меркеля, с реконструкцией кожно-фасциальным лучевым лоскутом, на месте которого через 11 месяцев после операции в послеоперационном рубце донорской раны реализовался имплантационный метастаз.

В настоящее время карцинома Меркеля является мало изученным заболеванием, в особенности ее метастатический потенциал и агрессивный характер роста. К сожалению, нет единых мировых стандартов, протоколов, практических рекомендаций и единого мнения среди практикующих хирургов относительно минимизации потенциальных рисков механической опухолевой имплантации во время онкологических операций.

**Ключевые слова:** рак кожи, карцинома Меркеля, имплантационный метастаз, полиомавирус клеток Меркеля, ятрогенный перенос опухолевых клеток, микрохирургическая реконструкция, кожно-фасциальный лучевой лоскут, системные метастазы, лучевая терапия, диссеминация опухолевых клеток

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Поляков А.П., Мордовский А.В., Мирошниченко Д.А., Ребрикова И.В., Ратушный М.В., Бойко А.В., Геворков А.Р., Бухаров А.В., Державин В.А., Качмазов А.А. Имплантационный метастаз карциномы Меркеля в донорскую рану после хирургического лечения с микрохирургической реконструкцией: клинический пример и обзор литературы. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):53–61

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

早在19世纪末, 就描述了手术期间医源性传播肿瘤细胞的病例。目前, 世界文献中描述了少数以植入转移形式的恶性肿瘤的医源性手术污染病例。这可能是由于无菌规则的改进, 手术技术的改进以及手术期间医务人员肿瘤警觉性的提高。

临床案例: 在这篇文章中, 我们描述了外鼻右侧皮肤癌手术切除的临床病例 (Merkel细胞癌), 用放射瓣重建, 术后11个月, 植入转移为实现在供体伤口的术后瘢痕中。

目前, 默克尔细胞癌是一种知之甚少的疾病, 特别是其转移潜能和侵袭性生长模式。不幸的是, 外科医生在肿瘤手术过程中没有统一的世界标准, 方案, 实用建议和共识, 以尽量减少机械性肿瘤植入的潜在风险。

关键词: 皮肤癌, 默克尔细胞癌, 植入转移, 默克尔细胞多瘤病毒, 医源性肿瘤细胞转移, 显微外科重建, 筋膜皮瓣, 全身转移, 放射治疗, 肿瘤细胞传播

利益冲突: 作者没有利益冲突要声明。

基金: 这项研究没有资金

引用: Polyakov A.P., Mordovskiy A.V., Miroshnichenko D.A., Rebrikova I.V., Ratushnyi M.V., Boyko A.V., Gevorkov A.R., Buharov A.V., Derzhavin V.A., Kachmazov A.A. Implantation metastasis of Merkel cell carcinoma in a donor wound after surgical treatment with microsurgical reconstruction: a clinical case and a review. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):53–61

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料–表格, 图纸, 患者照片的可能性。

## Введение

Карцинома Меркеля (КМ) является нейроэндокринным раком кожи с высоким метастатическим потенциалом, у 1/3 до 1/2 пациентов развивается рецидив или регионарные и даже отдаленные метастазы [1, 2]. По некоторым данным мировой литературы, данный тип опухоли считается более агрессивным, чем плоскоклеточный рак кожи [3], по другим данным, КМ является гораздо менее агрессивной опухолью с меньшим метастатическим потенциалом в отличие от плоскоклеточного рака кожи [4]. Данный вид опухоли в 80% случаев вызван полиомавирусом клеток Меркеля и в 20% случаев – воздействием

ультрафиолетового излучения определенного спектра [2, 3]. Случаи возникновения отдаленных метастазов при КМ редко описываются в мировой и отечественной литературе. Некоторые ученые считают, что данный вид рака чаще проявляет свойства базальноклеточного рака кожи, а, следовательно, чаще рецидив заболевания диагностируется на месте первичного опухолевого очага [5, 6]. Данному заболеванию подвержены люди с тонкой и светлой кожей, средний возраст пациентов составляет около 69 лет [4].

Еще в 1885 г. A.G. Gerster и соавт. заявили о возможности ятрогенного распространения опухолевых клеток во время операции. Данная гипотеза была связана с травмой первичной

опухоли во время оперативного вмешательства и последующим проникновением клеток из опухолевого очага в кровеносные и лимфатические сосуды с дальнейшей диссеминацией в окружающие ткани [1]. В 1896 г. H.L. Lask и соавт. также предположили, что злокачественные новообразования могут ятрогенно распространяться с помощью прямого переноса опухолевых клеток из первичного очага как механическим, так и гематогенным или лимфогенным путем [7]. В середине XX века L.V. Askertan и M.W. Wheat заявили о необходимости смены хирургических перчаток, операционного белья и инструментов, если операция проводится не только в области первичного опухолевого очага [8]. Однако в 2018 г. D. Berger-Richardson и соавт. провели опрос 351 общего хирурга в рамках исследования, только 52% меняли перчатки при резекции злокачественных опухолей для предотвращения ятрогенной диссеминации процесса. Около 57% полагали, что работа в одних перчатках приводит к местным, местно-распространенным рецидивам злокачественных новообразований, т.к. даже при биопсии зачастую выполняется исследование одного и более подозрительных образований на одном пациенте [9].

Имплационные метастазы встречаются среди разных гистологических типов опухолей, включая плоскоклеточный рак, аденокарциному, меланому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, ангиосаркому или остеосаркому. Возможным фактором риска, способствующим такому распространению, является послеоперационная иммуносупрессия, что само по себе может привести к увеличению риска опухолевой диссеминации. Доказано, что оперативное вмешательство или травма влияют на состояние иммунной системы, вызывая уменьшение числа Т-лимфоцитов, нарушение функции NK-киллеров, нейтрофилов, и макрофагов. Таким образом, в дополнении к оперативному вмешательству или травматизации первичной опухоли, индуцирующих иммуносупрессию, риск метастазирования может увеличиваться из-за физиологического увеличения кровотока и лимфообращения в донорской ране [4].

Ятрогенное распространение опухолевых клеток и импланционные метастазы в донорской ране – достаточно известный феномен. Ранее многие авторы описывали возникновение импланционных метастазов в основном на месте кожных, костных, венозных, фасциальных лоскутов, а также на месте пекторального или дельтопекторального лоскута [10–18]. Также известно много случаев порт-сайт метастазирования [19]. Ввиду повсеместного применения лапароскопических методов хирургических вмешательств, начиная с лапароскопической холецистэктомии в 1990-х гг., появилось множество докладов от ученых по всему миру о порт-сайт метастазировании при удалении желчного пузыря, пораженного опухолью. Число таких случаев было достаточно большим (примерно 18–20%), поэтому со временем были приняты решения об использовании специальных расходных материалов для удаления пузыря, снижения травматизации первичного опухолевого очага и улучшения предоперационной диагностики. Благодаря данным мерам, число случаев порт-сайт метастазирования значительно уменьшилось, однако, исходя из уровня развития современной медицины, все еще остается достаточно высоким (около 10%) [20].

Разные морфологические типы опухолей могут ассоциироваться с разной степенью риска имплантации опухолевых клеток. Например, когда речь идет о переносе опухолевых клеток хирургическим инструментом, в случае плоскоклеточного рака этот феномен встречается в 40 раз чаще по сравнению с аденокарциномой. Плоскоклеточный рак чаще всего встречается

в случаях ятрогенного импланционного метастазирования [16–19]. Развитие импланционных метастазов при злокачественных опухолях кожи в послеоперационной ране достаточно частое осложнение. Плоскоклеточная карцинома – самая частая злокачественная опухоль, возникающая в послеоперационных ранах, но также встречались случаи с развитием базальноклеточного рака кожи, аденокарциномы, меланомы, злокачественных фиброзных гистиоцитом, аденоакантом, липосарком и остеосарком [4].

Однако данный феномен при опухолях головы и шеи не часто описывается в мировой литературе [21]. Возможная причина – редкая встречаемость данного осложнения. Однако хирурги также считают это врачебной ошибкой, поэтому неохотно докладывают данные случаи или же из-за невозможности определить действительно ли это импланционный очаг первичной опухоли или же новая форма рака. Настороженность в отношении ятрогенного импланционного метастазирования злокачественных клеток возникла еще в XIX веке [1, 7]. Данное осложнение особенно значимо в хирургии головы и шеи, т.к. подобные технически сложные операции занимают достаточно много времени, таким образом, создается высокая вероятность импланционного метастазирования [21].

Безусловно, при выполнении более «простых» реконструктивных операций с применением пластики местными тканями риск возникновения такого рода осложнений значительно меньше. Однако в исследовании Hussain и соавт. сообщили о случае импланционного метастазирования плоскоклеточного рака в местный кожный лоскут, вероятно из-за использования одной иглы, используемой для инфузионной анестезии. Некоторые авторы заявляют, что на возможность импланционного метастазирования также может влиять степень агрессивности опухоли. Так, при агрессивном варианте меланомы при электрокоагуляции опухолевого очага у мышей выявляли наличие частиц опухолевых клеток в дыме от электрокоагулятора [4, 20].

При лечении опухолей головы и шеи применение реконструктивных методик свободными лоскутами с использованием двух отдельных хирургических полей первично помогает избежать риска импланционного метастазирования. Однако необходимо всегда помнить, что близость этих, хоть и разных операционных полей, также несет риск перекрестного метастазирования, в особенности при работе двух бригад хирургов одновременно. Например, брызги от костной пилы и ирригации могут спровоцировать перенос опухолевых клеток из операционного поля с первичной опухолью в донорскую рану. Также о время сложных, многочасовых операциях, где, как правило, задействовано много людей, в процессе смены операционных полей, например ассистентами, ординаторами или студентами, возможна контаминация донорской раны по неосторожности или неопытности персонала [20].

Еще одним важным фактором риска импланционного метастазирования является использование одних хирургических перчаток и инструментов в процессе операции. Например, D. Berger-Richardson и соавт. считают, что при использовании хирургических перчаток и инструментов (более 20) риск диссеминации опухолевыми клетками достаточно высок. Также они определили, что если выполнено широкое иссечение опухоли с гистологически подтвержденными отрицательными краями резекции риск контаминации перчатками и инструментами минимален. При исследовании работы канадских хирургов доктора заявили о трех случаях, когда они были вынуждены сменить

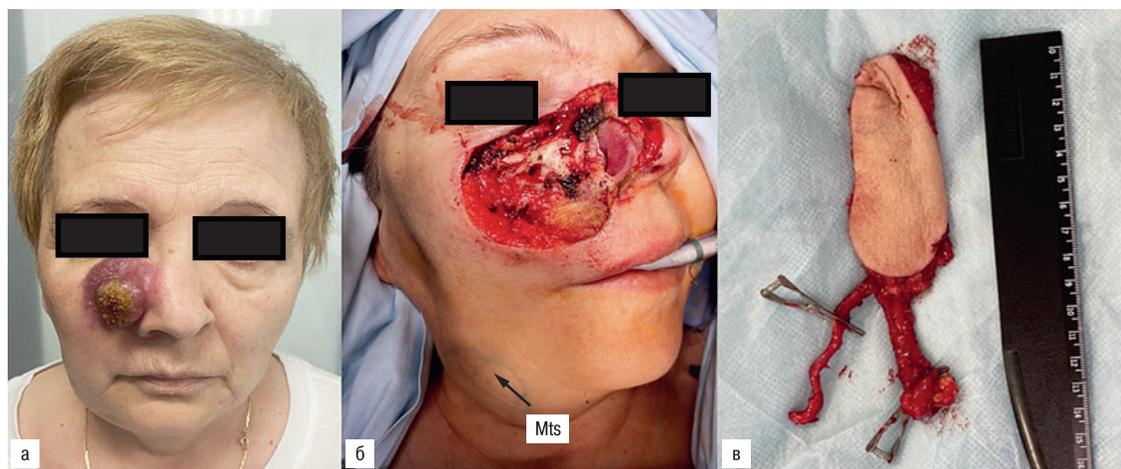


Рис. 1. Фото пациентки М. до операции (а). Интраоперационное фото после резекционного этапа первичной опухоли (б). Интраоперационное фото сформированного кожно-фасциального лучевого лоскута (в).

Fig. 1. Photo of a patient M. before the surgery (a). Intraoperative image after primary tumor resection (b). Intraoperative image of the formed fasciocutaneous radial flap (c)

хирургические перчатки с целью снижения риска контаминации опухолевыми клетками донорской раны. Это выполнялось во время определенных периодов операции: после контакта с препаратом (с опухолевой тканью), при работе в донорской области [20].

При опросе многих хирургов выяснилось, что не существует единого стандарта мер профилактики имплантационного метастазирования [21]. D. Berger-Richardson и соавт. попытались произвести стратификацию риска ятрогенных причин имплантационного метастазирования. Большинство хирургов заявляли о частой смене перчаток, в то время как хирургические инструменты меняли только при проведении операции на разных участках тела. Безусловно, смена перчаток не представляет таких технических сложностей, в то время как замена хирургического инструментария требует наличия нескольких операционных укладок для работы на реконструктивном этапе операции. Одним из главных вопросов остается частота, с которой необходимо производить смену инструментов и перчаток, т.к. во время операции происходит множество эпизодов, которые могут привести к ятрогенному распространению опухолевых клеток в рану или ложе опухоли. Ученые отмечают, что хирурги, проводящие лапароскопические операции намного чаще задумываются и стараются избежать порт-сайт метастазирования (путем применения защитных накладок на раны), чем хирурги, проводящие открытые вмешательства [20]. Одной из основных проблем является низкая осведомленность большинства хирургов о риске метастазирования через инструменты и перчатки, более половины опрошенных докторов считали это возможным теоретически, однако по данным мировой литературы данные случаи описаны редко.

В статье мы описываем клинический случай имплантационного метастаза КМ в донорскую рану (донорская зона лучевого лоскута) через 11 месяцев после операции.

### Клинический случай

Пациентка М., 59 лет, обратилась в отделение микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологическо-

го института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ с жалобами на наличие опухолевого образования на коже наружного носа справа.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с лета 2019 г., когда отметила появление небольшого образования на коже носа справа. В июле 2020 г. образование начало увеличиваться в размерах, появилась гиперемия кожных покровов. Обратилась в медицинский центр «Медина», где 23.08.2020 была выполнена биопсия. По результатам гистологического исследования выявлен рост низкодифференцированной опухоли. Самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена для решения вопроса о дальнейшей тактике. Дообследована, установлен настоящий диагноз: «Рак кожи из клеток Меркеля наружного носа справа IIIA ст. cT2N1aM0».

По данным иммуногистохимического исследования от 18.09.2020: в коже имеется картина карциномы из клеток Меркеля.

Тактика лечения была обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендовано хирургическое лечение, которое было проведено 07.10.2020 в объеме широкого иссечения опухоли кожи лица с одномоментной микрохирургической пластика кожно-фасциальным лучевым лоскутом, лимфодиссекции на шеи справа (ND I-V) (рис. 1).

По данным гистологического исследования от 16.10.2020, с учетом ранее проведенного иммуногистохимического исследования морфологическая картина соответствует карциноме кожи носа из клеток Меркеля. В 3 лимфатических узлах I, III группы жировой клетчатки шеи – метастазы рака из клеток Меркеля с экстракапсулярным распространением и вращением в околоушную слюнную железу. В связи с этим рекомендовано проведение послеоперационной лучевой терапии.

С 17.11.2020 по 24.12.2020 проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на локорегионарную область ложа удаленной опухоли правой щеки, наружного носа, включая л/у шеи Ib–V групп справа СОД 58 Гр. Далее пациентка находилась на динамическом наблюдении.

В сентябре 2021 г. отметила появление опухолевого образования плотнотканной консистенции на левом предплечье в области



Рис. 2. Фото пациентки через 9 месяцев после операции (а). Фото донорской области левого предплечья (имплантационный метастаз в послеоперационном рубце донорской раны) (б)

Fig. 2. Photo of the patient 9 months after surgery (a). Photo of the left forearm (implantation metastasis in the postoperative scar of the donor wound) (b)

послеоперационного рубца, размерами 2х2 см. Самостоятельно обратилась в МНИОИ им. Герцена. Дообследована, установлено прогрессирование заболевания – метастаз в мягкие ткани левого предплечья. По данным комплексного обследования, включая позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ), другой очаговой патологии не выявлено.

При визуальном осмотре на внутренней поверхности левого предплечья в области послеоперационного рубца определяется округлое опухолевое образование, плотно-эластической консистенции, с четкими краями, размерами до 5 см (рис. 2).

Тактика лечения обсуждена на онкологическом консилиуме, рекомендовано хирургическое лечение. Удаление опухоли мягких тканей левого предплечья с пластикой выполнено 08.10.2021. По результатам планового патоморфологического

исследования, морфологическая картина соответствует вторичному поражению мягких тканей при КМ, мелкоклеточный вариант, идентичной опухоли в материале АЖ 70105-132 от 07.10.2020. Глубокий край резекции проходит по опухоли на участке длиной 5 мм. Учитывая морфологическую структуру опухоли и ее локализацию в дистальном отделе предплечья, а также положительный край резекции по результатам планового патоморфологического исследования, пациентке рекомендовано проведение послеоперационной ДЛТ с последующим динамическим наблюдением.

С ноября 2021 по декабрь 2021 г. пациентке проведена ДЛТ СОД 45 Гр на область левого предплечья. При контрольном обследовании в декабре 2021 г. выявлено увеличение подмышечных л/у слева (рис. 3).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) подмышечных областей от 11.01.2022 в левой подмышечной области выявлен единственный л/у с неравномерно утолщенной паренхимой пониженной эхогенности, размерами до 30х10 мм. При цитологическом исследовании от 11.01.2022 – метастаз рака Меркеля. По этому поводу 04.02.2022 выполнено хирургическое лечение в объеме подмышечной лимфаденэктомии слева.

По данным гистологического исследования удаленного препарата с учетом ранее проведенного иммуногистохимического исследования и сравнительного анализа опухоли, морфологическая картина соответствует метастазу рака из клеток Меркеля в л/у с вращением в жировую клетчатку.

Пациентка отправлена на динамическое наблюдение. При контрольном обследовании в феврале 2022 г. обнаружено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения надключичных л/у слева (рис. 4).

По данным УЗИ от 17.02.2022 в левой надключичной области выявлены крайне суспенсивные очаговые изменения пониженной эхогенности, гетерогенной структуры, с неровными и нечеткими контурами, при цветовом доплеровском картировании определялся умеренный сосудистый рисунок, изменения размерами 29х18 мм. Также вблизи данных изменений определялись единичные мелкие суспенсивные л/у и отечная клетчатка. По данным цитологического исследования от 17.02.2022 – метастаз рака Меркеля.

На данный момент пациентка находится на системном лекарственном лечении иммунотерапевтическим препаратом авелумаб 800 мг в 1-й день, цикл 14 дней.



Рис. 3. ПЭТ-КТ от 13.01.2022, накопление радиофармпрепарата в подмышечном л/у слева (цитологически – метастаз рака Меркеля)

Fig. 3. PET-CT from 01/13/2022, accumulation of contrast in the left axillary lymph node (cytological – Merkel cell carcinoma metastasis)



Рис. 4. Метастатическое поражение надключичных л/у слева  
Fig. 4. Metastatic lesion of the left supraclavicular lymph nodes

## Обсуждение

Несмотря на то что чаще развитие рецидива после онкологических операции является мультифакторной проблемой, некоторые исследования предполагают важную роль хирургических перчаток и инструментов, которые несут в себе опухолевые клетки и могут служить механической причиной имплантационного метастазирования. Авторы данного исследования заявляют, что при выполнении таких комплексных операций с применением пластических и микрохирургических компонентов, как правило, необходимы несколько разных бригад хирургов, разные наборы хирургических инструментов, смена ручек для операционных ламп, а также разделение операционных полей с помощью дуг [20].

Некоторые авторы также советуют создавать специальное разделение между ложем опухоли и донорской раной, т.к. наряду с резекцией с отрицательными краями и резекцией одним блоком это поможет предупредить местный рецидив [9]. P. Richardo и соавт. предложили несколько способов профилактики ятрогенного имплантационного метастазирования. По мнению авторов, необходимо разработать комплексные меры, в т.ч. меры, применяемые в операционной, такие как смена перчаток при удалении первичного опухолевого очага и при смене операционного поля, промывание раны стерильными растворами перед закрытием дефекта, минимизация контакта с опухолью, в особенности в случаях некротизирующих или распадающихся опухолей, первичное выполнение шейной лимфодиссекции, а затем удаление первичного опухолевого очага, меры, касаемые хирургического оборудования и инструментария: для каждого операционного поля необходим отдельный набор хирургических инструментов и расходных материалов, создание разделения в виде перегородки (дуги) между операционными полями, с целью предотвращения риска аэрозольной контаминации. И, наконец, общие хирургические меры: знания о мерах профилактики среди всех участников операции о необходимости разделения операционных полей и возможности имплантационного метастазирования, разные хирургические бригады в операционной с целью исключения пересечения операционных полей через медицинский персонал [21].

Безусловно, нельзя говорить об имплантационном метастазировании исключительно ятрогенного характера. В настоящее время не существует достоверных доказательств переноса опухолевых клеток через инструменты или перчатки, поэтому

большинство хирургов и руководства больниц задумываются также о финансовой стороне использования данных профилактических мер. К сожалению, во многих странах экономический и экологических вопросы сильно влияют на внутреннюю политику государственных учреждений, например в Канаде около 20–33% больничных отходов поступают из операционных. Поэтому, к сожалению, каждый хирург должен думать не только о медицинской и практической сторонах оперативного лечения, но и о финансовой и экологической сторонах вопроса. Например, находить компромиссы, т.е. использовать некоторые инструменты из первичного набора для простых реконструктивных вмешательств вместо того, чтобы открывать еще один набор стерильных инструментов для закрытия раны. Нельзя забывать, что в государственной структуре больницы и медицинские учреждения являются одними из самых ресурсо-затратных областей как финансово, так и экологически [20].

В данном клиническом примере необходимо также оценивать последствия имплантационного метастазирования, а именно оценивать степень биологической агрессии самой опухоли. Согласно опыту ведения пациентов с КМ в университете Висконсина (США), средний срок наблюдения составил 17 месяцев, рецидивы были отмечены у 31% пациентов, а отдаленные метастазы – у 33%. Ученые также доказали, что рецидив заболевания не всегда связан с нерадикальностью удаления опухоли и может возникать при «чистых» краях резекции (более 2,5 см). Метастазы КМ в регионарных л/у обычно развиваются уже на ранних этапах их роста, а при прогрессировании заболевания эти опухоли дают метастазы в печень, кости, легкие, головной мозг и в отдаленные л/у [22].

Учитывая вышеизложенные факторы, при проведении хирургического лечения необходимо тщательно дообследовать пациента и оценить прогностические неблагоприятные факторы, которые могут привести к лимфогенному и гематогенному метастазированию, в особенности из области имплантационного метастаза. K.E. Fleming и соавт. выделили следующие 6 факторов неблагоприятного прогноза при КМ: пожилой возраст пациента, поздняя клиническая стадия заболевания (III/IV), «большой» размер опухоли (более 3 см), смешанная морфология опухоли, минимально выраженная лимфоидная инфильтрация опухоли, экспрессия в опухоли p63 (которая выявляется в 49,4% случаев) [23]. По данным J.H. Lai и соавт. и H. Higaki-Mori и соавт., для МСРyV-положительных КМ прогноз лучше (в одном случае наблюдалась спонтанная регрессия опухоли), чем для МСРyV-негативных опухолей: в них чаще наблюдалась экспрессия RB1 и реже – экспрессия p53 [24, 25]. В частности, в исследовании H. Sihto и соавт. общая 5-летняя выживаемость пациентов с МСРyV-позитивными КМ была втрое, а в работе S. Bhatia и соавт. – вчетверо выше, чем у пациентов с МСРyV-негативными опухолями [26, 27]. Однако в этом вопросе до сих пор нет единства мнений, и, по данным других авторов, общая выживаемость пациентов не зависела от МСРyV-статуса [28].

КМ является сравнительно редко встречающимся заболеванием, которое часто диагностируется на поздних стадиях, при больших размерах первичного опухолевого очага или при наличии отдаленных микрометастазов. Однако агрессивный характер роста данного злокачественного новообразования диктует необходимость для специалистов как можно раньше начать лечение оптимальными методами терапии. В случае резектабельного заболевания хирургическая резекция – радикальный способ лечения, однако для большинства пациентов единственным вариантом остается системное лекарственное

или лучевое лечение. Радикально удалить опухоли во многих случаях не удается, к тому же у пациентов, как правило, уже имеются скрытые (не выявленные) метастазы.

Хирургия опухолей головы и шеи с использованием комбинированных свободных лоскутов несет в себе более высокий риск ятрогенных имплантационных метастазов, чем другие онкологические операции. Мы представили клинический пример данного осложнения. И что более важно, при наличии отдаленных имплантационных метастазов сохраняется повышенный риск появления регионарных имплантационных метастазов [21]. С учетом мировых и отечественных данных в нашем клиническом примере вероятной причиной метастазирования послужило несколько факторов: высокая степень агрессии опухоли, недостаточная антисептическая обработка гармонического скальпеля на реконструктивном этапе. Данные факторы в совокупности привели к лимфогенной диссеминации опухолевых клеток по лимфопутям левой верхней конечности из области имплантационного метастаза на левом предплечье. Таким образом, мы можем заключить, что в связи с агрессивной природой КМ в нашем случае при выявлении имплантационного метастаза в контралатеральной стороне от первичного опухолевого очага, а также при выявлении метастаза в подключичном л/у данное явление можно расценить как метастаз, реализованный от имплантационного метастаза.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для более подробного изучения механизмов биологии опухолевых имплантационных метастазов для того, чтобы создать оптимальные клинические протоколы для минимизации риска метастазирования, а также учета экономической и организационной сторон этого вопроса. Необходимо дальнейшее изучение факторов риска отдаленного метастазирования и прогностически неблагоприятных факторов при КМ для адекватной оценки и выбора правильного алгоритма лечения – хирургического, лучевого или системной лекарственной терапии.

## Выводы

В настоящее время КМ является мало изученным заболеванием, в особенности ее метастатический потенциал и агрессивный характер роста, что связано с небольшой выборкой подобных пациентов. К сожалению, также нет единых мировых стандартов, протоколов, практических рекомендаций и единого мнения среди практикующих хирургов относительно минимизации потенциальных рисков механической опухолевой имплантации во время онкологических операций. При выявлении таких случаев необходим тщательный разбор и исследование механизмов развития имплантационного метастазирования, например определение опухолевых клеток на перчатках или инструментах при работе в первичном очаге. Однако, несмотря на различные описанные в литературе клинические случаи, ученые не пришли к единогласному решению рекомендовать смену инструментов или хирургических перчаток во время резекции первичного опухолевого очага. Безусловно, следует помнить, что степень злокачественности опухоли также играет роль в появлении имплантационных метастазов и иногда даже смена перчаток и инструментария не сможет полностью исключить диссеминацию и имплантацию опухолевых клеток. Также необходимо производить смену инструментов и перчаток даже при процессах, подозрительных на злокачественные.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gerster A.G. II On the surgical dissemination of cancer. *Ann. Surg.* 1885; 2(8):98–109.
2. Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A., et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78(3):457–63.e2.
3. Stachyra K., Dudzisz-Śledź M., Bylina E., et al. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(12):6305.
4. Ranario J.S., Wolthoff A.J., Hope R.H., et al. Merkel cell carcinoma in a vein graft donor site. *Cutis.* 2016;97(5):364–7.
5. Ball N.J., Tanhuanco-Kho G. Merkel cell carcinoma frequently shows histologic features of basal cell carcinoma: A study of 30 cases. *J. Cutan. Pathol.* 2007;34:612–9.
6. Harms P.W., Harms K.L., Moore P.S., et al. International Workshop on Merkel Cell Carcinoma Research Working Group. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: Current understanding and research priorities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15:763–76.
7. Lack H.L. A contribution to the operative treatment of malignant disease of the larynx, with special reference to the danger of cancerous wound infection. *Lancet.* 1896;147(3798):1638–41.
8. Ackerman L.V., Wheat M.W. The implantation of cancer – an avoidable surgical risk? *Acta – Unio Int. Contra Cancrum.* 1954;10(3):143–51.
9. Gresham E., Don Parsa F. Iatrogenic Implantation of Cancer Cells During Surgery. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2020;79(1):4–6.
10. Yip K.M., Lin J., Kumta S.M. A pelvic osteosarcoma with metastasis to the donor site of the bone graft. A case report. *Int. Orthop.* 1996;20(6):389–91.
11. Dias R.G., Abudu A., Carter S.R., et al. Tumour transfer to bone graft donor site: a case report and review of the literature of the mechanism of seeding. *Sarcoma.* 2000;4(1–2):57–9.
12. Singh C., Ibrahim S., Pang K.S., Shanti S. Implantation metastasis in a 13-year-old girl: a case report. *J. Orthop. Surg.* 2003;11(1):94–6.
13. Gulia A., Puri A., Salunke A., et al. Iatrogenic implantation of giant cell tumor at bone graft donor site and clinical recommendations to prevent “a rare avoidable complication”. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013;23(6):715–8.
14. Ranario J.S., Wolthoff A.J., Hope R.H., et al. Merkel cell carcinoma in a vein graft donor site. *Cutis.* 2016;97(5):364–7.
15. Bekar A., Kahveci R., Tolunay S., et al. Metastatic gliosarcoma mass extension to a donor fascia lata graft harvest site by tumor cell contamination. *World Neurosurg.* 2010;73(6):719–21.
16. Kain R., Dash S. Tumor recurrence at donor site of pectoralis major myocutaneous flap with tumor-free primary oral carcinoma. *Gulf. J. Oncolog.* 2018;1(26):64–6.
17. Kartikeyan S., Shukla M., Pandey M. Donor site metastasis after pectoralis major myocutaneous flap reconstruction for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009;141(5):657–8.
18. Ashok B.C., Cherian M.T., Ashok H. Secondaries at deltopectoral flap donor site. *Indian J. Cancer.* 2002;39(4):149–50.
19. Goodwin S.J., Parnaby C.N., Chong P.S. Donor site metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Scott. Med. J.* 2007;52:56.
20. Berger-Richardson D., Xu R.S., Gladly R.A., et al. Glove and instrument changing to prevent tumour seeding in cancer surgery: a survey of surgeons' beliefs and practices. *Curr. Oncol.* 2018;25(3):e200–8.
21. Pichardo P., Purdy N., Haugen T. Implantation of Squamous Cell Carcinoma in a Free Flap Donor Site. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2020;129(9):935–40.
22. Liang E., Brower J.V., Rice S.R., Scott Med. J. Merkel cell carcinoma analysis of outcomes: A 30-year experience. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129476.
23. Fleming K.E., Ly T.Y., Pasternak S., et al. Support for p63 expression as an adverse prognostic marker in Merkel cell carcinoma: report on a Canadian cohort. *Hum. Pathol.* 2014;45(5):952–60.
24. Lai J.H., Fleming K.E., Ly T.Y., et al. Pure versus combined Merkel cell carcinomas: immunohistochemical evaluation of cellular proteins (p53, Bcl-2, and c-kit)

reveals significant overexpression of p53 in combined tumors. *Hum. Pathol.* 2015;46(9):1290–6.

25. Higaki-Mori H., Kuwamoto S., Iwasaki T., et al. Association of Merkel cell polyomavirus infection with clinicopathological differences in Merkel cell carcinoma. *Hum. Pathol.* 2012;43(12):2282–91.
26. Sihto H., Kukko H., Koljonen V., et al. Merkel cell polyomavirus infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(14):4806–13.
27. Bhatia S., Storer B.E., Iyer J.G., et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108(9):djw042.
28. Cimino P.J., Robirds D.H., Tripp S.R., et al. Retinoblastoma gene mutations detected by whole exome sequencing of Merkel cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2014;27(8):1073–87.

Поступила 01.08.22

Получены положительные рецензии 20.09.22

Принята в печать 20.06.22

Received 01.08.22

Positive reviews received 20.09.22

Accepted 26.09.22

**Вклад авторов:** А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, М.В. Ратушный — концепция и дизайн исследования. А.П. Поляков, А.В. Мордовский, И.В. Ребрикова, Д.А. Мирошниченко, М.В. Ратушный, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.А. Качмазов — сбор и обработка материала. А.В. Мордовский, Д.А. Мирошниченко — написание текста. А.П. Поляков, А.В. Мордовский — редактирование.

**Contribution of the authors:** A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova, M.V. Town Hall — the concept and design of the study. A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky, I.V. Rebrikova, D.A. Miroshnichenko, M.V. Ratushny, A.V. Boyko, A.R. Gevorkov, A.V. Bukharov, V.A. Derzhavin, A.A. Kachmazov — collection and processing of material. A.V. Mordovsky, D.A. Miroshnichenko — writing the text. A.P. Polyakov, A.V. Mordovsky — editing.

### Информация об авторах:

Поляков Андрей Павлович — д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: appolyakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Мордовский Александр Валентинович — к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Мирошниченко Дарья Андреевна — клинический ординатор отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: dariamiroshnichenko1996@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9157-5330.

Ребрикова Ирина Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Ратушный Михаил Владимирович — к.м.н., заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: mvr75@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4293-2725.

Бойко Анна Владимировна — д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: mniioi@mail.ru.

Геворков Артем Рубенович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: dr.gevorkov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9181-7811.

Бухаров Артем Викторович — д.м.н., заведующий группой опухолей костей и мягких тканей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: artembukharov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2976-8895.

Державин Виталий Андреевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкологической ортопедии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: osteosa@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4385-9048.

Качмазов Андрей Александрович — младший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава РФ. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: andrewkachmazov@hmail.com. ORCID: 0000-0001-5530-3234.

### Information about authors:

Polyakov Andrey P. — MD, PhD, head of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: appolyakov@mail.ru.

ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Mordovskiy Alexander V. — MD, PhD, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; tel.: +7 (916) 188-81-93; e-mail: alexmord@live.com.

ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Miroshnichenko Daria A. — clinical resident of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: dariamiroshnichenko1996@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9157-5330.

Rebrikova Irina V. — MD, PhD, senior researcher of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Ratushny Mikhail V. — MD, PhD, head of department of microsurgery, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: mvr75@mail.ru.

ORCID: 0000-0002-4293-2725.

Boyko Anna V. — MD, PhD, head of department of radiation therapy with modification P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the

*National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: mnioi@mail.ru.*

*Gevorkov Artem R. – MD, PhD, researcher of department of radiation therapy with modification P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: dr.gevorkov@gmail.com.*

*ORCID: 0000-0002-9181-7811.*

*Buharov Artem V. – MD, PhD, head of department of the group of bone and soft tissue tumors P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: artembuharov@mail.ru.*

*ORCID: 0000-0002-2976-8895.*

*Derzhavin Vitaliy A. – MD, PhD, senior researcher of department of the oncological orthopedics P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: osteosa@yandex.ru.*

*ORCID: 0000-0002-4385-9048.*

*Kachmaov Andrey A. – MD, department of chemotherapy P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute is a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, Moscow; e-mail: andrewkachmazov@hmail.com.*

*ORCID: 0000-0001-5530-3234.*

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## A clinical case of sinonasal SMARCB1-deficient carcinoma

A.I. Prokhorova<sup>1</sup>, S.I. Samoilova<sup>1,3</sup>, O.A. Levendyuk<sup>1</sup>, M.I. Didenko<sup>1</sup>, M.V. Ryzhova<sup>2</sup>, I.V. Reshetov<sup>3</sup>, D.S. Svyatoslavov<sup>3</sup>, G.D. Efremov<sup>4</sup>, N.S. Su-korceva<sup>3</sup>, M.E. Sinelnikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centralized Pathology Department (CPD), PHI Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia.

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Institution N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

<sup>3</sup>Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

<sup>4</sup>N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, branch of the FSBI National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

Contacts: Anna Igorevna Prokhorova, email: gavrilenkoa339@gmail.com

## Клинический случай синоназальной SMARCB1-дефицитной карциномы

А.И. Прохорова<sup>1</sup>, С.И. Самойлова<sup>1,3</sup>, О.А. Левендюк<sup>1</sup>, М.И. Диденко<sup>1</sup>, М.В. Рыжова<sup>2</sup>, И.В. Решетов<sup>3</sup>, Д.С. Святославов<sup>3</sup>, Г.Д. Ефремов<sup>4</sup>, Н.С. Сукорцева<sup>3</sup>, М.Е. Синельников<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Централизованный патологоанатомический центр (ЦПАЦ) ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup>Кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГБОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>4</sup>НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава РФ, Москва, Россия.

Контакты: Анна Игоревна Прохорова – e-mail: gavrilenkoa339@gmail.com

## 鼻窦SMARCB1缺陷癌1例

A.I. Prokhorova<sup>1</sup>, S.I. Samoilova<sup>1,3</sup>, O.A. Levendyuk<sup>1</sup>, M.I. Didenko<sup>1</sup>, M.V. Ryzhova<sup>2</sup>, I.V. Reshetov<sup>3</sup>, D.S. Svyatoslavov<sup>3</sup>, G.D. Efremov<sup>4</sup>, N.S. Sukorceva<sup>3</sup>, M.E. Sinelnikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centralized Pathology Department (CPD), PHI Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia.

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Institution N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

<sup>3</sup>Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

<sup>4</sup>N.N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, branch of the FSBI National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

通讯作者: Anna Igorevna Prokhorova, email: gavrilenkoa339@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.62-67

Sinonasal carcinomas with SMARCB1 deficiency represent a new group of rare malignant neoplasms recently described in the literature. Given the aggressive nature of these tumors, timely diagnosis is especially important. In this article, based on the example of a clinical case, the key pathomorphological features of this tumor will be considered, followed by differential diagnosis.

**Key words:** sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC), sinonasal SMARCB1-deficient carcinoma, SWI / SNF protein complex, SMARCB1 gene, sinonasal neuroendocrine carcinoma

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Prokhorova A.I., Samoilova S.I., Levendyuk O.A., Didenko M.I., Ryzhova M.V., Reshetov I.V., Svyatoslavov D.S., Efremov G.D., Sukorceva N.S., Sinelnikov M.E. A clinical case of sinonasal SMARCB1-deficient carcinoma. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):62–67

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Синоназальные карциномы с дефицитом SMARCB1 представляют собой новую, недавно описанную в литературе группу редких злокачественных новообразований. Учитывая агрессивный характер этих опухолей, своевременная диагностика особенно актуальна. В данной статье на примере клинического случая будут рассмотрены ключевые патоморфологические особенности данной опухоли, с последующей дифференциальной диагностикой.

**Ключевые слова:** синоназальная недифференцированная карцинома (SNUC), синоназальная SMARCB1-дефицитная карцинома, белковый комплекс SWI/SNF, ген SMARCB1, синоназальная нейроэндокринная карцинома

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Прохорова А.И., Самойлова С.И., Левендюк О.А., Ди-денко М.И., Рыжова М.В., Решетов И.В., Святославов Д.С., Ефремов Г.Д., Сукорцева Н.С., Синельников М.Е. Клинический случай синоназальной SMARCB1-дефицитной карциномы. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2022;10(4):62–67

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

具有SMARCB1缺陷的滑膜癌代表了最近在文献中描述的一组新的罕见恶性肿瘤。鉴于这些肿瘤的侵袭性，及时诊断尤为重要。在本文中，基于临床病例的例子，将考虑该肿瘤的关键病理形态学特征，然后进行鉴别诊断。

关键词：滑膜未分化癌（SNUC），滑膜SMARCB1缺陷癌，SWI/SNF蛋白复合物，SMARCB1基因，滑膜神经内分泌癌

利益冲突：作者没有利益冲突要声明。

基金：这项研究没有资金

引用：Prokhorova A.I., SamoiloVA S.I., Levendyuk O.A., Didenko M.I., Ryzhova M.V., Reshetov I.V., Svyatoslavov D.S., Efremov G.D., Sukorceva N.S., Sinelnikov M.E. A clinical case of sinonasal SMARCB1-deficient carcinoma. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(4):62–67

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料—表格，图纸，患者照片的可能性。

## Введение

Синоназальные опухоли являются гетерогенной группой злокачественных новообразований и составляют менее 1% от всех злокачественных опухолей и 3–5% от злокачественных новообразований головы и шеи [6–9, 11, 15].

Недавно открытая синоназальная карцинома с дефицитом SMARCB1 (INI-1) стала предметом растущего интереса и многочисленных исследований. Повышенный интерес к данной патологии обусловлен ее крайне агрессивным течением с частым метастазированием в головной мозг и основание черепа, плохим прогнозом и низкой выживаемостью. Возрастной диапазон больных достаточно широкий: от 19 до 89 лет. Средний возраст заболевших пациентов – около 50 лет, с небольшим преобладанием у мужчин [13].

Клинические проявления неспецифичны, как правило, это заложенность носа, носовое кровотечение, головные боли, симптомы компрессии черепных нервов, нарушение и потеря зрения или периорбитальный отек [8].

Впервые эта группа карцином была описана в 2014 г. на основании морфологического и иммуногистохимического анализов 39 случаев с первичным диагнозом «синоназальная недифференцированная карцинома» и «неороговевающая плоскоклеточная карцинома» [4,7].

В четвертом издании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Опухоли головы и шеи» от 2017 г. SMARCB1-дефицитную синоназальную карциному относят к подтипу синоназальной недифференцированной карциномы (SNUC). ВОЗ дает следующее определение синоназальной недифференцированной карциномы (SNUC): «недифференцированное эпителиальное новообразование (карцинома) без признаков плоскоклеточной или железистой дифференцировки». В связи с этим многие низкодифференцированные новообразования синоназального тракта были отнесены в категорию SNUC на основании их доказанной эпителиальной дифференцировки (например,

позитивная реакция опухолевых клеток при окраске панцитокератином) и отсутствия других специфических (плоскоклеточной и железистой) признаков дифференцировки [1, 2, 12].

Таким образом, синоназальная недифференцированная карцинома (SNUC) представляет собой гетерогенную группу недифференцированных карцином синоназального тракта, отличающихся друг от друга морфологически, с наличием различных генетических мутаций [13].

В данной статье будет рассмотрен клинический случай SMARCB1-дефицитной синоназальной карциномы у мужчины 31 года.

## Клинический случай

Мужчина 31 года обратился в стационар нейрохирургического отделения ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с жалобами на затруднение носового дыхания, снижение зрения (больше на правом глазу), появление асимметрии лица за счет выстояния левого глаза и левой орбита-верхнечелюстной области.

При физикальном обследовании общее состояние удовлетворительное, со стороны черепно-мозговых нервов выявлены гипосмия, парез глазодвигательных мышц слева в стороны и вниз, реакция на свет и конвергенция в норме, чувствительность на лице сохранна, мимические пробы – без выраженной асимметрии. Местный статус – экзофтальм слева, выстояние левой орбита-верхнечелюстной области.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена распространенная краниофасциальная опухоль с вовлечением передней черепной ямки (рис. 2), полости носа, левой глазницы (рис. 1), и придаточных пазух. По данным проведенной биопсии первично был поставлен диагноз «анопластический рак».

В последующем был произведен первый этап хирургического лечения в виде микрохирургического частичного удаления распространенной краниофасциальной опухоли (больше слева) и пластика дефекта основания черепа перемещенным лоскутом



Рис. 1. Компьютерная томография (аксиальный срез). В опухолевый процесс вовлечены придаточные пазухи носа (преимущественно слева), левая глазница (указано белой стрелкой).

Figure 1. Computed tomography (axial section). The tumor process involves the paranasal sinuses (predominantly on the left side) and the left orbit (indicated by the white arrow).



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Сагиттальный срез. Вовлечение в опухолевый процесс передней черепной ямки (указано белой стрелкой).

Figure 2. Magnetic resonance imaging. Sagittal section. Involvement of the anterior cranial fossa in the tumor process (indicated by the white arrow).

надкостницы. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. По данным контрольной компьютерной томографии (КТ) в первые сутки после операции осложнений не выявлено.

Позже был произведен 2-й этап хирургического лечения – трансназальное эндоскопическое удаление распространенной краниофасциальной опухоли слева с одномоментной пластикой сложного хирургического дефекта. По данным контрольной КТ в первые сутки после операции осложнений не выявлено.

В неврологическом статусе у больного была отмечена положительная динамика в виде частичного регресса экзофтальма с двух сторон, значимых изменений зрительных функций не было. Соматически стабилен. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Швы сняты. Пациент был в ясном

сознании, полностью обслуживал себя. Трудоспособность была временно утрачена.

Пациент был выписан из стационара с рекомендациями наблюдаться у невролога и офтальмолога по месту жительства, не сморкаться 1,5–2,0 месяца, при заложенности носа применять сосудосуживающие капли в нос, пройти консультацию у онколога и медикосоциальную экспертизу по месту жительства. Пациенту также рекомендовали химиотерапию и лучевую терапию.

При пересмотре готовых микропрепаратов обнаружен рост опухоли в виде пластов, цугов, небольших клеточных скоплений из крупных относительно мonomорфных клеток, с массивными очагами некроза и признаками ангиоваскулярной инвазии (рис. 3).

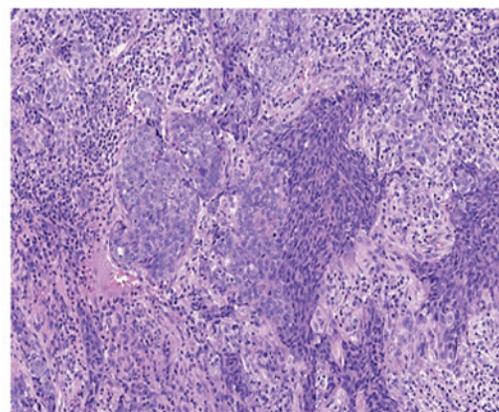
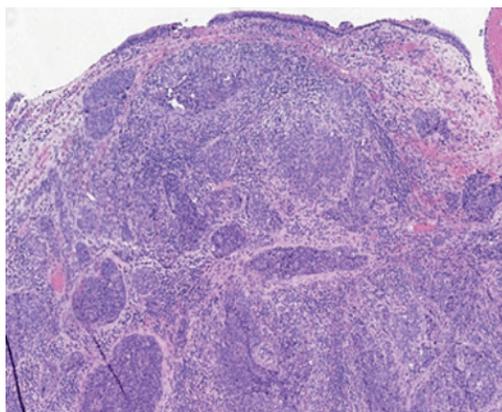


Рис. 3. Синоназальная SMARCB1-дефицитная карцинома

а) окраска гематоксилин, эозин, увеличение x100; б) окраска гематоксилин, эозин, увеличение x200. Опухоль представлена пластами, цугами, небольшими комплексами из крупных, относительно мonomорфных опухолевых клеток с гиперхромными ядрами, с визуализацией ядрышек, массивными очагами некроза и кровоизлияниями.

Figure 3. Sinonasal SMARCB1-deficient carcinoma

(a) Hematoxylin and eosin staining, magnification x100; (b) Hematoxylin and eosin staining, magnification x200. The tumor is represented by layers, small complexes of large, relatively monomorphic tumor cells with hyperchromic nuclei, with visible nucleoli, massive foci of necrosis, and hemorrhages.

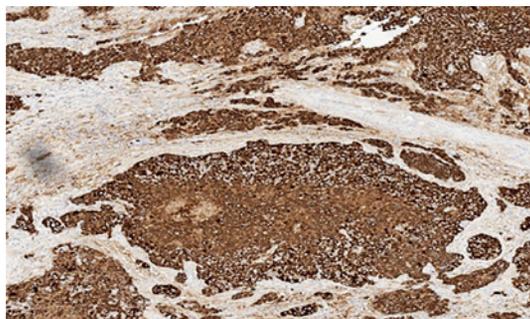


Рис. 4. Цитоплазматическая экспрессия panCK в опухолевых клетках. (увеличение x400)

Figure 4. Cytoplasmic expression of panCK in tumor cells. (magnification x400)

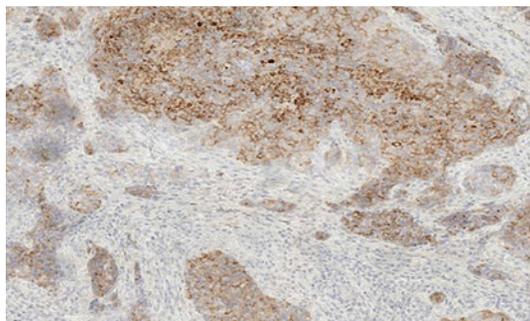


Рис. 5. Очаговая цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках нейроэндокринного маркера synaptophysin (увеличение x400).

Figure 5. Focal cytoplasmic expression of the neuroendocrine marker synaptophysin in tumor cells (magnification x400).

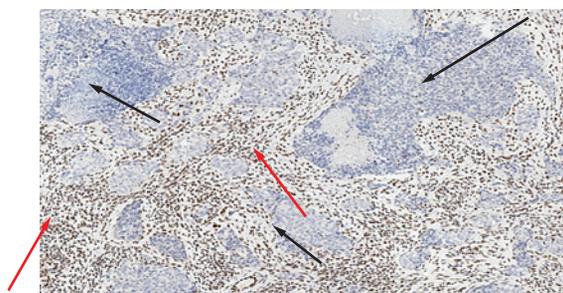


Рис. 6. Реакция с антителами к INI-1 (увеличение x200): положительная в клетках стромы (красные стрелки), негативная в опухолевых клетках (черные стрелки).

Figure 6. Reaction with antibodies to INI-1 (magnification x200): positive in stromal cells (red arrows), negative in tumor cells (black arrows).

После иммунофенотипирования готовых микропрепаратов в опухолевых клетках обнаружили цитоплазматическую экспрессию panCK (рис. 4), CK19, очаговую экспрессию CK7, CK5/6, chromogranin A, synaptophysin (рис. 5) и ядерную экспрессию p63. Экспрессия CD56 в опухолевых клетках отсутствовала. На основании вышеописанной морфологической картины и данных иммуногистохимического исследования была заподозрена синоназальная нейроэндокринная карцинома. Однако была необходима дифференциальная диагностика с синоназальной SMARCB1-дефицитной карциномой. С этой целью было принято решение назначить дополнительное иммуногисто-химическое исследование с антителами к INI-1 – была выявлена негативная

реакция в опухолевых клетках, позитивная в клетках стромы (рис. 6).

Таким образом, на основании данных морфологического и иммуногистохимического исследований злокачественное новообразование было идентифицировано как синоназальная SMARCB1-дефицитная карцинома.

К сожалению, пациент скончался через полгода после обращения в медицинскую организацию от прогрессирования опухолевого процесса.

## Обсуждение

Синоназальная SMARCB1-дефицитная карцинома обусловлена мутацией гена *SMARCB1*, локализованного в длинном плече 22 хромосомы (22q11.23), отвечающего за кодировку белкового комплекса SWI/SNF [3, 19].

Неферментируемый белковый комплекс SWI/SNF (Switch/Sucrose Non-Fermentable) встречается практически во всех тканях человека. Общая функция комплекса SWI/SNF заключается в контроле экспрессии генов посредством модификации гистонов. Данный белковый комплекс отвечает за репарацию ДНК, правильное развитие и дифференцировку клеток тканей [9, 17]. Комплекс состоит из каталитической АТФазы (SMARCA2/4), группы консервативных субъединиц (SMARCB1, SMARCC1/2) и вариантных субъединиц. Изменения в генах каждого из указанных компонентов были идентифицированы как мутации-драйверы в тех или иных опухолях человека [19]. Ген *SMARCB1* кодирует одноименный белок, который является важнейшим супрессором опухолевого роста (онкорепрессором). Следовательно, мутации в этом гене приводят к развитию некоторых редких видов злокачественных опухолей, в частности SMARCB1-дефицитной карциномы, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли центральной нервной системы, злокачественных рабдоидных опухолей почек и мягких тканей, эпителиоидной саркомы, медуллярной карциномы почек, отдельных подтипов миоэпителиальной карциномы мягких тканей, экстраклеточной миксоидной хондросаркомы, а также медуллярного рака почки [5, 11, 19].

Отмечается, что многие злокачественные новообразования, с отсутствием экспрессии SMARCB1 (INI-1) содержат опухолевые клетки с рабдоидной морфологией [14].

Синоназальная SMARCB1-дефицитная карцинома относится к подтипу синоназальных недифференцированных карцином (SNUC). Гистологически опухоль чаще всего представлена пластами, цугами, гнездами, дольками и небольшими скоплениями из крупных относительно мономорфных клеток, чаще всего с рабдоидной и базалоидной морфологией, с гиперхромными ядрами, визуализацией ядрышек и грубодисперсного хроматина, с множественными фигурами митоза. Часто встречаются многоядерные клетки. Нередко обнаруживаются массивные очаги некроза. Могут отмечаться участки псевдоальвеолярного и псевдопапиллярного строения. [4, 10, 12, 16].

При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия панцитокератина (panCK), p63, отсутствие экспрессии миоэпителиальных маркеров (Calponin S100, SMA), потеря экспрессии SMARCB1 (INI-1) с сохранением экспрессии в клетках стромы. В некоторых случаях может отмечаться очаговая экспрессия нейроэндокринных маркеров (синаптофизина и хромогранина) и плоскоклеточных маркеров (p63 и p40).

Дифференциальный диагноз, как правило, проводится с синоназальной нейроэндокринной карциномой высокой степени

злокачественности, которая характеризуется диффузной выраженной экспрессией в опухолевых клетках нейроэндокринных маркеров, CD99, сохранением экспрессии в опухолевых клетках SMARCB1, ВПЧ-ассоциированной мультифенотипичной сино-назальной карциномой, в которой отмечается двухфазная протоковая и мио-эпителиальная дифференцировка, экспрессия плоскоклеточных маркеров p63 и p40, миоэпителиальных маркеров calponin, S100, SMA, синоназальной NUT карциномой (экспрессия p63, p40, NUT1, сохранение экспрессии в опухолевых клетках SMARCB1), адамантиномоподобной саркомой Юинга (гнезда базалоидных клеток, с формированием палисад и розеткоподобных структур, экспрессия в опухолевых клетках хромогранина, синаптофизина, CD99, p63, p40, FLI1, сохранение экспрессии в опухолевых клетках SMARCB1), миоэпителиальной карциномой, в которой отмечается экспрессия миоэпителиальных маркеров calponin, S100, SMA.

На основании ранее опубликованных случаев установлено, что большинство синоназальных SMARCB1-дефицитных карцином были диагностированы на поздних стадиях, в результате чего прогноз был крайне неблагоприятным. Именно поэтому крайне важна своевременная диагностика и выявление данной опухоли еще на ранних стадиях.

При выявлении в опухолевых клетках признаков рабдоидной и базалоидной дифференцировки, многочисленных фигур митоза и обширных очагов некроза рекомендуется исключить наличие мутации гена *SMARCB1*, с помощью проведения иммуногистохимического исследования с антителами к IN1. Метод гибридизации *in situ* (FISH) является менее чувствительным, чем иммунофенотипирование, вследствие наличия гетерозиготных делеций в гене *SMARCB1* [21].

Несмотря на неблагоприятный прогноз и низкую выживаемость при данном заболевании в некоторых ранее опубликованных статьях сообщается о хорошем ответе синоназальной SMARCB1-дефицитной карциномы на неоадьювантную терапию у некоторых пациентов, в частности на цисплатин. Предполагается, что проведение предоперационной химиолучевой терапии является более предпочтительным ввиду возможного значительного уменьшения размеров опухоли, что приводит к снижению всевозможных рисков при последующем хирургическом лечении пациента. Однако, несмотря на хирургическое лечение и предоперационную химиолучевую терапию, высокая смертность из-за рецидивирования и появления отдаленных метастазов остается высокой [20].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., et al. Slootweg «WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th Edition». International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2017.
2. Stelow E.B., Bishop J.A. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base». (PMC free article) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340732>.
3. Bishop J.A., Antonescu C.R., Westra W.H. «SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinomas of the sinonasal tract». *Am. J. Surg. Pathol.* 2014;38:1282–9. Doi: 10.1097/PAS.000000000000285. (PMC free article) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4134731>.
4. Agaimy A., Hartmann A., Antonescu C.R., et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient Sinonasal Carcinoma: A Series of 39 Cases Expanding the Morphologic and Clinicopathologic Spectrum of a Recently Described Entity. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017;41(4):458–71. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000797. (pubmed) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291122>.
5. Bishop J.A. Newly Described Tumor Entities in Sinonasal Tract Pathology. *Head Neck Pathol.* 2016;10(1):23–31. Published online 2016 Feb 1. Doi: 10.1007/s12105-016-0688-7 (PMC free article) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746135>.
6. Bracigliano A., Tatangelo F., Perri F., et al. Malignant Sinonasal Tumors: Up-date on Histological and Clinical Management. *Curr. Oncol.* 2021;28:2420–38. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040222> (PubMed).
7. Trieu V., Aulet R.M., Ciolino A., Rimash T. SMARCB1-Deficient Sinonasal Carcinoma: A Case Report and Discussion of the Clinical Implications. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2019;128(7):676–80. Doi: 10.1177/0003489419836668. [Epub 2019 Mar 15]. (PubMed).
8. Shaverdashvili Kh., Azimi-Nekoo E., Cohen P., et al. INI-1 (SMARCB1) deficient undifferentiated sinonasal carcinoma: novel paradigm of molecular testing in the diagnosis and management of sinonasal malignancies. *Oncologist.* 2020;25(9):738–44. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0830. [Epub 2020 Jun 12]. (PubMed).
9. Parsel S.M., Jawad B.A., McCoul E.D. SMARCB1-Deficient Sinonasal Carcinoma: Systematic Review and Case Report. *W. Neurosurg.* 2020;136:305–10. Doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.130. [Epub 2020 Jan 27]. (PubMed). (ELSEVIER).
10. Kakkar A., Antony V.M., Pramanik R., et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient si-nasal carcinoma: a series of 13 cases with assessment of histologic patterns. *Hum. Pathol.* 2019;83:59–67. Doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.008. [Epub 2018 Aug 16]. (PubMed).
11. Bell D., Hanna E.Y., Agaimy A., Weissferdt A. Reappraisal of sinonasal un-differentiated carcinoma: SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma: a sin-gle-institution experience. *Virchows Arch.* 2015;467(6):649–56. Doi: 10.1007/s00428-015-1853-1. [Epub 2015 Sep 25]. (PubMed).
12. Ayyanar P., Mishra P., Preetam Ch., Adhya A.K. SMARCB1/INI-1 Deficient Sino Nasal Carcinoma: Extending the Histomorphological Features. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):555–65. Doi: 10.1007/s12105-020-01246-9. [Epub 2020 Nov 3]. (PubMed).
13. Agaimy A., Franchi A., Lund V.J., et al. Undifferentiated Carcinoma (SNUC): From an Entity to Morphologic Pattern and Back Again—A Historical Perspective. *Adv. Anat. Pathol.* 2020;27(2):51–60. Doi: 10.1097/PAP.0000000000000258. (PubMed).
14. Shanti R.M., Farahi A., Curry J.M., Alawi F. SMARCB1 (Integrase Interactor 1)-Deficient Sinonasal Carcinoma of the Maxillary Sinus: A Newly Described Si-nasal Neoplasm». *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020;78(10):1870.e1–870.e6. Doi: 10.1016/j.joms.2020.05.033. [Epub 2020 May 30]. (PubMed).
15. McHugh K.E., Policarpio-Nicolas M.L.C. Metastatic SMARCB1 (INI-1)-Deficient Sinonasal Carcinoma Diagnosed by Endobronchial Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration (EBUS-FNA): A Potential Diagnostic Pitfall and Review of the Literature. *Acta Cytol.* 2019;63(5):431–7. Doi: 10.1159/000500351. [Epub 2019 May 27]. (PubMed).
16. Guilmette J., Sadow P.M. High-Grade Sinonasal Carcinoma: Classification Through Molecular Profiling. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019;143(11):1416–9. Doi: 10.5858/arpa.2018-0224-RS. [Epub 2019 Feb 19]. (PubMed).
17. Kezjarian B.E., Lin O., Dogan S. SMARCB1-deficient Carcinomas of the Head and Neck Region: A Cytopathologic Characterization. *J. Am. Soc. Cyto-pathol.* 2020;9(6):494–501. Published online 2020 Jul 30. Doi: 10.1016/j.jasc.2020.07.134 (PMC free article) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572880>.
18. Михайленко Д.С., Телешова М.В., Ефремов Г.Д., Алексеев Б.Я. Мутации гена SMARCB1 в опухолях различных локализаций». *Альманах клинической медицины.* 2016;44(5):558–67. Doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567. [Mikhailenko D.S., Teleshova M.V., Efremov G.D., Alexeev B.Ya. Mutations of SMARCB1 gene in tumors of different localizations. *Al'manah klinicheskoy medicini.* 2016;44(5):558-67. Doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567. (In Russ.)]
19. Msaouel P., Tannir N., Walker Ch.L. A Model Linking Sickle Cell Hemoglobinopathies and SMARCB1 Loss in Renal Medullary Carcinoma: Clinical cancer

- research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2018;24(9):2044–9. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3296. [PMID 29440190].
20. Wasserman J.K., Dickson B.C., Perez-Ordóñez B., et al. INI-1 (SMARCB1)-Deficient Sinonasal Carcinoma: A Clinicopathologic Report of 2 Cases. *Head Neck Pathol.* 2017;11(2):256–61. Published online 2016 Sep 19. Doi: 10.1007/s12105-016-0752-3.
21. Huang Sh.-Ch., Zhang L., Sung Y.-Sh., et al. Secondary EWSR1 Gene Ab-normalities in SMARCB1-Deficient Tumors with 22q11-12 Regional Deletions: Potential Pitfalls in Interpreting EWSR1 FISH Results. *Gen. Chromosom. Cancer.* 2016;55(10):767–76. Published online 2016 Jun 24. Doi: 10.1002/gcc.22376.

Поступила 12.04.22

Получены положительные рецензии 20.09.22

Принята в печать 26.09.22

Received 12.04.22

Positive reviews received 20.09.22

Accepted 26.09.22

### Информация об авторах:

Прохорова А.И. — врач-патологоанатом, Централизованный патологоанатомический центр (ЦПАЦ) ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». Адрес: Москва, ул. Будаевская, д. 2, корп. 13; тел.: 8 (916) 601-86-20; e-mail: gavrilenkoa339@gmail.com. ORCID-0000-0002-8550-2813.

Самойлова С.И. — к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Сеченовского университета, руководитель Централизованного патологоанатомического центра (ЦПАЦ), врач патологоанатом ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». Адрес: Москва, ул. Будаевская, д. 2, корп. 13; тел.: 8 (985) 684-33-52; e-mail:sv\_samoilova75@mail.ru. AuthorID\_57197869441. ORCID-0000-0003-4598-8625.

Левендюк О.А. — к.м.н., заведующий лабораторией иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». Адрес: Москва, ул. Будаевская, д. 2, корп. 13; e-mail: levendyuk@mail.ru.

Диденко М.И. — врач-патологоанатом в Централизованном патологоанатомическом центре (ЦПАЦ) ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина». Адрес: Москва, ул. Будаевская, д. 2, корп. 13; e-mail: remo19@mail.ru. ORCID-0000-0002-6203-0526.

Рыжова М.В. — д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомического отделения Центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Адрес: Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16. AuthorID\_36193220800 ORCID-0000-0001-7206-6365.

Решетов И.В. — д.м.н., академик РАН, директор Научно-образовательного клинического центра пластической реконструктивной хирургии и онкологии, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru. AuthorID\_6701353127 ORCID-0000-0002-0909-6278.

Святославов Д.С. — к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина. Адрес: Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; AuthorID\_57200193704 ORCID-0000-0003-0898-8693.

Ефремов Г.Д. — к.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, филиал «ФГБУ НМИЦ радиологии» Минздрава РФ. Адрес: Москва, ул. 3-я Парковая, д. 1, стр. 1; e-mail: efremov.gen@yandex.ru. AuthorID\_56598417700 ORCID-0000-0002-8822-8119.

Сукорцева Н.С. — врач-онколог, онкологическое отделение комбинированных методов лечения УКБ 1, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, с. 1,

ассистент кафедры онкологии, радиологии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; тел.: 8 (916) 831-30-04; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID-0000-0002-7704-1658.

Синельников М.Е. — к.м.н., врач-онколог, кафедра онкологии, радиологии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: Mikhail.y.sinelnikov@gmail.com. ORCID-0000-0002-0862-6011.

### Information about the authors:

Prokhorova A.I. — MD, Pathologist, Centralized Pathology Department (CPD), PHI Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”, Moscow, Russia. Address: Moscow, Budaiskaya str. 2, bldg. 13; tel.: 8 (916) 601-86-20; e-mail: gavrilenkoa339@gmail.com. ORCID-0000-0002-8550-2813.

Samoilova S.I. — MD, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of the Sechenov University, Head of the Centralized Pathology Department (CPD), Pathologist, PHI Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”. Address: Moscow, Budaiskaya str. 2, bldg. 13; tel.: 8 (985) 684-33-52; e-mail:sv\_samoilova75@mail.ru. AuthorID\_57197869441. ORCID-0000-0003-4598-8625.

Levendyuk O.A. — MD, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Immunohistochemical and Molecular Genetic Studies, PHI Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”. Address: Moscow, Budaiskaya str. 2, bldg. 13; e-mail: levendyuk@mail.ru.

Didenko M.I. — MD, Pathologist, Centralized Pathology Department (CPD), PHI Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”. Address: Moscow, Budaiskaya str. 2, bld. 13; e-mail: remo19@mail.ru. ORCID-0000-0002-6203-0526.

Ryzhova M.V. — MD, Doctor of Medical Sciences, head of the Pathology Department of the N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow. Address: Moscow, 4th Tverskaya-Yamskaya str., 16. AuthorID\_36193220800 ORCID-0000-0001-7206-6365.

Reshetov I.V. — MD, Doctor of Medical Sciences, RAS academician, Director of the Scientific and Educational Clinical Center for Plastic Reconstructive Surgery and Oncology, Head of the Department of Oncology, Radiology, and Plastic Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 8, Trubetskaya str., bld. 2, Moscow; e-mail: reshetoviv@mail.ru. AuthorID\_6701353127 ORCID-0000-0002-0909-6278.

Svyatoslavov D.S. — MD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Oncologist, Oncological Department of Surgical Treatment Methods, Levshin Institute of Cluster Oncology. Address: 8, Trubetskaya str., bld. 2, Moscow; AuthorID\_57200193704 ORCID-0000-0003-0898-8693.

Efremov G.D. — MD, Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific and Laboratory Department of the Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of the Russian Ministry of Health. Address: Moscow, ul. 3-ya Parkovaya str. 1; e-mail: efremov.gen@yandex.ru. AuthorID\_56598417700 ORCID-0000-0002-8822-8119.

Sukorceva N.S. — Oncologist, Department of Combined Treatment Methods, UCH 1, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str. 6, bldg. 1, Assistant of the Department of Oncology, Radiology, and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 8, Trubetskaya str., bld. 2, Moscow; tel.: 8 (916) 831-30-04; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID-0000-0002-7704-1658.

Sinelnikov M.E. — MD, Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Department of Oncology, Radiology, and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 8, Trubetskaya str., bld. 2, Moscow; e-mail: Mikhail.y.sinelnikov@gmail.com. ORCID-0000-0002-0862-6011.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects

K.P. Inzuvatova, O.S. Guyter

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Contacts: Inzuvatova Ksenia Pavlovna – e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru.

## Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей

К.П. Инжуватова, О.С. Гуйтер

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Рязань, Россия

Контакты: Инжуватова Ксения Павловна – e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru

## 颌骨缺损术后骨科康复阶段口腔液中各种细胞因子定量指标与局部炎症过程的相互关系分析

K.P. Inzuvatova, O.S. Guyter

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

通讯作者: Inzuvatova Ksenia Pavlovna – e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru.

**Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.68-74**

The literature review is devoted to the actual problem of orthopaedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects. Any surgical intervention in the maxillofacial region involves the appearance of a long-term healing wound, the restoration of which in many clinical cases is complicated by the inflammatory process. Resection of the upper jaw in particular leads to the loss of a significant volume of adjacent tissues. Morphological restructuring, repair of tissues of the acquired jaw defect is inextricably linked with the inflammatory reaction, biochemical changes in the vascular wall and the influence of orthopedic construction in this zone. The leading link in the development of syntropy of chronic inflammation is a violation of cytokine regulation. Cytokines are biologically active proteins produced by many different cells of the immune system. They are responsible for the immune response in the process of inflammation. There is a launch of the cytokine cascade, including, on the one hand, pro-inflammatory cytokines, and on the other - anti-inflammatory mediators. The balance between the two groups determines the nature of the course and the outcome of repair in the zone of the acquired defect. Most of both pro- and anti-inflammatory cytokines are present not only in the peripheral blood, but also in saliva. Among the large number of biomarkers, in our opinion, the most significant in the development of the local inflammatory reaction are: pro-inflammatory (IL-1, IL-8, VEGF, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ).

Determining the concentration of only one group of pro-inflammatory cytokines without taking into account anti-inflammatory, does not give a complete picture of cytokine balance disorders. The quantitative assessment of the combination of markers of the two groups is the correct diagnostic indicator of local immune disorders and their pathological relationship with the effect of a replacement prosthesis in patients with postoperative jaw defects. This is promising for the development of preventive diagnostic methods, a comprehensive assessment of the dental status of patients with acquired jaw defects and the justification of new approaches to therapeutic and preventive measures. Biochemical changes and changes in the functional state of the vascular endothelium ultimately cause morphological features in the regeneration zone. Understanding and consolidation of the key mechanisms of inflammation, repair and angiogenesis will allow us to build a rational tactic for resolving postoperative inflammatory complications in the area of acquired jaw defect in patients using replacement orthopaedic structures. Ideas about the change in markers of inflammation, vascular reaction and the influence of the structural material of the prosthesis on the process of repairing the acquired defect have not been studied enough. The aim of this review is to clarify the pathogenetic mechanisms of inflammation that reveal the role of cytokine regulation, as well as to develop available diagnostic methods for detecting hidden chronic inflammatory processes in the area of acquired

jaw defect during the period of adaptation to replacement prostheses. Timely impact to on which will reduce the number of complications and improve the quality of orthopaedic rehabilitation of patients.

**Key words:** oral fluid, inflammation, cytokines, orthopedic rehabilitation, acquired defect, biomarker replacing prosthesi

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation:** Inzuvatova K.P., Guyter O.S. Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):68–74

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Обзор литературы посвящен актуальной проблеме ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. Любое хирургическое вмешательство в челюстно-лицевой области предполагает появление длительно заживающей раны, восстановление которой во многих клинических случаях осложняется воспалительным процессом. Резекция верхней челюсти в особенности ведет к потере значительного объема прилежащих тканей. Морфологическая перестройка, репарация тканей приобретенного дефекта челюсти неразрывно связана с воспалительной реакцией, биохимическими изменениями в сосудистой стенке и влиянием ортопедической конструкции в этой зоне. Ведущим звеном в развитии хронического воспаления является нарушение цитокиновой регуляции. Цитокины – это биологически активные белки, вырабатываемые различными видами клеток иммунной системы. Они отвечают за иммунный ответ в процессе воспаления. Происходит запуск цитокинового каскада, включая, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя группами определяет характер течения и исход репарации в зоне приобретенного дефекта. Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов присутствуют не только в периферической крови, но и в ротовой жидкости. Среди большого количества биомаркеров, на наш взгляд, наиболее значимые в развитии местной воспалительной реакции являются: провоспалительные (интерлейкин-1 – ИЛ-1, ИЛ- 8, Vascular endothelial growth factor – VEGF, фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, Transforming growth factor  $\beta$  – TGF- $\beta$ ). Определение концентрации только одной группы провоспалительных цитокинов без учета противовоспалительных не дает полного представления о нарушениях цитокинового баланса. Количественная оценка комбинация маркеров двух групп является корректным диагностическим показателем локальных иммунных нарушений и их патологической взаимосвязи с воздействием замещающего протеза у пациентов с послеоперационными дефектами челюсти. Это является перспективным для разработки предупредительных методов диагностики, комплексной оценки стоматологического статуса пациентов с приобретенными дефектами челюстей и обоснования новых подходов лечебно-профилактических мероприятий.

Биохимические изменения и изменения функционального состояния эндотелия сосудов в конечном итоге обуславливают морфологические особенности в зоне регенерации. Понимание и консолидация ключевых механизмов воспаления, репарации и ангиогенеза позволит выстроить рациональную тактику разрешения послеоперационных воспалительных осложнений в области приобретенного дефекта челюсти с использованием замещающих ортопедических конструкций. Представления об изменении маркеров воспаления, сосудистой реакции и влиянии конструкционного материала протеза на процесс репарации приобретенного дефекта изучены недостаточно.

Целью данного обзора является уточнение патогенетических механизмов воспаления, раскрывающих роль цитокиновой регуляции, а также разработка доступных диагностических методов для выявления скрытых хронических воспалительных процессов в области приобретенного дефекта челюсти в период адаптации к замещающим протезам. Своевременно воздействие на которые уменьшит число осложнений и позволит повысить качество ортопедической реабилитации пациентов.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, воспаление, цитокины, ортопедическая реабилитация, приобретенный дефект, биомаркер, замещающий протез

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Инзуватова К.П., Гуйтер О.С. Анализ взаимосвязи количественных показателей различных цитокинов в ротовой жидкости и местного воспалительного процесса на этапе

**ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):68–74**

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

Литературный обзор посвящен проблеме реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей. В литературе описано, что в послеоперационном периоде в области хирургической раны происходит активация иммунной системы, что приводит к развитию воспалительного процесса. Основой воспалительного процесса является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя противоположными группами во многом определяет характер течения и исход болезни. Пораженный участок инфильтрируется плазматическими и лимфоцитами. Благодаря последнему происходит секреция низкомолекулярных белков – цитокинов. Цитокины – это биологически активные белки, вырабатываемые многими различными клетками иммунной системы. Они отвечают за иммунный ответ при воспалении. В доступной литературе уделяется много внимания пониманию значения «про- и противовоспалительные цитокины», из которых авторы предлагают выделить наиболее значимые в развитии местной воспалительной реакции провоспалительные: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-8, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$  – Transforming growth factor  $\beta$ ). Первые, кроме активации лейкоцитов, оказывают существенное влияние и на клетки соединительной ткани, усиливая пролиферацию фибробластов и продукцию ими некоторых цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ,

в частности ИЛ-1 $\beta$ ). В литературе описано, что в послеоперационном периоде в области хирургической раны происходит активация иммунной системы, что приводит к развитию воспалительного процесса. Основой воспалительного процесса является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя противоположными группами во многом определяет характер течения и исход болезни. Пораженный участок инфильтрируется плазматическими и лимфоцитами. Благодаря последнему происходит секреция низкомолекулярных белков – цитокинов. Цитокины – это биологически активные белки, вырабатываемые многими различными клетками иммунной системы. Они отвечают за иммунный ответ при воспалении. В доступной литературе уделяется много внимания пониманию значения «про- и противовоспалительные цитокины», из которых авторы предлагают выделить наиболее значимые в развитии местной воспалительной реакции провоспалительные: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-8, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$  – Transforming growth factor  $\beta$ ). Первые, кроме активации лейкоцитов, оказывают существенное влияние и на клетки соединительной ткани, усиливая пролиферацию фибробластов и продукцию ими некоторых цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ,

ключевые слова: рана, воспаление, цитокины, реабилитация, послеоперационный дефект, биомаркеры

Конфликт интересов: автор не имеет конфликта интересов.

Финансирование: исследование не финансировалось.

Цитирование: **Inzuvatova K.P., Guyter O.S. Analysis of the interconnection between the quantitative indicators of various cytokines in the oral fluid and the local inflammatory process at the stage of orthopedic rehabilitation of patients with postoperative jaw defects. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):68–74**

автор несет ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

## Введение

Удаление зубов является распространенной операцией, выполняемой в амбулаторных условиях, после которой часто возникают качественные и количественные изменения в зубочелюстной системе, затрудняющие зубное протезирование возникших дефектов у пациентов [1]. Данные исследований подтверждают, что потеря костной ткани в большей степени определяется травматичностью операции удаления зуба. Различные оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области (ЧЛО), в т.ч. по поводу хирургического лечения новообразований, неизбежно приводят к появлению обширных послеоперационных дефектов. Резекции верхней челюсти, в особенности, влекут за собой массивное повреждение и утрату большого объема тканей различной морфологии. Все эти пациенты нуждаются в ортопедической реабилитации, в изготовлении замещающих утраченные ткани ортопедических конструкций.

Наиболее распространенными осложнениями при пользовании этими конструкциями являются: отсутствие привыкания (18,9 %) и прогрессирующее ухудшение фиксации протезов (16,2 %) [2]. Также необходимо отметить непосредственное влияние замещающей конструкции на процесс формирования и заживления приобретенного дефекта челюсти. Факт оперативного вмешательства в сочетании с объемом операции ведет

к появлению длительно заживающей послеоперационной раны, восстановление которой всегда сопровождается воспалительным процессом. Основой воспалительного процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя противоположными группами во многом определяет характер течения и исход болезни. Пораженный участок инфильтрируется плазматическими и лимфоцитами. Благодаря последнему происходит секреция низкомолекулярных белков – цитокинов.

Цитокины – это биологически активные белки, вырабатываемые многими различными клетками иммунной системы. Они отвечают за иммунный ответ при воспалении. В доступной литературе уделяется много внимания пониманию значения «про- и противовоспалительные цитокины», из которых авторы предлагают выделить наиболее значимые в развитии местной воспалительной реакции провоспалительные: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-8, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные: ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$  – Transforming growth factor  $\beta$ ). Первые, кроме активации лейкоцитов, оказывают существенное влияние и на клетки соединительной ткани, усиливая пролиферацию фибробластов и продукцию ими некоторых цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ,

ИЛ-6 и ИЛ-8). Они также играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг воспаления эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Противовоспалительный ИЛ-1 является одним из ключевых цитокинов в развитии воспалительных и иммунных ответов, ИЛ-8 – фактором активации нейтрофилов, так же, как и ФНО- $\alpha$ .

Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органических дисфункций [3].

VEGF является мультифункциональным цитокином, маркером сосудистой ауторегуляции, а также основным ангиогенным фактором, принимающим участие в новообразовании сосудов [4]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 приводит к активации и делению В-клеток; способствует образованию иммуноглобулинов, является фактором роста для тучных клеток [5]. ИЛ-10 ингибирует продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами; ингибирует экспрессию рецепторов TNF- $\alpha$  и ИЛ-12 [6]. TGF- $\beta$  обладает ингибиторной активностью по отношению к Т- и В-клеточной пролиферации, а также к созреванию и активации макрофагов; является элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего, воспалительной реакции [7].

## Обзор литературы

Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов присутствует не только в периферической крови, но и в ротовой жидкости. Это объясняется тем, что в ней содержится большое количество белков, которые выступают индикаторами биологических процессов – биомаркерами [8].

Количественная оценка про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF- $\beta$ 1, VEGF) в ротовой жидкости в области краевой части дефекта челюсти является корректным диагностическим показателем локальных иммунных нарушений и их патологической взаимосвязи с воздействием замещающего протеза в зависимости от этиологии приобретенного дефекта у пациентов с послеоперационными дефектами челюстей после оперативных вмешательств по поводу удаления зубов и после оперативных вмешательств по поводу различных заболеваний средней зоны лица в различные сроки после оперативных вмешательств и на фоне ортопедического лечения.

Представления о количественном изменении показателей маркеров воспаления в ротовой жидкости необходимы для понимания критериев нормы и патологии. Преобладание про- или противовоспалительных цитокинов приводит к снижению эффективности воспаления, развитию гнойных осложнений, аутоиммунной патологии или активации апоптоза клеток [9].

Е.В. Попова и соавт. в 2017 г. изучили состояние системы цитокинов в патогенезе хронического остеомиелита. По их мнению, TNF- $\alpha$  регулирует иммуновоспалительную реакцию при травмах или инфекциях, являясь главным стимулятором для нейтрофилов и эндотелиальных клеток. Способствуя их взаимодействию и дальнейшему перемещению лейкоцитов, увеличению числа фибробластов при заживлении раны. Эти авторы изучили роль одного из малоизученных при заболеваниях ЧЛО провоспалительного цитокина – интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также противовоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-10.

Общеизвестно, что ИЛ-10 подавляет синтез IFN- $\gamma$  и антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, в связи с чем ИЛ-10 выступает как существенный ингибитор клеточного иммунитета. Целью исследования явилась оценка локальных уровней TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и ИЛ-10 слюны у больных хроническим посттравматическим остеомиелитом нижней челюсти и неосложненными переломами челюстей как важного диагностического критерия местного воспаления [10].

Н.А. Дидковский, И.К. Малашенков, С.А. Крынский и Ф.Р. Батырбекова в 2015 г. изучили влияние изменения показателей цитокинов на воздействие бактерий при хроническом периодонтите. Кроме того, привели данные, касающиеся роли вирусов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО. По их мнению, увеличение риска микробных заболеваний определяется повреждающим действием возбудителей хронического периодонтита, местным и системным повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) и т.д. [11].

Некоторые биомаркеры слюнных желез потенциально могут быть полезны в качестве неинвазивных диагностических инструментов как при заболеваниях пародонта, так и для оценки качества ортопедической реабилитации пациентов после хирургических вмешательств.

Акберли Лейла Бабир и соавт. в 2020 г. рассматривали важность изучения воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа и определили роль микробиоценоза полости рта. При этом одной из главных задач было клинико-лабораторное изучение воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа, а также определение роли гомеостаза и микробиоценоза полости рта в процессе нарушения сроков адаптации к съемным пластиночным зубным протезам. Было установлено, что большинство протезированных пациентов адаптировались к ношению протезу лишь в течении 1,5 месяца. Основным выводом по данной работе заключается в том, что на основании изучения показателей гомеостаза и микробиоценоза полости рта, в сравнительном аспекте менее выраженные нарушения регистрировались у пациентов с воспалительными изменениями в тканях протезного ложа, имеющих многолетний стаж ношения протезных конструкций [12].

Мы ставим задачу расширения знания в изучении воспалительной реакции в ответ на развитие патологических изменений в области протезного ложа на примере пострезекционных дефектов.

А.Н. Almeahadi и F. Alghamdi в 2018 г. провели обзор статей. В исследованиях, включенных в этот обзор, было оценено в общей сложности 37 биомаркеров. В большинстве исследований сообщалось об ИЛ-1 $\beta$ , в то время как активированный рецептор ядерный фактор-легион каппа В (RANKL) и матриксная металлопротеиназа-8 (ММП-8) были другими, часто сообщаемыми биомаркерами. В большинстве исследований оценивалось более двух биомаркеров. Иммуноферментный анализ (ИФА) был наиболее часто используемым биохимическим тестом, используемым для выявления данных показателей в ротовой жидкости.

В качестве индикаторов резорбции альвеолярной кости был установлен широкий спектр биомаркеров. Некоторые из них также показали положительную корреляцию с прогрессированием заболевания и результатами лечения пародонта, что подчеркивает их прогностическую ценность в диагностике и прогнозировании пародонта. Сообщалось, что ни один из биомаркеров не имеет прогностического преимущества перед дру-

гим и рекомендуется комбинация двух или более биомаркеров наряду с клинической оценкой [13].

Ji-Youn Kim и Han-Na Kim в 2020 г. провели систематический обзор изменений цитокинов воспаления после нехирургической периодонтальной терапии и мета-анализ полезности ИЛ-1 $\beta$  и матриксной ММП-8 в качестве биомаркеров слюнных желез для определения диагностической ценности цитокинов воспаления при заболеваниях пародонта. Все доступные статьи, опубликованные на английском языке до 20 августа 2020 г., были проверены в базах данных MEDLINE и Embase. Данные были извлечены, а роли ИЛ-1 $\beta$  и ММП-8 оценены в мета-анализе. Одиннадцать исследований, включая два мета-анализа, были оценены в систематическом обзоре. Биомаркерами, показывающими высокие уровни при заболеваниях пародонта, были слюнными ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ММП-8 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMP)-2, а в контроле были ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-17 и ИЛ-32 [14].

Мы предлагаем комбинацию биомаркеров, которая всесторонне отражает картину воспаления краевой части приобретенного дефекта челюсти, а именно: ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF-b1, VEGF. В обозреваемой нами литературе рассматривается роль и количественная оценка про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний ЧЛО, но не одно из них не рассматривает комбинацию цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF-b1, VEGF как наиболее точный показатель динамики воспалительной реакции на хирургическое вмешательство, при котором характерно воздействие сразу нескольких патогенных факторов, приводящих к воспалению. К ним относятся повреждение тканей, ишемия, гипоксия при условии максимально возможного сохранения асептической среды в очаге.

Представляет интерес изучение количественной оценки определенного сета про- и противовоспалительных цитокинов. Дальнейшее исследование в этой области помогут определить новые клинические подходы в ортопедической реабилитации пациентов с послеоперационными дефектами челюстей после оперативных вмешательств по поводу удаления зубов и после оперативных вмешательств по поводу различных заболеваний средней зоны лица в различные сроки после оперативных вмешательств и на фоне ортопедического лечения.

Типичными стандартными методами количественного определения цитокинов являются методы, основанные на иммуноанализе, включая ИФА [15]. Мы провели обзор нескольких работ, где использовался метод ИФА в стоматологии. Д.Ю. Соснин и соавт. в статье 2018 г. использовали ИФА для сравнения показателей концентрации концентрации NT-proBNP в секрете слюнных желез пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и контрольной группы пациентов [16]. Z. Nakudashvili и соавт. в 2018 г. провели сравнительный анализ влияния зубных протезов из различных материалов на иммунологический и окислительно-восстановительный гомеостаз полости рта. Для определения содержания цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10) в секрете слюнных желез использовали ИФА. Установка зубного протеза индуцировала развитие воспалительной реакции в течение первых дней, интенсивность которой постепенно снижалась и полностью исчезала в конце первого месяца наблюдения (проявлялась нормализацией параметров иммунного баланса и антиоксидантной системы). Минимальные травматические эффекты наблюдаются при установке зубного протеза, изготовленного на основе нейлона Perflex Flexi [17].

Проанализированные нами исследования и обзоры последних разработок в области аналитических методов измерения цитокиновых белков указывают на актуальность использования ИФА в исследовании ротовой жидкости.

Используя ротовую жидкость пациента, с помощью ИФА можно оценить уровень про- и противовоспалительных цитокинов в области краевой части дефекта челюсти. Влияние конструкционного материала протеза, некачественный протез снижают репарационный потенциал слизистой оболочки полости рта. Помимо этого нарушаются все виды обмена, снижается синтез и гуморальный транспорт, а также секреция со слюной факторов роста и содержание их в крови и ткани. Процесс заживления послеоперационной раны слизистой оболочки краевой части дефекта замедляется недостаточным кровенаполнением, что может увеличить площадь воспаления [18].

Альвеолярная кость также восприимчива к патогенным воздействиям полости рта и механическому стрессу, что повышает ее сложность в защите от воспалительных процессов и ремоделировании кости. Хроническое воспаление приводит к прогрессированию атрофии кости в зоне приобретенного дефекта челюсти. Воспаление содействует нарушению регуляции ремоделирования кости, которое может вызвать патологический остеолит. Поэтому представляется важным исследовать влияния воспалительного процесса по наличию про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, TGF-b1, VEGF) в ротовой жидкости на прогрессирование атрофии в зоне приобретенного дефекта челюсти.

В последнее время в стоматологической практике все больше внимания уделяют исследованиям микроциркуляции крови в слизистой оболочке полости рта. Вероятность влияния ортопедической конструкции (обтурирующего протеза, имediat-протеза) на нарушение микроциркуляции в области приобретенного дефекта челюсти требует дальнейшего исследования. Главным патоморфологическим звеном в нарушении заживления краевой части дефекта является воспаление прилегающий к протезу слизистой оболочки. Его выраженность коррелирует с нарушением микроциркуляции в тканях пародонта [19]. Необходимо тщательное обследование капиллярного кровотока, изучение характера его нарушений в тканях полости рта пациентов с приобретенными дефектами челюсти [20].

Для диагностики состояния микроциркуляции слизистой оболочки краевой части дефекта необходимо использование дополнительных методов обследования пациента. Одним из наиболее точных методов изучения микроциркуляции и патологических его изменений является реография. Кровенаполнение тканей зависит от величины пульсового объема и скорости кровотока в сосудах, в связи с чем и электрическое сопротивление тканей имеет ту же зависимость. Интенсивность кровоснабжения тканей исследуют методом реографии, основанном на графической регистрации сопротивления, проходящего через них переменного электрического тока высокой частоты, а также обработке отраженного от ткани излучения, пропорционального скорости движения красных кровяных клеток [21]. Анализируя эти показатели, можно выявить нарушения регуляторных механизмов, которые подлежат коррекции, при этом позволяя получить максимальную информацию о кровотоке в зоне приобретенного дефекта слизистой оболочки, прилегающей к протезу. Обладая высокой чувствительностью к изменениям микрогемодинамики, метод реографии аппаратом Мицар имеет преимущество перед другими методами исследования микроциркуляции, т.к. дает возможность оценивать функциональное состояние

сосудов, а также морфологические изменения их стенок [22]. Исследование микроциркуляции в тканях пародонта при помощи реографии позволит разработать оптимальный комплекс лечебных мероприятий, а также сформировать персонализированный кейс ортопедического лечения пациентов с приобретенными дефектами челюсти.

Е.П. Архангельская и Е.Н. Жулев провели обследование 50 больных до и после ортопедического лечения несъемными протезами и 30 пациентов контрольной группы с интактным пародонтом. Результаты исследования пациентов позволили выявить позитивную реакцию пародонта после ортопедического лечения в виде уменьшения среднего показателя микроциркуляции, что свидетельствует о снижении воспалительных явлений в пародонте опорных зубов [2, 3].

Мы считаем важным изучение состояния протезного ложа пациентов с пострезекционными дефектами челюсти и пациентов после удаления зубов потому, что протезирование пациентов данных категорий проводится сразу после хирургического этапа. Многолетний опыт ортопедической реабилитации пациента с приобретенным дефектом верхней челюсти вследствие новообразований показывает необходимость в съемном протезировании, в частности в изготовлении качественного obturating протеза [24].

С развитием новых конструкционных материалов и способов изготовления протезов мы приобретаем и проблемы, связанные с адаптацией съемных протезов в полости рта. Материалы, входящие в состав съемных протезов, могут так или иначе влиять на состояние слизистой оболочки полости рта, вызывая атрофические изменения тканей протезного ложа. Это носит довольно распространенный характер в протезировании на сегодняшний день. Представляется целесообразным провести исследование влияния разных видов материалов на состояние кровенаполнения краевой части дефекта и на изменение показателей про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости в процессе ношения ортопедических конструкций пациентам после хирургического лечения по поводу новообразований челюстей и удаления зубов [25].

## Выводы

По данным зарубежных и отечественных источников, в настоящее время широко применяется количественное определение цитокинов ротовой жидкости в диагностике воспалительных заболеваний ЧЛО и не только. Пациенты с приобретенными дефектами челюсти требуют комплексного подхода в диагностике воспалительного процесса в области замещающего утраченные ткани протеза. Предложенный сет цитокинов составлен исходя из их функциональной значимости в процессе воспаления. Провоспалительные ИЛ-1 и ИЛ-8 отражают интенсивность и степень воспалительного процесса в тканях краевой части приобретенного дефекта. Увеличение показателя ФНО- $\alpha$  указывает на запуск местной иммунной реакции в ответ на воспаление. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) отражает состояние микроциркуляции в месте тканевого дефекта. Этот сигнальный белок способен показать скорость разрастания сосудов и стадию заживления дефекта. При увеличении противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 в ротовой жидкости можно судить об уменьшении патологического воспаления, а снижение уровня трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) значительно замедляет скорость эпителизации дефекта. Нарушение капиллярного кровотока в области краевой части дефекта напрямую связано с воспалением этого участка.

Мы предполагаем, что именно эти характеристики помогут выявить скрытый воспалительный процесс в области приобретенного дефекта челюсти в период адаптации к замещающим протезам. Используя их в клинической практике, можно способствовать процессу заживлению послеоперационного дефекта, своевременно скорректировав замещающий протез.

Дальнейшие клинические исследования пациентов с учетом данного сета диагностических параметров дополняют фундаментальные знания в области физиологии и патофизиологии раневого процесса, позволяют прогнозировать риск развития протетических осложнений в зависимости от состояния индивидуального уровня показателей интенсивности воспаления, пролиферации клеток, полноценности восстановления сосудистой сети в зоне дефекта и как следствие увеличат качество стоматологической ортопедической реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENES

1. Садыков М.И. *Стоматологическая реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов*. М., 2004. 30 с. [Sadykov M.I. *Stomatological rehabilitation of patients with complete absence of teeth*. М., 2004. 30 p. (In Russ.)].
2. Трезубов В.Н., Климов А.Г. Клиническая критериальная оценка качества съемных протезов. *Стоматология*. 2006;6:62–6. [Trezubov V.N., Klimov A.G. *Clinical criterion assessment of the quality of removable dentures*. *Stomatol.* 2006;6:62–5 (In Russ.)].
3. Stenken J.A., Poschenrieder A.J. *Bioanalytical chemistry of cytokines—a review*. *An. Chim. Acta.* 2011;853:95–115. Doi: 10.1016/j.aca.2014.10.009.
4. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., et al. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis*. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455–67.
5. Lužina I.G., Keegan A.D., Heller N.M., et al. *Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of “alternatives”*. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92(4):753–64. Doi: 10.1189/jlb.0412214.
6. Lee Y.H., Wong D.T. *Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases*. *Am. J. Dent.* 2009;22:241–8.
7. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. *Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса*. *Сибирский международный журнал*. 2012;8:5–7. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Semenov N.V., Guzovskaya E.V. *Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process*. *Siber. Int. J.* 2012;8:5–7 (In Russ.)].
8. Севбитов А.В., Юмашев А.В., Митин Н.Е., Пешков В.А. *Динамика гемодинамических показателей, саливации,  $\alpha$ -амилазной активности у стоматологических больных как биомаркеров стрессовой реактивности*. *Наука молодых*. 2017;3. Doi: 10.23888/HMJ20173453-461. [Sevbitov A.V., Yumashev A.V., Mitin N.E., Peshkov V.A. *Dynamics of hemodynamic variables, salivation,  $\alpha$ -amylase activity of dental patients as biomarkers of stress reactivity*. *Eruditio Juvenium*. 2017;3 (In Russ.)].
9. Калинин П.Е. и др. *Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее*. *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2020;1:79–87. Doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87. [Kalinin P.E., et al. *Apoptosis in vascular pathology: present and future*. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;1:79–87 (In Russ.)].
10. Попова Е.В., Тарасов М.Н., Чагина Е.А., Толмачев В.Е. *Анализ цитокинового статуса при травматических повреждениях нижней челюсти и их осложнениях*. *Цитокины и воспаление*. 2017;3:55–7. [Popova E.V., Tarasov M.N., Chagina E.A., Tolmachev V.E. *Analysis of cytokine status in traumatic injuries of the lower jaw and their complications*. *Cytokin. Inflammat.* 2017;3:55–7 (In Russ.)].
11. Хацкевич Г.А., Назаров П.Н., Онохова Т.Л., Левин М.Я. *Прогностическое значение иммуноглобулинов и цитокинов ротовой жидкости у пациентов*

- с хроническими деструктивными процессами челюсти. Цитокины и воспаление. 2015;4. [Khatskevich G.A., Nazarov P.N., Onokhova T.L., Levin M.Ya. Prognostic value of immunoglobulins and cytokines of oral fluid in patients with chronic destructive processes of the jaw. *Cytokin. Inflammat.* 2015;4 (In Russ.).]
12. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Крынский С.А., Батырбекова Ф.Р. Роль иммунопатологических механизмов в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Успехи современной биологии.* 2015;6:599–609. [Didkovsky N.A., Malashenkova I.K., Krynsky S.A., Baturbekova F.R. The role of immunopathological mechanisms in the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Adv. Mod. Biol.* 2015;6:599–609 (In Russ.).]
  13. Almhadi A.H., Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: A systematic review. *Arch. Oral. Biol.* 2018;93:12–21. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.05.004.
  14. Kim J.Y., Kim H.N. Changes in Inflammatory Cytokines in Saliva after Non-Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;1:194. Doi: 10.3390/ijerph18010194.
  15. Гузовская Е.В., Кузьменко В.В. Ответ острой фазы. Клинико-лабораторная характеристика: учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики. Иркутск, 2020. 50 с. [Guzovskaya E.V., Kuzmenko V.V. Response of the acute phase. *Clinical and laboratory characteristics: textbook. FGBOU VO IGMU of the Ministry of Health of Russia, Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics. Irkutsk, 2020. 50 p. (In Russ.).]*
  16. Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А. NT-PROBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. *Клин. лабораторная диагностика.* 2018;3:164–8. [Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Mozgovaya L.A. NT-PROBNP in saliva and serum in normal and periodontitis. *Clin. Lab. Diagn.* 2018;3:164–8 (In Russ.).]
  17. Nakudashvili Z., Mgebrishvili I., Barbakadze I., Sanikidze T. A comparative evaluation of the effect of dentures from various materials on the oral cavity's immunological and redox-dependent homeostasis. *Georg. Med. News.* 2018;278:50–5.
  18. Архангельская Е.П., Жулев Е.Н. Изучение состояния капиллярного кровообращения в тканях пародонта до и после ортопедического лечения. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2020;3:77–81. [Arkhangelskaya E.P., Zhulev E.N. Study of the state of capillary circulation in periodontal tissues before and after orthopedic treatment. *Med.-Pharm. J. Pulse.* 2020;3:77–81 (In Russ.).]
  19. Кондюрова Е. и др. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза в патогенезе прогрессирования хронического пародонтита. *Рос. медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2019:209–18. Doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272209-218. [Kondurova E., et al. Condition of platelet factor of hemostasis system in pathogenesis of chronic periodontitis progression. *I.P. Pavlov Rus. Med. Biol. Herald.* 2019:209–18 (In Russ.).]
  20. Рогожников Г.И., Летагина Р.А., Шулятникова О.А. и др. Комплексное специализированное лечение больных с дефектами челюстно-лицевой области: матер. XVIII Международной научной конференции «Онкология – XXI век». Бельгия, Брюссель, 2014. С. 152–6. [Rogozhnikov G.I., Letyagina R.A., Shulyatnikova O.A., et al. Complex specialized treatment of patients with defects of the maxillofacial region: mater. XVIII International Scientific Conference "Oncology – XXI Century". 2014. P. 152–6 (In Russ.).]
  21. Максимовская Л.Н., Джамалдинова Т.Д., Соколова М.А. Состояние системы микроциркуляции тканей десны у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне различных стадий ГЭРБ. *Стоматология для всех.* 2011;1:14–7. [Maksimovskaya L.N. State of the gum tissue microcirculation system in patients with inflammatory periodontal diseases against the background of various stages of GERD. *Dentistry for all.* 2011;1:14–7 (In Russ.).]
  22. Takhirova K.A. Analysis of the state of microcirculation in patients with chronic generalized parodontitis. *European research: innovation in science, education and technology.* 2019. P. 72–4.
  23. Архангельская Е. П., Жулев Е.Н. Изучение состояния капиллярного кровообращения в тканях пародонта до и после ортопедического. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2020;3:77–81. [Arkhangelskaya E.P., Zhulev E.N. Study of the state of capillary circulation in periodontal tissues before and after orthopedic treatment. *Med.-Pharm. J. Pulse.* 2020;3:77–81 (In Russ.).]
  24. Карасева В.В. Поэтапная ортопедическая реабилитация пациентки с приобретенным дефектом верхней челюсти. *Материалы Международного конгресса «Стоматология Большого Урала».* 2020. С. 66–8. [Karaseva V. V. Step-by-step orthopedic rehabilitation of a patient with an acquired defect of the upper. *Materials of the International Congress "Stomatology of the Big Urals".* 2020. P. 66–8 (In Russ.).]
  25. Гелетин Н.А. Влияние съемных протезов на слизистую оболочку протезного ложа. *Студенческий вестник.* 2019;76:66–8. [Geletin N.A. Influence of removable prostheses on the mucous membrane of the prosthetic bed. *Studenich. Vestn.* 2019;76:66–8 (In Russ.).]
- Поступила 24.01.22  
Получены положительные рецензии 06.04.22  
Принята в печать 15.07.22  
Received 24.01.22  
Positive reviews received 06.04.22  
Accepted 15.07.22
- Вклад авторов:** О.С. Гүйтер — получение данных для анализа, анализ полученных данных. К.П. Инжуватова — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.
- Contribution of the authors:** O.S. Guiter — obtaining data for analysis, analysis of the received data. K.P. Inzuvatova — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article.
- Информация об авторах:**  
Инжуватова Ксения Павловна — аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6366-3886.  
Гүйтер Ольга Сергеевна — к.м.н., врач стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, доцент ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ. Адрес: 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; e-mail: gos.stam@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1707-7015.
- Information about the authors:**  
Inzuvatova Ksenia Pavlovna — postgraduate student of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics Ryazan State Medical University. Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltlnaya str., 9; e-mail: medvedeva.xeniya2011@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6366-3886.  
Guiter Olga Sergeevna — associate Professor of the Department Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, dentist-orthopedist of the highest qualification category. Ryazan State Medical University. Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltlnaya str., 9; e-mail: gos.stam@mail.ru. ORCID: 0000-00031707-7015.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Problems of diagnosis and treatment of intracranial hypotension syndrome – an interdisciplinary problem

V.I. Egorov <sup>1</sup>, V.I. Sambulov <sup>1</sup>, A.V. Kozarenko <sup>1</sup>, M.A. Kozarenko <sup>2</sup>

<sup>1</sup>State budgetary healthcare Institution of Moscow area Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute of M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Contacts: Kozarenko Alexey Vasilyevich – e-mail: koz-larisa@yandex.ru

## Проблемы диагностики и лечение синдрома внутричерепной гипотензии – междисциплинарная проблема

В.И. Егоров <sup>1</sup>, В.И. Самбулов <sup>1</sup>, А.В. Козаренко <sup>1</sup>, М.А. Козаренко <sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Контакты: Козаренко Алексей Васильевич – e-mail: koz-larisa@yandex.ru

## 颅内低血压综合征的诊断和治疗问题—跨学科问题

V.I. Egorov <sup>1</sup>, V.I. Sambulov <sup>1</sup>, A.V. Kozarenko <sup>1</sup>, M.A. Kozarenko <sup>2</sup>

<sup>1</sup>State budgetary healthcare Institution of Moscow area Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute of M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

通讯作者: Kozarenko Alexey Vasilyevich – e-mail: koz-larisa@yandex.ru

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.75–82

Vertigo and dizziness are often found among the complaints of patients when contacting doctors of various specialties. In this article we conducted a meta-analysis of 458 literature sources in the PubMed database, of which 87 publications received the most attention. Attention is paid to the late diagnosis of a number of symptomatically similar nosologies, the lack of specific research methods that could exclude or confirm with a high degree of confidence the presence of the patient intracranial hypotension syndrome (IHS), vestibular migraine (VM), Meniere's disease (BM), non-inflammatory perilymphatic fistulas of the labyrinth windows (NPFLW). Due to the complexity of the diagnosis of these pathologies, the possibility of inaccuracies in the statistical data is allowed. This may lead to an overestimation of the mentioned prevalence of the most well-known diseases with a similar symptom complex, and to insufficient or untimely identification of the true causes of suffering of the patient. The high frequency of occurrence of cochleovestibular complaints in IHS is emphasized, and often their incorrect interpretation, which leads to erroneous diagnoses.

**The purpose of research.** The optimization of diagnostic search in cochleovestibular disorders with the determination of indications for a new type of surgical treatment of patients with IHS with the evaluation of the results of the treatment. **Material and methods.** Authors present their own experience in the diagnosis and treatment of 36 patients with IHS, including 27 women and 9 men, aged 26 to 72 years, with vestibulopathies of unknown origin, who, based on the analysis of the course of the disease, were diagnosed with IHS. To relieve or reduce the severity of vertigo attacks in IHS and to enhance and prolong the result of symptomatic treatment the use of selective laser destruction (KTP radiation with a wavelength of 0.53 microns) of the receptor apparatus of the horizontal semicircular labyrinth channel is proposed.

**Results.** The information content of a number of audiometric and otoneurological tests is shown. Emphasis is placed on the validity of “impact” audiometric tests (with head tilt, hyperventilation, and caffeine administration), associated with changes in intracranial pressure. The authors present their own clinical observation of a 40-year-old patient with IHS, who received the author's surgical treatment. During the two-year catamnestic observation, no negative dynamics were observed.

**Conclusions.** Not only a neurologist, but also an otorhinolaryngologist should take an active part in the recognition of IHS. In vestibulopathies, it is advisable to expand the indications for performing “impact” audiometric tests, which improves differential diagnosis with symptomatically similar diseases. Dynamic monitoring of patients with IHS who underwent combined treatment with the use of exposure a pulsed high-energy laser on the semicircular channel of the labyrinth, confirms its effectiveness. Identification of interest of the peripheral department the cochleovestibular analyzer, even with the leading central genesis of the underlying pathology, allows us to expand the reasonable selection of patients for high-tech otorhinolaryngological surgical interventions.

**Key words:** vertigo, intracranial hypotension syndrome, endolymphatic hydrops of the labyrinth, selective laser destruction of the semicircular canal of the labyrinth

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study

**For citation: Egorov V.I., Sambulov V.I., Kozarenko A.V., Kozarenko M.A. Problems of diagnosis and treatment of intracranial hypotension syndrome – an interdisciplinary problem. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):75–82**

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Головокружение – одна из частых жалоб пациентов при обращении к врачам различных специальностей. В настоящей работе проведен мета-анализ 458 литературных источников базы PubMed, из которых наибольшее внимание обращено на 87 публикаций. Уделено внимание поздней диагностике ряда симптоматически схожих нозологий, отсутствию специфических методов исследования, которые могли бы исключить или подтвердить с высокой степенью достоверности наличие у пациента синдрома внутричерепной гипотензии (СВГ), вестибулярной мигрени (ВМ), болезни Меньера (БМ), невоспалительных перилимфатических фистул окон лабиринта (НПФОЛ). Из-за сложности диагностики этих патологий допускается возможность неточностей в статистических данных. Это может вести как к завышению распространенности наиболее известных заболеваний со схожим симптомокомплексом, так и к недостаточному или несвоевременному выявлению истинных причин страданий заболевшего человека. Подчеркивается высокая частота встречаемости при СВГ кохлеовестибулярных жалоб и нередко их неверная трактовка, что ведет к ошибочным диагнозам.

**Цель исследования.** Оптимизация диагностического поиска при кохлеовестибулярных нарушениях с определением показаний к новому виду оперативного лечения больных СВГ с оценкой результатов проведенного лечения.

**Материал и методы.** Представлен собственный опыт диагностики и лечения 36 больных СВГ, из них 27 женщин и 9 мужчин в возрасте от 26 до 72 лет с вестибулопатиями неясного генеза, у которых на основании анализа течения заболевания диагностирован СВГ. Для купирования или уменьшения выраженности приступов головокружения при СВГ и с целью усиления и пролонгирования результата симптоматического лечения предложено применение селективной лазерной деструкции (КТР-излучение с длиной волны 0,53 мкм) рецепторного аппарата горизонтального полукружного канала лабиринта.

**Результаты.** Показана информативность ряда аудиометрических и отоневрологических тестов. Сделан акцент на валидность «нагрузочных» аудиометрических проб (с наклоном головы, с гипервентиляцией и введением кофеина), связанных с изменением внутричерепного давления.

Представлено собственное клиническое наблюдение пациента 40 лет с СВГ, которому оказана авторская оперативная помощь. За время двухлетнего катамнестического наблюдения отрицательной динамики не отмечено.

**Выводы.** В распознавании СВГ надлежит принимать активное участие не только неврологу, но и оториноларингологу. При вестибулопатиях целесообразно расширить показания к выполнению «нагрузочных» аудиометрических тестов, что улучшает дифференциальную диагностику с симптоматически схожими заболеваниями. Динамическое наблюдение за больными СВГ, которым проведено комбинированное лечение с применением воздействия импульсного высокоэнергетического лазера на полукружный канал лабиринта, подтверждает его эффективность. Выявление заинтересованности периферического отдела кохлеовестибулярного анализатора, даже при ведущем центральном генезе основной патологии, позволяет расширить обоснованный отбор пациентов для высокотехнологичных оториноларингологических оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** головокружение, синдром внутричерепной гипотензии, эндолимфатический гидропс лабиринта, селективная лазеродеструкция полукружного канала лабиринта

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования: Егоров В.И., Самбулов В.И., Козаренко А.В., Козаренко М.А. Проблемы диагностики и лечение синдрома внутричерепной гипотензии – междисциплинарная проблема. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):75–82**

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

在联系各专科医生时，患者的抱怨中经常发现眩晕和头晕。在本文中，我们对PubMed数据库中的458个文献来源进行了荟萃分析，其中87个出版物受到最多关注。注意许多症状相似的疾病的晚期诊断，缺乏可以高度自信地排除或确认患者颅内低血压综合征（IHS），前庭偏头痛（VM）存在的具体研究方法，梅尼埃病（BM），迷路窗的

非炎症淋巴瘘 (NPFLW)。由于这些病理诊断的复杂性, 允许统计数据不准确的可能性。这可能导致高估所提到的具有类似症状复合体的最著名疾病的患病率, 以及不充分或不合时宜地确定患者痛苦的真正原因。强调了IHS中耳蜗前庭主诉的发生频率很高, 并且通常对其解释不正确, 从而导致错误的诊断。

研究的目的: 优化耳蜗前庭疾病的诊断搜索, 确定IHS患者新型手术治疗的适应证并评估治疗结果。

材料与amp;方法: 作者介绍了他们在36例IHS患者的诊断和治疗方面的经验, 其中包括27名女性和9名男性, 年龄26至72岁, 患有不明原因的前庭病变, 根据疾病过程分析, 他们被诊断出患有IHS。为了减轻或减轻IHS中眩晕发作的严重程度并增强和延长对症治疗的结果, 提出使用水平半圆形迷宫通道的受体装置的选择性激光破坏 (波长为0.53微米的KTP辐射)。

结果: 显示了许多听力测试和耳神经测试的信息内容。重点放在“的有效性”上; 影响和引用; 听力测试 (头部倾斜, 换气过度 and 咖啡因给药) 与颅内压变化有关。作者介绍了他们自己对40岁IHS患者的临床观察, 该患者接受了作者的手术治疗。在两年的记忆观察期间, 没有观察到负面动态。

结论: 不仅神经科医生, 而且耳鼻喉科医生都应积极参与IHS的识别。在前庭病变中, 建议扩大进行“影响”听力测试的适应证, 以改善对症状相似疾病的鉴别诊断。对在迷宫的半圆形通道上使用脉冲高能激光进行联合治疗的IHS患者进行动态监测, 证实了其有效性。外围部门的兴趣识别即使基础病理学的主要中心起源, 耳蜗前庭分析仪也使我们能够扩大高科技耳鼻喉科手术干预患者的合理选择。

关键词: 眩晕, 颅内低血压综合征, 迷路内淋巴水肿, 选择性激光破坏迷路半规管

利益冲突: 作者没有利益冲突要声明。

基金: 这项研究没有资金。

引用: **Egorov V.I., Sambulov V.I., Kozarenko A.V., Kozarenko M.A. Problems of diagnosis and treatment of intracranial hypotension syndrome – an interdisciplinary problem. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):75–82**

作者负责所提供数据的原创性以及发布说明性材料–表格, 图纸, 患者照片的可能性。

## Актуальность

Головокружение – частая жалоба на приеме не только у оториноларинголога, но и врачей других специальностей: неврологи, терапевты. Известно, что вертиго является клиническим проявлением более 80 заболеваний [1–3] и может быть обусловлено как центральными нарушениями, так и поражением периферического отдела вестибулярного анализатора. По отдельным сообщениям, поражения центральной нервной системы (ЦНС) на амбулаторном приеме при основной жалобе на головокружение имеют место у 10,9% пациентов (590 пациентов в возрасте от 16 до 88 лет) [4].

## Обзор обсуждаемой темы

Следует разграничить: вертиго с понижением остроты слуха (постепенным или флуктуирующим, или внезапным) и вертиго без нарушения слуховой функции. При каком-либо локальном поражении ЦНС слух снижается редко. Но тугоухость и шум в ушах часто возникают при заболеваниях периферического отдела вестибулярной системы (внутреннего уха или преддверно-улиткового нерва). Вместе с этим при некоторых периферических вестибулопатиях понижение слуха отсутствует (вестибулярный нейронит, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение – ДППГ). Однако оно нередко обнаруживается при развитии гидропса лабиринта, который в настоящее время относят к единому симптому, объединяющему различные заболевания, сопровождающиеся повышением количества жидкости внутримозговых структур, и его развитие

может быть нарушением трех основных систем: эндокринной, иммунной и нервной при ведущей роли последней [5, 6].

При вестибулярном головокружении аудиологическое исследование нередко помогает установить диагноз. Обычно оно сводится к проведению тональной пороговой и речевой аудиометрии, выполнению проб для обнаружения феномена ускоренного нарастания громкости звука, что для дифференциальной диагностики ряда симптоматически схожих заболеваний представляется недостаточным. Причем сложности верификации диагноза могут присутствовать как при патологиях центрального генеза (вестибулярная мигрень – ВМ, синдром внутричерепной гипотензии – СВГ), так при периферическом поражении вестибулярного анализатора (невоспалительные перилимфатические фистулы окон лабиринта – НПФОЛ, болезнь Меньера – БМ), что в значительной степени может повлиять на правильное определение лечебной тактики, включая выработку показаний к оперативному лечению.

При этом, что сразу обращает на себя внимание? По данным ряда авторов, на фоне достаточного числа собственных проанализированных случаев периферических вестибулярных расстройств, до 94,1% приходится на ДППГ, БМ, вестибулярный нейронит и лабиринтит. Частота вертиго по нозологиям (от ДППГ до отосклероза) каких-либо сомнений не вызывает [4]. Однако полное отсутствие НПФОЛ и СВГ среди диагностированной патологии нам представляется сомнительным и объясняется этот факт только большим разнообразием как клинических проявлений, так и диагностических находок при упомянутых заболеваниях. При этом мировые и российские статистические данные только по заболеваемости БМ значительно различаются мире [7–9].

Подчеркнем, что в настоящее время не существует каких-либо специфических инструментальных или аппаратных методов исследования, которые могли бы исключить СВГ с высокой степенью чувствительности, подтвердить НПФОЛ, установить ВМ [10–19]. Кроме того, в литературных сообщениях неоднократно упоминается о нередкой схожести НПФОЛ и БМ [15, 20–22]. Иногда весьма трудно отличить ВМ и БМ от головной боли [23–25], ВМ от СВГ [26, 27]. Достаточно давно известно и нередкое клиническое сходство СВГ с БМ [28–30]. Также к актуальности обсуждаемого вопроса добавляются факты поздней и ошибочной диагностики названных нозологий [31–34]. При СВГ время уточнения диагноза доходит до 13 лет, при этом автор сообщает о 33 рабочих диагнозах до постановки окончательного у 17 пациентов, при общем числе обследованных – 18 человек [35]. СВГ вполне обосновано относят к большим имитаторам [36, 37].

Постановку окончательного диагноза затрудняют и «миксированные» ситуации, упоминающиеся в разных комбинациях [25, 38–45].

Имеющиеся алгоритмы обследования пациентов с головокружением в действующих клинических рекомендациях не позволяют обеспечить достаточную информативность при диагностическом поиске. К тому же, если немало неврологов до сих пор недостаточно знакомы с НПФОЛ, БМ, ДППГ, то оториноларингологи не осведомлены в нужной степени, а иногда просто не знают о СВГ и ВМ. В конечном итоге, закономерны поздняя диагностика и ошибки в выборе оптимальной лечебной тактики. Особенно это касается СВГ, который в отечественной литературе оториноларингологами не обсуждается вовсе.

Кроме того, злободневность рассматриваемой проблемы возрастает после сообщений, что ошибочные диагнозы могут привести к ненужным серьезным инвазивным диагностическим исследованиям и даже операциям (церебральная ангиография, краниотомия с менингеальной биопсией, чреспищеводная эхокардиография, краниотомия для декомпрессии мозжечка или дренирования субдурального пространства – 7 вмешательств на 17 случаев сложной диагностики) [35]. В связи с этим активно обсуждаются особенности жалоб, анамнеза, клинической картины, которые могут помочь минимизировать диагностическую ошибку при СВГ [28, 37, 46–49].

Считаем, что в нашем коротком объяснении выбора для «условно сравнительного» упоминания вышеперечисленных патологий целесообразно добавить и нередкое обнаружение при них признаков эндолимфатического гидропса лабиринта и возможное присутствие одинаковых этиологических моментов [9, 50–60]. Не акцентируя аксиоматического внимания на отдельных работах по упомянутым «симптоматическим конкурентным патологиям», тем не менее выделяем некоторые из них, в которых говорится о большой вероятности развития эндолимфатического гидропса лабиринта вследствие СВГ [61, 62].

Жалобы на головокружение предъявляют от 30 до 51% пациентов с СВГ, а изменения слуха, звон в ушах и нарушенное чувство равновесия являются наиболее распространенными симптомами СВГ, находясь на втором месте по встречаемости [63–68]. На фоне нередкой предшествующей истории травмы, возможности развития ацефалгической формы СВГ и сложностях при уточнении местоположения утечки цереброспинальной жидкости – это существенный момент [69–72].

Направивается комментарий или о ненадлежащей в ряде случаев оценке важности кохлеовестибулярных симптомов у больных этой категории, или недостаточном клиническом

сотрудничестве и взаимопонимании врачей – невролога и оториноларинголога.

## Собственный опыт

В отдельных работах, посвященных СВГ, сообщается об обнаружении при тональной пороговой аудиометрии односторонней или двусторонней, как правило, низкочастотной сенсоневральной тугоухости с наличием вертиго или без него. Просматривается сходство с БМ. При этом, по данным авторов, битермальные калорические пробы были нормальны. Обращается внимание на то, что при обследованиях не всегда предпринимаются попытки объективного документирования вестибулярной дисфункции при СВГ. И хотя изолированное нарушение походки считается редкой находкой (в 0,8% СВГ), вестибулярные отклонения, как нами упоминалось выше, отмечаются от трети до половины случаев СВГ. Неоднократно сообщается о пользе для диагностики СВГ неинвазивных по своей сути, позиционных аудиометрических исследований в положении сидя и лежа [29, 66, 68, 73–76].

## Материал и методы

С 2015 по 2021 г. в период стихания приступа головокружения, амбулаторно и стационарно мы обследовали и пролечили 36 больных СВГ (27 женщин и 9 мужчин, в возрасте от 26 до 72 лет). Явный спонтанный мелкокоразмашистый горизонтально-ротаторный нистагм раздражения 1-й степени выявлен в 4 случаях, скрытый аналогичный нистагм (в очках Френцеля) определен у 4 пациентов. Несистемное головокружение отмечал 31 пациент, сочетанное (с четкой векторностью при обострении) имело место у 16 из них. Позиционный компонент отмечен у всех пациентов, приступообразность вертиго – у 24 обследованных. Не предъявили жалоб на вестибулярные нарушения 5 человек. Преобладающее раздражение одного из лабиринтов у этих пациентов, по результатам статокординаторных и статодинамических проб, присутствовало в 6 случаях. Тест встряхивания головы отмечен как положительный у 7 пациентов. При проведении битермальных калорических проб помимо кратковременного ухудшения самочувствия (усиление/появление тошноты и головокружения, выделение пота, бледность кожи лица, учащение пульса) отмечено увеличение степени и амплитуды спонтанного нистагма. Однако преобладала калоризация без выявления асимметрии лабиринтов, что зарегистрировано у 28 пациентов. Кроме того, была информативна позиционная тональная пороговая аудиометрия (присутствовала инверсия порогов слышимости по воздушной проводимости, иногда – и по костной) и полезны «нагрузочные или провокационные» аудиометрические пробы (с наклоном головы, с гипервентиляцией и введением кофеина) [77] во всех случаях.

СВГ диагностировался после объективного осмотра ЛОР-органов, оценки неврологического статуса, вестибулометрического и аудиологического обследований в динамике, рентгеномографических исследований.

В известной тактике лечения СВГ в начале обеспечивают: 1) постельный режим; 2) введение препаратов, содержащих кофеин, нейротропные, стероиды и ноотропы; 3) инфузионная и пероральная гидратация. При недостаточности этих мер на втором этапе оказания помощи применяют сложные инвазивные пособия от введения аутологичной крови или фибринового клея в эпидуральное пространство (процедура «epidural blood patch»)

до нейрохирургических операций для герметизации уточненного места утечки спинномозговой жидкости [70, 78–81].

Однако известные способы лечения СВГ при своем использовании, на наш взгляд, априори имеют некоторые недостатки:

- консервативная помощь дает достаточное стойкое улучшение состояния пациентов от 25 до 75% случаев, при этом фактическая эффективность и оптимальная продолжительность постельного режима четко не определены и не доказаны до настоящего времени [66, 78, 79, 82, 83];
- практически отсутствуют стандартные фармакологические схемы лечения, специфично предназначенные для пациентов с СВГ [78, 84, 85];
- выполнение нейрохирургических операций нередко исключено в связи с отсутствием возможности идентифицировать место утечки спинномозговой жидкости [69];
- процедура «epidural blood patch» (EBP) не обеспечивает надежного отсутствия рецидива заболевания в 42% случаев и требует повторения в среднем трижды [71, 80];
- не учитывается изначальное функциональное состояние ушного лабиринта.

В доступной нам литературе как отечественной, так и иностранной, сообщений об применении «хирургического угнетения» лабиринта для уменьшения выраженности приступов головокружения при СВГ и с целью усиления и пролонгирования результата симптоматического лечения мы не встретили. Для достижения поставленной задачи использовали селективную лазеродеструкцию рецепторного аппарата горизонтального полукружного канала лабиринта, что по своей сути является паллиативной операцией для этой патологии.

Предварительно, после установления/подтверждения диагноза СВГ на 2,5–3,0 месяца мы назначаем консервативную терапию, включающую также венотоник и ангиопротектор, для улучшения венозного оттока из полости черепа и профилактики возможного развития/усугубления при СВГ деменции [26, 28, 37, 47, 60, 66, 86].

При сохранении жалоб на вертиго и при подтверждении аудиовестибулярных признаков раздражения страдающего лабиринта выполняем воздействие на рецепторный аппарат горизонтального полукружного канала лабиринта высокоэнергетическим КТР-лазерным излучением с длиной волны 0,53 мкм, с энергией 2 Дж и длительностью импульса 1–50 мс. Воздействие осуществляли пакетами по 2 импульса 1–2 сериями до появления нистагма угнетения II степени, контроль нистагма реализовывался визуально в очках Френцеля.

## Клинический случай

Больной Л., 40 лет. Занимался боксом 9 лет. Трижды получал закрытые черепно-мозговые травмы, после последней отметил появление кохлеовестибулярных нарушений. Жалобы при первом осмотре на постоянную шаткость при ходьбе с тенденцией отклонения вправо, страбизм левого глаза и ухудшение зрения на него (наличие постоянной «пелены»), постоянный субъективный шум в левом ухе, понижение слуха на него, периодические системные головокружения с тошнотой, провоцирующиеся физическими и психоэмоциональными нагрузками, цефалгического синдрома нет. Отмечал значимое уменьшение выраженности указанных жалоб через 15–20 минут после принятия горизонтального положения. Ухудшение самочувствия началось в последние 6–7 месяцев. Около 3 лет диагностируется тугоухость 1–2-й степени на левое ухо с преобладанием перцеп-

тивного компонента. После объективного осмотра ЛОР-органов, оценки неврологического статуса, вестибулометрического и аудиологического обследований, рентгеномографических исследований в динамике диагностирован СВГ с преимущественным раздражением левого лабиринта.

У пациента применили указанный способ комбинированного лечения СВГ. Во время операции, сразу после лазерного облучения горизонтального полукружного канала, пациент дополнительно отметил улучшение зрения на левый глаз. Последний факт объясняем рефлекторным изменением состояния функциональной системы управления зрением [87]. При выписке: в сенсibiliзированной позе Ромберга устойчив, присутствует незначительная шаткость при усложненной походке, слуховые пороги не изменились, интенсивность субъективного ушного шума снизилась, позитивная офтальмологическая динамика сохраняется. С положительным результатом прооперированы 3 больных.

## Заключение

При СВГ может быть заинтересовано до семи пар черепно-мозговых нервов, что обуславливает многообразие его симптоматики. В связи с этим данный синдром является междисциплинарной проблемой. Отсутствие активных жалоб на ухудшение слуха при вестибулопатиях не является причиной к сокращению объема аудиологического обследования. Природу «калорической» симметрии лабиринтов, равно как и выявление раздражения одного из них, объяснить возможно только умозрительно. Эффективность применения при СВГ с паллиативной целью указанного метода хирургического лечения, вероятно, связана с индивидуальными особенностями функционирования водопроводов лабиринта, что до сих пор остается недостаточно изученным вопросом.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Морозова С.В., Зайцева О.В., Налетова Н.А. Головокружение как медико-социальная проблема. *PMЖ*. 2002;10(16):725–9. [Morozova S.V., Zaitseva O.V., Naletova N.A. Dizziness as a health and social problem. *Rus. Med. J.* 2002;10(16):725–9 (In Russ.).]
2. Аптиева Н. В. Центральное и периферическое головокружение в практике невролога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(5):110–4. Doi: 10.17116/jnevro201511551110-114. [Aptikeeva N.V. Tsentral'noe i perifericheskoe golovokruzhenie v praktike nevrologa. *J. Nevrol. Psikh. im. S.S. Korsakova*. 2015;115(5):110–4 (In Russ.).]
3. Bronstein A. *Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance*. Barcelona: Oxford University Press; 2013. 368 p. Doi:10.1212/WNL.0000000000000226.
4. Замерград М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В. и др. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике. *Вестн. оториноларингологии*. 2017;82(1):30–3. Doi: 10.17116/otorino201782130-33. [Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Morozova S.V., et al. Perifericheskie vestibulyarnye rasstroistva v ambulatornoi praktike. *Vestn. Otorinolaringol.* 2017;82(1):30–3 (In Russ.).]
5. Кормазов М.Ю., Налимова Т.А., Сергеева С.А., Кормазов А.М. Об эндолимфатическом гидроне ушного лабиринта. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;4(46):104–9. Doi: 10.18454/IRJ.2016.46.040. [Korkmazov M.Yu., Nalimova T.A., Sergeeva S.A., Korkmazov A.M. Ob endolimfaticeskom gidropse ushnogo labirinta. *Mezhdunar. Nauch.-Issled. J.* 2016;4(46):104–9 (In Russ.).]
6. Gluth M.B. *On the Relationship Between Menière's Disease and Endolymphatic Hydrops*. *Otol. Neurotol.* 2020;41(2):242–9. Doi: <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002502>.

7. Статистические материалы. Заболеваемость всего населения России в 2019 году. Часть II. Москва, 2020. 142с. Департамент мониторинга, анализа, и стратегического развития здравоохранения Минздрава РФ, ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ. [Statisticheskie materialy. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2019 godu. Chast' II. Moskva, 2020. 142p. Departament monitoringa, analiza, i strategicheskogo razvitiya zdavoookhraneniya Ministerstva zdavoookhraneniya RF, FGBU Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavoookhraneniya Ministerstva zdavoookhraneniya RF (In Russ.)].
8. Alexander T.H., Harris J.P. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2010;43(5):965–70. Doi: 10.1016/j.otc.2010.05.001.
9. Kutlubayev M.A., Pyykko I., Hardy T.A., Gürkov R. Menière's disease. *Pract. Neurol* 2020;0:1–6. Doi: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002734>.
10. Kranz P.G., Malinzak M.D., Amrhein T.J., Gray L. Update on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension.. *Curr. Pain Headache Rep.* 2017;21:37. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0639-3>.
11. Bahram M. Spontaneous Low Pressure, Low CSF Volume Headaches: Spontaneous CSF Leaks. *Headache* 2013;53:1034–53. Doi: <https://doi.org/10.1111/head.12149>.
12. Friedman B.D.I. Headaches Due to Low and High Intracranial Pressure. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology.* 2018;24(4, HEADACHE):1066–91. Doi: <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000623>.
13. Casale M., Errante Y., Sabatino L., et al. Perilymphatic fistula test: a video clip demonstration. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014;18(23):3549–50.
14. Toth M., Roesch S., Grimm A. The Role of Fissula Ante Fenestram in Unilateral Sudden Hearing Loss. *Laryngoscope.* 2016;126(12):2823–6. Doi: <https://doi.org/10.1002/lary.25922>.
15. Comacchio F., Mion M. Sneezing and Perilymphatic Fistula of the Round Window: Case Report and Systematic Review of the Literature. *J. Int. Adv. Otol.* 2018;14(1):106–11. Doi: <https://doi.org/10.5152/iao.2018.4336>.
16. Gürkov R., Jerin C., Flatz W., Maxwell R. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Menière's). *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2019;276(1):27–40. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5157-3>.
17. Swaminathan A., Smith J.H. Migraine and Vertigo. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2015;15:515. Doi: 10.1007/s11910-014-0515-z.
18. Tedeschi G., Russo A., Conte F., et al. Vestibular migraine pathophysiology: insights from structural and functional neuroimaging. *J. Neurol. Sci.* 2015;36(1):37–40. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2161-x>.
19. Ли А.В., Пархоменко Е.В., Баринов А.Н. Вестибулярная мигрень: диагностика и оптимизация терапии. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2017;8:59–66. Doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178159-66>. [Li A.V., Parkhomenko E.V., Barinov A.N. Vestibulyarnaya migren': diagnostika i optimizatsiya terapii. *J. Nevrol. Psikh.* 2017;8:59–66 (In Russ.)].
20. Pyykkö I., Selmani Z., Zou J. Low-Frequency Sound Pressure and Transtympanic Endoscopy of the Middle Ear in Assessment of "Spontaneous" Perilymphatic Fistula. *International Scholarly Research Network. ISRN Otolaryngol.* 2012;(1):137623. Doi: <https://doi.org/10.5402/2012/137623>.
21. Dubrulle F., Chaton V., Risoud M., et al. The round window sign: a sensitive sign to detect perilymphatic fistulae on delayed postcontrast 3D-FLAIR sequence. *Eur. Radiol.* 2020;30:6303–10. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06924-4>.
22. Deveze A., Matsuda H., Elzjerec M., Ikezono T. Diagnosis and Treatment of Perilymphatic Fistula. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2018;81:133–45. Doi: 10.1159/000485579.
23. Murdin L., Davies R.A., Bronstein A.M. Vertigo as a migraine trigger. *Neurol.* 2009;73(8):638–42. Doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b38a04>.
24. Gu'rkov R., Flatz W., Louza J., et al. In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Menie're's disease. *Otol. Neurotol.* 2012;33(6):1040–5. Doi: <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31825d9a95>.
25. Neff B.A., Staab J.P., Eggers S.D., et al. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Menie're's disease, vestibular migraine, and Menie're's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol. Neurotol.* 2012;33:1235–44. Doi: <https://doi.org/10.1097/mao.0b013e31825d644a>.
26. Bond K.M., Benson J.C., Cutsforth-Gregory J.K., et al. Spontaneous Intracranial Hypotension: Atypical Radiologic Appearances, Imaging Mimickers, and Clinical Look-Alikes. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2020;41(8):1339–47. Doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6637>.
27. Subramanian A., Kecler-Pietrzyk A., Murphy S.M. Spontaneous intracranial hypotension - a common misdiagnosis. *QJM.* 2020;113(6):421–2. Doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa012>.
28. Miller R., Tami T., Pensak M. Spontaneous intracranial hypotension mimicking Menie're's disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006;135(4):655–6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.03.087>.
29. Choi J.H., Cho K.Y., Cha S.Y., et al. Audiovestibular impairments associated with intracranial hypotension. *J. Neurol. Sci.* 2015;357(1):96–100. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.07.002>.
30. Choi H.S., Kim J.M., Kim H.C., et al. Delayed Audio-Vestibular Symptoms in Spontaneous Intracranial Hypotension. *Res. Vestib. Sci.* 2020;19(1):29–33. Doi: <https://doi.org/10.21790/rvs.2020.19.1.29>.
31. Nakashima T., Matsuda K., Okuda T., et al. Late Pneumolabyrinth May Be Induced by Old Penetrating Injury: Possibility of Undiagnosed Posttraumatic Perilymphatic Fistula. *Case Rep. Otolaryngol.* 2015;2015:506484. Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/506484>.
32. Rizer F.M., House J.W.: Perilymph fistulas. *The House Ear Clinic Experience.* *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991;104(2):239–43. Doi: <https://doi.org/10.1177/01945989110400213>.
33. Thakar A., Anjaneyulu C., Deka R.C. Vertigo syndromes and mechanisms in migraine. *J. Laryngol. Otol.* 2001;115(10):782–7.
34. Cho S.J., Kim B.K., Kim B.S., et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia.* 2016;36(5):454–462. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102415597890>
35. Schievink W. Misdiagnosis of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1713–8. Doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1713>.
36. Schievink W., Maya M., Louy C. Cranial MRI predicts outcome of spontaneous intracranial hypotension. *Neurol.* 2005;64(7):1282–4. Doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000156906.84165.c0>.
37. Capizzano A.A., Lai X.L., Kim X.J., et al. Atypical Presentations of Intracranial Hypotension: Comparison with Classic Spontaneous Intracranial Hypotension. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2016;37(7):1256–61. Doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4706>.
38. Ishai R., Halpin C.F., McKenna M.J., Quesnel A.M. How often does stapedectomy for otosclerosis result in endolymphatic hydrops? *Otol. Neurotol.* 2016;37:984–90. Doi: <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001116>.
39. Chu C.H., Liu C.J., Lin L.Y., et al. Migraine is associated with an increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. *J. Headache Pain.* 2015;16:62. Doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0547-z>.
40. Табеева Г.П., Азимова Ю.Э., Замерград М.В. Современная концепция вестибулярной мигрени (дискуссия). *Неврологический журнал.* 2012;17(2):45–53. Doi: <http://nevrojournal.medlit.ru/jour/article/viewFile/128/133.pdf>. [Tabeeva G.R., Azimova Yu.E., Zamergrad M.V. Sovremennaya kontseptsiya vestibulyarnoi migreni (diskussiya). *Nevrol. J.* 2012;17(2):45–53 (In Russ.)].
41. Иванова Т.А., Гусева А.Л., Филатова Е.Г. Головокружения при мигрени. *PMЖ. Неврология.* 2017;9:602–6. [Ivanova T.A., Guseva A.L., Filatova E.G. Golovokruzheniya pri migreni. *Rus. Med. J. Nevrol.* 2017;9:602–6 (In Russ.)].
42. Sarna B., Abouzari M., Lin H.W., Djalilian H.R. A hypothetical proposal for association between migraine and Meniere's disease. *Med. Hypotheses.* 2020;134:109430. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109430>.

43. Иванова Т.А., Филатова Е.Г. Вестибулярная мигрень. Фарматека. 2015;19:8–14. [Ivanova T.A., Filatova E.G. Vestibulyarnaya migren'. Farmateka. 2015;19:8–14 (In Russ.).]
44. Гассиева Д.М., Замерград М.В., Табеева Г.Р. Взаимосвязь мигрени и вестибулярных расстройств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(1):88–96. Doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.88-96. [Gassieva D.M., Zamergrad M.V., Tabeeva G.R. Vzaimosvyaz' migreni i vestibulyarnykh rasstroystv. Epileps. Parokszizm. Sost. 2019;11(1):88–96. Doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.88-96 (In Russ.).]
45. Xia P., Zhang S. R., Zhou Z. J., et al. Benign paroxysmal positional vertigo in spontaneous intracranial hypotension. *Neurol. Res.* 2018;40(10):868–73. Doi: <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1495883>.
46. Rahman M., Bidari S.S., Quisling R.G., Friedman W.A. Spontaneous Intracranial Hypotension: Dilemmas in Diagnosis. *Neurosurg.* 2011;69(1):4–14. Doi: <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182134399>.
47. Beck J., Ha'ni L., Ulrich C. T., et al. Diagnostic challenges and therapeutic possibilities in spontaneous intracranial hypotension. *Clinical and Translational Neurosci.* 2018;2(2):2514183X1878737. Doi: <https://doi.org/10.1177/2514183X18787371>.
48. Perez-Vega C., Robles-Lomelin P., Robles-Lomelin I., Navarro V.G. Spontaneous intracranial hypotension: key features for a frequently misdiagnosed disorder. *Neurol. Sci.* 2020;41(9):2433–41. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04368-8>.
49. Егоров В.И., Самбулов В.И., Козаренко А.В. и др. Взгляд на историю болезни пациентки Проспера Меньера с современных позиций. *Рос. оториноларингология.* 2020;19;5(108):92–8. Doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-92-98>.
50. Portier F., de Minteguiga C., Racy E., et al. Spontaneous Intracranial Hypotension: A Rare Cause of Labyrinthine Hydrops. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002;111(9):817–20. Doi: <https://doi.org/10.1177/000348940211100910>.
51. Bhatia N., Lehrer J. F. Perilymphatic Fistula: an approach to diagnosis and management that provides surer diagnosis and provides medical and surgical management options: report of six illustrative recent cases. *Int. Tinnitus J.* 2012;17(1):58–63.
52. Gurkov R., Kantner C., Strupp M., et al. Endolymphatic hydrops in patients with vestibular migraine and auditory symptoms. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014;271(10):2661–7. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2751-2>.
53. Liu I. Y., Ishiyama A., Sepahdari A. R., et al. Bilateral Endolymphatic Hydrops in a Patient With Migraine Variant Without Vertigo: A Case Report. *Headache.* 2017;57(3):455–9. Doi: <https://doi.org/10.1111/head.12976>.
54. Singleton G.T., Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope.* 1971;81(9):1462–74. *Laryngoscope.* 1997;107(5):577–9. Doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-199705000-00002>.
55. Oberman B.S., Patel V.A., Cureoglu S., Isildak H. The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2017;37(4):250–63. Doi: <https://doi.org/10.14639/0392-100x-793>.
56. Mokri B. Spontaneous Intracranial Hypotension. *Curr. Pain Headache Rep.* 2001;5(3):284–91. Doi: 10.1007/s11916-001-0045-7.
57. Hoffer M.E., Gotshall K.R., Moore R., et al. Characterizing and treating dizziness after mild head trauma. *Otol. Neurotol.* 2004;25(2):135–8. Doi: <https://doi.org/10.1097/00129492-200403000-00009>.
58. Schwedt T.J., Dodick D.W. Spontaneous Intracranial Hypotension. *Curr. Pain Headache Rep.* 2007;11(1):56–61. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-007-0023-9>.
59. Limaye K., Samant R., Lee R.W. Spontaneous intracranial hypotension: diagnosis to management. *Acta Neurol. Belg.* 2016;116(2):119–25. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0577-y>.
60. Ferrante E., Olgati E., Sangalli V., Rubino F. Early pain relief from orthostatic headache and hearing changes in spontaneous intracranial hypotension after epidural blood patch. *Acta Neurol. Belg.* 2016;116(4):503–8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0617-2>.
61. Fukushima M., Matsukawa N., Akahani S., Inohara H. Secondary Endolymphatic Hydrops Associated With Spontaneous Intracranial Hypotension. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;145(2):191–3. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.3073>.
62. Sakano H., Jafari A., Allehaiby W., Harris J.P. Spontaneous Intracranial Hypotension May Be an Under-recognized Cause of Endolymph. Hydrops. *Otol. Neurotol.* 2020;41(7):e860–3. Doi: <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002665>.
63. Tian W., Zhang J., Chen J., et al. A quantitative study of intracranial hypotensive syndrome by magnetic resonance. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016;141:71–6. Doi: 10.1016/j.clineuro.2015.12.014.
64. Anitescu M., Arnolds D. Chapter: Spontaneous Intracranial Hypotension. P. 30-40. *Pain Management: A Problem-Based Learning Approach.* Oxford University Press. 2018. 400 p. Doi: <https://doi.org/10.1093/med/9780190271787.001.0001>.
65. Upadhya P., Ailani J. A Review of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019;19(5):22. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0938-7>.
66. Kang K., Kim B.K. Neurological Symptoms of Intracranial Hypotension. *J. Korean. Neurol. Assoc.* 2019;37(2):117–22. Doi: <https://doi.org/10.17340/jkna.2019.2.1>.
67. Amrhein T.J., Kranz P.G. Spontaneous Intracranial Hypotension: Imaging in Diagnosis and Treatment. *Radiol. Clin. North Am.* 2019;57(2):439–51. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.10.004>.
68. Taguchi Y., Fushiki H., Takashim S., Tanaka K. Intracranial Hypotension with Positional Hearing Loss. *Intern. Med.* 2013;52(13):1541–2. Doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.0483>.
69. Schievink W.I., Gordon O.K., Tourje J. Connective tissue disorders with spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension: a prospective study. *Neurosurg.* 2004;54(1):65–70; discussion 70–1. Doi: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000097200.18478.7b>.
70. Balani A., Sarjare S.S., Dey A., et al. Spontaneous Intracranial Hypotension. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(8):TJ02. Doi: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/29360.10455>.
71. Shima K., Ishihara S., Tomura S. Pathophysiology and diagnosis of spontaneous intracranial hypotension. *Acta Neurochir. Suppl.* 2008;102:153–6. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-211-85578-2\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-211-85578-2_31).
72. Kranz P.G., Gray L., Amrhein T.J. Spontaneous Intracranial Hypotension: 10 Myths and Misperceptions. *Headache.* 2018;58(7):948–59. Doi: <https://doi.org/10.1111/head.13328>.
73. Isildak H., Albayram S., Isildak H. Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome Accompanied by Bilateral Hearing Loss and Venous Engorgement in the Internal Acoustic Canal and Positional Change of Audiography. *J. Craniofac. Surg.* 2010;21(1):165–7. Doi: <https://doi.org/10.1097/scs.0b013e3181c50e11>.
74. Yamada S., Yasui., Hasegawa Y. Hearing loss with positional changes due to spontaneous intracranial hypotension improved with treatment; a case report. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013;53(1):50–3. Doi: <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.53.50>.
75. Sasikumar S., Lizarraga K. J., Gnanamanogaran B., et al. Isolated gait dysfunction due to intracranial hypotension. *Neurol.* 2018;91(6):271–3. Doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005953>.
76. Choi J.H., Cho K.Y., Cha S.Y., et al. EHMTI-0320. Orthostatic headache and audiovestibular dysfunction associated with intracranial hypotension. *Journal of 77. J. Headache Pain.* 2014;15(1):D7-D7. Doi: <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-s1-d7>.
77. Егоров В.И., Самбулов В.И., Козаренко М.А. Перилимфатическая и внутричерепная гипотензия (краткий обзор литературных данных и собственный опыт). *Рос. оториноларингология.* 2017;6(91),41–50. Doi: 10.18692/1810-4800-2017-6-41-50. [Egorov V.I., Sambulov V.I., Kozarenko M.A. Perilimfaticeskaya i vnutricherepnaya gipotenziya (kratkiy obzor literaturnykh dannyyh i sobstvennyi opyt). *Ros. Otorinolaringol.* 2017;6(91):41–50. Doi: 10.18692/1810-4800-2017-6-41-50 (In Russ.).]
78. Kranz P.G., Malinzak M.D., Amrhein T.J., Gray L. Update on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Curr. Pain Headache Rep.* 2017;21(8):37. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0639-3>.

79. Kranz P.G., Gray L., Malinzak M.D., Amrhein T.J. Spontaneous Intracranial Hypotension: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2019;29(4):581–94. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.07.006>.
80. Kim S., Hoch M.J., Patel S., et al. Evaluation and treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Interdisciplinary Neurosurgery: Adv. Techniques Case Management.* 2019;18(100517):1–6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2019.100517>.
81. Martineau P., Chakraborty S., Faiz K., Shankar J. Imaging of the Spontaneous Low Cerebrospinal Fluid Pressure Headache: A Review. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2020;71(2):174–85. Doi: <https://doi.org/10.1177/0846537119888395>.
82. Yagi T., Horikoshi T., Senbokuya N., et al. Distribution Patterns of Spinal Epidural Fluid in Patients with Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2018;58(5):212–8. Doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2017-0227>.
83. Tipirneni A., Shah N.H., Atchaneeyasakul K., et al. Intracranial hypotension: diagnosis by trial of Trendelenburg positioning and imaging. *Intern. Emerg. Med.* 2017;12(2):259–61. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1456-0>.
84. Williams E.C., Buchbinder B.R., Ahmed S., et al. Spontaneous Intracranial Hypotension. Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Anesthesiol.* 2014;121(6):1327–33. Doi: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000410>.
85. Lin J., Zhang S., He F., et al. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH. *J. Headache Pain.* 2017;18(1):4. Doi: 10.1186/s10194-016-0708-8.
86. Ozyigit A., Michaelides C., Natsopoulos K. Spontaneous Intracranial Hypotension Presenting With Frontotemporal Dementia: A Case Report. *Front. Neurol.* 2018;9:673. Doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00673>.
87. Янов Ю.К., Новиков В.С., Герасимов К. В. Начала системного анализа в клинической и экспериментальной вестибулологии. СПб., 1997. 239 с. [Yanov Yu.K., Novikov V.S., Gerasimov K.V. *Nachala sistemnogo analiza v klinicheskoi i eksperimental'noi vestibulologii.* SPb., 1997. 239 p. (In Russ.).]

Поступила 11.06.21

Получены положительные рецензии 06.08.22

Принята в печать 10.08.22

Received 11.06.21

Positive reviews received 06.08.22

Accepted 10.08.22

**Вклад авторов:** В.И. Егоров, А.В. Козаренко – концепция и дизайн исследования. А.В. Козаренко, М.А. Козаренко – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных. В.И. Самбулов, А.В. Козаренко – написание текста. В.И. Егоров, В.И. Самбулов – редактирование.

**Contribution of the authors:** V.I. Egorov, A.V. Kozarenko – concept and design of the study. A.V. Kozarenko, M.A. Kozarenko – collection and processing of the material, statistical data processing. V.I. Sambulov, A.V. Kozarenko – writing. V.I. Egorov, V.I. Sambulov – Editing.

### Информация об авторах:

Егоров Виктор Иванович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник, руководитель клиники оториноларингологии, заведующий кафедрой оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2; e-mail: [evi-lor78@mail.ru](mailto:evi-lor78@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>.

Самбулов Вячеслав Иванович – д.м.н., ведущий научный сотрудник оториноларингологического отделения, профессор кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2; тел.: 8 (495) 631-72-43; e-mail: [lorsvi@yandex.ru](mailto:lorsvi@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2286-3726>.

Козаренко Алексей Васильевич – к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2; тел.: 8 (916) 561-04-56; e-mail: [koz-larisa@yandex.ru](mailto:koz-larisa@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9691-6643>.

Козаренко Марина Алексеевна – научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава РФ. Адрес: 190013 Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, дом 9; тел.: 8 (960) 253-50-48; e-mail: [dr-m.a.kozarenko@yandex.ru](mailto:dr-m.a.kozarenko@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7841-7063>.

### Information about the authors:

Egorov Victor Ivanovich – Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical sciences, Professor, chief Research Officer, head of the Otorhinolaryngology Clinic, head of the Department of Otorhinolaryngology of the Moscow State Medical University named after M.F. Vladimirovsky. Address: 129110 Moscow, Shchepkina str., 61/2; e-mail: [evi-lor78@mail.ru](mailto:evi-lor78@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5096>.

Sambulov Vyacheslav Ivanovich – Doctor of medical science, Senior Research Scientist of the Otorhinolaryngologic department, Postgraduate Training Faculty, specializing in hearing disorders; State budgetary healthcare Institution of Moscow area Moscow's Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky. Address: 129110 Moscow, Shchepkina str., 61/2; e-mail: [lorsvi@yandex.ru](mailto:lorsvi@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2286-3726>.

Kozarenko Alexey Vasilyevich – Candidate of Medical Sciences, associate Professor, head of Department of Otorhinolaryngology, Postgraduate Training Faculty; State budgetary healthcare Institution of Moscow area Moscow's Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky. Address: 129110 Moscow, Shchepkina str., 61/2; e-mail: [koz-larisa@yandex.ru](mailto:koz-larisa@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9691-6643>.

Kozarenko Marina Alexeevna – Candidate of Medical Sciences, Research fellow of Department of diagnostics and rehabilitation of hearing disorders of the Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg ENT and Speech Research Institute» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 19001, Saint Petersburg, 9 Bronnitskaya str.; tel.: 8 (960) 253-50-48; e-mail: [dr-m.a.kozarenko@yandex.ru](mailto:dr-m.a.kozarenko@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7841-7063>.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1

I.K. Fedorova<sup>1</sup>, D.E. Kulbakin<sup>1</sup>, E.S. Kolegova<sup>1</sup>, M.R. Patysheva<sup>1</sup>, E.V. Denisov<sup>1</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1</sup>, A.P. Polyakov<sup>2</sup>, A.V. Mordovsky<sup>2</sup>, I.V. Rebrikova<sup>2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>, D.A. Averinskaya<sup>2</sup>, M.E. Romanova<sup>2</sup>, P.A. Shatalov<sup>2</sup>, P.V. Shegay<sup>2</sup>, D.S. Kudashkina<sup>2</sup>, L.P. Yakovleva<sup>3</sup>, A.S. Vyalov<sup>3</sup>, M.A. Kropotov<sup>4</sup>, V.T. Tsiklauri<sup>4</sup>, O.A. Saprina<sup>4</sup>, N.S. Sukortseva<sup>5</sup>, S.I. SamoiloVA<sup>5</sup>, I.V. Reshetov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>4</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Contacts: Elena Sergeevna Kolegova – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

## Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 1

И.К. Федорова<sup>1</sup>, Д.Е. Кульбакин<sup>1</sup>, Е.С. Колегова<sup>1</sup>, М.Р. Патышева<sup>1</sup>, Е.В. Денисов<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1</sup>, А.П. Поляков<sup>2</sup>, А.В. Мордовский<sup>2</sup>, И.В. Ребрикова<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>2</sup>, Д.А. Аверинская<sup>2</sup>, М.Э. Романова<sup>2</sup>, П.А. Шаталов<sup>2</sup>, П.В. Шегай<sup>2</sup>, Д.С. Кудашкина<sup>2</sup>, Л.П. Яковлева<sup>3</sup>, А.С. Вялов<sup>3</sup>, М.А. Кротов<sup>4</sup>, В.Т. Циклаури<sup>4</sup>, О.А. Саприна<sup>4</sup>, Н.С. Сукорцева<sup>5</sup>, С.И. Самойлова<sup>5</sup>, И.В. Решетов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>2</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Колегова Елена Сергеевна – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

## 青年口腔癌的治疗现状与展望 (青年口腔癌的病因学与发病机制)。第1部分

I.K. Fedorova<sup>1</sup>, D.E. Kulbakin<sup>1</sup>, E.S. Kolegova<sup>1</sup>, M.R. Patysheva<sup>1</sup>, E.V. Denisov<sup>1</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1</sup>, A.P. Polyakov<sup>2</sup>, A.V. Mordovsky<sup>2</sup>, I.V. Rebrikova<sup>2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2</sup>, D.A. Averinskaya<sup>2</sup>, M.E. Romanova<sup>2</sup>, P.A. Shatalov<sup>2</sup>, P.V. Shegay<sup>2</sup>, D.S. Kudashkina<sup>2</sup>, L.P. Yakovleva<sup>3</sup>, A.S. Vyalov<sup>3</sup>, M.A. Kropotov<sup>4</sup>, V.T. Tsiklauri<sup>4</sup>, O.A. Saprina<sup>4</sup>, N.S. Sukortseva<sup>5</sup>, S.I. SamoiloVA<sup>5</sup>, I.V. Reshetov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>4</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者: Elena Sergeevna Kolegova – e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

**Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.83–91**

The review is devoted to the current state and prospects for the treatment of young adults with oral cancer. The article analyzes the possible methods of treatment for this category of patients: cytostatic and molecular therapy of oral cancer in young adults.

**Keywords:** oral cancer, young adults, therapy, cytostatic therapy, targeted therapy

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation (grant № 22-15-00308).

**For citation:** Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., Choinzonov E.L., Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A.,

Shegay P.V., Kudashkina D.S., Yakovleva L.P., Vyalov A.S., Kropotov M.A., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., SamoiloVA S.I., Reshetov I.V. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):83–91

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Обзор посвящен современному состоянию и перспективам терапии молодых пациентов с раком полости рта. В статье дан анализ возможных методов лечения данной категории больных: цитостатическая и молекулярная терапия рака полости рта у молодых пациентов.

**Ключевые слова:** рак полости рта, молодые, терапия, цитостатическая терапия, таргетная терапия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00308).

**Для цитирования:** Федорова И.К., Кульбакин Д.Е., Колегова Е.С., Патышева М.Р., Денисов Е.В., Чойнзонов Е.Л., Поляков А.П., Мордовский А.В., Ребрикова И.В., Каприн А.Д., Аверинская Д.А., Романова М.Э., Шаталов П.А., Шегай П.В., Кудашкина Д.С., Яковлева Л.П., Вялов А.С., Кротов М.А., Циклаури В.Т., Саприн О.А., Сукоцева Н.С., Самойлова С.И., Решетов И.В. Лечение молодых пациентов с раком полости рта: текущее состояние и перспективы (консорциум «Этиология и патогенез рака полости рта у пациентов молодого возраста»). Часть 1. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022;10(4):83–91

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов

该综述致力于治疗年轻人口腔癌的现状和前景。本文分析了这类患者的可能治疗方法：年轻人口腔癌的细胞抑制和分子治疗。

关键词：口腔癌，年轻人，治疗，细胞抑制治疗，靶向治疗

利益冲突：提交人没有需要声明的利益冲突。

基金：这项工作得到了俄罗斯科学基金会（№ 22-15-00308）。

引用: Fedorova I.K., Kulbakin D.E., Kolegova E.S., Patysheva M.R., Denisov E.V., Choinzonov E.L., Polyakov A.P., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A., Shegay P.V., Kudashkina D.S., Yakovleva L.P., Vyalov A.S., Kropotov M.A., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., SamoiloVA S.I., Reshetov I.V. Treatment of young adults with oral cancer: current state and outlook (The Consortium «Etiology and pathogenesis of oral cancer in young adults»). Part 1. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(4):83–91

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格、图纸、患者照片）的可能性负责。

## Введение

Плоскоклеточный рак полости рта (РПР) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей головы и шеи: ежегодно выявляется около 350000 новых случаев [1-3]. Распространенность РПР на территории РФ за последние 10 лет увеличилась и составила 30,8 на 100 тыс. населения (в 2011 – 23,1 на 100 тыс. населения) [1-3]. Средний возраст больных составляет 61 год; соотношение мужчин и женщин – 2,2:1 [1-3]. Одной из особенностей современной онкологии является увеличение числа больных РПР молодого возраста (до 45 лет), что может быть обусловлено возрастающим канцерогенным действием различных химических агентов окружающей среды, повышенной вирусной нагрузкой или другими факторами [4].

В 2019 году РПР был на 14-м месте среди всех злокачественных новообразований у молодых людей [2]. Уровень заболеваемости РПР возрос в течение последних 4 десятилетий; динамика роста заболевания была выше у пациентов в возрасте до 45 лет, чем у пациентов в возрасте 45 лет и старше [3]. Анализ 19 популяционных исследований из 13 стран выявил 2-3 кратное увеличение заболеваемости РПР у молодых пациентов без вредных привычек на фоне снижения частоты заболеваемости у пациентов группы риска (пожилые мужчины, злоупотребляющие курением и алкоголем).

Среди молодых пациентов наиболее часто диагностировался рак подвижной части языка у женщин [4]. Интересно, что соотношение молодых некурящих женщин с раком языка к общей когорте пациентов с РПР отличается в разных странах: от 5,6% в США до 13,5% в Австралии и 29,1% в Нигерии [5]. Причем

увеличение доли молодых некурящих женщин с раком языка среди всех пациентов с РПР характерно для большинства стран мира, несмотря на различия в образе, уровне жизни и климате. Мультицентровое исследование в странах Юго-Восточной Азии показало увеличение заболеваемости раком языка у молодых женщин на 4,3% ежегодно, что значительно выше, чем у мужчин (1,5%) [5]. Ежегодный рост заболеваемости раком языка у женщин до 45 лет был также выше, чем у женщин старшего возраста [5]. Это привело к тому, что за 10 лет заболеваемость в этой группе больных выросла на 68,9%, а за 32 года – на 385% [6]. Интересно, что опухоль у данной группы пациентов локализуется исключительно на боковой поверхности в средней трети языка [6].

Различные этиологические факторы, в т.ч. инфицирование вирусом папилломы человека, семейный анамнез, иммунодефицит, генетические нарушения и мутагенное/канцерогенное влияние окружающей среды, не ассоциированы с развитием РПР у молодых пациентов. Анализ гендерных различий, в частности гормональных изменений и реакций на стресс, также не выявил никаких связей с РПР в молодом возрасте [5]. В то же время некоторые авторы отмечают, что тенденция увеличения заболеваемости раком языка имеет место в основном в развитых странах, где развернута антитабачная компания на фоне снижения заболеваемости РПР других локализаций (дно полости рта, щека и альвеолярный отросток). На основании этого предполагается, что существует новый этиологический фактор, запускающий канцерогенез в клетках слизистой оболочки языка у молодых лиц [3, 7], установление которого позволит определить меры профилактики и подходы для лечения этого заболевания, которые могут отличаться от общепринятых.

В отличие от пациентов старшего возраста, клиническое течение у молодых людей довольно неоднородно, при этом часто отмечается быстрое прогрессирование заболевания [4, 7-10]. Результаты проведенных исследований демонстрируют более высокий уровень локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов у молодых пациентов по сравнению с пожилыми пациентами [4, 7]. В исследовании Jeon JH и соавт. пятилетняя общая выживаемость составила 70% у пожилых пациентов и 42% у молодых пациентов. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 73% у пожилых пациентов и 40% у молодых пациентов, а 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 97% у пожилых пациентов и 62% у молодых пациентов. Летальность молодых пациентов с РПР на первом году с момента установки диагноза составила 27,8% [7]. Склонность к высокому прогрессированию опухолевого процесса у молодых больных может быть обусловлена повышенным инвазивным и метастатическим потенциалом РПР, а также малой эффективностью стандартных схем лечения без учета биологических особенностей опухоли.

Современная концепция выбора оптимального варианта лечения больных РПР основывается на междисциплинарном подходе с учетом этиологических факторов, сопутствующей патологии, ожидаемых функциональных и косметических результатов. Общепринятым методом лечения больных местно-распространенными формами РПР является комбинированный, включающий в себя лучевую терапию, химиотерапию и хирургический метод лечения в различной последовательности. Хирургическое лечение в объеме радикального удаления опухоли (отступ от края опухоли – 1,5-2 см) с лимфодиссекцией шеи (по показаниям) остается ведущим методом комбинированного лечения РПР [4, 7-10]. Тем не менее, очевидно, что современный прин-

цип лечения должен основываться на глубоком понимании этиологических факторов, приводящих к развитию опухолевого процесса, а также молекулярно-генетического ландшафта самой опухоли.

## Цитостатическая терапия рака полости рта у молодых

Препараты платины воздействуют на клеточный цикл и являются основным агентом во многих схемах химиотерапии рака головы и шеи.

Карбоплатин (параплатин) и цисплатин взаимодействуют с нуклеофильными группами ДНК, такими как гуанин-цитозин, и образуют внутри- и межцепочечные ДНК и ДНК-белковые поперечные связи, которые препятствуют синтезу ДНК в S-фазе клеточного цикла и оказывают противоопухолевое действие [11]. Схемы на основе цисплатина и карбоплатина приводят к улучшению общей выживаемости пациентов с раком головы и шеи на 10-20% в течение 3 лет [12]. Однако, карбоплатин демонстрирует большую стабильность и меньшую токсичность по сравнению с цисплатином, и, следовательно, терапия на основе карбоплатина часто назначается пациентам, которые не переносят цисплатин [13]. Паклитаксел является одним из агентов нового класса, известных как таксаны, и представляет собой экстракт коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*). Паклитаксел стабилизирует полимеризацию микротрубочек и останавливает клеточный цикл в митозе. Длительная активация митотической контрольной точки запускает апоптоз или возврат к G0-фазе клеточного цикла без клеточного деления [14]. Проведено исследование, в котором пациенты до 40 лет с раком языка получали неoadьювантное лечение по схеме паклитаксел+карбоплатин. Отмечалась умеренная токсичность лекарственных средств, наиболее часто отмечалась тошнота и аллопеция. Авторы отмечали уменьшение размеров опухоли, что позволило выполнить операцию с меньшим объемом и улучшить функциональные результаты [15]. Кроме того, общая 5-летняя выживаемость молодых пациентов была на 9% выше, чем у пациентов старше 40 лет [15]. Также имеются литературные данные, в которых проведение индукционной химиотерапии, включающей препараты паклитаксела, ифосфамида и карбоплатина не рекомендовано без выявления дополнительных маркеров прогноза и ответа на химио-таргетную терапию у молодых пациентов с раком языка [16].

Таким образом, у больных РПР молодого возраста назначение курсов химиотерапии с препаратами платины и таксанов позволяет несколько улучшить онкологические результаты. Однако требуются дальнейшие рандомизированные исследования эффективности препаратов платины и таксанов в лечении молодых больных РПР.

## Молекулярная терапия рака полости рта у молодых

Последние десятилетия ознаменовались открытием молекулярной (таргетной) терапии в онкологии. Подобный подход основывается на воздействии на различные сигнальные пути опухолевой клетки. Такое адресное (таргетное) воздействие на опухолевую клетку позволило значительно повысить эффективность противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время в лечении больных РПР, в том числе и молодого возраста, можно выделить несколько основных сигнальных путей, воз-

действие на которые может позволить достичь определенных клинических эффектов.

Белки EGFR (трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста) представляют семейство рецепторов фактора роста, которые активируют ряд сигнальных путей (MAPK, AKT, ERK и Jak/STAT), ответственных за рост опухоли, пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, инвазию и метастазирование [17-19]. Уровень EGFR повышен более чем у 90% пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [20]. Высокая экспрессия EGFR связана с агрессивным ростом опухоли и плохой выживаемостью пациентов с РПР, как у пациентов молодой возрастной группы, так и пациентов старше 45 лет [18, 20].

В настоящее время используется два основных подхода к воздействию на EGFR: ингибирование активности домена внутриклеточной тирозинкиназы и ингибирование связывания внеклеточного лиганда с использованием моноклональных антител. Ингибиторы тирозинкиназы представляют собой производные хиназолина, низкомолекулярные синтетические молекулы, которые конкурентно блокируют внутриклеточный АТФ-связывающий домен EGFR и ингибируют активацию и фосфорилирование EGFR и его промежуточных соединений [21, 22]. Разработано несколько ингибиторов тирозинкиназного домена EGFR (гефитиниб, лапатиниб), однако ни один из них не показал улучшения показателей выживаемости при раке головы и шеи [23]. Моноклональные антитела к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) связываются с внеклеточным доменом EGFR и блокируют индуцированную лигандом активацию тирозинкиназы. В клинической практике комбинация цетуксимаба с химиотерапией на основе платины одобрена для использования в качестве первой линии для лечения рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи, включая плоскоклеточный РПР, а монотерапия цетуксимабом является терапией второй линии для резистентного к платине рака головы и шеи [24, 25].

PI3K/AKT/mTOR сигнальный путь вовлечен в регуляцию пролиферации, роста, выживаемости и лекарственную устойчивость многих типов рака [26]. В рамках данного пути активация протеинкиназ PI3 рецепторами тирозинкиназы приводит к образованию вторичного мессенджера PIP3, который активирует AKT и приводит к активации нескольких мишеней, включая мишень для рапамицина (mTOR). Иммуногистохимический анализ выявил высокие уровни белков AKT и mTOR в значительном числе опухолей полости рта, а экспрессионное профилирование идентифицировало PI3K-AKT как один из путей, активирующихся при РПР [27]. Кроме того, изменение числа копий ДНК в генах, кодирующих белки сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, чаще наблюдаются у пациентов с РПР, в том числе и моложе 45 лет [28, 29]. В доклиническом исследовании продемонстрирована эффективность ингибирования пути PI3K/AKT/mTOR и роста РПР препаратом рапамицин [30]. При этом активация AKT является предиктором низкого ответа на терапию цетуксимабом [31]. Также установлено, что белки ZNF703 [32], FoxM1 [33], PDGF-D [34], Nox1 [35], RACK1 [36], CCL18 [37] и Muc1 [38] участвуют в активации AKT и могут являться мишенями для таргетной терапии. Однако исследований отличий экспрессии данных белков между больными РПР старшего и молодого возраста не обнаружено.

Notch сигнальный путь регулирует клеточную пролиферацию и клеточный цикл [39]. *Notch1* экспрессируется в базальных клетках плоского эпителия полости рта, и его экспрессия снижается при дисплазии и РПР [40]. Различные исследования

показали, что около 9% пациентов с плоскоклеточным РПР имеют инактивирующие мутации в гене *Notch1* [41]. Нарушения передачи сигналов хотя бы в одном звене сигнального пути Notch наблюдаются у 66% пациентов с плоскоклеточным РПР. У больных РПР молодого возраста показан вклад белка JAG2, одного из лигандов Notch, в прогрессирование заболевания [42, 43]. Сигнальный каскад Notch может подавляться следующими химическими агентами: 1) ингибиторы  $\gamma$ -секретазы (GSI), ингибирующие лиганд-индуцированный процессинг рецепторов Notch; 2) моноклональные антитела против Notch, связывающиеся с внеклеточным доменом данного рецептора; 3) ингибиторы дезинтегрин и металлопротеиназы Adam17, подавляющие начальную стадию процессинга рецепторов Notch; 4) блокаторы межбелкового взаимодействия внутриклеточного домена (NICD – Notch Intracellular Domain), препятствующие NICD-опосредованной активации эффекторных генов пути Notch [44-46].

*TP53* является наиболее часто мутирующим геном (65–85%) при плоскоклеточном РПР. Мутации в гене *TP53* имеют прогностическое значение для ответа на химиотерапию препаратами на основе платины [47]. Инактивация белка p53 играет важную роль в патогенезе различных солидных злокачественных новообразований, включая рак головы и шеи [47]. Большинство мутаций *TP53* при плоскоклеточном РПР представляют собой миссенс-мутации, часто встречающиеся в центральной ДНК-связывающей области белка p53 [47]. Мутации в 4-м экзоне или 6-м интроне гена *TP53* обычно обнаруживаются в большинстве (около 85%) случаев рака головы и шеи, включая плоскоклеточный РПР [48].

Информация о существенных различиях в мутациях гена *TP53* у пациентов разных возрастных групп и влиянии на течение заболевания и прогноз отсутствует. В ряде случаев сообщается о незначительном отличии количества и типа мутаций *TP53* у пациентов старшего и молодого возраста [49]. Так, поскольку мутации данного гена связаны непосредственно с длительным стажем курения и употребления алкоголя, то они чаще наблюдаются у пациентов старшей возрастной группы [49].

Основной лечебной стратегией является эрадикация мутантного белка p53. Гендицин (рекомбинантный аденовирус p53 человека, rAd-p53) был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая (CFDA) в 2003 г. для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Инфузия rAd-p53 и химиотерапия значительно увеличивали выживаемость пациентов с плоскоклеточным РПР III стадии [50].

Компоненты сигнального каскада митоген-активируемой протеинкиназы ERK, такие как Ras, RAF и MEK, которые активируются в ответ на внеклеточные сигналы, включая факторы роста, цитокины и индукторы стресса, являются центральными регуляторами клеточного цикла, пролиферации и выживаемости [51]. Активация сигнального пути MAPK имеет важное значение в развитии различных типов рака, а генетические изменения, которые активируют этот путь, в основном происходят в рецепторных тирозинкиназах (RTK) Ras и BRAF. Мутации BRAF для опухолей головы и шеи достаточно редки (менее 2%), данных о различиях между пациентами разного возраста нет [51].

Типифарниб является высокоселективным ингибитором фарнезилтрансферазы (FTase), которая облегчает присоединение фарнезильных групп к сигнальным белкам с целью их локализации в клеточной мембране. Все изоформы белков

RAS являются субстратами FTase. Однако только HRAS зависит исключительно от фарнезилирования и может быть нацелен на опосредованное типифарнибом ингибирование FTase [51]. Типифарниб продемонстрировал эффективность в клинических испытаниях II фазы у пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с мутациями HRAS (NCT02383927).

Сорафениб представляет собой небольшую молекулу, которая ингибирует RAF киназу и киназу рецептора VEGF посредством ингибирования VEGFR-2, VEGFR-3 и/или PDGFR- $\beta$ . Данный препарат уже использовался в лечении пациентов с опухолями головы и шеи с мутацией гена Ras и гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста [52]. В настоящее время препарат находится во II фазе исследования в комбинации с карбоплатином и паклитакселом для лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи (NCT00494182), а в комбинации с цетуксимабом при рецидивирующем или метастатическом раке головы и шеи (NCT00939627).

Разработаны четыре селективных ингибитора MEK, которые были одобрены в США, включая траметиниб, биниметиниб, селуметиниб и кобиметиниб. Это пероральные, аллостерические, селективные, АТФ-неконкурентные ингибиторы MEK1/2, которые могут вызывать перекрестное ингибирование других мишеней [53-56]. Данные о клинических испытаниях данных препаратов для пациентов с опухолями головы и шеи отсутствуют.

c-Met представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая после связывания со своим лигандом, фактором роста гепатоцитов (HGF), активирует широкий спектр различных клеточных сигнальных путей, в том числе участвующих в пролиферации, миграции и инвазии [57]. Было обнаружено, что селективный ингибитор c-Met JNJ ингибирует жизнеспособность и миграцию клеток и способствует апоптозу в клеточных линиях плоскоклеточного РПП, а также блокирует активацию AKT, ERK1/2 и NF- $\kappa$ B p65 [58]. Стимуляция c-Met связана с плохим исходом и низкими показателями выживаемости пациентов с РПП как молодого возраста, так и старше 45 лет [59]. Поскольку сигнальные пути c-Met и EGFR взаимосвязаны, блокировка каскада Met-HGFR может иметь терапевтическую ценность при плоскоклеточном РПП, особенно у пациентов с резистентностью к терапии, направленной на EGFR [59].

Различные ингибиторы Met, которые действуют как ингибиторы киназы в местах связывания Met-АТФ, в настоящее время проходят доклинические и клинические исследования. Тивантиниб представляет собой ингибитор Met-киназы, который исследуется при лечении молодых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями центральной нервной системы и печени и саркомами (фаза I) (NCT01725191). Проводится рандомизированное исследование II фазы для изучения эффективности цетуксимаба с тивантинибом при рецидивирующем, метастатическом или неоперабельном раке головы и шеи (NCT01696955).

Фиклатузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на HGFR/c-Met путь [60]. Препарат в настоящее время проходит II фазу исследований в комбинированной терапии цетуксимабом у пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (NCT02277197). Фиклатузумаб также проходит клинические испытания в комбинации с цетуксимабом для лечения плоскоклеточного РПП.

Форетиниб является ингибитором рецептора c-Met и рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR-2) (NCT00725764).

Исследование II фазы в монотерапии форетинибом у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком головы и шеи продемонстрировало длительную стабилизацию заболевания и хорошую переносимость [61].

Активация сигнального пути JAK/STAT наблюдается при плоскоклеточном РПП, раке молочной и предстательной железы, немелкоклеточном раке легкого. Предполагается, что высокие уровни STAT3 и его эффекторов усиливают метастатический потенциал рака и повышают его устойчивость к химио-, радио- и таргетной терапии [62]. Путь STAT3 является иммуносупрессивным и может защищать опухолевые клетки от обнаружения и разрушения цитотоксическими Т-лимфоцитами. Это достигается путем индукции продукции цитокинов, включая IL-10, IL-6, TGF- $\beta$  и VEGF [62]. Путь STAT3 запускается посредством активации семейства цитокиновых рецепторов к IL-6, рецепторов тирозинкиназ, таких как VEGFR, EGFR, киназ семейства Src (SFK) и Janus киназ (JAK). При стимуляции фосфорилированный ядерный STAT3 активирует гены регуляторов клеточного цикла, таких как сурвивин, циклин D1 и BCL-XL [63].

Руксолитиниб является одобренным в США ингибитором JAK для лечения миелофиброза и воздействует на STAT3 [64]. В настоящее время проводится клиническое исследование по изучению эффективности руксолитиниба при РПП. AZD9150, антисмысловый олигонуклеотид, влияющий на трансляцию STAT3, показал противоопухолевую активность в моделях ксенотрансплантатов [65]. В настоящее время исследуется его терапевтический потенциал при метастатическом РПП как в монотерапии, так и в комбинации с MED14736, препаратом, блокирующим связывание белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1) с его лигандом [63].

Таким образом, в настоящее время имеется колоссальный недостаток данных об эффективности существующих таргетных препаратов у молодых больных РПП, что указывает на необходимость проведения доклинических и клинических исследований. Кроме того, изучение молекулярно-генетического ландшафта РПП у молодых пациентов позволит не только понять механизмы патогенеза данного заболевания, но и идентифицировать новые потенциальные мишени для таргетной терапии.

## Выводы

Современные тенденции в росте числа лиц молодого возраста в контингенте больных РПП ставят новые, сложные задачи, заключающиеся в излечении большинства пациентов с минимальными косметическими и функциональными потерями. В настоящее время не существует дифференцированного подхода к лечению больных РПП с учетом возраста, и используются общепризнанные методы лечения (хирургическое лечение, лучевая и лекарственная терапия). Однако по наблюдению многих специалистов можно отметить, что для больных молодого возраста характерны более низкие онкологические показатели, что заставляет искать новые методологические подходы для их лечения. В этом отношении проведение исследований в области поиска новых молекулярно-генетических маркеров и мишеней лекарственного лечения позволит выделить перспективные направления в лечении больных РПП молодого возраста. Наиболее оптимальным в этом плане является выполнение многоцентровых исследований с целью создания персонализированного подхода для лечения больных РПП молодого возраста с учетом молекулярно-генетических факторов опухолей полости рта.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.В. Старинского, А.О. Шахозадовой и др. ФГБОУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. 2020. 252 с.
- Collaborators GAYAC. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):27-52.
- Ng J.H., Iyer N.G., Tan M.H. et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304.
- Vered M., Dayan D., Dobriyan A. et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010;136(7):1039-48.
- Hussein A.A., Helder M.N., de Visscher J.G. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur. J. Cancer.* 2017;82:115-27.
- Satgunaseelan L., Allanson B.M., Asher R. et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol.* 2020;110:104875.
- Jeon J.H., Kim M.G., Park J.Y. et al. Analysis of the outcome of young age tongue squamous cell carcinoma. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2017;39(1):41.
- Tota J.E., Anderson W.F., Coffey C. et al. Rising incidence of oral tongue cancer among white men and women in the United States, 1973-2012. *Oral Oncol.* 2017;67:146-52.
- Dos Santos Costa S.F., Brennan P.A., Gomez R.S. et al. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: Is it any different from older patients? *J. Oral Pathol. Med.* 2018;47(6):541-6.
- Park J.O., Sun D.I., Cho K.J. et al. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2010;3(3):161-5.
- Gomes M., Salazar N.P. Chemotherapy: principles in practice--a case study of the Philippines. *Soc. Sci. Med.* 1990;30(7):789-96.
- Xiang M., Colevas A.D., Holsinger F.C. et al. Survival After Definitive Chemoradiotherapy With Concurrent Cisplatin or Carboplatin for Head and Neck Cancer. *J. Natl. Compr. Canc. New.* 2019;17(9):1065-73.
- Go R.S., Adjei A.A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(1):409-22.
- Schiff P.B., Fant J., Horwitz S.B. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature.* 1979;277(5698):665-7.
- Oliver J.R., Wu S.P., Chang C.M. et al. Survival of oral tongue squamous cell carcinoma in young adults. *Head Neck.* 2019;41(9):2960-8.
- Kies M.S., Boatright D.H., Li G. et al. Phase II trial of induction chemotherapy followed by surgery for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults. *Head Neck.* 2012;34(9):1255-62.
- Kordbacheh F., Farah C.S. Current and Emerging Molecular Therapies for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(21).
- Lo H.W., Hung M.C. Nuclear EGFR signalling network in cancers: linking EGFR pathway to cell cycle progression, nitric oxide pathway and patient survival. *Br. J. Cancer.* 2006;94(2):184-8.
- Kalyankrishna S., Grandis J.R. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(17):2666-72.
- Huang S.F., Cheng S.D., Chien H.T. et al. Relationship between epidermal growth factor receptor gene copy number and protein expression in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2012;48(1):67-72.
- Fung C., Grandis J.R. Emerging drugs to treat squamous cell carcinomas of the head and neck. *Expert Opin. Emerg. Drugs.* 2010;15(3):355-73.
- Byeon H.K., Ku M., Yang J. Beyond EGFR inhibition: multilateral combat strategies to stop the progression of head and neck cancer. *Exp. Mol. Med.* 2019;51(1):1-14.
- Gregoire V., Hamoir M., Chen C. et al. Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Radiother. Oncol.* 2011;100(1):62-9.
- Loeffler-Ragg J., Schwentner I., Sprinzl G.M. et al. EGFR inhibition as a therapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2008;17(10):1517-31.
- León X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2005;17(6):418-24.
- Cully M., You H., Levine A.J. et al. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 2006;6(3):184-92.
- Matsuo F.S., Andrade M.F., Loyola A.M. et al. Pathologic significance of AKT, mTOR, and GSK3 $\beta$  proteins in oral squamous cell carcinoma-affected patients. *Virchows Arch.* 2018;472(6):983-97.
- Martins F., de Sousa S.C., Dos Santos E. et al. PI3K-AKT-mTOR pathway proteins are differently expressed in oral carcinogenesis. *J. Oral Pathol. Med.* 2016;45(10):746-52.
- Zhang H., Liu J., Fu X. et al. Identification of Key Genes and Pathways in Tongue Squamous Cell Carcinoma Using Bioinformatics Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2017;23:5924-32.
- Day T.A., Shirai K., O'Brien P.E. et al. Inhibition of mTOR Signaling and Clinical Activity of Rapamycin in Head and Neck Cancer in a Window of Opportunity Trial. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(4):1156-64.
- Lyu J., Song H., Tian Z. et al. Predictive value of pAKT/PTEN expression in oral squamous cell carcinoma treated with cetuximab-based chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2016;121(1):67-72.
- Wang H., Deng X., Zhang J. et al. Elevated Expression of Zinc Finger Protein 703 Promotes Cell Proliferation and Metastasis through PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  Signalling in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;44(3):920-34.
- Yang H., Wen L., Wen M. et al. FoxM1 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion, and migration of tongue squamous cell carcinoma cells through a c-Met/AKT-dependent positive feedback loop. *Anticancer Drugs.* 2018;29(3):216-26.
- Zhang H., Sun J.D., Yan L.J. et al. PDGF-D/PDGFR $\beta$  promotes tongue squamous carcinoma cell (TSCC) progression via activating p38/AKT/ERK/EMT signal pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;478(2):845-51.
- Ito K., Ota A., Ono T. et al. Inhibition of Nox1 induces apoptosis by attenuating the AKT signaling pathway in oral squamous cell carcinoma cell lines. *Oncol. Rep.* 2016;36(5):2991-8.
- Zhang X., Liu N., Ma D. et al. Receptor for activated C kinase 1 (RACK1) promotes the progression of OSCC via the AKT/mTOR pathway. *Int. J. Oncol.* 2016;49(2):539-48.
- Jiang X., Wang J., Chen X. et al. Elevated autocrine chemokine ligand 18 expression promotes oral cancer cell growth and invasion via Akt activation. *Oncotarget.* 2016;7(13):16262-72.
- Li P., Xiao L.Y., Tan H. Muc-1 promotes migration and invasion of oral squamous cell carcinoma cells via PI3K-Akt signaling. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(9):10365-74.
- Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science.* 1999;284(5415):770-6.
- Sakamoto K. Notch signaling in oral squamous neoplasia. *Pathol. Int.* 2016;66(11):609-17.
- Pickering C.R., Zhang J., Yoo S.Y. et al. Integrative genomic characterization of oral squamous cell carcinoma identifies frequent somatic drivers. *Cancer Discov.* 2013;3(7):770-81.
- Hatano K., Saigo C., Kito Y. et al. Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell carcinoma. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2020;6(2):174-80.

43. Fan H., Paiboonrungruan C., Zhang X. et al. Nrf2 regulates cellular behaviors and Notch signaling in oral squamous cell carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;493(1):833-9.
44. Ran Y., Hossain F., Pannuti A. et al.  $\gamma$ -Secretase inhibitors in cancer clinical trials are pharmacologically and functionally distinct. *EMBO Mol. Med.* 2017;9(7):950-66.
45. Lee S.M., Moon J., Redman B.G. et al. Phase 2 study of RO4929097, a gamma-secretase inhibitor, in metastatic melanoma: SWOG 0933. *Cancer.* 2015;121(3):432-40.
46. Porcheri C., Meisel C.T., Mitsiadis T. Multifactorial Contribution of Notch Signaling in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6).
47. Lindemann A., Takahashi H., Patel A.A. et al. Targeting the DNA Damage Response in OSCC with TP53 Mutations. *J Dent Res.* 2018;97(6):635-44.
48. Coutts AS, La Thangue N. The p53 response during DNA damage: impact of transcriptional cofactors. *Biochem. Soc. Symp.* 2006(73):181-9.
49. Braakhuis B.J., Rietbergen M.M., Buijze M. et al. TP53 mutation and human papilloma virus status of oral squamous cell carcinomas in young adult patients. *Oral Dis.* 2014;20(6):602-8.
50. Zhang S.W., Xiao S.W., Liu C.Q. et al. [Recombinant adenovirus-p53 gene therapy combined with radiotherapy for head and neck squamous-cell carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2005;27(7):426-8.
51. Gilardi M., Wang Z., Proietto M. et al. Tipifarnib as a Precision Therapy for. *Mol. Cancer Ther.* 2020;19(9):1784-96.
52. Williamson S.K., Moon J., Huang C.H. et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(20):3330-5.
53. Yeh T.C., Marsh V., Bernat B.A. et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2007;13(5):1576-83.
54. Gilmartin A.G., Bleam M.R., Groy A. et al. GSK1120212 (JTP-74057) is an inhibitor of MEK activity and activation with favorable pharmacokinetic properties for sustained in vivo pathway inhibition. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(5):989-1000.
55. Hoeflich K.P., Merchant M., Orr C. et al. Intermittent administration of MEK inhibitor GDC-0973 plus PI3K inhibitor GDC-0941 triggers robust apoptosis and tumor growth inhibition. *Cancer Res.* 2012;72(1):210-9.
56. Cheng Y., Tian H. Current Development Status of MEK Inhibitors. *Molecules.* 2017;22(10).
57. Furge K.A., Kiewlich D., Le P. et al. Suppression of Ras-mediated tumorigenicity and metastasis through inhibition of the Met receptor tyrosine kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001;98(19):10722-7.
58. Sun Z., Liu Q., Ye D. et al. Role of c-Met in the progression of human oral squamous cell carcinoma and its potential as a therapeutic target. *Oncol. Rep.* 2018;39(1):209-16.
59. Zhang Y., Xia M., Jin K. et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol. Cancer.* 2018;17(1):45.
60. Kumar D., Kandl C., Hamilton C.D. et al. Mitigation of Tumor-Associated Fibroblast-Facilitated Head and Neck Cancer Progression With Anti-Hepatocyte Growth Factor Antibody Ficlatuzumab. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;141(12):1133-9.
61. Seiwert T., Sarantopoulos J., Kallender H. et al. Phase II trial of single-agent foretinib (GSK1363089) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Invest. New Drugs.* 2013;31(2):417-24.
62. Johnston P.A., Grandis J.R. STAT3 signaling: anticancer strategies and challenges. *Mol. Interv.* 2011;11(1):18-26.
63. Alshafi E., Begg K., Amelio I. et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis.* 2019;10(8):540.

Получила 09.11.2022

Получены положительные отзывы 01.12.22

Принята в печать 08.12.22

Received 09.11.2022

Positive reviews received 01.12.22

Accepted 08.12.22

**Вклад авторов:** Федорова И.К., Колегова Е.С., Патышева М.Р. – концепция исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, обработка материала, написание текста, техническое редактирование, подготовка статьи, оформление библиографии. Кульбакин Д.Е., Мордовский А.В., Ребрикова И.В., Каприн А.Д., Аверинская Д.А., Романова М.Э., Шаталов П.А., Шегай П.В., Кудашкина Д.С., Вялов А.С., Циклаури В.Т., Саприна О.А., Сукорцева Н.С., Самойлова С.И. – концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, научное редактирование. Денисов Е.В., Чойнзонов Е.Л., Поляков А.П., Яковлева Л.П., Кропотов М.А., Решетов И.В. – концепция исследования, анализ, интерпретация данных, научное редактирование.

**Contribution of the authors:** Fedorova I.K., Kolegova E.S., Patysheva M.R. – research concept, collection, analysis, and interpretation of the data, material processing, text writing, article preparation, technical editing, bibliography design. Kulbakin D.E., Mordovsky A.V., Rebrikova I.V., Kaprin A.D., Averinskaya D.A., Romanova M.E., Shatalov P.A., Shegai P.V., Kudashkina D.S., Vyalov A.S., Tsiklauri V.T., Saprina O.A., Sukortseva N.S., Samoilova S.I. – research concept, collection, analysis, and interpretation of the data, text writing, scientific editing. Denisov E.V., Choinzonov E.L., Polyakov A.P., Yakovleva L.P., Kropotov M.A., Reshetov I.V. – research concept, analysis, data interpretation, scientific editing.

#### Информация об авторах:

Федорова Ирина Казановна – аспирант отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: irina\_fedorova96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7540-8532.

Кульбакин Денис Евгеньевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: kulbakin\_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Колегова Елена Сергеевна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Патышева Марина Ринатовна – младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: starin5@ya.ru. ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Денисов Евгений Владимирович – к.б.н., заведующий лабораторией биологии опухолевой прогрессии НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: d\_evgeniy@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии, ФГБНУ «Томский НИМЦ». Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5; e-mail: choynzonov@tnimc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Поляков Андрей Павлович – д.м.н., руководитель отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: appolyakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Мордовский Александр Валентинович – к.м.н., научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Ребрикова Ирина Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: rebrikovaiv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Адрес: 249036, Обнинск, Королева 4; e-mail: contact@nmicr.ru. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Аверинская Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник отдела трансляционной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: doraledum@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3936-4728.

Романова Марина Эдуардовна — к.б.н., заведующая отделом трансляционной онкологии МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: m82p@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2557-8346.

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., руководитель молекулярно-генетической службы ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 249036, Обнинск, Королева 4; e-mail: Shatalov.peter@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5374-8547.

Шегай Петр Викторович — к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 249036, Обнинск, Королева 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9755-1164.

Кудашкина Дарья Сергеевна — аспирант отделения микрохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1879-5548.

Яковлева Лилия Павловна — к.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: L.yakovleva@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-7356-8321.

Вялов Алексей Сергеевич — младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-1519-2370.

Кропотов Михаил Алексеевич — д.м.н., заведующий хирургическим отделением N10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9132-3416.

Циклаури Василий Тамазиевич — к.м.н., врач-онколог хирургического отделения N10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 23; e-mail: Tvtsiklauri@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3090-695X.

Саприна Оксана Александровна — к.м.н., заведующий отделением пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 23; e-mail: ORCID: 0000-0002-2283-1812.

Сукорцева Наталья Сергеевна — ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

Самойлова Светлана Ивановна — доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4598-8625.

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: 119048, Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

## Information about the authors:

Fedorova Irina Kazanovna — Postgraduate student of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute of Tomsk NRCM. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: irina\_fedorova96@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7540-8532.

Kulbakin Denis Evgenievich — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Head and Neck Tumors of Cancer Research Institute of Tomsk NRCM. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: kulbakin\_d@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3089-5047.

Kolegova Elena Sergeevna — Ph. D. (Med.), Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRCM. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0001-9122-3274.

Patysheva Marina Rinatovna — Junior Researcher of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRCM. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: starin5@ya.ru. ORCID: 0000-0003-2865-7576.

Denisov Evgeniy Vladimirovich — Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory of Cancer Progression Biology of Cancer Research Institute of Tomsk NRCM. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: d\_evgeniy@oncology.tomsk.ru. ORCID: 0000-0003-2923-9755.

Choinzonov Evgeny Lkhamsyrenovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Cancer Research Institute of Tomsk NRCM. Address: 634009. Tomsk, per. Cooperative 5; e-mail: choynzonov@trnmc.ru. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Polyakov Andrey Pavlovich — Dr. Sci. (Med.), Head of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: appolyakov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2095-5931.

Mordovskiy Alexander Valentinovich — Ph. D. (Med.), researcher of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: alexmord@live.com. ORCID: 0000-0002-8500-8620.

Rebrikova Irina Valerievna — Ph. D. (Med.), Senior Researcher of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: rebrikovai@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7854-9824.

Kaprin Andrey Dmitrievich - Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 249036, Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: contact@nmicr.ru. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

Averinskaya Daria Alekseevna — Junior Researcher of the Department of Translational Oncology of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: doraledum@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3936-4728.

Romanova Marina Eduardovna — Ph. D. (Biol.), Head of the Department of Translational Oncology of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: m82p@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2557-8346.

Shatalov Petr Alekseevich — Ph. D. (Biol.), Head of the Molecular Genetic Service of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 249036, Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: Shatalov.peter@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5374-8547.

Shegai Petr Viktorovich — Ph. D. (Med.), Deputy General Director for Science of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 249036, Obninsk, Koroleva Street 4; e-mail: dr.shegai@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9755-1164.

*Kudashkina Daria Sergeevna* – postgraduate student of the Microsurgery Department of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center of Ministry of Health of Russia. Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 3; e-mail: Dariakudashkina13@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1879-5548.

*Yakovleva Liliya Pavlovna* – Ph. D. (Med.), Head of the Department of Head and Neck Tumors of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department. Address: 111123, Moscow, highway Enthusiasts, 86; e-mail: L.yakovleva@mknc.ru. ORCID: 0000-002-7356-8321.

*Vyalov Aleksey Sergeevich* – Junior Researcher of the Department of Head and Neck Tumors of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department. Address: 111123, Moscow, highway Enthusiasts, 86; e-mail: a.vyalov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-1519-2370.

*Kropotov Mikhail Alekseevich* – Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department N10 (tumors of the Head and Neck) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9132-3416.

*Tsiklauri Vasily Tamazjevich* – Ph. D. (Med.), Oncologist of the Surgical Department N10 (tumors of the Head and Neck) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522,

Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3090-695X.

*Saprina Oksana Alexandrovna* – Ph. D. (Med.), Head of the Department of Plastic Surgery of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 23; e-mail: drkropotov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2283-1812.

*Sukortseva Natalya Sergeevna* – Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119048, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: sukorceva.nataly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7704-1658.

*Samoilova Svetlana Ivanovna* – Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119048, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: sv\_samoilova75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4598-8625.

*Reshetov Igor Vladimirovich* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119048, Moscow, Trubetskaya st., 8, building 2; e-mail: reshetoviv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Юбилей российского патофизиолога, профессора Галины Александровны Дроздовой

И.В. Кастыро, В.И. Попадюк

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

## Anniversary of the Russian pathophysiological, Professor Galina Alexandrovna Drozdova

I.V. Kastyro, V.I. Popadyuk

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.92-94



Девятого октября 2022 г. доктору медицинских наук, профессору Галине Александровне Дроздовой исполнилось 85 лет. Галина Александровна является крупным ученым – патофизиологом в области общей патологии, кардиологии и патологии головы и шеи.

Г.А. Дроздова – коренная москвичка, представительница древнего

княжеского рода Волконских, ветви Рюриковичей. Галина Александровна окончила среднюю школу в 1955 г. с золотой медалью и поступила в Первый московский медицинский институт им. И.М. Сеченова (ММИ – ныне Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова), который окончила с отличием в 1961 г. В том же году Галина Александровна поступила в аспирантуру на кафедру нормальной физиологии, где занималась научной работой по исследованию мозга под руководством выдающегося советского физиолога академика П.К. Анохина. В 1964 г. для выполнения экспериментальной работы Г.А. Дроздова была переведена в аспирантуру на кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии. Под руководством академика В.В. Кованова Галина Александровна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Изменения церебральной гемо- и нейродинамики при операциях искусственного кровообращения».

С 1966 по 1971 г. Г.А. Дроздова работала ассистентом на кафедре патологической физиологии 1 ММИ. С 1971 г. работала доцентом в Российском университете дружбы народов им. П. Лумумбы (сейчас РУДН), а в 1980 г. стала профессором кафедры общей патологии и патологической физиологии. Г.А. Дроздова читает лекции и ведет семинарские занятия на русском и английском языках. Ее учеников можно встретить во многих странах мира.

В 1980 г. Г.А. Дроздова защитила докторскую диссертацию на тему: «Патогенез гипертонического сердца», а в 1981 г. ей было присвоено ученое звание профессора. Галина Александровна – автор более 350 научных публикаций, шести монографий и пяти учебников по патологической физиологии. В 1985 г. ее монография «Патогенез гипертонического сердца», написанная в соавторстве с профессором В.А. Фроловым, была

признана Российской академией медицинских наук лучшей монографией года в области патологической физиологии.

Г.А. Дроздова с 1975 по 2014 г. являлась ученым секретарем диссертационного совета и в течение 10 лет – членом экспертной комиссии ВАК по медицинским и биологическим и наукам, за что в 2016 г. была награждена Почетной грамотой Министерства образования РФ. В настоящее время Г.А. Дроздова ведет совместную научную работу с Техническим университетом Мюнхена и Биотехнологическим университетом г. Ахена (ФРГ). Ученым советом Российского университета дружбы народов в 2017 г. Г.А. Дроздовой присвоено звание «Заслуженный профессор Российского университета дружбы народов».

Г.А. Дроздова руководила написанием 25 кандидатских работ, а также была консультантом 20 докторских диссертаций. В 2002 г. Г.А. Дроздовой было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». Г.А. Дроздовой совместно с профессором В.А. Фроловым разработано новое приоритетное научное направление в кардиологии, согласно которому развитие патологического процесса в сердце и сосудах рассматривается с позиций включения в процесс типовых патологических и саногенетических реакций. В результате оригинальных экспериментальных исследований Галина Александровна сформулировала концепцию стадийности развития гипертрофии миокарда и изучила клеточно-молекулярные механизмы развития недостаточности гипертрофированного сердца, что позволило создать новую научную концепцию оценки фармакологической активности лекарств, применяемых для лечения гипертонической болезни [1, 2].

За научные достижения и успешную преподавательскую деятельность Г.А. Дроздовой четырежды присуждалось почетное звание «Соросовский профессор», она неоднократно получала гранты от Фонда Карнеги, Института «Открытое общество» (США), научных медицинских обществ Японии для представления своих научных работ за рубежом. В 1989 г. она была приглашена с лекцией в Университетский Колледж Оксфорда, Великобритания, в 1989 г. – с лекциями в США (университеты штатов Орегон, Южная Дакота и Калифорнийский университет). В течение 1986 и 1991 гг. работала в Токийском Университете (Япония), продолжив в дальнейшем совместную научную работу.

Научные интересы Г.А. Дроздовой включают также гендерную проблему. Более 10 лет назад она принимала участие в организации Российской ассоциации женщин с университетским образованием, целью которой являлось изучение гендерного вопроса и социального положения женщин. Результаты изучения меди-

ко-социального положения женщин, исследования гендерных особенностей сердечно-сосудистой патологии явились темой многих докладов на международных гендерных конференциях, которые были представлены Г.А. Дроздовой [3–6].

В последние 15 лет проф. Г.А. Дроздова занимается проблемами патологии органов головы и шеи, вопросами отслойки сетчатки [7], патологии роговицы [8], болевым синдромом и анальгезией после проведения септопластики [4, 9–14], вопросами адаптации и патологии верхних дыхательных путей студентов из стран Южной Азии в условиях средней полосы России [15, 16], проблемами патологии полости рта [17], вопросами патогенетической терапии эпилепсии [18]. Галина Александровна продолжает принимать активное участие в разработке экспериментальных работ моделирования различных хирургических вмешательств в области головы и шеи [19–30].

Мы хотим поздравить уважаемую Галину Александровну от имени всех коллег, ее учеников! Хотим пожелать здоровья и бодрости!

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фролов В.А., Дроздова Г.А. О некоторых морфофункциональных основах формирования «гипертонического сердца». *Архив патологии*. 1982;5:35. [Frolov V.A., Drozdova G.A. On some morphofunctional backgrounds of "hypertensive heart" formation. *Arhiv patologii*. 1982;5:35. (In Russ.)]
2. Frolov V.A., Drozdova G.A., Rieger P., Blagonravov M. Changes in myocardial blood supply during experimental hypertension treated with verapamil in rabbits. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005;139(3):277–8.
3. Дроздова Г.А., Кастыро И.В., Попадюк В.И., Ключникова О.С. Гендерные вопросы и интенсивность острого болевого синдрома после септопластики. Актуальные вопросы женского здоровья. 2016;8:42–8. [Drozdova G.A., Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Kluchnikova O.S. Gender issues and intensity of acute pain syndrome after septoplasty. *Aktual'nye voprosy zhenskogo zdorov'ya*. 2016;8:42-8. (In Russ.)]
4. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И. и др. Гендерный аспект и интенсивность острого болевого синдрома после септопластики. *Голова и шея*. 2018;2:27–34. [Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Torshin V.I. et al. Gender aspect and intensity of acute pain syndrome after septoplasty. *Golova i sheya*. 2018;2:27-34. (In Russ.)]
5. Попадюк В.И., Кастыро И.В., Чулуунбаатар С., Дроздова Г.А. Возрастной аспект при оценке острого болевого синдрома в оториноларингологии. *Вестн. РУДН: Серия Медицина*. 2012;2:94–9. [Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Chuluunbaatar S., Drozdova G.A. Age aspect in the assessment of acute pain syndrome in otorhinolaryngology. *Vestn. RUDN: Medical Series*. 2012;2:94-9. (In Russ.)]
6. Kastyro I.V., Torshin V.I., Drozdova G.A., Popadyuk V.I. Acute pain intensity in men and women after septoplasty. *Rus. Open Med. J.* 2017;6(3):1–6.
7. Kotliar K.E., Mücke B., Lanzl I.M., et al. Microstructure of the inner wall of retinal arteries change with age in anamnestically healthy persons). *Вестн. Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2013;3:17–28.
8. Khalimov A.R., Kataev V.A., Drozdova G.A., et al. Results of ex vivo investigation of new ophthalmic solution for riboflavin-uv-absorbance induced cross-linking of thin corneas. *Exp. Clin. Farmakol.* 2018, 81(2), стр. 30–2.
9. Kastyro I.V., Demina E.N., Popadyuk V.I., et al. Influence of local anaesthesia on heart rate variability during ENT surgery. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016;23(Suppl. 1):S51.
10. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Благонравов М.Л. и др. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, как метод определения циркадианного индекса у пациентов после септопластики. *Вестн. хирургии Казахстана, спец. выпуск*. 2013;166–67. [Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Blagonravov M.L. et al. Holter electrocardiography as a method of determining circadian index in patients after septoplasty. *Vestn. hirurgii Kazakhstana, special issue*. 2013;166–67. (In Russ.)]
11. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Дроздова Г.А. Вегетативный ответ на хирургический стресс в ринологии. *Рос. ринология*. 2013;2:36. [Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Drozdova G.A. Vegetative response to surgical stress in rhinology. *Ros. rinologija*. 2013;2:36. (In Russ.)]
12. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Чибисов С.М. и др. Методы объективизации боли в urgentной оториноларингологии и стоматологии. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2013;3. URL: <http://www.science-education.ru/109-9461>. [Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Chibisov S.M. et al. Methods of pain objectivization in urgent otorhinolaryngology and dentistry. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;3. URL: <http://www.science-education.ru/109-9461>. (In Russ.)]
13. Хатуицев Е.А., Кастыро И.В., Дроздова Г.А. и др. Интраоперационная вариабельность частоты сердечных сокращений и сегмента ST при проведении хирургических вмешательств на перегородке носа. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Rus. J.* 2021;9(Приложение):30. [Khatuntsev E.A., Kastyro I.V., Drozdova G.A. et al. Intraoperative variability of heart rate and ST segment during surgical interventions on the nasal septum. *Head and neck. Russian Journal=Golova i sheya. Ros. Zh.* 2021;9(Appendix):30. (In Russ.)]
14. Демина Е.Н., Кастыро И.В., Дроздова Г.А. Оценка вегетативной нервной системы у пациентов с хроническим риносинуситом и нарушением обонятельной функции. *Вестн. РУДН. Серия медицина*. 2015;3:40–5. [Demina E.N., Kastyro I.V., Drozdova G.A. Evaluation of autonomic nervous system in patients with chronic rhinosinusitis and olfactory function disorder. *Vestn. RUDN: Medical Series*. 2015;3:40-5 (In Russ.)]
15. Kastyro I.V., Drozdova G.A., Mohadu A.R., Popadyuk V.I. Influence of acute rhinitis and rhinosinusitis on the modification in the blood system of students from South-East Africa during prolonged stay in Russia. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir.* 2015;21(2):21.
16. Дроздова Г.А., Кастыро И.В., Махаду А.Р. Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс при острых заболеваниях полости носа и околоносовых пазух у студентов из стран Юго-Восточной Африки. *Рос. ринология*. 2015;23(4):19–21. Doi: 10.17116/rosrino201523419-21. [Drozdova G.A., Kastyro I.V., Mahadu A.R. Neutrophil-leukocyte index in acute diseases of nasal cavity and paranasal sinuses in students from South-East African countries. *Ros. rinologija*. 2015;23(4):19-21. Doi: 10.17116/rosrino201523419-21. (In Russ.)]
17. Захаркин А.Г., Дроздова Г.А., Власов А.П. и др. Патогенетическое обоснование аэроионотерапии в лечении хронического пародонтита. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2012;1:59. [Zakharkin A.G., Drozdova G.A., Vlasov A.P. et al. Pathogenetic justification of aeroionotherapy in the treatment of chronic periodontitis. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2012;1:59. (In Russ.)]
18. Godlevsky L.S., Drozdova G.A., Kobolev E.V., et al. Pentoxifylline potentiates antiepileptic activity of diazepam on the model of treatment-resistant focal epilepsy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;154(3):326–8.
19. Кастыро И.В., Костяева М.Г., Торшин В.И. и др. Изучение влияния стресса на морфологические изменения в гиппокампе при хирургических вмешательствах в области носа. *Морфология*. 2019;156(4):25–34. [Kastyro I.V., Kostyaeva M.G., Torshin V.I. et al. Study of the effect of stress on morphological changes in the hippocampus during nasal surgery. *Morfologija*. 2019;156(4):25-34. (In Russ.)]
20. Мурадов Г.М., Попадюк В.И., Кастыро И.В. и др. Опыт применения фотобиомодулирующей терапии для уменьшения интенсивности острого болевого синдрома после септопластики. *Head and neck. Russian Journal*. 2022; 10 (2, Прил. 2): 107–113. [Muradov G.M., Popadyuk V.I., Kastyro I.V. et al. Experience of using photobiomodulatory therapy to reduce the intensity of acute pain syndrome after septoplasty. *Head and neck. Russian Journal*. 2022; 10 (2, Прил. 2): 107-113. (In Russ.)]

- Journal=Golova i sheya. Ros. Zh. 2022; 10 (2, Appendix 2): 107-113. (In Russ.)]*
21. Dolgalev A.I., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., et al. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals using Preliminary Digital Design. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;496:36–9. Doi: 10.1134/S160767292101004X.
  22. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V., et al. Influence of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Expression of p53 Protein in the Hippocampus of Rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;497:99–103.
  23. Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyreva T.F., et al. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;498:165–9. Doi: 10.1134/S1607672921030029.
  24. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., et al. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;499:247–50.
  25. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Muradov G.M., et al. Low-Intensity Laser Therapy As a Method to Reduce Stress Responses after Septoplasty. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021;500:300–3.
  26. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., et al. The Relationship between P53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2022;502:30–5.
  27. Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., Yunusov T.Yu., et al. Protein p53 Expression and Dark Neurons in Rat Hippocampus after Experimental Septoplasty Simulation. *Mol. Gen. Microbiol. Virol.* 2022;37(1):19–24.
  28. Zaborova V., Zolnikov O., Dzhakhaya N., et al. The study of the relevance of macro- and microelements in the hair of young wrestlers depending on the style of wrestling. *Front. Endocrinol.* 2022;13:985297.
  29. Dragunova S.G., Kosyreva T.F., Khamidulin G.V., et al. Assessment of the impact of closed sinus lifting on changes in the autonomic nervous system in the early postoperative period. *Head and neck. Rus. J.* 2022;10(1):8–15.
  30. Kalmykov I.K., Popadyuk V.I., Ermakova N.V., et al. Influence of the choice of anesthetic aid on changes in the frequency range of heart rate variability during septoplasty in the early postoperative period. *Rus. Rhinol.* 2022;30(3):169–77.

**Вклад авторов:** И.В. Кастыро, В.И. Попадюк – написание текста.  
**Contribution of the authors:** I.V. Kastyro, V.I. Popadyuk – writing the text.

#### Информация об авторах:

Кастыро Игорь Владимирович – д.м.н., профессор кафедры пластической хирургии ФНМО МИ РУДН. Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3; e-mail: ikastyro@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>.

Попадюк Валентин Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии МИ РУДН, декан факультета непрерывного медицинского образования МИ РУДН. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3; e-mail: Popadyuk\_vi@pfur.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>.

#### Information about the authors:

Kastyro Igor Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Plastic Surgery of the FCMO MI, RUDN University. Address: 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 21, building 3; e-mail: ikastyro@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>.

Popadyuk Valentin Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Moscow State University of Peoples' Friendship, Dean of the Faculty of Continuous Medical Education, Moscow State University of Peoples' Friendship. Address: 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 21, building 3; e-mail: Popadyuk\_vi@pfur.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>.

## АКАДЕМИКУ РАН, ПРОФЕССОРУ Е.Л. ЧОЙНЗОНОВУ 70 ЛЕТ!



Четырнадцатого декабря 2022 г. исполняется 70 лет академику РАН, профессору, доктору медицинских наук Евгению Лхамациреновичу Чойнзонову, директору НИИ онкологии Томского национального исследовательского центра РАН, заведующему кафедрой онкологии СибГМУ Минздрава РФ, Томск.

Евгений Цыренович родился в с. Жаргаланта, Селенгинский район, Бурятская АССР, РСФСР.

Академик Евгений Лхамациренович Чойнзонев является выдающимся онкологом, высококлассным специалистом и признанным лидером в РФ в области лечения опухолей сложных локализацией. Он предложил создание высокотехнологической программы лечения и разработал методики органосохраняющего лечения опухолей челюстно-лицевой области (ЧЛО), полости рта, гортани, глотки и щитовидной железы с использованием не имеющих аналогов современных методов нейтронной и интраоперационной лучевой терапии на основе отечественного приборостроения (лечение прошли более 2000 пациентов), а также других противоопухолевых методов. Это создало прецедент существенного повышения выживаемости пациентов.

Опираясь на эти данные, Е.Л. Чойнзонев разработал методики реконструкции сложных сквозных дефектов ЧЛО с использованием химерных (многокомпонентных) лоскутов с использованием компьютерного моделирования и аддитивных технологий, создал индивидуальные хирургические шаблоны для моделирования аутотрансплантатов с учетом анатомических особенностей пациента. Им разработаны методики реконструктивных операции с использованием последних достижений в сфере медицинского материаловедения [1]. Выполнены работы по комплексной реконструкции ЧЛО с использованием тканеинженерных технологий, основу которых составляет формообразующие скаффолды. разработан новый класс пористо-проницаемых эндопротезов из никелида титана на тканевой и сетчатой основе. Доказано, что тканевые имплантаты на основе никелида титана обладают гистерезисом схожим с тканями организма и тем самым не вступают с ними в «конфликт» при длительной имплантации, демонстрируя высокую биосовместимость. Е.Л. Чойнзонев разработал методику реконструкции ЧЛО с использованием персонифицированных биокерамических имплантатов на основе оксида циркония. Уникальность данной технологии заключается в получении максимально анатомически точных реконструктивных имплантатов с использованием метода 3-D печати. Биокерамический композит входит в реестр материалов, допускаемых к использованию в эндопротезировании костной ткани, регламентированных стандартом ISO (ISO 6474 от 01.02.1994, ISO 13356 от 01.06.2008). Это позволило разработать медицинскую тех-

нологию реконструкции сложных дефектов ЧЛО и внедрить ее в клиническую практику. Биокерамические имплантаты применяются в реконструкции структур лица в комбинации со свободными ревааскуляризованными лоскутами Во всех случаях (100%), удалось улучшить внешний вид пациентов и функциональную активность (питание, речь), провести на основе восстановленной анатомии нейропсихологическое восстановление для социальной адаптации и полноценного возвращения пациента в общество [2–4].

Реализована возможность производства высокотехнологичных имплантатов для реконструктивной хирургии в РФ, что сказывается на снижении стоимости керамических имплантатов за счет использования исходных материалов Российского производства, усовершенствования технологических схем производства керамических имплантатов с сокращением энергетических и временных затрат [6]. Данный подход позволил вывести Россию на мировой уровень в области реабилитации онкологических больных. Полученные фундаментальные знания включены в программу повышения квалификации врачей, образовательных семинаров, изданы в виде монографий и книг.

Таким образом, Е.Л. Чойнзоновым разработаны высокоэффективные методики 5-летней безрецидивной выживаемости у 75–80 % больных местно-распространенными стадиями рака (Т3–4), что, безусловно, является значимым достижением онкологии, показана перспективность реконструктивно-восстановительного лечения больных опухолями сложных анатомических локализаций с применением современных тканеинженерных технологий и хирургических методик [5]. В результате социальной реабилитации онкологических пациентов с использованием нейропсихологической поддержки созданы условия полного возврата в социум. Полученные результаты имеют большое научное и практическое значение на мировом уровне, отражают приоритет России в вопросе реконструктивно-восстановительного лечения больных онкологического профиля. Это нашло отражение в 972 публикациях, из них 28 монографий, 307 статей. Он автор 43 патента на изобретения, 12 свидетельств о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионных соглашений.

Трудовой путь Е.Л. Чойнзорова отмечен наградами и достижениями, он награжден Государственной премией РФ по науке и технике 2021 г., медалью ордена «За заслуги перед отечеством» 2-й степени (2015), нагрудным федеральным знаком «Отличник здравоохранения РФ» (2004), благодарностью Президента Российской Федерации (2012), почетной грамотой Совета Федерации (2017).

Редколлегия и редакция журнала «Голова и шея» от души поздравляют юбиляра и желают ему здоровья, активной жизненной энергии и долгих лет совместной работы!

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мухамедов М.Р., Кицманюк З.Д., Чойнзонев Е.Л., Гюнтер В.Э. Новые технологии на основе биоадаптированных материалов из никелида титана в комбинированном лечении рака гортани. Бюллетень

- Сибирского отделения РАМН. 2003;2:86–91. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9126337>. [Mukhamedov M.R., Kitsmanyuk Z.D., Choinzonov E.L., Gunter V.E. New technologies based on adapted materials from titanium nickelide in the combined treatment of laryngeal cancer. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;2:86-91 (In Russ) <https://elibrary.ru/item.asp?id=9126337>].
2. Авдеенко М.В., Чойнзон Е.Л., Балацкая Л.Н. и др. Оценка функциональных нарушений и качества жизни у больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы после комбинированного лечения. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;2:32–6. URL: [http://onco.timc.ru/upload/zhurnal/soj\\_2007\\_2\\_32-36.pdf](http://onco.timc.ru/upload/zhurnal/soj_2007_2_32-36.pdf). [Avdeenko M.V., Choinzonov E.L., Balatskaya L.N. et al. Assessment of functional disorders and quality of life in patients with malignant neoplasms of the parotid salivary gland after combined treatment. *Siberian Journal of Oncology*. 2007;2:32–6. URL: [http://onco.timc.ru/upload/zhurnal/soj\\_2007\\_2\\_32-36.pdf](http://onco.timc.ru/upload/zhurnal/soj_2007_2_32-36.pdf). (In Russ.)].
  3. Чойнзон Е.Л., Балацкая Л.Н., Красавина Е.А. Оценка качества жизни больных раком гортани на этапах голосовой реабилитации после органосохраняющих операций. *Рос. оториноларингология*. 2013;5:97–102. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21080522>. [Choinzonov E.L., Balatskaya L.N., Krasavina E.A. Assessment of the quality of life of patients with laryngeal cancer at the stages of vocal rehabilitation after organ-preserving operations. *Russian otorhinolaryngology*. 2013;5:97–102. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21080522> (In Russ.)].
  4. Balatskaya L.N., Choinzonov E.L., Chizevskaya S.Yu., et al. Software for assessing voice quality in rehabilitation of patients after surgical treatment of cancer of oral cavity, oropharynx and upper jaw. *Lect. Not. n Comput. Sci*. 2013;8113 LNAI. С. 294–301. Doi: 10.1007/978-3-319-01931-4\_39 URL.
  5. Muhamedov M., Kulbakin D., Gunther V., et al. Sparing surgery with the use of tini-based endografts in larynx cancer patients. *J. Surg. Oncol*. 2015;111:231–6. Doi: 10.1002/jso.23779 URL.
  6. Shtin V., Novikov V., Chekalkin T., et al. Repair of Orbital Post-Traumatic Wall Defects by Custom-Made TiNi Mesh Endografts. *J. Funct. Biomater*. 2019;10(3):pii: E27. Doi: 10.3390/jfb10030027 URL: <https://www.mdpi.com/2079-4983/10/3/27>.
- Doi: 10.25792/HN.2022.10.4.95–96**
- Информация об авторах:**  
 Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Москва, Россия; e-mail: [reshetoviv@mail.ru](mailto:reshetoviv@mail.ru). ORCID: [orcid.org/0000-0002-0909-6278](https://orcid.org/0000-0002-0909-6278).  
 Сериков Алексей Анатольевич – преподаватель, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; [kafedrafksechenov@gmail.com](mailto:kafedrafksechenov@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7640-623X>
- Information about the authors:**  
 Reshetov Igor Vladimirovich - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cluster Oncology n.a. Professor L.L. Levshin, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky of the First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Sechenov University), Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia; e-mail: [reshetoviv@mail.ru](mailto:reshetoviv@mail.ru). ORCID: [orcid.org/0000-0002-0909-6278](https://orcid.org/0000-0002-0909-6278).  
 Serikov Alexey Anatolyevich - Lecturer, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia; [kafedrafksechenov@gmail.com](mailto:kafedrafksechenov@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7640-623X>

