

ВНУТРИПРОСВЕТНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЁНОГО КАК МЕТОД ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ АППАРАТНОГО ШВА ПРИ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.А. Ковалев¹, О.В. Корнюшин¹, Г.В. Папаян^{1,2}, В.В. Маслей¹, А.Е. Неймарк¹, И.А. Зелинская¹, Я.Г. Торопова¹, Н.Ю. Семенова¹, В.А. Цинзерлинг¹, А.В. Старжевская¹, И.Н. Данилов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Бариатрическая хирургия представляет собой активно развивающийся раздел хирургии. Благодаря использованию современных аппаратных способов разъединения и сшивания тканей существенно снизилось количество послеоперационных осложнений, в то же время проблема несостоятельности хирургического шва остаётся актуальной и в настоящее время. Традиционными методами интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва являются провокационные пробы: пробы с метиленовым синим и воздухом. Одним из перспективных методов интраоперационного контроля в хирургии является применение флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью индоцианина зелёного. **Цель исследования** — оценка информативности интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка с использованием флуоресцентной визуализации с индоцианином зелёным. **Методы.** Исследование проведено на 20 животных (свиньи), каждому из которых выполнена продольная резекция желудка. Животные были разделены на экспериментальные группы: контрольная группа с выполнением стандартной продольной резекции желудка ($n=4$); опытные группы с выполнением продольной резекции желудка и моделированием двух вариантов механических причин несостоятельности хирургического шва ($n=12$), группа локальной ишемии ($n=4$). Интраоперационно в просвет желудка вводился раствор с метиленовым синим и индоцианином зелёным, после чего производилась оценка появления красителя и визуализация флуоресценции индоцианина зелёного. Кроме того, в группе ишемии индоцианин зелёный вводился внутривенно. На 7-е сутки после операции проводилось гистологическое исследование операционного материала. **Результаты.** В 10 из 11 экспериментов с механическим фактором моделирования несостоятельности аппаратного шва отмечалась визуализация индоцианина зелёного, при этом поступление метиленового синего было отмечено в 2 случаях из 11. В 90% случаев просачивание индоцианина зелёного соответствовало значимым признакам воспаления, при этом поступление метиленового синего отмечено только в 20% случаев. **Заключение.** Методика внутрисветного введения индоцианина зелёного в «механических» моделях несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка более информативна по сравнению с введением метиленового синего.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия; продольная резекция желудка; несостоятельность шва; индоцианин зелёный; ИЦЗ.

Для цитирования:

Ковалев А.А., Корнюшин О.В., Папаян Г.В., Маслей В.В., Неймарк А.Е., Зелинская И.А., Торопова Я.Г., Семенова Н.Ю., Цинзерлинг В.А., Старжевская А.В., Данилов И.Н. Внутрисветное введение индоцианина зелёного как метод интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка в эксперименте. *Клиническая практика*. 2024;15(3):27–39. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632127>

Поступила 17.05.2024

Принята 19.08.2024

Опубликована online 23.10.2024

THE INTRALUMINAL ADMINISTRATION OF INDOCYANINE GREEN AS A METHOD OF INTRAOPERATIVE DIAGNOSTICS OF MACHINE SUTURE INCOMPETENCE IN EXPERIMENTAL CASES OF LONGITUDINAL GASTRIC RESECTION

A.A. Kovalev¹, O.V. Korniushev¹, G.V. Papayan^{1,2}, V.V. Maslei¹, A.E. Neimark¹, I.A. Zelinskaya¹, Ya.G. Toropova¹, N.Yu. Semenova¹, V.A. Zinserling¹, A.V. Starzhevskaya¹, I.N. Danilov¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bariatric surgery represents an actively developing surgery field. With this, thanks to using modern automated methods of dissecting and suturing the tissues, a significant decrease is observed in the number of postoperative complications. At the same time, the problem of surgical suture incompetence remains topical even at the present times. The traditional methods of intraoperative diagnostics of incompetence are the provocative tests: the methylene blue test and the air leak test. One of the promising methods for intraoperative control during surgery is the use of fluorescent visualization in the near infrared range using the indocyanine green (ICG). **AIM:** Evaluate the informativity of intraoperative diagnostics of machine suture incompetence during the longitudinal gastric resection using fluorescent visualization with indocyanine green (ICG) by using the pig model to imitate various reasons of incompetence and to control surgical complications using morphological tests. **METHODS:** The research was carried out with using 20 pigs, each of which underwent the longitudinal gastric resection. The animals were distributed into the following experimental groups: the control group with performing standard longitudinal gastric resection (n=4) and the tests groups with longitudinal gastric resection and modeling of two variants of mechanical reasons of incompetence (n=12), as well as the local ischemia group (n=4). Intraoperatively, the gastric lumen was filled with a solution containing methylene blue and indocyanine green, after which, an evaluation was performed of the developed staining or Indocyanine green fluorescence visualization. Besides, in the ischemia group, ICG was administered intravenously. On Day 7 after surgery, samples were taken for histological examination. **RESULTS:** In 10 out of 11 experiments with the mechanical factor of modeling used to stimulate the machine suture incompetence, ICG visualization was found, with the ingress of methylene blue found in two cases out of 11, respectively. In 90% of the cases, the transudation of ICG corresponded to significant signs of inflammation, with the ingress of methylene blue being found only in 20% of the cases. **CONCLUSION:** The method of intraluminal administration of Indocyanine green in “mechanical” models of machine suture incompetence upon longitudinal gastric resection is more informative comparing to the introduction of methylene blue. Data from fluorescent ICG-angiography completely correspond to the location of ischemia modeling area.

Keywords: bariatric surgery; gastroplasty; leak; indocyanine green; ICG.

For citation:

Kovalev AA, Korniushev OV, Papayan GV, Maslei VV, Neimark AE, Zelinskaya IA, Toropova YaG, Semenova NYu, Zinserling VA, Starzhevskaya AV, Danilov IN. The intraluminal administration of indocyanine green as a method of intraoperative diagnostic of machine suture incompetence in experimental cases of longitudinal gastric resection. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(3):27–39. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract632127>

Submitted 17.05.2024

Revised 19.08.2024

Published online 23.10.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Бариатрическая хирургия представляет собой активно развивающийся раздел хирургии, направленный на лечение ожирения и сопутствующих ему метаболических нарушений. Количество выполняемых бариатрических процедур увеличивается с каждым годом [1, 2]. В России за последние три года их число возросло в 2,7 раза, в 2023 году было выполнено 8955 операций. Бла-

годаря использованию современных аппаратных способов разъединения и сшивания тканей существенно снизилось количество послеоперационных осложнений. В то же время несостоятельность хирургического шва до сих пор является причиной тяжёлых послеоперационных осложнений.

В последние годы в структуре бариатрических операций наиболее распространена лапароскопи-

ческая продольная резекция желудка¹. По данным многочисленных исследований, после лапароскопической продольной резекции желудка отмечается от 0,5% до 7% случаев несостоятельности хирургического шва [3–5]. В настоящее время в качестве наиболее частых причин нарушения целостности швов обсуждаются недостаточность регионарного кровообращения и несоответствие высоты степлерного шва толщине соединяемых тканей [6–8].

Традиционными методами интраоперационной диагностики несостоятельности анастомозов и аппаратных швов являются провокационные пробы, свидетельствующие о нарушении герметичности последних, а именно: пробы с метиленовым синим и воздухом. Достоинством данных методик являются простота и доступность, однако их диагностическая ценность остаётся дискуссионной и ставится рядом авторов под сомнение [9, 10]. Основным недостатком является ограниченная чувствительность, которая при минимальной несостоятельности становится причиной ложноотрицательных результатов. В ряде исследований выявлена корреляция между проведением данных провокационных проб с увеличением риска несостоятельности [10–12].

Одним из перспективных методов интраоперационного контроля в хирургии является применение флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне с помощью индоцианина зелёного (ИЦЗ) [13]. Появились первые исследования с применением метода ИЦЗ-визуализации и в бариатрической хирургии [14–16]. Они проводятся как для выявления ишемизированных участков с помощью внутривенного введения красителя, так и с целью контроля герметичности шва путём введения красителя внутрь прооперированного желудка. Так, в работе С.В. Ortega и соавт. [17] показано применение ИЦЗ-ангиографии для выявления индивидуальных особенностей вспомогательного кровоснабжения гастроэзофагеального перехода при лапароскопической продольной резекции желудка, что может помочь в оценке жизнеспособности соединяемых тканей. Представляет интерес работа С.Л. Kalmar с соавт. [18], в которой ИЦЗ впервые в клинической практике был использован не в качестве ангиографического красителя, а в провокационной пробе с интрапросветным введением последнего при продольной резекции желудка и гастрошунтировании: при введении ИЦЗ 59 пациентам был получен один истинно положительный

и один ложноположительный результат, а чувствительность и специфичность метода составили 100% и 98,28% соответственно. Однако в данном исследовании описан только один случай несостоятельности хирургического шва, генез которой так и не был определён, к тому же сравнение с другими методиками в исследовании не проводилось. Такое сравнение проведено в работе М.Е. Hagen с соавт. [19] при выполнении роботизированного гастрошунтирования. Показано, что применение методики интрапросветного введения комплексного раствора ИЦЗ (5 мг) и метиленового синего (2 мг) имеет большую чувствительность ИЦЗ-методики в сравнении с классической воздушной пробой воздухом и метиленовым синим. У 4/95 пациентов отмечалась положительная проба с ИЦЗ, при которых производилось дополнительное укрепление линии шва. Ограниченная информативность данных работ обусловлена самим характером клинических исследований, при которых нет возможности однозначно установить первопричину возникшей несостоятельности. Это обстоятельство можно преодолеть в экспериментальных условиях, позволяющих имитировать погрешности формирования хирургического шва, что в свою очередь позволит установить, к каким последствиям это может привести.

Цель исследования — оценка интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва при выполнении операции продольной резекции желудка с использованием флуоресцентной визуализации с индоцианином зелёным путём моделирования на лабораторных животных (свиньях) различных причин нарушения целостности шва и контроля хирургических осложнений с помощью морфологических исследований.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Эксперименты выполнены на 20 свиньях (*sus scrofa domestica*) породы Ландрас весом 40–45 кг (питомник «Агрохолдинг «Пулковский»») в соответствии с протоколом, утверждённым Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Животные были разделены на экспериментальные группы: контрольная группа с выполнением стандартной продольной резекции желудка ($n=4$), опытные группы с выполнением продольной резекции желудка и моделированием двух вариантов механических причин несостоятельности ($n=12$), а также группа локальной ишемии ($n=4$).

¹ Российский национальный бариатрический реестр. Режим доступа: <https://bareoreg.ru/>.

Интраоперационно в просвет желудка вводился раствор с метиленовым синим и ИЦЗ, после чего производилась оценка появления красителя и визуализация флуоресценции ИЦЗ соответственно. Кроме того, в группе ишемии ИЦЗ вводился внутривенно. На 7-е сутки после операции или при появлении признаков перитонита выполнялись лапаротомия, визуальная оценка зоны оперативного вмешательства, а также гистологическое исследование операционного материала.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Экспериментальные животные (свиньи) доставлены из питомника «Агрохолдинг “Пулковский”».

Продолжительность исследования

Эксперимент для каждого отдельного животного завершался на 7-е сутки после операции или при появлении признаков перитонита. Научное исследование проводилось с июля 2018 по май 2019 года.

Описание медицинского вмешательства

Животные не были ограничены в потреблении корма и воды за исключением периода 12 часов до операции, когда им давали только воду.

Оперативные вмешательства выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза (изофлуран в концентрации 1–5%). После верхнесрединной лапаротомии выполняли продольную резекцию желудка по стандартной методике [20]. Мобилизацию большой кривизны желудка производили с помощью ультразвукового скальпеля (Johnson & Johnson, США). Непосредственно резекцию желудка с формированием из оставшейся части желудка так называемого рукава выполняли с помощью сшивающего аппарата Echelon FLEX 45 (Johnson & Johnson). В контрольных опытах использовались зелёные кассеты Echelon с высотой открытой скобки 4,1 мм, закрытой — 2,0 мм. В качестве скобок с меньшей высотой были использованы белые кассеты с высотой открытой скобки 2,6 мм, закрытой — 1,0 мм.

После выполнения этапа резекции с формированием желудочной трубки производили перекрытие выходного отдела желудка, а в просвет желудка через назогастральный зонд вводили 50 мл комплексного раствора, содержащего физиологический раствор, ИЦЗ (Roth, Китай) в концентрации 0,02 мг/мл и метиленовый синий (Самарамедпром,

Россия) в концентрации 0,04 мг/мл. Оценка зоны аппаратного шва проводили непосредственно после введения раствора, сначала в видимом свете, а затем в инфракрасном спектре с помощью лапароскопической видеосистемы Image1 STM и осветителя D-Light P SCB (Karl Storz, Германия) с освещением в интервале длин волн 750–810 нм. Проба считалась положительной при регистрации свечения в области степлерного шва [21].

Животным в группе моделирования локальной ишемии производили внутривенное введение ИЦЗ в дозе 0,1–0,3 мг/кг, при этом выполняли визуальную оценку равномерности флуоресцентного свечения резецированного желудка. В условиях нарушения кровоснабжения ожидалось нарушение/отсутствие прокрашивания в участках искусственно созданной ишемии.

Оперативные вмешательства завершались послойным ушиванием раны.

Эксперимент завершался на 7-е сутки после операции или при появлении признаков перитонита. В условиях эндотрахеального наркоза выполнялись релапаротомия и визуальная оценка зоны аппаратного шва, после чего желудок полностью удалялся для гистологического исследования. Выведение животных из эксперимента проводилось посредством внутривенного введения раствора калия хлорида (KCl), контролем эвтаназии являлась устойчивая изолиния на электрокардиограмме.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Показателем, характеризующим основной исход исследования, был случай несостоятельности аппаратного шва. При выполнении продольной резекции желудка случай несостоятельности регистрировался при поступлении метиленового синего и свечении ИЦЗ в ходе проведения проб (рис. 1). При релапаротомии случай несостоятельности аппаратного шва регистрировался при выявлении макроскопических изменений в виде абсцессов и перитонита (табл. 1, 2).

Дополнительные исходы исследования. Оценка гистологических параметров проводилась полуколичественно в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие выраженности признака, 1 — слабая выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — сильная выраженность.

Определяли следующие патологические изменения: некрозы, выраженность и состав клеточной инфильтрации, наличие колоний микроорганизмов, фибриновых наложений на серозной обо-

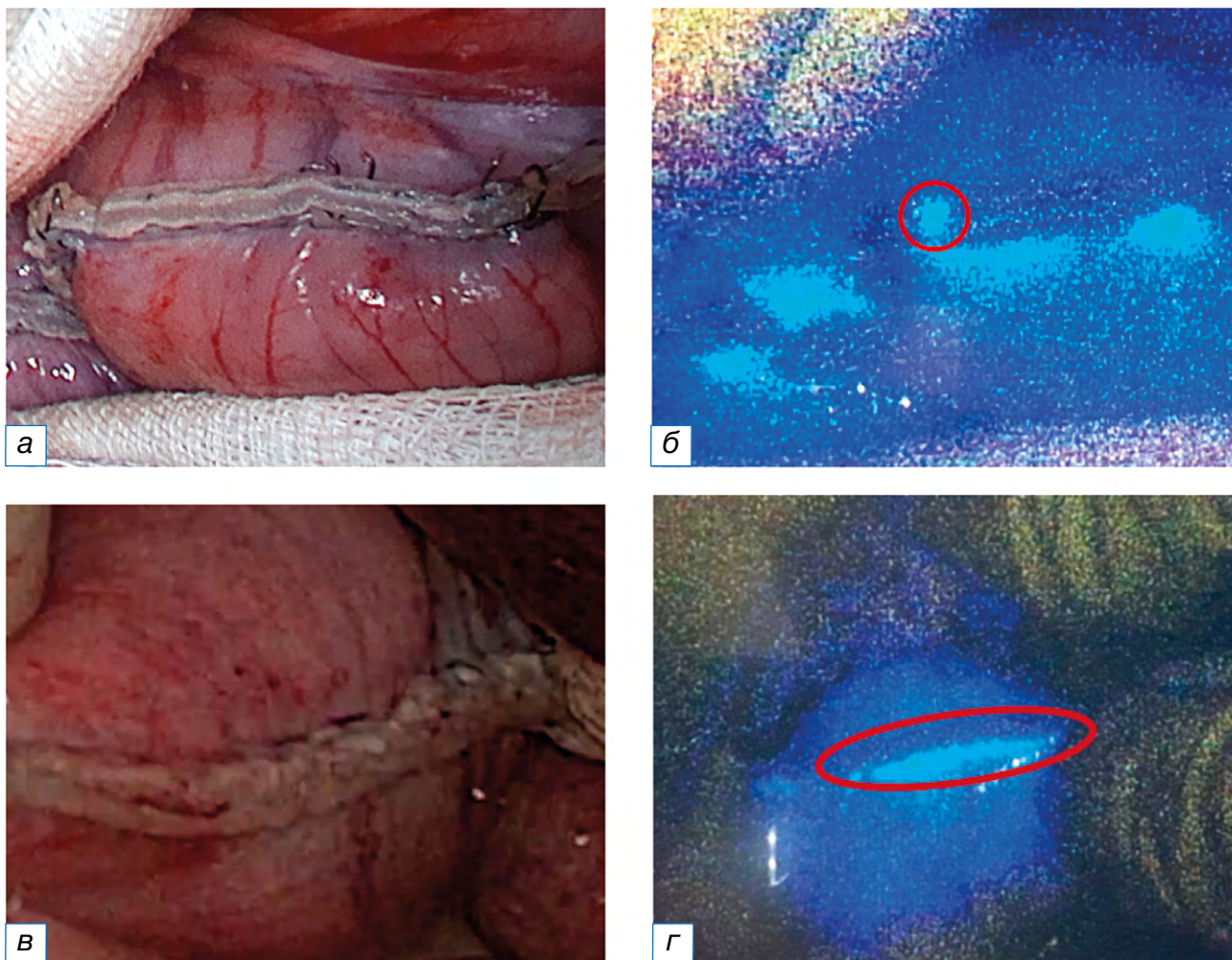


Рис. 1. Просачивание индоцианина зелёного между прошитыми стенками желудка дистальнее линии аппаратного шва при моделировании несостоятельности путём разгибания скрепок аппаратного шва (а, б); точечное просачивание индоцианина зелёного вдоль внутреннего ряда скрепочного шва при моделировании несостоятельности путём использования кассет с меньшей высотой скрепок (в, г).

лочке с признаками воспаления, выраженность фиброза и грануляционной ткани, а также наличие кровоизлияний, гигантских многоядерных клеток инородных тел, эпителия желёз с воспалительной атипией. За пределами области аппаратного шва выявляли фоновые изменения в стенке желудка: наличие язв, гиперпластических разрастаний покровного эпителия и т.д.

Для количественной и статистической оценки гистологических признаков несостоятельности аппаратных швов использовали интегративный показатель, разработанный под задачи данного исследования. Были выбраны гистологические параметры — некроз и отложения фибрина в зоне шва, которые характеризуют остроту и степень выраженности воспалительной инфильтрации, а также признаки локального ухудшения репаративного процесса. Интегративный показатель сформирован по сумме баллов этих показателей и макси-

мально равен 12 баллам, по сумме максимальных баллов каждого из четырёх оцениваемых показателей (градация по баллам: 0–3 балла — отсутствие выраженных проявлений; 4–5 баллов — слабая выраженность; 6–7 баллов — умеренная выраженность; 8–12 баллов — сильная выраженность).

Анализ в подгруппах

После выполнения продольной резекции животные случайным образом распределены на следующие экспериментальные группы:

- 1) группа контроля: продольная резекция желудка, без моделирования патологических процессов ($n=4$);
- 2) опытная группа 1: моделирование механической причины несостоятельности посредством разгибания трёх рядов скрепок аппаратного шва на протяжении 1 см сразу после наложения последнего ($n=6$);

Таблица 1

**Гистологические показатели воспалительного процесса в зоне аппаратного шва.
Интегративный суммарный показатель**

Группа	№ п/п	МС	ИЦЗ	Острое воспаление, балл	Выраженность воспалительной инфильтрации, балл	Некроз, балл	Фибрин (с нейтрофилами) на серозной оболочке, балл	Интегративный показатель, балл
Контроль	1	Нет	Нет	1	1	1	0	3
	2	Нет	Нет	0	1	0	0	1
	3	Нет	Нет	1	1	0	0	2
	4	Нет	Нет	1	1	0	0	2
Снятие скрепок	5	Нет	Да	3	2	3	0	8
	6	Да	Да	3	3	2	3	11
	7	Нет	Да	1	3	2	0	6
	8	Нет	Да	2	2	2	0	6
	9	Нет	Да	2	2	0	0	4
Высота скрепок	10	Нет	Да	2	2	2	2	8
	11	Нет	Да	2	3	2	3	10
	12	Нет	Да	2	2	3	0	7
	13	Нет	Нет	3	3	3	3	12
	14	Нет	Да	3	3	2	0	8
	15	Да	Да	2	2	2	0	6
Ишемия*	16	Нет	Нет*	1	2	1	0	4
	17	Нет	Нет*	1	2	2	0	5
	18	Нет	Нет*	2	2	3	0	7
	19	Нет	Нет*	1	1	1	0	3

Примечание. * В группе моделирования ишемической причины несостоятельности просачивания индоцианина зелёного между соединяемыми стенками желудка не было, но был визуализирован дефект заполнения, соответствующий зоне ишемии. МС — метиленовый синий; ИЦЗ — индоцианин зелёный.

Таблица 2

Анализ показателя «Выраженность воспалительной инфильтрации» в группах

Показатель	Категории	Группа, n (%)				p
		Контроль	Снятие скрепок	Высота скрепок	Ишемия	
Выраженность воспалительной инфильтрации	Слабо	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,005* $P_{\text{Контроль}} - \text{высота скрепок} = 0,040$
	Умеренно	0 (0,0)	4 (80,0)	3 (50,0)	3 (75,0)	
	Сильно	0 (0,0)	1 (20,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

- 3) опытная группа 2: моделирование механической причины несостоятельности с использованием кассет шивающего аппарата с меньшей высотой скрепок относительно толщины сшиваемых тканей ($n=6$);
- 4) опытная группа 3: моделирование локальной ишемии путём наложения трёх П-образных швов на переднюю стенку желудка в зоне аппаратного шва с формированием зоны ишемии в виде квадрата площадью 1,0–1,5 см² ($n=4$).

Методы регистрации исходов

Оценка исходов исследования производилась путём интраоперационной диагностики несостоятельности швов, макроскопической визуализации во время релапаротомии, морфологического исследования гистологического материала.

Для выявления морфологических изменений в тканях вырезали два участка толщиной 5–7 мм из зоны аппаратного шва с моделированием патологического процесса.

Гистологические препараты приготавливались и исследовались по стандартной методике с окрашиванием гематоксилином-эозином и по Маллори. Проводился комплексный патоморфологический анализ с оценкой острого воспаления, в том числе по выраженности и клеточному составу, с оценкой дистрофических изменений в клетках паренхимы и стромы, нарушений кровообращения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования ПЗ_22_3_СонинДЛ_V3 одобрен Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные полуколичественного гистологического анализа описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе по мере введения комплексного раствора (ИЦЗ и метиленовый синий) отмечалось равномерное свечение стенок сформированного желудка, за исключением тканей, расположенных дистальнее линии скрепок аппаратного шва.

В группе моделирования несостоятельности аппаратного шва путём разгибания скрепок отмечена гибель одного животного во время введения в наркоз. В ходе эксперимента после прошивания сшивающим аппаратом визуализация ИЦЗ между соединяемыми стенками желудка отмечалась во всех пяти случаях (рис. 1), при этом поступление метиленового синего наблюдалось только в 1 из 5 опытов. При релапаротомии верифицировано 2 подтверждённых случая несостоятельности аппаратного шва, которые были представлены макроскопическими изменениями в виде абсцессов и перитонита (табл. 1). В остальных случаях отмечался спаечный процесс разной степени выраженности. Следует отметить, что при данном виде моделирования несостоятельности аппаратного шва наблюдалась визуализация раствора (как метиленового синего, так и ИЦЗ) между

прошитыми стенками желудка дистальнее линии аппаратного шва.

В 6 опытах моделирования несостоятельности аппаратного шва с использованием кассет сшивающего аппарата меньшей высоты скрепок поступление метиленового синего было отмечено в 1 случае, а свечение ИЦЗ — в 5. При релапаротомии несостоятельность отмечена в 2 случаях, которые были представлены макроскопическими изменениями в виде абсцесса и перитонита (табл. 1). В остальных случаях отмечался спаечный процесс разной степени выраженности. В отличие от предыдущей группы, свечение ИЦЗ регистрировалось не между соединяемыми тканями дистальнее линии аппаратного шва, а в виде характерного точечного просачивания вдоль проксимального ряда скрепок, что может говорить о механическом повреждении (раздавливании) стенки желудка при прошивании. Один из случаев несостоятельности отмечен у животного, у которого интраоперационно не было визуализации ни метиленового синего, ни ИЦЗ (табл. 2).

В группе моделирования локальной ишемии через несколько секунд после внутривенного введения ИЦЗ, как и в группе контроля, отмечалось равномерное интенсивное окрашивание стенок сформированного желудка, за исключением краёв стенок желудка, находящихся дистальнее линии скрепок аппаратного шва и зоны моделирования локальной ишемии. При релапаротомии в зоне моделирования ишемии отмечался более выраженный, по сравнению с контролем, спаечный процесс без макроскопических признаков несостоятельности.

Дополнительные результаты исследования

При гистологическом исследовании во всех образцах как контрольной, так и опытных групп наблюдались признаки воспалительных и репаративных процессов, связанных с механическим повреждением стенок желудка разной степени выраженности.

В контрольной группе воспалительные процессы в большинстве случаев представлены подострым слабо- и умеренно выраженным воспалением с преобладанием лимфоцитов, плазмочитов и гистиоцитов. В единичных случаях отмечалась примесь гранулоцитов и эозинофилов. Локальный некроз ткани отмечался в одном образце. Массивного гнойного воспаления, отложений фибрина на серозной оболочке и спаек с органами брюшной полости не отмечалось. Степень развитости грану-

ляционной ткани и оформленные зрелые коллагеновые волокна свидетельствуют о текущем репаративном процессе в области аппаратного шва.

Во всех случаях моделирования механической причины несостоятельности определялась воспалительная инфильтрация разной степени выраженности, в большинстве случаев с преобладанием нейтрофилов (часто сочеталась с некрозом тканей в области шва и признаками перитонита), в части случаев с преобладанием лимфоцитов. Кроме того, часто в инфильтрате обнаруживались примесь эозинофилов (иногда значительная) и гигантские многоядерные клетки инородных тел. По периферии инфильтрата в большинстве случаев выявлялись полнокровная грануляционная ткань и признаки фиброза (окрашивание по Маллори), который был более выражен в случае преобладания в воспалительном инфильтрате лимфоцитов, а не нейтрофилов. Зрелость коллагеновых волокон свидетельствует о текущем репаративном процессе в зоне аппаратного шва, однако ярко выраженный фиброз в части случаев приводил к формированию спаек с тонкой кишкой, печенью, селезёнкой. Кроме того, в ряде случаев в зоне шва выявлялся эпителий желудка с признаками воспалительной атипии.

Группа с локальной ишемией характеризуется локальным некрозом разной степени выраженности, с выраженной воспалительной инфильтрацией с преобладанием гранулоцитов. В этой зоне имеет место замедленный репаративный процесс, однако на отдалении визуализируются развитая грануляционная ткань с воспалительной инфильтрацией разной степени выраженности и коллагеновые волокна разной зрелости.

В этом исследовании не представляется возможным выделить какой-либо один морфологический параметр, который мог бы быть применим как морфологический аналог несостоятельности хирургического шва. Однако при балльной оценке гистологических изменений мы можем посчитать

сумму средних баллов и сравнить полученный результат между группами. Значимыми параметрами для оценки, которые вошли в интегративный показатель, являются острое воспаление, выраженность воспалительной инфильтрации, некроз, отложения фибрина на серозной оболочке. Результаты полуколичественной оценки представлены в табл. 1–3, иллюстрации характерных гистологических изменений — на рис. 2.

При анализе гистологического материала после механической модели несостоятельности получены следующие данные. В группе «снятие скрепок» в 40% отмечалась острая воспалительная реакция преимущественно умеренной степени выраженности (80%), в группе «высота скрепок» в 33% отмечалась острая воспалительная реакция умеренной или сильной степени выраженности (по 50%) (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; см. табл. 3). Средний интегративный показатель в группах моделирования несостоятельности был выше, чем в контроле и группе с ишемией (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; см. табл. 3), при этом интегративный показатель воспалительных изменений в группе «высота скрепок» был выше, чем в группе «снятия скрепок» (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; см. табл. 2, 3).

При морфологическом исследовании всех случаев, когда во время опыта регистрировалось просачивание ИЦЗ, получены следующие данные: в 90% случаев выявлены значимые признаки воспаления, что косвенно свидетельствует о гистологических эквивалентах несостоятельности. В противоположной ситуации, когда не регистрировалось просачивания ИЦЗ, в 80% случаев по гистологическому ответу были признаки слабовыраженных воспалительных изменений (статистически значимые отличия, $p \leq 0,05$; табл. 4).

Результаты оценки просачивания ИЦЗ, в отличие от метиленового синего, коррелируют с данными гистологического анализа.

Таблица 3

Анализ показателя «Интегративный показатель» в группах

Показатель	Категории	Группа, n (%)				p
		Контроль	Снятие скрепок	Высота скрепок	Ишемия	
Сумма баллов	Норма	4 (100,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,015*
	Слабо	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	
	Умеренно	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (25,0)	
	Сильно	0 (0,0)	2 (40,0)	4 (66,7)	0 (0,0)	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (χ^2).

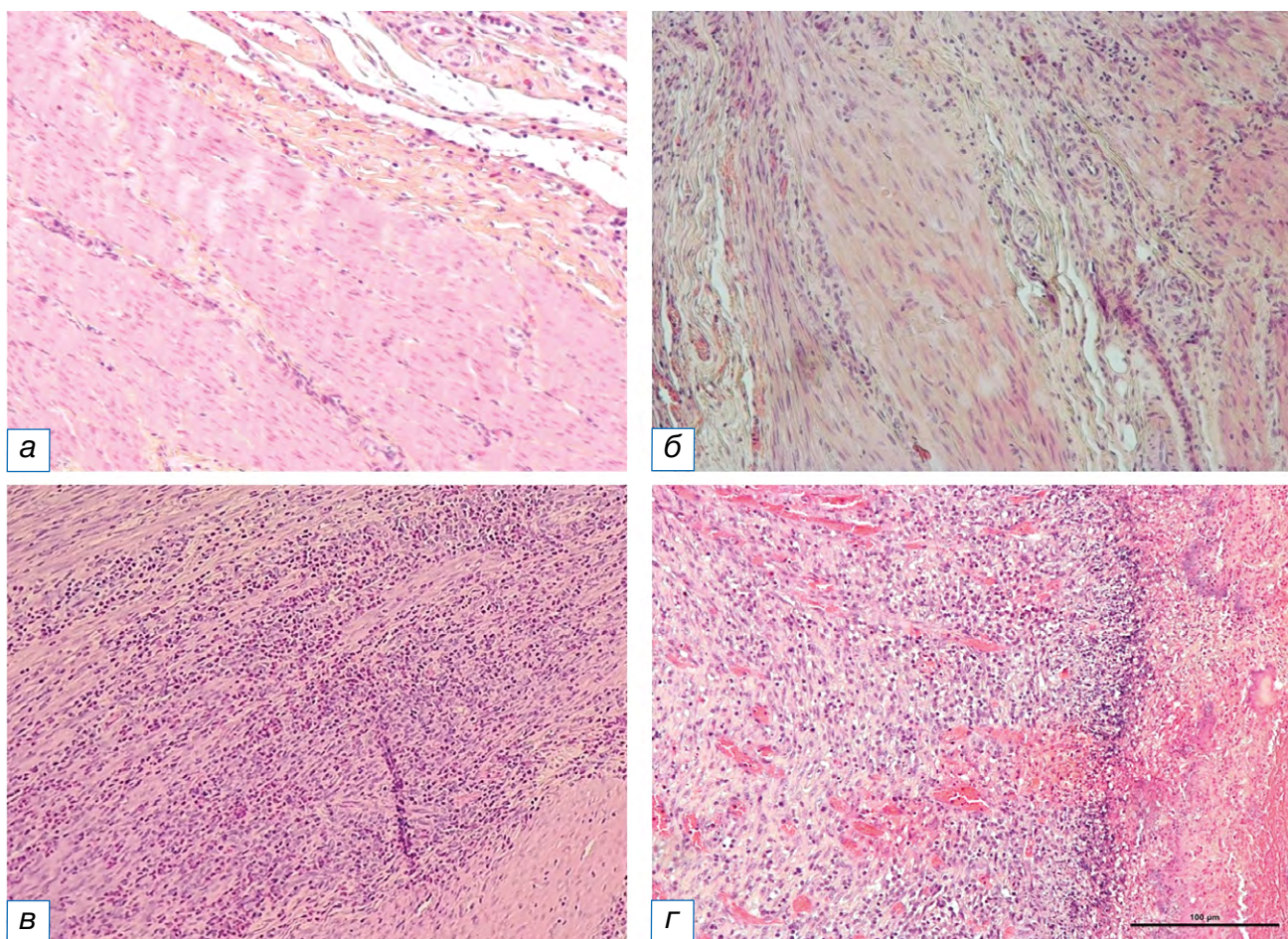


Рис. 2. Репрезентативные фотографии особенностей воспалительной инфильтрации в зоне аппаратного шва в образцах разных групп: а (контроль) — формирование плотных слоёв коллагеновых волокон между мышечными пучками в зоне повреждения, слабая воспалительная инфильтрация представлена единичными лимфоцитами; б (ишемия) — локальные участки некроза с сильной воспалительной инфильтрацией; в (снятие скрепок) — острое воспаление, сильная воспалительная инфильтрация, преимущественно нейтрофильная и эозинофильная; г (высота скрепок) — острое полнокровие грануляционной ткани, сильная воспалительная инфильтрация, фибрин на поверхности. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$.

Таблица 4

Анализ показателя «Интегративный показатель — градация баллов» в группах

Показатель	Категории	МС, n (%)		ИЦЗ, n (%)	
		Да	Нет	Да	Нет
Интегративный показатель — градация баллов	Нет	0 (0,0)	4 (30,8)	0 (0,0)	4 (80,0)
	Слабо	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (10,0)	0 (0,0)
	Умеренно	1 (50,0)	3 (23,1)	4 (40,0)	0 (0,0)
	Сильно	1 (50,0)	5 (38,5)	5 (50,0)	1 (20,0)
<i>p</i>		0,730		0,010*	

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). Используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (χ^2). МС — метиленовый синий; ИЦЗ — индоцианин зелёный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несостоятельность анастомоза при бариатрических операциях до сих пор остаётся одним из наиболее серьёзных осложнений, приводя к увеличению заболеваемости и затрат на восстановление здоровья пациентов. В настоящее время частота

возникновения крупных нежелательных явлений в течение 30 дней после операции в зависимости от её типа составляет от 2,5% до 5,0%. Наиболее частой локализацией несостоятельности шва является угол Гиса как по причине ишемических, так и механических факторов.

Традиционные методы контроля швов из-за недостаточной их чувствительности не позволяют вовремя выявить возникшие проблемы, поэтому насущной задачей является поиск новых подходов для их решения. Одним из них может быть применение пробы с ИЦЗ и визуализации его флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне [22, 23]. Более высокая чувствительность ИЦЗ-флуоресценции в сравнении с пробой метиленовым синим показана в недавно проведённом клиническом исследовании [19]. Однако такие исследования не позволяют установить, каким образом недостатки формирования шва могут привести к тем или иным осложнениям.

Представленная работа направлена на экспериментальную оценку информативности интраоперационной диагностики несостоятельности аппаратного шва с помощью флуоресцентной визуализации введённого ИЦЗ в условиях моделирования различных причин несостоятельности аппаратного шва при операции продольной резекции желудка в сравнении с пробой метиленовым синим.

В клинической практике несостоятельностью аппаратного шва принято считать наличие дефекта, сопровождающегося характерным симптомокомплексом с развитием местных патологических изменений и последующей системной воспалительной реакции, определяемого при инструментальных исследованиях или во время ревизионной операции. В аспекте морфологических изменений необходимо отметить видовые отличия развития у человека и животных патологических процессов в брюшной полости [24–26]. Так, в исследовании D. Henne-Bruns и соавт. [24] при наложении всего четырёх швов с одним узлом при формировании анастомоза у крыс только в 3 случаях из 24 развился перитонит, а через 30 дней анастомозы были покрыты грануляционной тканью, но спаечный процесс был более выражен, чем при формировании полного анастомоза. По мнению ряда авторов, одной из причин сложности моделирования несостоятельности являются использование для эксперимента молодых и здоровых животных, а также видовые физиологические особенности заживления ран. При моделировании несостоятельности толстокишечного анастомоза отмечаются быстрое отложение фибрина и, как следствие, формирование спаек, что предотвращает развитие перитонита или внутрибрюшного абсцесса, что несвойственно для человека [25, 26].

Таким образом, в условиях эксперимента только комплексный гистологический анализ процессов в зоне повреждения с оценкой активности

и выраженности воспаления, наличия фибрина на поверхности серозных оболочек, распространённости некроза и фиброза в тканях, наличия спаек и признаков перитонита позволяет оценить несостоятельность хирургического шва.

Проведённые эксперименты на свиньях позволили воспроизвести возможные погрешности создания степлерного шва. Наблюдение за картиной в свете ИЦЗ-флуоресценции, а также морфологический анализ полученного через 7 дней материала позволили установить, к каким последствиям приводят эти ошибки.

Комплексная оценка механизмов моделирования механических причин патологических изменений в области соединяемых тканей, данных флуоресцентной картины, позволяющей в режиме реального времени идентифицировать возникающие повреждения с последующим сопоставлением выраженности морфологических изменений, даёт возможность интраоперационно прогнозировать возможность развития несостоятельности хирургического шва.

Серия экспериментов с моделированием локальной ишемии подтвердила возможность с помощью флуоресцентной ИЦЗ-ангиографии визуализировать проблемные участки перфузии, которые полностью соответствовали локализации моделирования ишемии и воспалительных изменений разной степени выраженности [27–29].

При обобщении данных групп с моделированием механической причины несостоятельности швов и интрасветным введением красителей выраженные воспалительные изменения (интегративный показатель ≥ 6 баллов) отмечены в 10 случаях из 11, при этом положительный тест с ИЦЗ отмечен в 9 случаях, в то время как при использовании метиленового синего — лишь в 2, что демонстрирует большую информативность методики интрасветного введения ИЦЗ в «механических» моделях несостоятельности аппаратного шва по сравнению с введением метиленового синего.

В настоящей работе были определены формы свечения ИЦЗ в зависимости от модели несостоятельности, а именно: просачивание между прошитыми стенками желудка дистальнее линии аппаратного шва при моделировании несостоятельности путём разгибания скрепок и точечное просачивание вдоль внутреннего ряда скрепочного шва при моделировании несостоятельности путём использования кассет с меньшей высотой скрепок.

Полученные данные с большей долей вероятности позволят интраоперационно не только предпо-

ложить риск несостоятельности аппаратного шва, но и определить его возможную причину.

В большинстве случаев необходимая для принятия оперативного решения информация может быть получена при внутрископическом введении ИЦЗ, в том числе в проксимальной трети скобочной линии, где описана наибольшая частота (до 85%) несостоятельности аппаратных швов [23]. Кроме того, известно, что 24–28% бариатрических пациентов выполняются повторные вмешательства, имеющие более высокие риски развития несостоятельности, что определяет актуальность использования ИЦЗ для оценки особенностей и адекватности кровоснабжения, а также определения герметичности соединяемых тканей [16, 23].

Ограничения исследования

Эксплораторный дизайн исследования не предполагал анализа чувствительности и специфичности исследуемых методик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование флуоресцентного красителя ИЦЗ позволяет определить невидимые при обычном освещении изменения в области степлерной линии, которые потенциально могут привести к развитию несостоятельности аппаратного шва при продольной резекции желудка. Способ ИЦЗ-визуализации обладает существенно большей чувствительностью по сравнению с методикой диагностики с применением метиленового синего.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме № 26 «Разработка и доклиническое тестирование технологий флуоресцентной визуализации патологических процессов в хирургии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.А. Ковалев, О.В. Корнюшин — планирование и проведение опытов, подготовка к публикации; Г.В. Папаян — проведение опытов, научное руководство; В.В. Маслей — проведение опытов; А.Е. Неймарк — научное руководство, подготовка к публикации; И.А. Зелинская — обработка результатов; Я.Г. Торопова, А.В. Старжевская — подготовка к публикации; Н.Ю. Семенова — гистологические исследования

и их оценка, подготовка к публикации; В.А. Цинзерлинг — оценка гистологических данных и подготовка к публикации; И.Н. Данилов — научное руководство. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on topic No. 26: “Development and pre-clinical testing of technologies for fluorescent visualization of pathological processes in surgery”.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.A. Kovalev, O.V. Kornushin — planning and conducting experiments, preparing for publication; G.V. Papayan — conducting experiments, scientific guidance; V.V. Maslei — conducting experiments; A.E. Neimark — scientific guidance, preparation for publication; I.A. Zelinskaya — processing the results; Ya.G. Toropova, A.V. Starzhevskaya — preparation for publication; N.Yu. Semenova — histological studies and their evaluation, preparation for publication; V.A. Zinserling — evaluation of histological data, preparation for publication; I.N. Danilov — scientific guidance. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gagner M. The future of sleeve gastrectomy. *Eur Endocrinol.* 2016;12(1):37–38. doi: 10.17925/EE.2016.12.01.37
- Thaier O, Driouch J, Hukauf M, et al. Is development in bariatric surgery in Germany compatible with international standards? A review of 16 years of data. *Updates Surg.* 2022;74(5): 1571–1579. EDN: DLUXLY doi: 10.1007/s13304-022-01349-8
- Csendes A, Braghetto I, León P, Burgos AM. Management of leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with obesity. *World J Gastrointestinal Surg.* 2010;14(9):1343–1348. EDN: LMFTAG doi: 10.1007/s11605-010-1249-0
- Jurowich C, Thalheimer A, Seyfried F, et al. Gastric leakage after sleeve gastrectomy-clinical presentation and therapeutic options. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(7):981–987. EDN: OFVBQN doi: 10.1007/s00423-011-0800-0
- Ali M, El Chaar M, Ghiassi S, et al.; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric

- procedure. *Surg Obesity Related Dis.* 2017;13(10):1652–1657. doi: 10.1016/j.soard.2017.08.007
6. Márquez MF, Ayza MF, Lozano RB, et al. Gastric leak after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity Surg.* 2010;20(9):1306–1311. EDN: HIMCGO doi: 10.1007/s11695-010-0219-7
 7. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, et al. The science of stapling and leaks. *Obesity Surg.* 2004;14(10):1290–1298. EDN: XTXKRO doi: 10.1381/0960892042583888
 8. De la Matta-Martín M, Acosta-Martínez J, Morales-Conde S, Herrera-González A. Perioperative morbi-mortality associated with bariatric surgery: From systematic biliopancreatic diversion to a tailored laparoscopic gastric bypass or sleeve gastrectomy approach. *Obesity Surg.* 2012;22(7):1001–1007. doi: 10.1007/s11695-012-0653-9
 9. Sethi M, Zagzag J, Patel K, et al. Intraoperative leak testing has no correlation with leak after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Endoscopy.* 2016;30(3):883–891. EDN: MQQCIB doi: 10.1007/s00464-015-4286-7
 10. Alizadeh RF, Li S, Inaba C, et al. Risk factors for gastrointestinal leak after bariatric surgery: MBASQIP analysis. *J Am College Surg.* 2018;227(1):135–141. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.03.030
 11. Yolsuriyanwong K, Ingviya T, Kongkamol C, et al. Effects of intraoperative leak testing on postoperative leak-related outcomes after primary bariatric surgery: An analysis of the MBSAQIP database. *Surg Obesity Related Dis.* 2019;15(9):1530–1540. doi: 10.1016/j.soard.2019.06.008
 12. Jung JJ, Jackson T, Gordon L, Hutter MM. Intraoperative leak test is associated with lower postoperative bleed rate in primary sleeve gastrectomy: A propensity matched analysis of primary and revision bariatric surgery using the MBSAQIP database. *Surg Endoscopy.* 2022;36(1):753–763. EDN: FLNAWC doi: 10.1007/s00464-020-08264-2
 13. Papayan G, Akopov A. Potential of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in experimental and clinical practice. *Photodiagnosis Photodynamic Ther.* 2018;(24):292–299. EDN: LAHJHQ doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.011
 14. Pavone G, Fersini A, Pacilli M, et al. Anastomotic leak test using indocyanine green during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: A cohort study. *Ann Med Surg.* 2022;84:104939. EDN: JCSQHW doi: 10.1016/j.amsu.2022.104939
 15. Pavone G, Fersini A, Pacilli M, et al. Can indocyanine green during laparoscopic sleeve gastrectomy be considered a new intraoperative modality for leak testing? *BMC Surg.* 2022;22(1):341. EDN: FAKARQ doi: 10.1186/s12893-022-01796-5
 16. Mangano A, Valle V, Dreifuss NH, et al. Role of Indocyanine Green (ICG)-enhanced fluorescence in primary and revisional bariatric surgery: Narrative overview of selected literature and intraoperative surgical videos. *Surg Technol Int.* 2022;40:79–84. doi: 10.52198/22.STI.40.GS1517
 17. Ortega CB, Guerron AD, Yoo JS. The use of fluorescence angiography during laparoscopic sleeve gastrectomy. *J Society Laparoendoscopic Surg.* 2018;22(2):e2018.00005. doi: 10.4293/JSLS.2018.00005
 18. Kalmar CL, Reed CM, Peery CL, Salzberg AD. Intraluminal indocyanine green for intraoperative staple line leak testing in bariatric surgery. *Surg Endoscopy.* 2020;34(9):4194–4199. EDN: TYKNME doi: 10.1007/s00464-020-07606-4
 19. Hagen ME, Diaper J, Douissard J, et al. Early experience with intraoperative leak test using a blend of methylene blue and indocyanine green during robotic gastric bypass surgery. *Obesity Surg.* 2019;29(3):949–952. EDN: DRFFZJ doi: 10.1007/s11695-018-03625-2
 20. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obesity Surg.* 2007;17(7):962–969. doi: 10.1007/s11695-007-9151-x
 21. Патент РФ на изобретение № RU 2707377 C1. Ковалев А.А., Корнюшин О.В., Папаян Г.В., и др. Способ интраоперационной визуализации нарушения герметичности аппаратного шва при продольной резекции желудка. [Patent RUS № RU 2707377 C1. Kovalev AA, Korniyushin OV, Papayan GV, et al. Method for intraoperative visualization of breach of tightness of a machine stitch in longitudinal gastrectomy. (In Russ.)] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2707377C1/ru>. Дата обращения: 15.08.2024.
 22. Carrano FM, Di Lorenzo N. The use of indocyanine green in bariatric surgery: A systematic review. *J Gastric Surg.* 2020;2(2):41–44. doi: 10.36159/jgs.v2i2.47
 23. Hsu A, Mu SZ, James A, et al. Indocyanine green in bariatric surgery: A systematic review. *Obesity Surg.* 2023;33(11):3539–3544. EDN: OCMSFW doi: 10.1007/s11695-023-06801-1
 24. Henne-Bruns D, Kreischer HP, Schmiegelow P, Kremer B. Reinforcement of colon anastomoses with polyglycolic acid mesh: An experimental study. *Eur Surg Res.* 1990;22(4):224–230. doi: 10.1159/000129105
 25. Hoepfner J, Crnogorac V, Hopt UT, Weiser HF. The pig as an experimental model for colonic healing study of leakage and ischemia in colonic anastomosis. *J Investigative Surg.* 2009;22(4):281–285. doi: 10.1080/08941930903040098
 26. Nordentoft T, Sørensen M. Leakage of colon anastomoses: Development of an experimental model in pigs. *Eur Surg Res.* 2007;39(1):14–16. doi: 10.1159/000096975
 27. Frattini F, Lavazza M, Mangano A, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity Surg.* 2015;25(5):949–950. EDN: HOWJFI doi: 10.1007/s11695-015-1640-8
 28. Billy H, Jones G. Indocyanine green mesenteric angiography as an intraoperative assessment of bowel perfusion in revisional and primary bariatric operations. Assessment of 50 cases, operative findings and surgical interventions taken. *Surg Obesity Related Dis.* 2019;15(10):S228. doi: 10.1016/j.soard.2019.08.488
 29. Di Furia M, Romano L, Salvatorelli A, et al. Indocyanine green fluorescent angiography during laparoscopic sleeve gastrectomy: Preliminary results. *Obesity Surg.* 2019;29(12):3786–3790. EDN: OTVGYN doi: 10.1007/s11695-019-04085-y

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ковалев Александр Андреевич;

адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург,

ул. Аккуратова, д. 2;

ORCID: 0000-0002-6112-1805;

eLibrary SPIN: 4296-9290;

e-mail: yathr@mail.ru

Соавторы:

Корнюшин Олег Викторович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-3454-4690;

eLibrary SPIN: 4525-2712;

e-mail: o.korniyushin@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr A. Kovalev, MD;

address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg,

Russia;

ORCID: 0000-0002-6112-1805;

eLibrary SPIN: 4296-9290;

e-mail: yathr@mail.ru

Co-authors:

Oleg V. Korniyushin, MD, PhD, Associate Professor;

ORCID: 0000-0003-3454-4690;

eLibrary SPIN: 4525-2712;

e-mail: o.korniyushin@gmail.com

Папаян Гарри Вазгенович, канд. тех. наук;
ORCID: 0000-0002-6462-9022;
eLibrary SPIN: 7327-7837;
e-mail: pgarry@mail.ru

Маслей Виталий Васильевич;
ORCID: 0000-0002-1278-0986;
e-mail: vitalijmaslej04@gmail.com

Неймарк Александр Евгеньевич,
канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-4925-0126;
eLibrary SPIN: 6554-3217;
e-mail: sas_spb@mail.ru

Зелинская Ирина Александровна;
ORCID: 0000-0002-1971-3444;
eLibrary SPIN: 1203-7167;
e-mail: irina.selinskaja@gmail.com

Торопова Яна Геннадьевна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1629-7868;
eLibrary SPIN: 2020-4213;
e-mail: yana.toropova@mail.ru

Семенова Наталья Юрьевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-4069-0678;
eLibrary SPIN: 3566-4723;
e-mail: natyciel87@gmail.com

Цинзерлинг Всеволод Александрович,
д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7361-1927;
eLibrary SPIN: 4601-1482;
e-mail zinserling@yandex.ru

Старжевская Анастасия Валерьевна;
ORCID: 0000-0003-0057-8710;
eLibrary SPIN: 4234-1070;
e-mail: nastya.starzhevskaya@mail.ru

Данилов Иван Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9540-7812;
eLibrary SPIN: 3267-5056;
e-mail: ivandaniilov75@mail.ru

Garry V. Papayan, Cand. Sci. (Technology);
ORCID: 0000-0002-6462-9022;
eLibrary SPIN: 7327-7837;
e-mail: pgarry@mail.ru

Vitaliy V. Masley, MD;
ORCID: 0000-0002-1278-0986;
e-mail: vitalijmaslej04@gmail.com

Aleksandr E. Neimark, MD, PhD,
Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-4925-0126;
eLibrary SPIN: 6554-3217;
e-mail: sas_spb@mail.ru

Irina A. Zelinskaya;
ORCID: 0000-0002-1971-3444;
eLibrary SPIN: 1203-7167;
e-mail: irina.selinskaja@gmail.com

Yana G. Toropova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0003-1629-7868;
eLibrary SPIN: 2020-4213;
e-mail: yana.toropova@mail.ru

Natalia Yu. Semenova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-4069-0678;
eLibrary SPIN: 3566-4723;
e-mail: natyciel87@gmail.com

Vsevolod A. Zinserling, MD, PhD,
Professor;
ORCID: 0000-0001-7361-1927;
eLibrary SPIN: 4601-1482;
e-mail zinserling@yandex.ru

Anastasia V. Starzhevskaya;
ORCID: 0000-0003-0057-8710;
eLibrary SPIN: 4234-1070;
e-mail: nastya.starzhevskaya@mail.ru

Ivan N. Danilov, MD, PhD;
ORCID: 0000-0001-9540-7812;
eLibrary SPIN: 3267-5056;
e-mail: ivandaniilov75@mail.ru