

Оригинальная статья / Original article

# Экспериментальное клиническое исследование по использованию отечественного адгезива в облитерации варикозно измененных вен у человека

А.Б. Санников<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0003-1792-2434, e-mail: aliplast@mail.ru  
Е.В. Шайдаков<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-7260-4968, e-mail: evgenyshaydakov@gmail.com  
В.М. Емельяненко<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0909-1693, e-mail: vla05@yandex.ru  
Т.Г. Толстикова<sup>4</sup>, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3750-2958>, e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

<sup>1</sup> Медицинский центр «Палитра»; 600031, Россия, Владимир, ул. Добросельская, д. 36б

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

<sup>4</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

## Резюме

**Введение.** При проведении эндовазальной облитерации вен американцем Rodney D. Raabe была разработана система для облитерации варикозных вен, состоящая из клеевого пистолета и двух катетеров, получившая название VenaSeal. В качестве окклюзанта для проведения облитерации варикозных вен в этой системе компания Medtronic предлагает сегодня использовать клеевое соединение, синтезированное на основе бутилового эфира  $\alpha$ -цианакриловой кислоты. **Материалы и методы.** С целью обоснования возможности использования клеевого соединения «Сульфакрилат» была произведена эндовазальная катетерная облитерация притоков и магистральных стволов большой подкожной вены на голени у 15 пациентов с варикозной болезнью (C2 по CEAP). Клинически оценивалась: выраженность болевого синдрома, наличие или отсутствие флебита и тромбофлебита, гиперпигментация, неврологические расстройства, аллергическая реакция. **Результаты и обсуждение.** У всех пациентов после введения клея Сульфакрилат присутствовала клиника умеренного флебита без образования тромбов в просвете вены. Местной или общей аллергической реакции не отмечалось. Окклюзированные венозные сегменты начиная с 7-го дня пальпировались в виде тяжелой умеренной плотности без инфильтрации окружающих тканей. Ультразвуковое исследование показало при отсутствии кровотока постепенную биодеградацию клеевой полосы внутри вены с развитием полной облитерации просвета начиная с 4-го мес. При гистологическом исследовании начиная с 7-го дня в стенке вены отмечалось постепенно купирующееся асептическое воспаление. Моноцитарная инфильтрация венозной стенки с образованием многоядерных клеток инородных тел присутствовала до времени полной биодеградации клея. Процесс диффузного разрастания соединительной ткани с наличием фибробластов со стороны подэндотелия и в средней оболочке наиболее активно отмечался в гистологическом материале от 90 до 120 дней с момента окклюзии. В срок 180 дней просвет окклюзированных Сульфакрилатом вен был полностью облитерирован зрелой соединительной тканью при отсутствии частиц клея, что свидетельствовало о его полной биодеградации. **Заключение.** Проведенные экспериментальные исследования позволяют заключить о потенциальной возможности использования клеевого соединения «Сульфакрилат» (производства Россия) для проведения эндовазальной облитерации варикозных вен у человека.

**Ключевые слова:** цианакрилатная эмболизация, нетермальная облитерация, не тумесцентная облитерация, эндовазальная облитерация клеем, варикозная болезнь, Сульфакрилат

**Для цитирования:** Санников А.Б., Шайдаков Е.В., Емельяненко В.М., Толстикова Т.Г. Экспериментальное клиническое исследование по использованию отечественного адгезива в облитерации варикозно измененных вен у человека. Стационароразмещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2020;(00): doi:

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Experimental clinical study on the using of adhesive in the obliteration of varicose veins in humans

Alexander B. Sannikov<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0003-1792-2434, e-mail: aliplast@mail.ru  
Evgeniy V. Shaydakov<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0002-7260-4968, e-mail: evgenyshaydakov@gmail.com

Vladimir M. Emelyanenko<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-0909-1693, e-mail: vla05@yandex.ru  
Tatiana G. Tolstikova<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

<sup>1</sup> Medical Center "Palitra"; 36B, Dobroselskaya St., 600031, Vladimir, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>4</sup> N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry; 9, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia

## Abstract

**Introduction.** In order to perform endovascular vein ligation, the American Rodney D. Raabe developed a system for varicose veins obliteration, consisting of a glue gun and two catheters, called "VenaSeal". As an occlusant for varicose veins in this system, "Medtronic" company today proposes to use an adhesive compound synthesized on the basis of butyl ether of -cyanoacrylic acid.

**Materials and methods.** Endovascular catheter obliteration of tributaries and main trunks of the great saphenous vein on the tibia was performed in 15 patients with varicose disease (C2 to CEAR) in order to substantiate the possibility of using the adhesive compound Sulfacrylate. Severity of pain, presence or absence of phlebitis and thrombophlebitis, hyperpigmentation, neurological disorders, allergic reaction were clinically evaluated. **Results and discussion.** All patients after the introduction of the glue Sulfacrylate had a clinic of moderate phlebitis, without the formation of blood clots in the lumen of the vein. No local or general allergic reaction was observed. From day 7 occluded venous segments were palpated in the form of moderate density bands, without infiltration to surrounding tissues. In the absence of blood flow ultrasound examination showed gradual biodegradation of the adhesive strip inside the vein with the development of complete obliteration of the lumen starting from the 4th month. Starting with the 7th day gradually stopped aseptic inflammation in the wall of the vein was observed on histological examination. Monocytic infiltration of the venous wall with the formation of multinucleated cells of foreign bodies was present until the time of complete biodegradation of the glue. The process of diffuse growth of connective tissue with the presence of fibroblasts from the subendothelium and in the middle shell was most actively observed in histological material from 90 to 120 days after occlusion. Within 180 days, the lumen of the veins occluded by "Sulfacrylate" was completely obliterated by mature connective tissue, in the absence of glue particles, which indicated its complete biodegradation. **Conclusion.** The experimental studies conducted with the assessment of clinical symptoms, ultrasound examination and histological study of morphogenesis in the lumen of blood vessels in different periods up to 6 months allow us to conclude the potential use of the adhesive compound "Sulfacrylate" (produced in Russia) for endovascular obliteration of varicose veins in humans.

**Keywords:** cyanoacrylate embolization, nonthermal obliteration, nontumescent obliteration, endovenous obliteration of the adhesive, varicose veins, Sulfacrylate

**For citation:** Sannikov A.B., Shaydakov E.V., Emelyanenko V.M., Tolstikova T.G. Experimental clinical study on the using of adhesive in the obliteration of varicose veins in humans. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2020;(00): (In Russ.) doi:

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Метод эндовазальной цианакрилатной облитерации варикозных вен получил свое развитие в 2011 г. с момента опубликования Robert Min и Jose Almeida результатов экспериментальных исследований на животных, а двумя годами позже и у человека [1–3]. С целью проведения эндовазальной облитерации вен американцем Rodney D. Raabe была разработана система для облитерации варикозных вен, состоящая из клеевого пистолета и двух катетеров, получившая название «VenaSeal» правопреемником которой стала компания «Medtronic» («Method for venous occlusion for the treatment of venous insufficiency», Patent № US 8,475,492, B2, 02.07.2013). В качестве окклюданта для проведения облитерации варикозных вен в этой системе компания «Medtronic» предлагает сегодня использовать клеевое соединение, синтезированное на основе бутилового эфира -цианакриловой кислоты.

В 2017 г. система для окклюзии вен «VenaSeal» прошла регистрацию в России, о результатах первого использования которой с целью облитерации варикозных вен сообщил Е.В. Шайдаков [4].

В проведенном обзоре литературных источников относительно клеевой облитерации варикозных вен, опубликованном в 2019 г. в журнале «Ангиология и сосудистая хирургия», мы обратили внимание на то, что в России только за последние 10 лет было синтезировано более 30 цианакрилатных медицинских соединений, исследования о возможности использования которых во флебологии до сих пор отсутствуют, что делает проведение таких исследований не только с медицинской, но и с экономической точки зрения весьма актуальными [5].

Проанализировав подробно все представленные отечественные разработки, мы пришли к выводу, что в качестве потенциально возможного окклюданта для проведения нетермической облитерации варикозных вен может быть использовано клеевое соединение Сульфакрилат, синтезированное в Институте катализа имени академика Г.К. Борескова Сибирского отделения РАН г. Новосибирска авторским коллективом под руководством академика Г.А. Толстикова («Клей медицинский», патент № RU (11) 2156140 (13) С1, 20.09.2000).

Цель исследования стало экспериментальное клиническое обоснование возможности использования с целью облитерации варикозных вен у человека клеевого адгезива Сульфакрилат отечественного производства.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Принципиальным отличием отечественного клеевого адгезива «Сульфакрилат» от ранее предложенных зарубежных аналогов является то, что он синтезирован на основе не бутилового, а этилового эфира -цианоакриловой кислоты, в состав которого введены два дополнительных мощных пластификатора, которые снижают хрупкость соединения в биологических тканях, при допустимости биodeградации соединения при минимальной воспалительной реакции за счет дополнительной субстанции [6]. Регистрационное удостоверение № 29/01010199/1444-01 о безопасности медицинского изделия «медицинский клей Сульфакрилат» было выдано комитетом по новой технике Министерства здравоохранения 30.01.2001 г. В 2010 г. медицинский клей Сульфакрилат прошел регистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) с получением разрешения на серийное производство.

К моменту начала проведения наших экспериментальных исследований по использованию клеевой композиции Сульфакрилат во флебологии в отношении этого соединения уже были проведены углубленные исследования по применению данной клеевой композиции в эксперименте на животных и при проведении различных оперативных вмешательств у человека, в т.ч. и при выполнении операций на крупных артериальных сосудах и сердце, в результате которых доказано отсутствие возможного местного и общего токсического эффекта на ткани и организм человека в целом [7].

С целью обоснования возможности использования цианакрилатного клеевого соединения Сульфакрилат с целью облитерации варикозных вен у человека клинические исследования были проведены на 15 пациентах с варикозной болезнью С2-клинического класса по СЕАР на базе хирургических отделений двух крупных медицинских центров Владимирской области (заключение локального этического комитета Первого клинического медицинского центра г. Коврова Владимирской области от 28 марта 2017 г.).

Введение цианакрилатного соединения осуществляли пункционным методом посредством катетеризации сегмента варикозно измененных надфасциальных

притоков большой подкожной вены (БПВ) на бедре или голени во время проведения комбинированной флебэктомии – 11 пациентов. У 2 пациентов эндовазальная окклюзия варикозных притоков проводилась без вмешательства на магистральном стволе БПВ при наличии в нем ретроградного кровотока. Еще у 2 пациентов эндовазальная цианакрилатная окклюзия носила комбинированный характер с одновременной окклюзией притоков и магистральных стволов БПВ на бедре и голени в проекции несостоятельных перфорантных вен.

В качестве критериев клинической субъективной и объективной оценки использовались: болезненность вдоль облитерированной вены в покое, при ходьбе или пальпации; наличие или отсутствие сегментарного тромбофлебита, участков гиперемии кожи, паравазального инфильтрата, наличие отека и гематомы мягких тканей в области введения препарата, нарушение кожной чувствительности. Наличие местной и общей аллергической реакции. Первый осмотр пациента проводили через 24 ч, затем один раз в три дня.

УЗДС-контроль за состоянием находившегося в просвете вены клеевого соединения и самой вены проводился в сроки: 3, 7, 10, 14, 20, 30, 45 и 60-й день и в более отдаленные сроки (4, 5 и 6 мес.). Также нам был интересен анализ УЗДС на границе окклюзированного притока и сохраненного магистрального ствола БПВ, а именно отсутствие или наличие кровотока в окклюзированном сегменте. УЗДС проводились на аппаратах PHILIPS-EPIQ 5G и 7G в горизонтальном и вертикальном положении пациента в В-режиме с цветным доплеровским картированием и спектральным анализом.

Взятие материала для гистологического исследования проводилось с согласия пациентов выборочно в сроки наблюдения от 7 дней до 6 мес. под местной анестезией путем мини-флебэктомического извлечения окклюзированного клеем сегмента вены длиной до 2 см при помощи крючка Мюллера.

Весь гистологический материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы. Поперечные и продольные срезы толщиной 6–7 микрон окрашивали гематоксилин-эозином, гематоксилином-пикрофуксином по Ван-Гизону и методу Маллори (Picro-Mallory-Trichrome). Изучение полученного гистологического материала проводилось на микроскопе «Levenhuk – Zoom» с увеличением PL4x/0,10, PL10x/0,25, PL40x/0,65 и методом иммерсионной микроскопии при PL100x/1,25 Фотопротоколирование осуществлялось с помощью видеокамеры

«TOUPCAM – CMOS 14000 KPA» с возможностью видео и цифровой обработки фото в программе»TaupView».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение клинической локальной симптоматики у людей после выполнения окклюзии варикозно измененных вен показало, что боли в окклюзированных «Сульфакрилатом» венозных сегментах в покое и при пальпации через 24 ч умеренной интенсивности (2–3 балла по шкале VAS) наблюдались у 10 пациентов (66,7%), 1 пациент жалоб не предъявлял (6,6%), в 2 случаях (13,3%) пациенты отмечали умеренную боль (4–5 баллов), что потребовало назначения НПВС, у 1-го пациента (6,6%) боль носила выраженный характер (6–7 баллов) с развитием объективной картины выраженного химического флебита, сопровождающегося повышением температуры тела на протяжении 3 дней до 37,8 °С. Данному пациенту наряду с приемом НПВС местно выполнялись компрессы (диоксидин + дексаметазон + лидокаин). Тромбо-асс в дозе 100 мг/сут однократно назначался всем пациентам. Болевой синдром при пальпации у 86,7% был полностью купирован к 7-му дню. Местной или общей аллергической реакции не наблюдалось ни в одном из случаев. Все окклюзированные «Сульфакрилатом» венозные сегменты начиная с 7-го дня пальпировались в виде тяжелой умеренной плотности без инфильтрации окружающих паравазальных тканей. Неврологическая симптоматика отсутствовала во всех случаях. Пигментаций кожи в проекции окклюзированных вен на протяжении всего периода наблюдения (до 6 мес.) не отмечалось. Также в эти сроки наблюдения отсутствовали и субъективные ощущения присутствия инородного тела или жгута вдоль окклюзированных вен.

При контрольном УЗДС через 24 ч после проведения цианакрилатной окклюзии средний диаметр вен равнялся 0,46 см, уменьшение которого от начального составило 62%. Вена на всем протяжении от места ее пункции до свободного от клея сегмента была окклюзирована, не сжималась при компрессии датчиком, кровотока в ней не определялся (рис. 1). Особый интерес для нас представляли случаи, в которых мы отмечали развитие клинической картины флебита. Ни в одном из случаев, начиная с первых суток и на протяжении всего периода наблюдения, наряду с визуализацией в просвете вены клеевого субстрата, при проведении УЗДС тромботические массы не определялись (рис. 2). На протяжении всего периода наблюдения отмечалась связь присутствующей в просвете вены клеевой полосы с венозной стенкой. Особый интерес представляло изучение возможной

**РИСУНОК 1.** Ультразвуковое исследование. 7-е сут. от момента проведения окклюзии вены  
**FIGURE 1.** Ultrasound examination. 7th day from the moment of vein occlusion



Отмечается окклюзия просвета вены при выраженной адгезии клеевых масс к ее стенке

**РИСУНОК 2.** Ультразвуковое исследование. 30-е сут. от момента проведения окклюзии вены  
**FIGURE 2.** Ultrasound examination. 30 days from the moment of vein occlusion



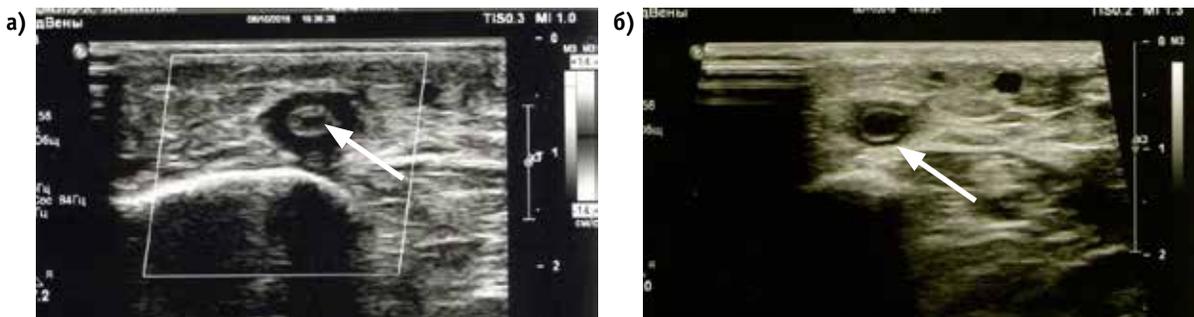
Окклюзия сегмента вены при отсутствии лоцирования кровотока в ней

**РИСУНОК 3.** Ультразвуковое исследование. 60-е сут. от момента проведения окклюзии вены  
**FIGURE 3.** Ultrasound examination. 60th day from the moment of vein occlusion



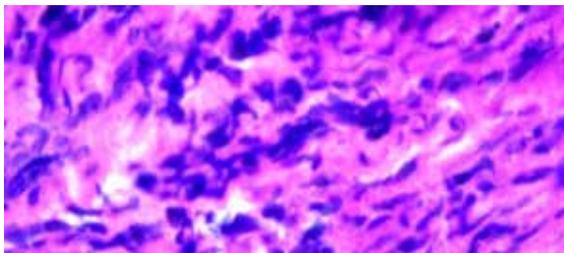
Облитерация просвета окклюзированной вены с отсутствием кровотока на границе варикозного узла

**РИСУНОК 4. Ультразвуковой контроль за состояние окклюзированного просвета Сульфакрилатом**  
**FIGURE 4. Ultrasonic monitoring of the occluded lumen with Sulfacrylate**



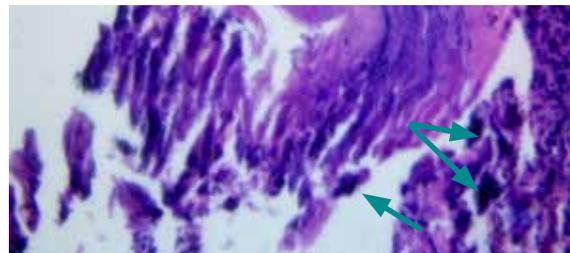
а) 90 дней с момента выполнения окклюзии. Отсутствие кровотока и тромботических масс в просвете вены;  
 б) 180 дней с момента выполнения окклюзии. Отсутствие кровотока в просвете вены при ее соединительнотканной облитерации, выраженном склерозе стенки вены и отсутствии клеевых масс

**РИСУНОК 5. Гистологическое исследование. 30-е сут. с момента окклюзии сегмента вены Сульфакрилатом**  
**FIGURE 5. Histological study. 30th day from the occlusion of the segment of the vein Sulfacrylate**



Поперечный срез. Окр. гематоксилин-эозин.  
 Ув. PL 100x/1,25. Моноцитарно-плазматическая инфильтрация стенки вены. Стирание и разрыхление слоев в стенке вены

**РИСУНОК 6. Гистологическое исследование. 30-е сут. с момента окклюзии сегмента вены Сульфакрилатом**  
**FIGURE 6. Histological study. 30th day from the occlusion of the vein segment with Sulfacrylate**



Поперечный срез. Окр. гематоксилин-эозин.  
 Ув. PL 40x/1,25. Гистиоцитарная активность в зоне контакта с клеем с образованием многоядерных клеток инородных тел (показаны стрелками)

миграции клея как в дистальном, так и проксимальном направлении от окклюзированного венозного сегмента. Ни в одном из случаев миграции клея или его экструзии от точки его введения на протяжении данного периода наблюдения отмечено не было (рис. 3). Отсутствовало и периферическое прирастание хвоста клея внутри просвета за счет дополнительно образованных тромботических масс. В некоторых случаях нам удалось проследить надежную окклюзию устья несостоятельной перфорантной вены группы Коккета без миграции клея в сторону глубокой венозной магистрали. Ни в одном из случаев нам не удалось отметить реканализацию окклюзированного клеем «Сульфакрилат» венозного сегмента со стороны дистального антеградного или проксимального ретроградного

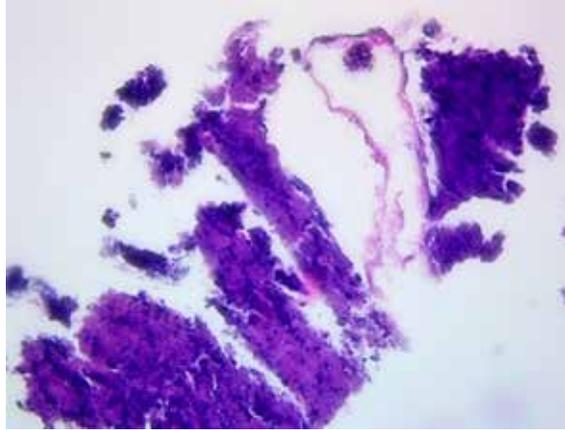
кровоотоков. В срок наблюдения начиная с 3-го мес. при УЗДС-контроле в вене отмечалось наступление постепенной соединительнотканной облитерации просвета вены с выраженными склеротическими изменениями в ее стенке (рис. 4).

При морфологическом исследовании удаленных для гистологического исследования участков окклюзированных клеем «Сульфакрилат-3» надфасциальных вен у человека были обнаружены следующие изменения. В срок от 7 до 14 дней (3 гистологии) отмечалось умеренно выраженное и купирующееся асептическое воспаление при наличии выраженной моноцитарной инфильтрации венозной стенки (рис. 5). Единичные лейкоциты и лимфоциты наблюдались крайне редко. Начало резорбции молекул цианакрилатного



**РИСУНОК 7. Гистологическое исследование. 14-е сут. с момента окклюзии сегмента вены Сульфакрилатом**

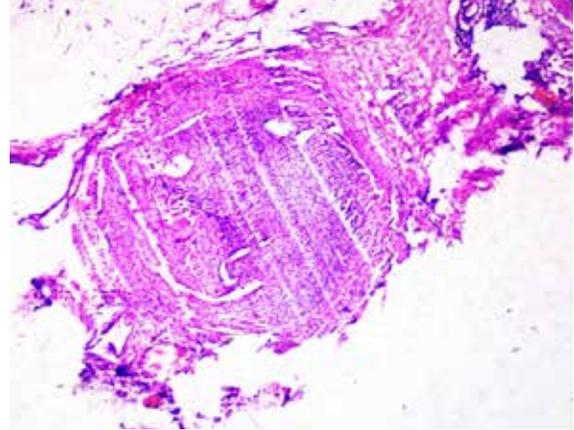
**FIGURE 7. Histological study. 14th day from the occlusion of the vein segment with Sulfacrylate**



Поперечный срез. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. PL 40x/1,25. Очаги некроза интимы при контактно-химическом ее повреждении

**РИСУНОК 9. Гистологическое исследование. 180-е сут. с момента окклюзии сегмента вены Сульфакрилатом**

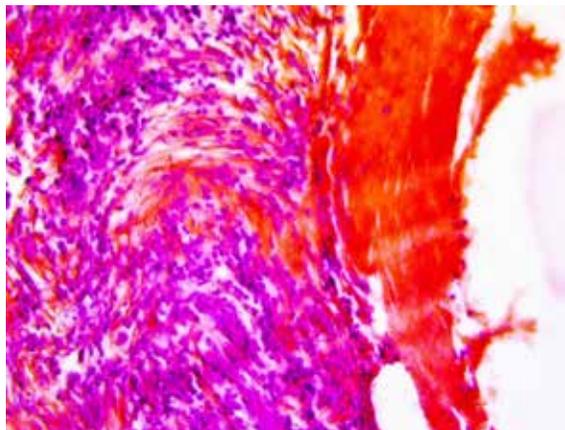
**FIGURE 9. Histological study. 180th day from the occlusion of the vein segment with Sulfacrylate**



Поперечный срез. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. PL 40x/1,25. Соединительнотканная облитерация просвета вены при полном отсутствии клеевых масс

**РИСУНОК 8. Гистологическое исследование. 90-е сут. с момента окклюзии сегмента вены Сульфакрилатом**

**FIGURE 8. Histological study. 90th day from the occlusion of the vein segment with Sulfacrylate**



Поперечный срез. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. PL 40x/1,25. Разрастание соединительной ткани со стороны субэндотелия с наличием фиброцитарной активности в стенке вены

вещества подтверждалось формированием многоядерных клеток инородных тел из макрофагов (рис. б). На границе контакта с цианакрилатом в эндотелии наблюдались множественные контактные очаги

некроза эндотелиальных клеток, доходящих до полной отслойки эндотелия от медины на протяженных участках (рис. 7). В эндотелии некротизированные клетки располагались мелкими группами или мозаично. Средний слой венозной стенки был отечен и разрыхлен, продолжала наблюдаться моноцитарно-плазматическая инфильтрация с примесью небольшого количества гранулоцитов. В срок от 14 до 30 дней в гистологических препаратах (4 гистологии) также отмечалась обильная моноцитарно-плазматическая инфильтрация. Лейкоцитарной инфильтрации со стороны адвентиции и паравазальной ткани не отмечалось. Интима отслоена, средняя оболочка отечна, отмечается разрыхление соединительной ткани. Гладкомышечные волокна средней оболочки атрофичны или дистрофичны с нарушением типичной структуры слоев, свойственных расположению их в нормальной венозной стенке. В 30–40-дневный период наблюдения в препаратах начинала наблюдаться умеренная соединительнотканная гипертрофия за счет аутохтонного ангиогенеза в формирующейся грануляционной ткани. В самом клее отмечалось уплотнение структур с наличием жидкостных вакуольных включений за счет процессов частичного гидролиза молекул цианакрилата. В период 60 дней (2 сегмента) в венозной стенке при отсутствии лейкоцитарной и мононуклеарной инфильтрации в ее слоях можно было отметить процесс начала образования тонковолокнистой

соединительной ткани, что подтверждалось активным присутствием большого количества фибробластов. Очаги некроза в эндотелиальной оболочке и субэндотелии в этот период отсутствовали. Процесс соединительнотканного неогенеза и диффузного разрастания соединительной ткани с наличием фибробластов со стороны подэндотелия и в средней оболочке наиболее активно был замечен в гистологическом материале от 90 до 120 дней (рис. 8). В 3-месячный период наблюдения заметной значимой резорбции цианакрилата («Сульфакрилат») не наблюдалось. Во всех случаях полоска клея была фиксирована к стенке вены без его миграции и фрагментации. В стенке вены наблюдалась активизация фибропластических процессов со стороны созревающих фиброцитов и активное продолжение соединительнотканной пролиферации с частичной облитерации просвета окклюзированных вен. В периоду 180 дней (6 мес.) в 2 сегментах вен, полученных для гистологического исследования, просвет вен был полностью облитерирован зрелой соединительной тканью при отсутствии частиц «Сульфакрилата», что свидетельствовало о полной резорбции клея, т. е. его биodeградации (рис. 9).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В синтезе полимерных соединений цианакрилаты занимают особое положение. С химической точки зрения данную группу акрилатов правильно называть алкил 2-цианакрилаты, т. к. именно наличие алкильных радикалов придает этим соединениям клеящие свойства при их полимеризации под воздействием слабых оснований и воды. Поскольку мономеры (R-алкилы) в значительной степени влияют на общие адгезионные свойства, современные цианакрилаты классифицируются в соответствии с наличием в соединении различных эфирных групп с различной длиной цепи: на основе метилэфира  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CN})\text{COO-CH}_3$ ; этилэфира  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CN})\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ ; бутилэфира  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CN})\text{COO-R}_1$ , где  $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ . Кроме того, есть цианакрилаты, в состав которых входят пропилэфир, алкоксиэфир, октилэфир и более сложные алкиловые эфиры, где до 4 и более R [8].

Наибольшее распространение в медицинской практике за рубежом получили клеевые соединения, содержащие в качестве основного компонента в своем составе метил- $\alpha$ -цианакрилат, бутил- $\alpha$ -цианакрилат, октил- $\alpha$ -цианакрилат или эфир полиэтиленгликоля [9].

В отличие от зарубежных композиций синтезированные ранее в нашей стране клеевые соединения содержали в своем составе этил- -цианакрилат [10].

Именно на основе этилового эфира -цианакриловой кислоты в России были синтезированы несколько десятков (перечисленных выше) клеевых соединений с потенциальной возможностью использования в хирургии [11–14].

Интересен факт, что именно с синтезом цианакрилатов, содержащих длинную цепь алкильных радикалов, но имеющих в своем составе непременно этиловый эфир  $\alpha$ -цианакриловой кислоты, компания Ethicon (US) связывает сегодня дальнейшие перспективы использования этой группы полимеров в медицине в целом и хирургии в частности («Рассасывающиеся альфа-цианоакрилатные композиции», «Этикон Инк», патент № RU 2403068 C2, 10.11.2010).

Как было отмечено выше, первая публикация в зарубежных источниках о возможности проведения цианакрилатной облитерации варикозных вен у человека появилась в 2013 г. [3]. В качестве окклюзанта было взято цианакрилатное соединение, содержащее в своем составе бутиловый эфир  $\alpha$ -цианакриловой кислоты. За полгода до этой статьи R.J. Min et al. опубликовали данные гистологического исследования происходящих морфологических изменений в просвете вен животного [1, 2]. В эксперименте участвовали 2 свиньи. Гистологические исследования были проведены исключительно на 30-е и 60-е сут. от момента введения окклюзанта. Что же показали эти исследования? Через 30 дней после введения цианакрилата просвет вен был окклюзирован. Фрагменты клея внутри просвета содержали лизированные эритроциты, отграниченные от полимера тонкой полоской клеток, представленной в основном эозинофилами. Полимеризацию и, как результат, химическое повреждение интимы вызывал местный острый иммунологический ответ, который продолжал прогрессировать спустя месяц [1]. Полученные авторами на 60-е сут. результаты морфологических изменений в стенке вены и ее просвете позволили предположить нарастание фиброзных изменений и в более отдаленном периоде, что могло служить, с их точки зрения, надежным гарантом облитерации просвета вены в дальнейшем [2]. Еще одни экспериментальные исследования на животных по изучению гистопатологических изменений в просвете сосудов в результате окклюзии их просвета N-бутил-2-цианакрилатом были проведены китайскими авторами Yang Fang Cheng и Nan Li, однако полученные ими результаты в гораздо более отдаленный период наблюдения были менее оптимистичны [15].

Не обращая внимания на сделанные китайскими авторами выводы, которые свидетельствовали о недостаточно подробном изучении морфогенеза,

происходящих изменений в стенке вены и ее просвете после эндовазального введения N-бутил-2-цианакрилата, во всех последующих публикациях [16–19], вплоть до настоящего времени [20, 21], этому факту не придается большого значения, а основной акцент в представленных сегодня публикациях делается на самой методике проведения эндовазальной окклюзии варикозно измененных вен и клинических результатах.

Никто из авторов в опубликованных на сегодня работах не предпринимает попытки дальнейшего проведения подробного гистологического изучения морфогенеза происходящих в просвете окклюзированных варикозно измененных вен цианакрилатом на основе бутилового эфира. При этом, как следует из опубликованных работ, и судьба самого N-бутил-2-цианакрилата в просвете вены с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) остается изученной не до конца. На сегодняшний день авторы не могут прийти к единому выводу о времени наступления полной биодegradации данного клеевого соединения и надежности облитерации просвета вены в отдаленные сроки, т.к. отчетливая визуализация клеевого соединения в просвете вен наблюдается в сроки 6, 12 и более месяцев [22].

Проведенные нами впервые экспериментальные клинические исследования по возможности использования в качестве окклюданта варикозных вен нового отечественного клеевого соединения «Сульфакрилат» третьего поколения, имеющего в своем составе этиловый эфир  $\alpha$ -цианакриловой кислоты, два дополнительных пластификатора и противовоспалительный компонент, демонстрируют удовлетворительные результаты.

Как и при использовании N-бутил-2-цианакрилата, этил-2-цианакрилат, являющийся химической основой Сульфакрилата, при попадании в просвет вены вызывает контактное химическое повреждение интимы с анабиотическими и некротическими изменениями эндотелиоцитов.

Основным морфологическим ответом возникшей острой воспалительной реакции в стенке вены вслед за наступившими некротическими изменениями в интима является развитие ее клеточной инфильтрации. Цитологический характер этой инфильтрации может быть различным, однако ни в одном из случаев при проведении гистологических исследований в различные отрезки времени мы не встретили выраженной лейкоцитарной агрессии со стороны нейтрофилов или базофилов. В исследованиях R.J. Min и J.I. Almeida внимание акцентируется на преимущественном и обширном характере лейкоцитарной

эозинофильной инфильтрации с примесью лимфоцитов, что, с нашей точки зрения, может свидетельствовать в т.ч. и о развитии на введение N-бутил-2-цианакрилата в просвет вены местной аллергической реакции немедленного типа.

Отсутствие эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации венозной стенки в ответ на контакт с Сульфакрилатом в срок наблюдения от 7 до 14 дней свидетельствовало об отсутствии развития выраженной реакции гиперчувствительности немедленного типа. Это, с нашей точки зрения, может служить доказательством большей биологической инертности Сульфакрилата в отношении живых тканей в сравнении с цианакрилатом, синтезированным на основе бутилового эфира.

Начиная с 3–4-й нед. от момента окклюзии просвета вены Сульфакрилатом воспалительная реакция в стенке вены приобретает характер межтканевого (интерстициального) продуктивного воспаления с постепенным развитием пролиферативных процессов, связанных в первую очередь с активным созреванием моноцитов и переходом их в разряд активных макрофагов. Наиболее активно биодegradация Сульфакрилата начинает проследиваться на рубеже 3-го и 4-го мес. с момента окклюзии, что подтверждается слиянием эпителиоидных клеток (макрофагов) и образованием гигантских клеток инородных тел.

Начиная с 3-го мес. процесс образования тонковолокнистой соединительной ткани идет наиболее активно. В части препаратов к 4-му мес. после окклюзии просвет вен был частично обтурирован волокнистой соединительной тканью. Полное обтурирование просвета ранее окклюзированных Сульфакрилатом вен соединительной тканью, интимно сращенной с подэндотелием без признаков реканализации, отмечено нами к 6-му мес. Соответственно, что к этому времени процесс биодegradации цианакрилатного соединения Сульфакрилат в наших наблюдениях можно было считать законченным. Высказанное же R.J. Min и J.I. Almeida предположение, что срок биодegradации N-бутил-2-цианакрилата с полной облитерацией просвета вены равняется 2 мес. [2], с нашей точки зрения, вызывает определенные возражения, т.к. это утверждение не было подкреплено проведением гистологических исследований с изучением морфогенеза в стенке и просвете вены в более отдаленные сроки. Не получило это подтверждение и при длительном ультразвуковом контроле [23].

В проведенных нами исследованиях отчетливая биодegradация клеевого соединения Сульфакрилат

в срок, равный 6 мес., была прослежена самым подробным образом на серии гистологических препаратов, также получила этому подтверждение при проведении ультразвукового контроля с отчетливой визуализацией склерозированной стенки вены и облитерации ее просвета.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, проведенный анализ полученных нами клинических, инструментальных и гистологических данных с периодом наблюдения в срок до 6 мес. позволяет сделать вывод о возможности использования отечественного клеевого соединения Сульфакрилат, синтезированного на основе этилового эфира

$\alpha$ -цианакриловой кислоты с целью облитерации варикозных вен.

Полученные нами результаты клинических экспериментальных исследований по обоснованию возможности использования цианакрилатной клеевой композиции российского производства Сульфакрилат с целью облитерации варикозных вен нижних конечностей показывают перспективность и большой интерес в дальнейшем их проведении с оценкой результатов в более отдаленные сроки.

Поступила / Received 15.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2020

Принята в печать / Accepted 28.09.2020

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Min R.J., Almeida J.I., McLean D.J., Madsen M., Raabe R. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phlebology*. 2012;27(8):398–403. doi: 10.1258/phleb.2011.011084.
2. Almeida J.I., Min R.J., Raabe R., McLean D.J., Madsen M. Cyanoacrylate Adhesive for the Closure of Truncal Veins: 60-Days Swine Model Results. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(7):631–635. doi: 10.1177/1538574411413938.
3. Almeida J.I., Javier J.J., Mackay E., Bautista C., Proebstle T.M. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013;1(2):174–180. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.09.010.
4. Шайдаков Е.В., Мельцова А.Ж., Порембская О.Я., Кудинова Е.А., Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г. Опыт применения цианакрилатного клея при эндоваскулярном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(4):62–66. Режим доступа: <http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2017/4/9.php>.
5. Санников А.Б., Емельяненко В.М. Ретроспективный анализ результатов использования цианакрилатной композиции для облитерации варикозных вен. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(1):93–98. Режим доступа: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2019/1/13.htm>.
6. Марченко В.Т., Шкурулий В.А. Морфологические особенности репаративной регенерации органов и тканей при использовании сульфакрилата нового поколения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004;137(2):231–236. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21236209>.
7. Марченко В.Т., Прутовых Н.Н., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г. Медицинский клей «Сульфакрилат». Антибактериальная противовоспалительная клеевая композиция. Руководство для применения в хирургических отраслях. Новосибирск; 2005. 80 с. Режим доступа: [http://www.medrk.ru/uploads/doc/sulfakrilat\\_ins.pdf](http://www.medrk.ru/uploads/doc/sulfakrilat_ins.pdf).
8. Duffy C., Zetterlund Per B., Aldabbagh F. Radical polymerization of Alkyl 2-Cyanoacrylates. *Molecules*. 2018;23(2):465. doi: 10.3390/molecules23020465.
9. Санников А.Б., Емельяненко В.М. Цианакрилатные клеевые композиции и их применение во флебологии. *Флебология*. 2019;13(1):36–41. doi: 10.17116/febo20191301136.
10. Коршак В.В., Полякова А.М., Шапиро М.С. Цианакрилатный клей и его применение. *Российский химический журнал*. 1969;14(1):52–55.
11. Гальперин Э.И. Применение цианакрилатного клея МК-7 в хирургии печени и желчных путей. *Хирургия*. 1978;(7):41.
12. Данилов М.В., Благовидов Д.Ф., Даурова Т.Т. Пломбировка панкреатических протоков – новое направление в хирургии поджелудочной железы. *Клиническая хирургия*. 1981;(4):63–66.
13. Шалимов А.А., Земсков В.С., Шалимов С.А. Применение окклюзии панкреатического протока. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1984;(1):42–46.
14. Савельев В.С., Висаитов В.А., Ступин И.В. Применение клея «Сульфакрилат» в желудочно-кишечной хирургии. *Хирургия*. 1982;(10):89–93.
15. Wang Y.M., Cheng L.F., Li N. Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(3):175–179. doi: 10.1111/j.1443-9573.2006.00264.x.
16. Almeida J.I., Javier J.J., Mackay E.G., Bautista C., Cher D.J., Proebstle T.M. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology*. 2015;30(6):397–404. doi: 10.1177/0268355514532455.
17. Bozkurt A.K., Yilmaz M.F. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology*. 2016;31(15):106–113. doi: 10.1177/0268355516632652.
18. Yasim A., Eroglu E., Bozoglan O., Mese B., Acipayam M., Kara H. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). *Phlebology*. 2017;32(3):194–199. doi: 10.1177/0268355516638577.
19. Eroglu E., Yasim A., Ari M., Ekerbicer H., Kocarlan A., Kabalci M., Acipayam M. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. *Phlebology*. 2017;32(10):665–669. doi: 10.1177/0268355517118761.
20. Srinath S.R., Sharma G. Review of non-thermal non-tumescent endovenous ablation using cyanoacrylate. *Journal of Surgery*. 2018;14(2):91–95. doi: 10.7438/1584-9341-14-2-10.
21. Zielinski A., Sweircz P. Are non-thermal, non-tumescent techniques more recommended? Endovenous treatment of saphenous veins reflux – methods and results overview and discussion. *Phlebological Review*. 2018;26(1):4–9. doi: 10.5114/pr.2018.76383.
22. Morrison N., Gibson K., McEnroe S., Goldman M., King T., Weiss R. et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*. 2015;61(4):985–994. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.11.071.
23. Proebstle T.M., Alm J., Dimitri S., Rasmussen L., Whitley M., Lawson J. et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(1):2–7. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.09.001.



## REFERENCES

1. Min R.J., Almeida J.I., McLean D.J., Madsen M., Raabe R. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phlebology*. 2012;27(8):398–403. doi: 10.1258/phleb.2011.011084.
2. Almeida J.I., Min R.J., Raabe R., McLean D.J., Madsen M. Cyanoacrylate Adhesive for the Closure of Truncal Veins: 60-Days Swine Model Results. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(7):631–635. doi: 10.1177/1538574411413938.
3. Almeida J.I., Javier J.J., Mackay E., Bautista C., Proebstle T.M. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013;1(2):174–180. doi: 10.1016/j.jvs.2012.09.010.
4. Shaydakov E.V., Meltsova A.Zh., Porembskaya O.Ya., Kudinova E.A., Korzhevskiy D.E., Kirik O.V., Sukhorukova E.G. Experience with using cyanoacrylate glue in endovascular treatment of varicose veins. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(4):62–66. (In Russ.) Available at: <http://angiologia.ru/journals/angiolsurgery/2017/4/9.php>
5. Sannikov B.A., Emel'yanenko V.M. Retrospective analysis of results of using cyanoacrylate compositions for varicose veins ablation. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(1):93–98. (In Russ.) Available at: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2019/1/13.htm>.
6. Marchenko V.T., Shkurupii V.A. Morphology of reparative regeneration of organs and tissues during treatment with new generation Sulfacrylate. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004;137:206–210. doi: 10.1023/B:BE BM.0000028141.56565.99.
7. Marchenko V.T., Prutoviykh N.N., Tolstikov G.A., Tolstikov A.G. Medical glue "Sulfacrylate". *Antibacterial anti-inflammatory adhesive composition. A Guide for use in surgical industries*. Novosibirsk; 2005. 80 p. (In Russ.) Available at: [http://www.medrk.ru/uploads/doc/sulfakrilat\\_ins.pdf](http://www.medrk.ru/uploads/doc/sulfakrilat_ins.pdf).
8. Duffy C., Zetterlund Per B., Aldabbagh F. Radical polymerization of Alkyl 2-Cyanoacrylates. *Molecules*. 2018;23(2):465. doi: 10.3390/molecules23020465.
9. Sannikov A.B., Emel'yanenko V.M. Cyanoacrylate glue compositions in phlebology. *Flebologiya = Flebology. Journal of Venous Disorders*. 2019;13(1):36–41. (In Russ.) doi: 10.17116/ flebo20191301136.
10. Korshak V.V., Polyakov A.M., Shapiro M.S. Cyanoacrylate adhesive and its application. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal = Russian Chemical Journal*. 1969;14(1):52–55. (In Russ.).
11. Galperin E.I. Use of cyanoacrylate glue MK-7 in surgery of liver and biliary tract. *Khirurgiya = Surgery*. 1978;(7):41. (In Russ.).
12. Danilov M.V., Blagovidov D.F., Daurova T.T. Filling of pancreatic ducts is a new direction in pancreatic surgery. *Klinicheskaya khirurgiya = Clinical Surgery*. 1981;(4):63–66. (In Russ.).
13. Shalimov A.A., Zemskov V.S., Shalimov S.A. Application of pancreatic duct occlusion. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 1984;(1):42–46. (In Russ.).
14. Savelev V.S., Visaitov V.A., Stupin I.V. Using of "Sulfacrylate" glue in gastrointestinal surgery. *Khirurgiya = Surgery*. 1982;(10):89–93. (In Russ.).
15. Wang Y.M., Cheng L.F., Li N. Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate. *Chin J Dig Dis*. 2006;7(3):175–179. doi: 10.1111/j.1443-9573.2006.00264.x.
16. Almeida J.I., Javier J.J., Mackay E.G., Bautista C., Cher D.J., Proebstle T.M. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology*. 2015;30(6):397–404. doi: 10.1177/0268355514532455.
17. Bozkurt A.K., Yilmaz M.F. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology*. 2016;31(15):106–113. doi: 10.1177/0268355516632652.
18. Yasim A., Eroglu E., Bozoglan O., Mese B., Acipayam M., Kara H. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). *Phlebology*. 2017;32(3):194–199. doi: 10.1177/0268355516638577.
19. Eroglu E., Yasim A., Ari M., Ekerbicer H., Kocarlan A., Kabalci M., Acipayam M. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. *Phlebology*. 2017;32(10):665–669. doi: 10.1177/026835551718761.
20. Srinath S.R., Sharma G. Review of non-thermal non-tumescent endovenous ablation using cyanoacrylate. *Journal of Surgery*. 2018;14(2):91–95. doi: 10.7438/1584-9341-14-2-10.
21. Zielinski A., Sweircz P. Are non-thermal, non-tumescent techniques more recommended? Endovenous treatment of saphenous veins reflux – methods and results overview and discussion. *Phlebological Review*. 2018;26(1):4–9. doi: 10.5114/pr.2018.76383.
22. Morrison N., Gibson K., McEnroe S., Goldman M., King T., Weiss R. et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*. 2015;61(4):985–994. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.071.
23. Proebstle T.M., Alm J., Dimitri S., Rasmussen L., Whitley M., Lawson J. et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(1):2–7. doi: 10.1016/j.jvs.2014.09.001.

## Информация об авторах:

**Санников Александр Борисович**, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, Медицинский центр «Палитра»; 600031, Россия, Владимир, ул. Добросельская, д. 36б; доцент кафедры дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: aliplast@mail.ru

**Шайдаков Евгений Владимирович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; президент Санкт-Петербургской ассоциации флебологов (SPSP); e-mail: evgenyshaydakov@gmail.com

**Емельяненко Владимир Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: vla05@yandex.ru

**Толстикова Татьяна Генриховна**, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9; e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

**Information about the authors**

**Alexander B. Sannikov**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgical Department, Palitra Medical Center; 36B, Dobroselskaya St., Vladimir, 600031, Russia; Associate Professor, Chair for Continuing Professional Development of Health Professionals, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: [aloplast@mail.ru](mailto:aloplast@mail.ru)

**Evgeniy V. Shaydakov**, Dr. of Sci. (Med.), professor, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; President of the Saint Petersburg Association of Phlebologists (SPSP); e-mail: [evgenyshaydakov@gmail.com](mailto:evgenyshaydakov@gmail.com)

**Vladimir M. Emelyanenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Continuing Professional Development of Health Professionals, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: [vla05@yandex.ru](mailto:vla05@yandex.ru)

**Tatiana G. Tolstikova**, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фармакологических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry" of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 9, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia; e-mail: [tg\\_tolstikova@mail.ru](mailto:tg_tolstikova@mail.ru)