

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-4-35-41>

УДК616.65-089.87:611.96:613.73\74

© Данилов В.В., Данилов В.В., Данилов В.В., Шалаева А.К., 2022

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ НА РЕФЛЕКТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

ДАНИЛОВ В.В.<sup>1</sup>, ДАНИЛОВ В.В.<sup>1,2</sup>, ДАНИЛОВ В.В.<sup>1,2</sup>, ШАЛАЕВА А.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт хирургии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, пр-т Острякова, 2

<sup>2</sup> ООО «Центр «Патология мочеиспускания»; Россия, 6990091 Владивосток, ул. Посьетская, 32

### Реферат:

Под наблюдением находилась группа пациентов, из 9 человек, средний возраст 62 года, с симптомами расстройств мочеиспускания, которые подверглись оперативному вмешательству в связи с развитием инфравезикальной обструкции (ИВО). Пациентам перед операцией и после операции выполнено уродинамическое обследование в объеме жидкостной статической профилометрии с использованием специализированного стандартного катетера размером 10F. Использована уродинамическая система отечественного производства УРОВЕСТ СУРД-02. На основании полученных данных был проведен анализ рефлексорного механизма тонуса тазового дна у пациентов с аденомой предстательной железы, оперированных методом трансуретральной энуклеации.

**Ключевые слова:** рефлекс мочеиспускания; альфа1-адреноблокаторы; инфравезикальная обструкция; трансуретральная резекция простаты; урофлоумониторинг; микционный рефлекс.

## INFLUENCE OF TRANSURETRAL PROSTATE RESECTION ON THE REFLECTOR MECHANISM OF PELVIC FLOOR MUSCLE REGULATION

DANILOV V.V.<sup>1</sup>, DANILOV V.V.<sup>1,2</sup>, DANILOV V.V.<sup>1</sup>, SHALAEVA A.K.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok 690002, Russia. Avenue Ostryakov, 2

<sup>2</sup> LLC «Center» Pathology of urination, Russia. 6990091 Vladivostok, St. Posietskaya, 32

### Abstract:

A group of 9 patients, average age 62, with symptoms of urination disorders, who underwent surgical intervention for infravesical obstruction (IVO), were under observation. Patients underwent urodynamic examination in the volume of liquid static profilometry using a specialized standard 10F catheter before and after surgery. The urodynamic system of domestic production LEVELEST SURD-02 was used. Based on the data obtained, the reflex mechanism of pelvic floor tone was analyzed in patients with prostate adenoma operated by transurethral enucleation.

**Keywords:** urinary reflexes; alpha1 -Adrenoceptor blockers; bladder outlet obstruction; transurethral resection of the prostate; urofloumonitoring; voiding reflex.

### Введение

Развитие современной эндоурологии, в частности техники выполнения операции, а также и совершенствования самого инструментария, позволяет весьма оптимистично утверждать, что малоинвазивные методы оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) позволяют надежно устранить причину инфравезикальной обструкции (ИВО). Вместе с этим отмечается и широкое распространение различных вариантов трансуретральных резекций простаты (ТУРП) и уменьшение числа тяжелых осложнений оперативного вмешательства. Но при этом оста-

ется одна проблема, касающаяся развития недержания мочи после ТУРП, что несомненно сказывается на качестве жизни и в целом на результате лечения. В настоящее время общепринятым признается мнение, что сопротивление и тонус уретры обусловлен непосредственным давлением со стороны простаты, связан с ее размерами и влиянием капсулы органа. Вместе с этим роли тазового дна отводится второстепенная роль или ее вообще не учитывают.

### Цель исследования

Анализ рефлексорного механизма тонуса тазового дна у пациентов с аденомой предстательной железы,

оперированных методом трансуретральной энуклеации.

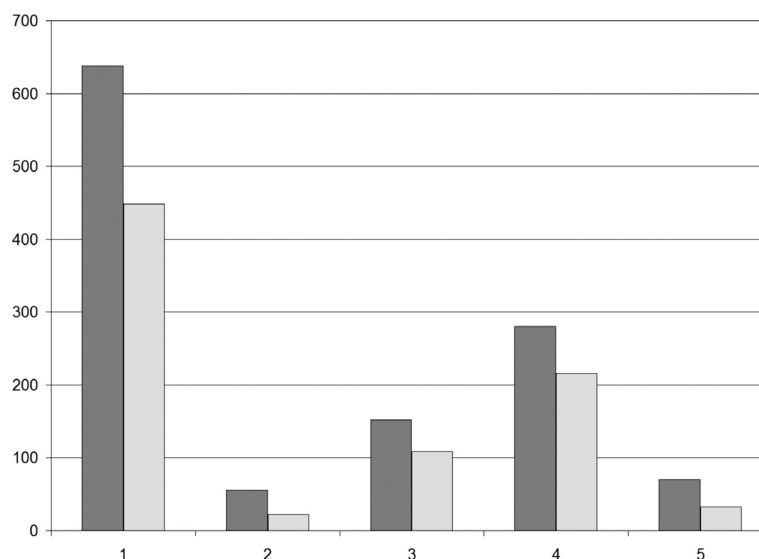
**Материал и методы**

Под нашим наблюдением находилась группа пациентов, имеющих АПЖ (9 человек), которые подверглись оперативному вмешательству в связи с развитием инфравезикальной обструкции (ИВО) и появлением расстройств мочеиспускания. Средний возраст 62 года (от 58 до 72 лет). Пациентам перед операцией была выполнена уродинамическое обследование в объеме жидкостной статической профилометрии с использованием специализированного стандартного катетера размером 10F. Использована уродинамическая система отечественного производства УРО-ВЕСТ СУРД-02 и соответствующий пакет прикладных программ для записи, сохранения и обработки получен-

ных данных. После выполнения ТУРП в сроки до 1 месяца профилометрия была выполнена повторно, а полученные данные были сравнены с первоначальными.

**Результаты**

Исследования проводили подряд несколько раз таким образом, чтобы каждая следующая запись у пациента выполнялась с поворотом по оси катетера. Этим нивелировались девиации латерального давления, возникающей вследствие неравномерности поперечного сечения уретры. Измерения профиля внутриуретрального давления, выполненные перед оперативным вмешательством и после него, существенно отличаются. В результате удаления гипертрофированных узлов, снизился уровень максимального давления и уменьшилась функциональная длина уретры, соответственно удельное давление на каждый миллиметр длины уретры (табл. 1, рис. 1).



**Рис. 1.** На рисунке обозначены: 1-максимальное уретральное давление закрытия (мм H<sub>2</sub>O), 2-длина уретры до точки максимального давления (мм), 3- общая длина профиля (мм), 4-удельное давление на каждый мм длины уретры (мм H<sub>2</sub>O/мм), 5- функциональная длина уретры (мм). Слева данные исходно до энуклеации узлов простаты, справа после ТУР

**Fig. 1.** The figure indicates: 1-maximum urethral closing pressure (mm H<sub>2</sub>O), 2-length of the urethra to the point of maximum pressure (mm), 3- total length of the profile (mm), 4-specific pressure per mm of urethral length (mm H<sub>2</sub>O/mm ), 5-functional length of the urethra (mm). Left data initially before enucleation of prostate nodes, right after TUR

Таблица 1.

**Результаты статической профилометрии в группе пациентов**

Table 1.

**Results of static profilometry in a group of patients**

Показатель	1	2	3	4	5
Исходно	638±15,8	56±2	152±7,3	280±12,4	70±2,4
После ТУР	448±19,6	22±2,5	109±6,9	216±11	33±2,5

\* Достоверность сравнения результатов (p<0,001) в таблице

### Обсуждение

Метод профилометрии используется в клинической практике больше полувека. Можно отметить, что по мнению Jain, 2014, эта методика измерения уретрального давления обеспечивает достаточную точность определения локального анатомического компонента в случае инфравезикальной обструкции у мужчин [1]. Но нельзя не отметить, что для интерпретации получаемых результатов изначально была принята весьма сомнительная концепция. Основываясь на том предположении, что препятствие оттоку мочи формируется только простатой, следовательно считается наиболее важным тот сегмент профилограммы, на который проецируется участок от мочевого пузыря до сфинктера. Яркой демонстрацией этого взгляда стала работа, согласно которой следует, что именно шейка мочевого пузыря является основным местом обструкции. Кроме этого, было объективно отмечено и увеличение функциональной длины уретры у пациентов с уретральной обструкцией.

Здесь будет важным отметить одну интересную особенность. Принято считать, что при мочеиспускании сфинктер открывается полностью и сопротивление уретры определяется степенью ее перекрытия просвета увеличенной простатой. Мало того, вообще отрицается роль тазового дна и его вклада в формирование ИВО.

Согласно этой концепции, проводилось вычисление площади простатического плато на самой профилограмме, отмечая при этом довольно высокую чувствительность и специфичность получаемых величин для ИВО. Данный подход является отражением сугубо механистической модели формирования ИВО. Казалось бы, корреляционные данные действительно подтверждают, что роль простаты значима и ее влияние на формирование затрудненного оттока мочи из мочевого пузыря выглядит бесспорным. Тогда и роль шейки мочевого пузыря можно объяснить неким «гладкомышечным внутренним сфинктером». Соответственно и превалирующий взгляд на механизм удержания мочи с механистической позиции тоже кажется правильным. Но помимо исследований, которые казалось бы подтверждали влияние простаты на формирование ИВО, в литературе можно встретить наблюдения, явно входящие в противоречие.

Так, например, Shah еще в 1979[2] году наглядно продемонстрировал, что по результатам анализа не обнаруживается никакой связи между внутрипростатическим давлением и размерами простаты. Мало того, по вышеприведенным данным следует, что длина простаты, уста-

новленная при профилометрии не позволяет судить об объеме аденоматозной ткани, подлежащей удалению. Выводы из работы подтверждали, что размер простаты не коррелирует со степенью обструкции. Но самое удивительное состоит в том, что клинические данные часто противоречат механистической модели, взятой за основу.

Если удалить узлы простаты, которые вследствие сдавления уретры якобы обеспечивает дополнительный компонент удержания мочи, то тогда естественно выглядит и появление инконтиненции в ряде случаев после ТУР.

Приведенные выше примеры показывают, что попытки объяснить действие механизма удержания мочи и представить теоретическую модель механизма формирования ИВО, предпринимались неоднократно. Связано это в первую очередь с тем, что исследователи старались понять ключевые моменты процесса, который приводил к потере мочи после операции и соответственно снижения качества жизни. Проблема инконтиненции при физической нагрузке, которая возникала после оперативного вмешательства, становилась все более значимой в связи с активным внедрением малоинвазивных трансуретральных вмешательств, следовательно, настоятельно требовалось найти ее решение. Но профилометрия в данном случае оказалась не лучшей методикой. Методика сама по себе является статичной и ожидание получить какие-либо исчерпывающие данные, однозначно указывающие на тот или иной процесс, принципиально неперспективны.

Глубокое изучение проблемы недержания мочи привели к появлению довольно оригинального исследования, опубликованного в 2021 году[3]. В вышеуказанной работе было показано, что решающую роль в механизме удержания играет так называемый 4 микционный рефлекс, который еще носит название уретро-сфинктерный охраняющий рефлекс (УСОП). При его нарушении возникает функциональная недостаточность мышц тазового дна, и в результате возникает произвольная потеря мочи. Вместе с этим, анализ механизма инконтиненции показал, что у пациентов, которым выполняется ТУРП, нередко возникает нарушение УСОП. Для этого считаем важным привести некоторые аргументы и пояснения.

Анатомические отличия в строении нижних мочевых путей, опосредованно вносят некоторые и функциональные различия. Дело в том, что шейка мочевого пузыря является рецептивным полем для УСОП, но если у жен-

щин шейка мочевого пузыря анатомически «свободна», то у мужчин она частично ограничена предстательной железой. Более того с возрастом увеличение простаты постепенно растягивая шейку, приводит к рефлекторному напряжению мышц тазового дна. Именно это обуславливает формирующуюся ИВО. Как не странно, но именно этот факт позволяет легко объяснить эффект «динамической» и «анатомической» обструкции. Данные явления могут быть проявлены при назначении альфа1-адреноблокаторов. Как известно, так называемый динамический компонент обструкции в действительности не постоянный, а непрерывно меняется в течение суток, на что нередко указывают и сами пациенты. Изменения происходят также и под действием адренергически активных препаратов. Как известно, под влиянием альфа1-адреноблокаторов простата не меняет своих размеров, но при этом четко фиксируются циркадианные измерения потоков и выпущенных объемов. Можно сделать очевидный вывод что альфа1-адреноблокаторы, оказывая влияние на напряженность шейки мочевого пузыря, ослабляют УСОР и устраняют повышенный тонус тазового дна, что и приводит к изменениям так называемой «динамической» обструкции.

Теперь, зная особенности управления УСОР опосредованно через рецептивное поле, мы можем проанализировать воздействие оперативного вмешательства, в частности и в случае с ТУР простаты, основываясь на результатах фундаментальных исследований. Удаляя часть рецептивного поля во время операции, рефлекторно происходит значительное ослабление эффектора, которым в данном случае является поперечнополосатая мышца тазового дна. Степень ослабления сложно спрогнозировать, поэтому в ряде случаев после операции можно наблюдать произвольную потерю мочи. Более того, сама мышца может быть подвержена тем же патологическим процессам, что и у женщин с недержанием мочи при напряжении, возникающей вследствие периферической денервации и атрофии, что чрезвычайно сложно точно диагностировать на этапе подготовки к операции. Это вносит некоторую непредсказуемость в появление вышеуказанного осложнения. Но с другой стороны, когда рефлекторная цепь не нарушена полностью, механизмы обратной связи, участвующие в поддержании мышечного тонуса, рано или поздно будут нивелировать столь неприятное осложнение. Механизмы обратной связи, регулирующие тонус поперечнополосатой мышцы (а к ним относятся и мышцы тазового дна), давно описаны в физиологии. Это так называемая

гамма-петля и малые альфа-мотонейроны, активность которых и определяет тонус мышц и их возможность сопротивления силе гравитации и другим постоянным воздействиям. Следовательно, осложнение в виде недержания мочи, должно устраняться самостоятельно, по крайней мере в ряде случаев, что подтверждается большим числом публикаций. Но в то же время, при наличии дополнительных патогенетических механизмов, например межпозвоночные грыжи и полинейропатия, вполне могут осложнить процесс восстановления механизма удержания. При таком варианте обязательно потребуются проведение дополнительного обследования и лечения с целью устранения ключевого патогенетического звена, что в результате ускорит излечение.

Можно привести целый ряд исследований, явно показывающих роль альфа1-адреноблокаторов в коррекции функциональных нарушений нижних мочевых путей. Но практически во всех работах настойчиво продвигается мысль о том, что причиной этих нарушений является сдавление уретры аденоматозно измененными узлами простаты. И якобы именно это перекрытие уретры играет главную роль в патогенезе всех (РМИ), присущих для этой группы пациентов.

С этой точки зрения выглядят весьма странными результаты назначения альфа1-адреноблокаторов. Ведь достоверно известно, что они не влияют на размер предстательной железы, но значительно меняют симптоматику и уродинамические показатели буквально после первой таблетки. Этот эффект «на острие иглы», заставляет серьезно задуматься над их механизмом действия. Важно здесь отметить, что такая ситуация вполне реально существует и наглядно демонстрируется у пациентов, имеющих АПЖ. С некоторого времени, когда наблюдается рост простаты и тем более ее внутрипузырный вариант увеличения (так называемая внутрипузырная протрузия), симптомы расстройств мочеиспускания (РМИ) становятся все более яркими, вместе со снижением скорости потоков мочи. Своего рода уродинамическим маркером этого состояния становится появление у пациентов затрудненного опорожнения, вначале часто проявляющимся в виде обструктивной ноктурии со снижением потоков мочи в ночные и особенно предутренние часы. Что тоже не укладывается в жесткую анатомическую концепцию. Динамические колебания скоростей в течение суток явно превышают возможные анатомические колебания размеров предстательной железы.

В работе 2014[4] года, было показано, что причиной РМИ является не сдавление уретры, а растяжение шейки

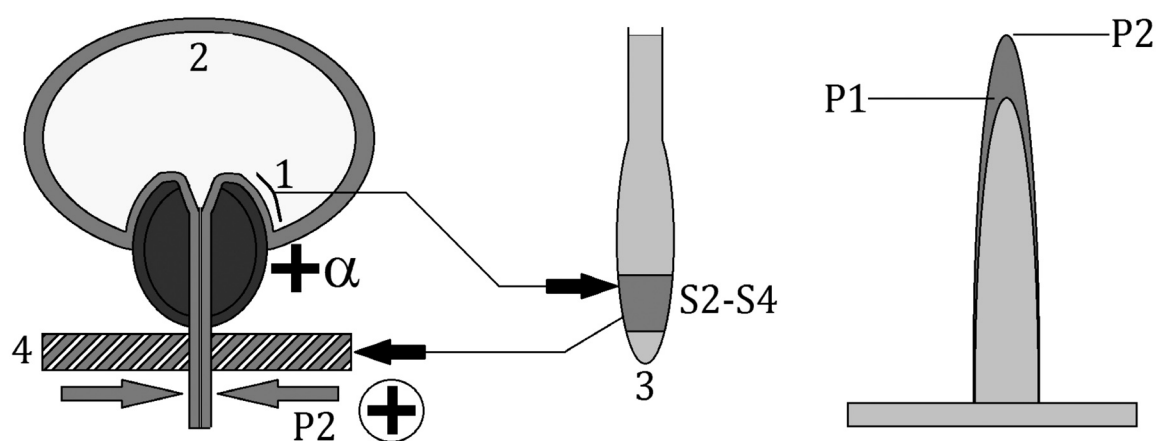
мочевого пузыря узлами простаты, при этом повышенная афферентация как раз и приводит к таким симптомам, как поллакиурия, императивные позывы и императивное недержание мочи. Относительно обструктивной ноктурии также было указано, что причиной является вариант «динамического» спастического пареза тазового дна, проявляющегося в отдельные часы суток. Кроме того, считаем принципиально важным отметить и роль УСОР в формировании ОМИ. В частности, при растяжении шейки мочевого пузыря и уретры узлами простаты, возникает рефлекторное напряжение мышц тазового дна. Такая ситуация вполне реально существует и наглядно демонстрируется у пациентов, имеющих АПЖ. Выглядит это следующим образом, как показано на рисунке 2.

В приведенной схеме главная роль отводится рефлекторному механизму. Более того считаем также отметить, что даже в самом запущенном варианте развития патологического процесса, когда наблюдается удлинение уретры и появление извитости ее хода вследствие деформации узлами, не присоединяется чисто механический компонент обструкции. Рефлекторный механизм при этом существенно страдает и со временем появляется состояние, принятое называть острой задержкой мочеиспускания. При этом активация сегментарного (спинномозгового) рефлекса становится настолько велика, что «динамический» спастический парез переходит в состояние спастического паралича. Провокаторами для этого может быть любое негативное влияние на структуры

ЦНС, например, интоксикация, гипоксия, травма, стресс. Но нас интересует в данном контексте не маргинальная стадия процесса, а именно наиболее часто встречающаяся и клинически важная в плане терапии стадия рефлекторного расстройства с формированием спастического пареза мышц тазового дна.

Назначение альфа1-адреноблокатора приводит к уменьшению напряжения шейки мочевого пузыря, тем самым значительно расширяя диапазон активности рецепторов растяжения этой области и к уменьшению тонуса тазового дна. В этом случае происходит уменьшение обструктивности мочеиспускания, отмечается рост потоков мочи. Вполне закономерно, что если в процессе выполнения ТУРП удаляются аденоматозно измененные узлы, то удаляется и часть шейки мочевого пузыря, приводящего к изменению площади рецептивного поля и, следовательно, будет уменьшаться тонус, и даже в ряде случаев возникать недержание мочи у оперированных пациентов, как вариант грубого дисбаланса УСОР.

Но здесь есть два обстоятельства, которые нельзя игнорировать. С помощью профилометрии несложно зафиксировать внутриуретральное давление, но измеряемым показателем является доступная физическая величина давления, а не напряжение мышц тазового дна. Ни один из этих показателей не являются полным эквивалентом другого. Мало того, даже высокий уретральный профиль не гарантирует надежного удержания мочи, поскольку у мышцы существует еще и динамический компонент. Кроме того, следует также учитывать,



**Рис. 2.** Механизм формирования спастического пареза тазового дна у пациентов с АПЖ. На рисунке показаны: 1-шейка мочевого пузыря, растянутая гипертрофированными узлами простаты, 1-мочевой пузырь, 3-сегмент спинного мозга S2-S4, 4-мышцы тазового дна. P1-уровень максимального внутрипузырного давления при назначении альфа1-адреноблокаторов, P2-повышенный тонус внутрипузырного давления без альфа1-адреноблокаторов.

**Fig. 2.** The mechanism of formation of spastic pelvic floor paresis in patients with AP. The figure shows: 1-neck of the bladder, stretched by hypertrophied nodes of the prostate, 1-bladder, 3-segment of the spinal cord S2-S4, 4-muscles of the pelvic floor. P1 – the level of maximum intravesical pressure with the appointment of alpha1-blockers, P2 – increased tone of intravesical pressure without alpha1-blockers.

что данная методика фиксирует статические показатели, а для регистрации рефлекторного ответа может быть далеко не всегда приемлема. Обсуждаемая методика имеет ограниченные возможности измерения времени ответной реакции. Все дело в том, что профилометрия регистрирует сравнительно медленную характеристику изменения давления, а поэтому довольно часто оказывается не в состоянии оценить быстрый ответ со стороны мышц в виде их мгновенного напряжения без изменения своей геометрии. Поэтому профилометрия при всех своих достоинствах не является идеальной методикой при оценке инконтиненции, но может продемонстрировать отдельные стороны механизма удержания мочи (рис. 3).

#### Заключение

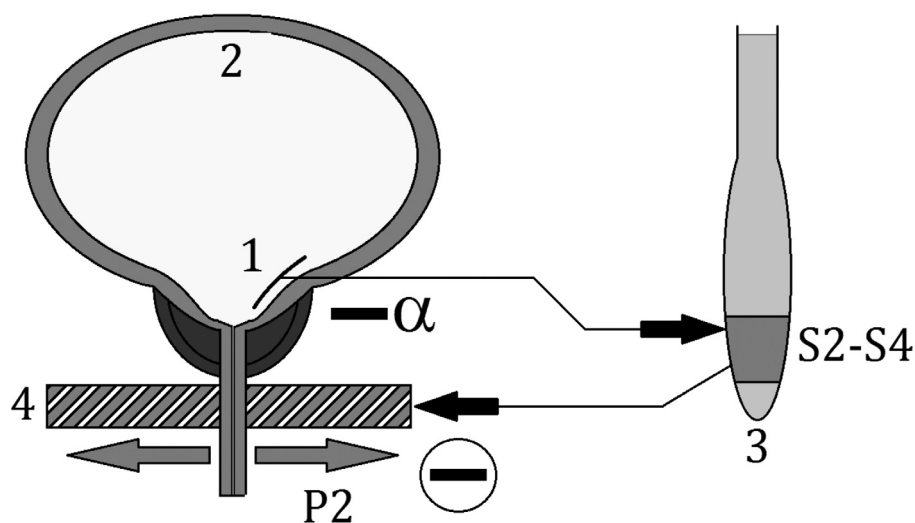
Влияние увеличенной простаты и формирование инфравезикальной обструкции происходит не из-за сдавления уретры узлами гипертрофированной простаты, а опосредованно, через естественный рефлекторный механизм на основе УСОР. Повышенная афферентация с шейки мочевого пузыря в свою очередь ведет не только к снижению потоков мочи, но еще и к возникновению целого ряда клинических проявлений в виде поллакиурии, ноктурии, императивных позывов.

Становится понятным, почему альфа1-адреноблокаторы оказываются эффективным средством устранения расстройств мочеиспускания у пациентов, имеющих

АПЖ и при этом способствуют росту потоков мочи. Снижение напряжения шейки мочевого пузыря при назначении лекарственных средств этой группы – вполне объяснимый клинический эффект. Но при продолжающемся росте узлов простаты и увеличении внутрипузырной протрузии, эффективность альфа1-адреноблокаторов будет неуклонно снижаться, поскольку происходит уменьшение резервных возможностей расслабления гладкой мускулатуры из-за ее перерастяжения.

#### Список литературы

1. Jain S, Agarwal MM, Mavuduru R, Singh SK, Mandal AK. Micturitional urethral pressure profilometry for the diagnosis, grading, and localization of bladder outlet obstruction in adult men: a comparison with pressure-flow study. *Urology*. 2014 Mar;83(3):550-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.012>
2. Rao MM, Ryall R, Evans C, Marshall VR. The effect of prostatectomy on urodynamic parameters. *Br J Urol*. 1979 Aug;51(4):295-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1979.tb04712.x>
3. Данилов В.В., Данилов В.В. Оперативное лечение стрессового недержания мочи и активация рефлекторного механизма тазового дна. *Андрология и генитальная хирургия*, 2021, №2, Том 22, стр. 92-99. [Danilov V.V., Volnikh I.Yu., Danilov V.V., Danilov V.V. Surgical treatment of stress urinary incontinence and activation of reflex mechanism of the pelvic



**Рис. 2.** Механизм формирования спастического пареза тазового дна у пациентов с АПЖ. На рисунке показаны: 1-шейка мочевого пузыря, растянутая гипертрофированными узлами простаты, 1-мочевой пузырь, 3-сегмент спинного мозга S2-S4, 4-мышцы тазового дна. P1-уровень максимального внутрипузырного давления при назначении альфа1-адреноблокаторов, P2-повышенный тонус внутрипузырного давления без альфа1-адреноблокаторов.

**Fig. 2.** The mechanism of formation of spastic pelvic floor paresis in patients with AP. The figure shows: 1-neck of the bladder, stretched by hypertrophied nodes of the prostate, 1-bladder, 3-segment of the spinal cord S2-S4, 4-muscles of the pelvic floor. P1 – the level of maximum intravesical pressure with the appointment of alpha1-blockers, P2 – increased tone of intravesical pressure without alpha1-blockers.

floor. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(2):92-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-22-2-92-99>

4. Jain S, Agarwal MM, Mavuduru R, Singh SK, Mandal AK. Micturitional urethral pressure profilometry for the diagnosis, grading, and localization of bladder outlet obstruction in adult men: a comparison with pressure-flow study. *Urology*. 2014 Mar;83(3):550-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.012>

#### Сведения об авторах

**Данилов Вадим Валериевич** – д.м.н., профессор института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; [vadim.danilov.60@list.ru](mailto:vadim.danilov.60@list.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

**Данилов Валерий Вадимович** – к.м.н., доцент школы биомедицины Дальневосточный федеральный университет, врач-невролог медицинского центра «Патология мочеиспускания»; Владивосток, Россия; [vesta1983@mail.ru](mailto:vesta1983@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

**Данилов Виталий Вадимович** – аспирант кафедры Общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; [vitaliy.danilov.93@internet.ru](mailto:vitaliy.danilov.93@internet.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

**Шалаева Анна Константиновна** – аспирант кафедры хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета; Владивосток, Россия; [kiska-akc@mail.ru](mailto:kiska-akc@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0592-1859>

#### Для корреспонденции

**Данилов Вадим Валериевич** – д.м.н., профессор института хирургии ФГБОУ ВО «ТГМУ» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, пр-т Острякова, 2; [Vadim\\_danilov@list.ru](mailto:Vadim_danilov@list.ru), тел.: +79147040999

#### Information about authors

**Vadim V. Danilov** – Dr. Sci., professor of the Institute of Surgery of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; [vadim.danilov.60@list.ru](mailto:vadim.danilov.60@list.ru); <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

**Valery V. Danilov** – PhD, postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

**Vitaliy V. Danilov** – postgraduate student of the

Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; [vitaliy.danilov.93@internet.ru](mailto:vitaliy.danilov.93@internet.ru); <http://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

**Anna K. Shalaeva** – postgraduate student of the Department of Surgery, Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia; [kiska-akc@mail.ru](mailto:kiska-akc@mail.ru); <http://orcid.org/0000-0002-0592-1859>

#### For correspondence

**Vadim V. Danilov** – Dr. Sci., professor of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok 690002, Russia. Avenue Ostryakov. 2. [Vadim\\_danilov@list.ru](mailto:Vadim_danilov@list.ru), Phone: +79147040999; <http://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.