



А.В. САЖИН¹, Т.В. НЕЧАЙ¹, С.И. ПАНИН²,
В.С. ЗАМАРАЕВ², Н.А. ЩЕРБАКОВ¹, А.А. ГОФМАН¹,
В.А. ДОНЕЦКОВА¹, А.Г. ЙУЛДАШЕВ¹, А.А. КУЗНЕЦОВ²

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ – НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ ИЛИ УТОПИЯ?
ОБЗОР ПРЕДМЕТНОГО ПОЛЯ**

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации¹, Москва,
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации², Волгоград,
Российская Федерация

Цель работы. Провести анализ генетических маркеров как возможных предикторов несостоятельности колоректальных анастомозов.

Материал и методы. Систематический поиск, отбор и оценка методологического качества оригинальных первичных исследований в электронном и ручном режимах проведены соавторами независимо друг от друга согласно рекомендациям ФГБУ «ЦЭКМП» (Омельяновский В.В., 2019) и руководству Кокрейновского сообщества (Higgins J. et al., 2022) в период до апреля 2022 г.

Результаты. Обзор предметного поля показал возможность оценки сигнатур однонуклеотидного полиморфизма (SNP) при стратификации рисков несостоятельности колоректальных анастомозов. Установлено, что недостаточность анастомозов в хирургии толстой кишки статистически значимо чаще имеет место у пациентов с СС генотипом простагландин-эндопероксид синтаза 2 (PTGS2-765), СС генотипом матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2-1306) и GG генотипом тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP2-303). Вместе с тем характер и ограниченное количество публикуемых первичных исследований не дают возможности провести математически детерминированный метаанализ генетического полиморфизма.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить направление перспективных персонализированных исследований в области прогнозирования недостаточности анастомозов в хирургии толстой кишки на уровне генома.

Ключевые слова: несостоятельность анастомозов, персонализированная медицина, генетические маркеры

Objective. To perform the analysis of genetic markers as possible predictors of colorectal anastomotic leakage.

Methods. A systematic search, selection and assessment of methodological quality of original primary studies published until April 2022 were carried out independently by co-authors in accordance with recommendations from Federal State Budgetary Institution "Center for examination and quality control of medical care" (Omelyanovsky V.V., 2019) and with the guidance of the Cochrane community (Higgins J. et al., 2022).

Results. This review shows possibility of evaluation of SNP signatures in risk stratification of colorectal anastomotic leakage. It was found out that anastomotic leakage in colonic surgery was statistically significant and was more frequent in group of patients with CC-genotype of genes encoding prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2-765) and matrix metalloproteinase 2 (MMP2-1306) and GG genotype tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2-303). However, the nature and limited number of publishing primary studies bring the challenge to conduct mathematically determined meta-analysis of genetic polymorphisms underlying colon anastomotic leakage.

Conclusion. Obtained results may suggest a perspective direction of personalized studies in the field of prediction of anastomotic leakage in colonic surgery at the genome level.

Keywords: anastomotic leakage, personalized medicine, genetic markers

Novosti Khirurgii. 2023 Jul-Aug; Vol 31 (4): 332-339

The articles published under CC BY NC-ND license

Genetic Predictors of Colorectal Anastomotic Failure – New Horizons of Personalized Surgery or Utopia? Overview of the Subject Field



A.V. Sazhin, T.V. Nechay, S.I. Panin, V.S. Zamaraev, N.A. Shcherbakov, A.A. Gofman,
V.A. Donetskova, A.G. Yuldashev, A.A. Kuznetsov

Введение

По мере увеличения количества научных исследований в области генетических подоснов хирургических заболеваний становится все более актуальной необходимость их комплексной

оценки в рамках доказательного и персонифицированного подходов. Основные возможности для обобщения клинической составляющей на самом высоком уровне достоверности доказательств (УДД) предоставляются математически детерминированной методологией систематического обзора и метаанализа [1].

Полная расшифровка генома человека, продолжавшаяся 32 года (1990–2022), открыла новые горизонты для поиска причин заболеваний и обосновала возможность разработки индивидуализированной стратегии профилактики заболеваний. Базирующаяся на основе соответствующих генетических маркеров, персонифицированная медицина дает возможность индивидуального подхода к лечению каждого отдельного пациента при помощи ранней диагностики и прогнозирования определенных событий [2]. В настоящее время генетические исследования широко используются в онкологии, репродуктологии, эндокринологии и других областях медицины, оставаясь для хирургии эксклюзивными. Их потенциал является предметом исследований.

Одной из сфер применения генетического анализа потенциально может стать определение риска развития послеоперационных осложнений. Среди последних значительную медико-социальную проблему представляет несостоятельность колоректальных анастомозов, частота которых не меняется на протяжении последних десятилетий [3, 4]. Годы поисков и обширные исследования позволили установить большое количество факторов, негативно влияющих на качество заживления анастомозов, которые условно можно разделить на несколько групп.

1. Связанные с хирургом. К ним относятся неверный выбор шовного материала и способа наложения анастомоза, неадекватный вид кишечного шва, чрезмерная диссекция сосудов во время резекционных вмешательств, сопровождающаяся недостаточным кровоснабжением кишечной стенки, недостаточное применение превентивных илео- и колостом при «низких» анастомозах, чрезмерное использование хирургической энергии в зоне анастомоза и ряд других.

2. Связанные с пациентом: наличие иммуносупрессии различной этиологии, нарушение водно-электролитного баланса, гипопротеинемия, urgentный характер патологии, наличие перитонита, перитонеальный канцероматоз.

3. Связанные с периоперационным ведением. Применение симпатомиметиков во время операции, гипотермия, позднее начало энтерального питания, использование опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде,

интраоперационная перегрузка инфузиями [3, 4].

Шагом к развитию персонифицированной хирургии потенциально может стать определение риска неблагоприятного исхода и разработка стратегии предотвращения осложнений на основании генетических исследований.

Цель работы. Провести анализ генетических маркеров как возможных предикторов несостоятельности колоректальных анастомозов.

Материал и методы

Доказательные аспекты предполагалось оценить в рамках систематического обзора с последующим, возможно, метаанализом однонуклеотидного полиморфизма (SNP — Single Nucleotide Polymorphism). Для этого соавторы (Т.Н., С.П., Н.Щ., А.Г., В.Д. и А.Й.), независимо друг от друга, провели систематический поиск, отбор и оценку методологического качества оригинальных первичных исследований по диагностике и прогнозированию несостоятельности анастомозов в колоректальной хирургии.

Поиск информационной базы на русском и английском языках был сделан с использованием стратегии широкого поиска, в период до апреля 2022, в электронном и ручном режимах, согласно рекомендациям ФГБУ «ЦЭККМП» (Омельяновский В.В., 2019) и руководству Кокрейновского сообщества (Higgins J. et al., 2022) [5, 6].

Электронный поиск осуществлен в электронной библиотеке (elibrary.ru), дополнительно в библиотеке Кокрейновского сотрудничества (the Cochrane Central Register of Controlled Trials — CENTRAL), в которую также включены абстракты из баз данных PubMed, Embase, CINAHL и ClinicalTrials.gov.

В зависимости от вида электронного ресурса были использованы медицинские предметные заголовки (MeSH) и рубрикация медицинской тематики (76.00.00 — медицинские науки).

Для поиска в ручном режиме была использована методология так называемого snowballing (с оценкой цитируемых и процитировавших исследований), которая позволяет найти дополнительные публикации с помощью анализа литературных ссылок в уже отобранных исследованиях и оценки цитирования статей после их публикации. Были изучены оглавления периодических журналов, в которых публикуются научные работы по клинической составляющей проблемы, а также экспериментальные генетические исследования по несостоятельности анастомозов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ключевые слова на русском и английском

языках были: генетический полиморфизм / «gene» OR «gene polymorphism», несостоятельность анастомоза / «anastomotic leakage», колопроктология, колоректальный рак / «colorectal cancer» OR «colorectal surgery» и их сочетания.

Критерии поиска научных работ включали в себя:

- наличие в первичном исследовании несостоятельности колоректального анастомоза;
- изучение авторскими группами однонуклеотидного полиморфизма (SNP).

Критерии исключения:

- научные работы на языке, отличающемся от английского или русского;
- исследования, опубликованные в виде тезисов, или невозможность получения полного текста научной работы;
- обзорные статьи, не содержащие собственных данных;
- исследования, не снабженные статистическим анализом данных;
- исследования без групп сравнения;
- экспериментальные исследования (или экспериментальные разделы исследования) *in vivo*, оценивающие только геном любого биологического вида, кроме человека;
- первоисточники, изучающие молекулярные препараты коррекции проявлений гиперэкспрессии генов;

- научные работы, в которых проводилось изучение транскриптов.

Любые расхождения были рассмотрены совместно с другими авторами.

Для каждого исследования двумя авторами (С.П., Т.Н.) были собраны следующие данные: имя первого автора, год публикации, вид патологии, количество клинических наблюдений, изучаемые SNP и особенности дизайна исследования, определяющие формальный уровень убедительности доказательств (УДД). Точность извлекаемой информации была подтверждена другими авторами.

В дальнейшем, после прочтения абстрактов, были детально изучены полные тексты отобранных исследований и определены их УДД. При этом в ходе градации дизайна первичных научных исследований было использовано приложение № 2 приказа № 103н Минздрава РФ 2019 г. [7].

Результаты

Этапы отбора информационной базы для публикуемой работы представлены в блок-схеме Призма (рисунок 1).

При изучении полных текстов отобранных исследований обнаружена значительная гетерогенность первоисточников, которая не

Рис. 1. Этапы отбора информационной базы.



Примечание: * – систематический обзор / мета-анализ.

позволяет проводить математически детерминированный метаанализ генетического полиморфизма в диагностике и прогнозировании несостоятельности колоректальных анастомозов. В связи с этим результаты проделанной аналитической работы были представлены в так называемом обзоре предметного поля (scoring review), который, как и систематический обзор, основан на строгом структурированном подходе к поиску доказательной базы, но охватывает более широкий диапазон первичных исследований вне зависимости от уровня достоверности доказательств (таблица). В соответствии с критериями исключения, работы Marie Kjaer et al. (2020), van Praagh JB et al. (2021), Търлѝ С et al. (2021) по изучению транскриптов (молекул РНК, образующихся при экспрессии определенных генов), исходя из цели обзора, не были включены в публикуемый обзор [8-10].

Изучение вариативности генетических маркеров во взаимосвязи с развитием послеоперационных осложнений (в том числе с несостоятельностью различных анастомозов ЖКТ) было проведено Beecham J. et al. (2019) [11]. В этот систематический обзор была включена и клиническая часть еще одного отобранного нами исследования, проведенного Reisinger KW. et al. (2017) [12]. Beecham J. et al. (2019) определили 22 различных однонуклеотидных полиморфизма, но статистически значимые ассоциации с осложнениями после операций на ЖКТ были установлены для полиморфизмов генов фактора некроза опухоли (TNF- α -308), интерлейкина 10 (IL-10-819), человеческого интерферона- γ IFN- γ -874 и простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2-765). При этом полиморфизм трех цитокинов (TNF- α -308, IFN- γ -874, IL-10-819) ассоциирован с вероятностью возникновения послеоперационных инфекционных осложнений, а генотип СС простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2-765) — с повышенным риском недостаточности колоректальных анастомозов [11, 12].

Анализ частоты полиморфных вариан-

тов генов матриксной металлопротеиназы 2, MMP-2 (С-1306Т) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 TIMP-2 (G303A) у больных с несостоятельностью анастомозов полых органов системы пищеварения (без четкой привязки к колопроктологии) был представлен в работе Voitiv Y. et al. (2020) [13]. По результатам обследования 17 пациентов с несостоятельностью анастомозов и 44 пациентов с патологией соединительной ткани в сравнении с 80 здоровыми добровольцами было установлено, что у носителей СС генотипа матриксной металлопротеиназы (MMP-2) недостаточность анастомозов ЖКТ встречается в 1,36 раза чаще, а у пациентов с генотипом ТТ — в 2 раза реже. Также статистически значимо определено, что в группе больных с несостоятельностью вариант GG гена тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP-2) выявляется в 1,6 раза чаще, а носителей генотипа АА в группе с несостоятельностью швов не определено (в контрольной группе этот генотип верифицирован в 10% наблюдений) [13].

Обсуждение

Исходы оперативного лечения определяются наличием и содержанием клинических рекомендаций, степенью комплаентности врачей с ними [14], уровнем мастерства хирурга, качеством анестезиологического пособия, материально-техническим обеспечением, а также в значительной, но не установленной степени — индивидуальными, генетически-детерминированными особенностями каждого конкретного пациента.

Современные достижения медицинской науки дают возможность начать рассматривать так называемые пациент-зависимые факторы прогноза лечения на уровне отдельных генов — участков ДНК, являющихся структурной и функциональной единицей наследственности, которые отвечают за синтез одной белковой молекулы. Изменение одного из оснований в

Таблица

Основные сведения о первичных исследованиях, включенных в обзор предметного поля

№	Публикации	Дизайн исследования (УДД)	Количество клинических наблюдений	Изучаемые SNP(однонуклеотидный полиморфизм)
1	Reisinger KW. et al (2017)	Нерандомизированное сравнительное (4)	n=148	PTGS2-765
2	Beecham J. et al (2019)	Систематический обзор не рандомизированные клинические исследования (2)	n=814	TNF- α -308 IFN--874 IL-10-819 PTGS2-765
3	Voitiv Y. et al (2020)	Нерандомизированное сравнительное (4)	n=61	MMP-2-1306 TIMP-2-303

последовательности цепочки ДНК обозначается как однонуклеотидный полиморфизм (SNP — Single Nucleotide Polymorphism). Изучение однонуклеотидного полиморфизма позволяет оценивать неоднородность определенных генов в различных группах сравнения, в том числе у пациентов с несостоятельностью и без несостоятельности колоректальных анастомозов.

Обзор предметного поля показывает, что исходно несостоятельность колоректальных анастомозов может быть предопределена различными вариантами однонуклеотидного полиморфизма в генах простагландин-эндопероксид синтазы 2 (PTGS2), матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2), а также тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2).

Изученный в работах Reisinger KW. et al. (2017) и Beecham J. et al. (2019) полиморфизм промотора (последовательность ДНК, с которой начинается процесс транскрипции) гена простагландин-эндопероксид синтазы 2 (PTGS2-765) показал, что у пациентов с СС генотипом частота несостоятельности колоректальных анастомозов выше [11, 12]. Возможно, это связано с механизмом действия простагландин-эндопероксид синтазы 2 или циклооксигеназы 2 (COX-2), которая представляет собой фермент, участвующий в синтезе простагландина E2 в различных органах, в том числе и в ЖКТ. Простагландин E2, в свою очередь, является одним из медиаторов воспаления, влияющим на проницаемость сосудов, вазоконстрикцию и артериальный приток в зоне поврежденных тканей (Tumchenko M. et al. (2020)) [15]. Генетически детерминированный дисбаланс этого процесса может иметь патологический характер, нарушать процессы заживления в ЖКТ на стадии воспаления, что проявляется клинической картиной несостоятельности анастомозов тонкой и толстой кишки.

Однонуклеотидный полиморфизм SNP генов матриксной металлопротеиназы 2 или желатиназы А (MMP-2) и ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) также может быть учтен в предикции недостаточности колоректальных анастомозов. Матриксная металлопротеиназа относится к протеолитическим ферментам, которые разрушают белки внеклеточного матрикса, составляющего основу соединительной ткани, и оказывают влияние на процессы заживления ран на стадии пролиферации и образования рубца. Ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), со своей стороны, снижает активность металлопротеиназы-2.

Таким образом, применительно к хирургии толстой кишки, количество матриксной металлопротеиназы 2, влияющей на заживление

колоректальных анастомозов, определяется как экспрессией гена MMP-2-1306 (уровень протеолитического фермента), так и экспрессией гена TIMP-2-G303 (уровень ингибитора протеолитического фермента). Проведенная Voitiv Y. et al. (2020) работа позволила определить СС генотип матриксной металлопротеиназы 2 и GG генотип тканевого ингибитора металлопротеиназы у пациентов с высоким риском несостоятельности толстокишечных анастомозов [13].

Заключение

Проведенный обзор предметного поля показал ограниченное количество опубликованных исследований о влиянии сигнатур однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на стратификацию рисков несостоятельности колоректальных анастомозов.

Вместе с тем полученные результаты позволяют предположить направление перспективных персонифицированных исследований в области прогнозирования недостаточности анастомозов в хирургии толстой кишки на уровне генома человека.

Ответом на противоречие академика М.И. Перельмана «расшифрован геном — все люди разные, клинические рекомендации и стандарты — все люди одинаковые?» потенциально может стать утверждение индивидуального подхода как стандарта лечения. Теоретические и практические предпосылки для синтеза фундаментальных исследований и практических профилактических подходов созданы.

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов ЮВ, Салагаев ГИ, Лысенко АВ, Леднев ПВ. Мета-анализ в медицине. *Хирургия Журн им НИ Пирогова*. 2018;(3):4-15. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201834-15>
2. Пальцев МА. Персонифицированная медицина. *Наука в России*. 2011;(1):12-17. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16901098>
3. Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2014 Jun;18(6):1176-85. doi: 10.1007/s11605-014-2506-4

4. Vasiliu EC, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2015 Jul-Aug;110(4):319-26.
5. Омеляновский ВВ, Сухоруких ОА, Лукьянцева ДВ, Федяева ВК, Журавлева НИ, Шабашов АЕ, Пашкина АА, Семенченко ВН. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации [Электронный ресурс]. Москва, РФ; 2019. 53 p. [Ссылка активна на 05.11.2021]. Available from: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/10/mr_nauch-obosn-kr.pdf
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. Cochrane; 2022 [updated 2022 Feb]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
7. Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. 103н [Ссылка активна на 2021 Ноябрь 05]. Available from: <http://base.garant.ru/72240714/#ixzz68LOaBXde>
8. Kjaer M, Russell W, Schjerling P, Cottarelli E, Christjansen KN, Olsen DMG, Krarup PM, Jessen L, Berner-Hansen M, Jorgensen LN, Ågren MS. Glucagon-Like Peptide-2 Analogue ZP1849 Augments Colonic Anastomotic Wound Healing. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Oct 9;2020:8460508. doi: 10.1155/2020/8460508. eCollection 2020.
9. van Praagh JB, de Wit JG, Olinga P, de Haan JJ, Nagengast WB, Fehrmann RSN, Havenga K. Colorectal anastomotic leak: transcriptomic profile analysis. *Br J Surg*. 2021 Apr 5;108(3):326-33. doi: 10.1093/bjs/znaa066
10. Türlü C, Willumsen N, Marando D, Schjerling P, Biskup E, Hannibal J, Jorgensen LN, Ågren MS. A human cellular model for colorectal anastomotic repair: the effect of localization and transforming growth factor-β1 treatment on collagen deposition and biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 5;22(4):1616. doi: 10.3390/ijms22041616
11. Beecham J, Hart A, Alexandre L, Hernon J, Kumar B, Lam S. Single Nucleotide polymorphisms and post-operative complications following major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019 Nov;23(11):2298-306. doi: 10.1007/s11605-019-04300-2
12. Reisinger KW, Schellekens DH, Bosmans JW, Boonen B, Hulsewé KW, Sastrowijoto P, Derikx JP, Grootjans J, Poeze M. Cyclooxygenase-2 Is Essential for Colorectal Anastomotic Healing. *Ann Surg*. 2017 Mar;265(3):547-54. doi: 10.1097/SLA.0000000000001744
13. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Dzhemiliev A. Analysis of polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C-1306 → T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G303 → A) genes in patients with anastomotic leak in hollow digestive organs. *Georgian Med News*. 2020 Oct;(307):7-12. <https://www.geomednews.com/ru/v307-october-2020.html>
14. Köckerling F, Bittner R, Kuthe A, Stechemesser B, Lorenz R, Koch A, Reinhold W, Niebuhr H, Hukauf M, Schug-Pass C. Laparo-endoscopic versus open recurrent inguinal hernia repair: should we follow the guidelines? *Surg Endosc*. 2017 Aug;31(8):3168-85. doi: 10.1007/s00464-016-5342-7
15. Tymchenko M, Ivanova J, Gramatiuk S, Shchur O, Lazirskiy V. Cyclooxygenase-2 and level cryoglobulin significance for small bowel anastomotic leak healing. *Clin Pract*. 2020;17(1):1458-62.

REFERENCES

1. Belov YV, Salagaev GI., Lysenko AV, P.V. Lednev PV. Meta-analysis in medical practice. *Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova*. 2018;(3):4-15. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201834-15> (In Russ.)
2. Pal'tsev MA Personalized Medicine. *Nauka v Rossii*. 2011;(1):12-17. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16901098> (In Russ.)
3. Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2014 Jun;18(6):1176-85. doi: 10.1007/s11605-014-2506-4
4. Vasiliu EC, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2015 Jul-Aug;110(4):319-26.
5. Omel'ianovskii VV, Sukhorukikh OA, Luk'iantseva DV, Fediaeva VK, Zhuravleva NI, Shabashov AE, Pashkina AA, Semenchenko VN. Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu otsenki nauchnoi obosnovannosti vkluchaemoi v klinicheskie rekomendatsii informatsii [Elektronnyi resurs]. Moscow, RF; 2019. 53 p. [Ssylka aktivna na 05.11.2021]. Available from: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/10/mr_nauch-obosn-kr.pdf (In Russ.)
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. Cochrane; 2022 [updated 2022 Feb]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
7. Ob utverzhdenii poriadka i srokov razrabotki klinicheskikh rekomendatsii, ikh peresmotra, tipovoi formy klinicheskikh rekomendatsii i trebovani k ikh strukture, sostavu i nauchnoi obosnovannosti vkluchaemoi v klinicheskie rekomendatsii informatsii: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 28 fevralia 2019 g. 103n [Ssylka aktivna na 2021 Noiab 05]. Available from: <http://base.garant.ru/72240714/#ixzz68LOaBXde> (In Russ.)
8. Kjaer M, Russell W, Schjerling P, Cottarelli E, Christjansen KN, Olsen DMG, Krarup PM, Jessen L, Berner-Hansen M, Jorgensen LN, Ågren MS. Glucagon-Like Peptide-2 Analogue ZP1849 Augments Colonic Anastomotic Wound Healing. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Oct 9;2020:8460508. doi: 10.1155/2020/8460508. eCollection 2020.
9. van Praagh JB, de Wit JG, Olinga P, de Haan JJ, Nagengast WB, Fehrmann RSN, Havenga K. Colorectal anastomotic leak: transcriptomic profile analysis. *Br J Surg*. 2021 Apr 5;108(3):326-33. doi: 10.1093/bjs/znaa066
10. Türlü C, Willumsen N, Marando D, Schjerling P, Biskup E, Hannibal J, Jorgensen LN, Ågren MS. A human cellular model for colorectal anastomotic repair: the effect of localization and transforming growth factor-β1 treatment on collagen deposition and biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 5;22(4):1616. doi:

10.3390/ijms22041616

11. Beecham J, Hart A, Alexandre L, Hernon J, Kumar B, Lam S. Single Nucleotide polymorphisms and post-operative complications following major gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019 Nov;23(11):2298-306. doi: 10.1007/s11605-019-04300-2
12. Reisinger KW, Schellekens DH, Bosmans JW, Boonen B, Hulsewé KW, Sastrowijoto P, Derikx JP, Grootjans J, Poeze M. Cyclooxygenase-2 Is Essential for Colorectal Anastomotic Healing. *Ann Surg*. 2017 Mar;265(3):547-54. doi: 10.1097/SLA.0000000000001744
13. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Dzhemiliev A. Analysis of polymorphism of matrix

- metalloproteinase-2 (C-1306 → T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G303 → A) genes in patients with anastomotic leak in hollow digestive organs. *Georgian Med News*. 2020 Oct;(307):7-12. <https://www.geomednews.com/ru/v307-october-2020.html>
14. Köckerling F, Bittner R, Kuthe A, Stechemesser B, Lorenz R, Koch A, Reinhold W, Niebuhr H, Hukauf M, Schug-Pass C. Laparo-endoscopic versus open recurrent inguinal hernia repair: should we follow the guidelines? *Surg Endosc*. 2017 Aug;31(8):3168-85. doi: 10.1007/s00464-016-5342-7
15. Tymchenko M, Ivanova J, Gramatiuk S, Shchur O, Lazirskiy V. Cyclooxygenase-2 and level cryoglobulin significance for small bowel anastomotic leak healing. *Clin Pract*. 2020;17(1):1458-62.

Адрес для корреспонденции

117997, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Островитянова, 1,
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кафедра факультетской хирургии № 1 ЛФ,
тел.: +7 977 885-11-23,
e-mail: nikita.shche98@gmail.com,
Щербаков Никита Алексеевич

Address for correspondence

117997, Russian Federation,
Moscow, Ostrovityanov st., 1,
Federal State Autonomous Educational Institution
of Higher Education «Russian National Research
Medical University named after N.I. Pirogov»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of Faculty Surgery No. 1 ,
tel.: +7 977 885-11-23,
e-mail: nikita.shche98@gmail.com,
Shcherbakov Nikita Alekseevich

Сведения об авторах

Сажин Александр Вячеславович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ клинической хирургии, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Москва, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0001-6188-6093>
Нечай Тарас Вячеславович, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской хирургии № 1, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, заместитель директора НИИ клинической хирургии,
г. Москва, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0003-0769-5282>
Панин Станислав Игоревич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0003-4086-2054>
Замараев Валерий Семенович, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0001-7442-9940>
Щербаков Никита Алексеевич, ординатор кафедры факультетской хирургии № 1, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, лаборант в НИИ клинической хирургии, г. Москва, Российская Фе-

Information about the authors

Sazhin Alexander V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical Surgery, Head of the Department of Faculty Surgery No. 1, Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-6188-6093>
Nechay Taras V., MD, Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery No. 1, Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov, Deputy Director of the Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0003-0769-5282> Associate Professor,
Panin Stanislav I., MD, Professor; Head of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0003-4086-2054>;
Zamaraev Valery S. MD, Professor, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology with a course of clinical microbiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0001-7442-9940>;
Shcherbakov Nikita A., Resident of the Department of Faculty Surgery No. 1, Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov, Laboratory Assistant at the Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-5250-6359>;
Gofman Anna A., Student, Laboratory Assistant at the Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russian

дерация. <http://orcid.org/0000-0002-5250-6359>

Гофман Анна Андреевна, студент, лаборант в НИИ клинической хирургии, г. Москва, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-8635-0786>

Донецкова Виктория Андреевна, студент, лаборант в НИИ клинической хирургии, г. Москва, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0003-2462-7556>

Йулдашев Анварбек Гафурович, к.м.н., научный сотрудник в НИИ клинической хирургии, г. Москва, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-1582-5350>

Кузнецов Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры урологии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-7026-1746>

Информация о статье

Поступила 23 января 2023 г.

Принята в печать 11 декабря 2023 г.

Доступна на сайте 11 января 2024 г.

Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-8635-0786>

Donetskova Victoria A., Student, Laboratory Assistant at the Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-2462-7556>.

Yuldashev G. Anvarbek, PhD, Scientist at the Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-1582-5350>

Kuznetsov Alexander A., PhD, Associate Professor, Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-7026-1746>;

Article history

Arrived: 23 January 2023

Accepted for publication: 11 December 2022

Available online: 11 January 2024