

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY



<https://journals.eco-vector.com/1682-7392>



Том
Volume 24

Выпуск
Issue 1

2022

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-77762 от 10.02.2020

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Рекомендован ВАК

РЕДАКЦИЯ

194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609
E-mail: vestnikmma@mail.ru
E-mail: vmeda-nio@mail.ru

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет: www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 70943; 80345

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Оригинал-макет

изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Научный редактор: *В.Я. Апчел*
Корректор: *И.В. Смирнова*
Верстка: *А.Г. Хуторовской*

Подписано в печать 31.03.2022
Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 36.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ 2-1842-lv.

© Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2022

© ООО «Эко-Вектор», 2022

ISSN 1682-7392 (Print)

ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 24 | Выпуск 1 | 2022

Сквозной номер 77

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Крюков Евгений Владимирович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8396-1936

Заместитель главного редактора

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-5582-1111

Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0003-1199-0911

Ответственный секретарь

Апчел Василий Яковлевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7658-4856

Редакционная коллегия

Алексанин Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беленький Игорь Григорьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бельских Андрей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р психол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Бржеский Владимир Всеволодович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Будзинская Мария Викторовна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Будко Анатолий Андреевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Волчков Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Гайворонский Алексей Иванович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гайворонский Иван Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гребнев Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Дворянчиков Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Жданов Константин Валерьевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Железняк Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Иванов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Корнеев Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7347-1901

Котив Богдан Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



Кузин Александр Александрович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Куликов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6934-2223

Майстренко Николай Анатольевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-1405-7660

Макиев Руслан Гайозович, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Мирошниченко Юрий Владимирович, д-р фарм. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Мосоян Михаил Семенович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8408-5301

Одинак Мирослав Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7314-7711

Протошак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Родионов Анатолий Антонович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Ромашенко Павел Николаевич, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8918-1730

Савелло Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саканян Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1693-2422

Салухов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Самойлов Владимир Олегович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Самохвалов Игорь Маркеллович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1398-3467

Силин Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-3533-5615

Софронов Александр Генрихович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6339-0198

Софронов Генрих Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-8587-1328

Тыренко Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-0470-1109

Ушаков Игорь Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Фисун Александр Яковлевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Хритинин Дмитрий Федорович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5324-512X

Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID: 0000-0003-4329-147X

Черкашин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Шамрей Владислав Казимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7473-7572

Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6431-439X

Шустов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-9075-8274

Щербук Юрий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Ягудина Роза Измайловна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9080-332X

Янов Юрий Константинович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9195-128X

Яременко Андрей Ильич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

FOUNDERS

- Military medical academy of S.M. Kirov, Russian Federation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

6, Akademika Lebedeva street, 194044

Saint Petersburg, Russian Federation

Phone: +7(812)3297194

E-mail: vestnikrmma@mail.ru

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

ISSN 1682-7392 (Print)

ISSN 2687-1424 (Online)

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ISSN Key-title: Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii

Volume 24 | Issue 1 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Kryukov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8396-1936

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Ivchenko, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5582-1111

Vasilij N. Tsygan, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1199-0911

EXECUTIVE SECRETARY

Vasilij Y. Apchel, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7658-4856

EDITORIAL BOARD

Sergey S. Aleksanin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' G. Belen'kiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Bel'skikh, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey A. Blagin, MD, D.Sc. (Psychology), Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Vladimir V. Brzheskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Mariya V. Budzinskaya, MD (Saint Petersburg, Russia)

Anatolij A. Budko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir A. Volchkov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Alexey I. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Ivan V. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy A. Grebnev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Denis A. Gusev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' S. Zheleznyak, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey M. Ivanov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey N. Illarionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Armais A. Kamalov, MD, Professor (Moscow, Russia)

Igor' A. Korneev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bogdan N. Kotiv, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

© Military medical academy, 2022

© Eco-Vector, 2022



Aleksandr A. Kuzin, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey N. Kulikov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' V. Litvinenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy V. Lobzin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-6934-2223

Nikolay A. Maystrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1405-7660

Ruslan G. Makiev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy V. Miroshnichenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Mikhail S. Mosoyan, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Dmitrii V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-8408-5301

Miroslav M. Odinak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7314-7711

Vladimir V. Protoshchak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Rodionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Pavel N. Romashchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-8918-1730

Alexander V. Savello, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Elena I. Sakanyan, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1693-2422

Vladimir V. Salukhov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir O. Samoylov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' M. Samokhvalov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1398-3467

Aleksey V. Silin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3533-5615

Aleksandr G. Sofronov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Genrikh A. Sofronov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8587-1328

Vadim V. Tyrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0470-1109

Igor' B. Ushakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr Y. Fisun, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

Yuriy S. Khalimov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Khominets, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Dmitriy F. Khritinin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy G. Khbulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Chepur, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5324-512X

Valeriy A. Chereshev, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4329-147X

Dmitriy V. Cherkashin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladislav K. Shamrey, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy L. Shevchenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7473-7572

Sergey B. Shustov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-9075-8274

Aleksey V. Shchegolev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6431-439X

Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Roza I. Yagudina, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9080-332X

Yuriy K. Yanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9195-128X


Andrey I. Yaremenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

-  П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова
Инновационные технологии в диагностике и безопасном хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы. . . . 9
- А.И. Соловьев, С.В. Чурашов, А.Н. Куликов, А.В. Булеев, А.А. Крутикова, А.Р. Арюков, В.Ю. Кравцов
Генетические полиморфизмы каталазы (rs7943316), глутатионпероксидазы-1 (rs1050450) и трансферрина (rs8177178) при кератоконусе на примере ограниченной группы пациентов российской популяции. . . . 17
- Н.В. Шарова, Д.В. Черкашин, С.Л. Гришаев, С.В. Ефимов, М.А. Харитонов, С.А. Турдалиева
Особенности раннего бронходилатационного эффекта первой дозы современного пролонгированного бронхолитика раздельно и в составе фиксированной комбинации в терапии хронической обструктивной болезни легких 25
- Г.Ш. Шанава, М.С. Мосоян, В.В. Протоцак, И.В. Сорока, А.Д. Наливайко, Д.Г. Путренек, Д.Н. Орлов
Особенности лечения травм мочеточника 35
-  К.П. Головки, И.М. Самохвалов, М.С. Гришин, А.М. Носов, А.Б. Юдин, А.Я. Ковалевский, А.С. Багненко, И.М. Ковалишин
Применение местного гемостатического средства на основе хитозана для контроля внутрибрюшного кровотечения 43
- М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, О.А. Башкина, М.А. Самотруева
Влияние глипролинов на показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях экспериментального гипертиреоза 55
- В.В. Хоминец, А.Л. Кудяшев, И.В. Гайворонский, И.С. Базаров, А.С. Гранкин, А.А. Семенов, Д.А. Конокотин
 Способ реконструкции связочно-сухожильного комплекса коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность 61
- А.С. Дыбин, А.Е. Потеряев, С.А. Кузнецов, Э.А. Лучников, Э.М. Мавренков, Л.И. Меньшикова
Особенности популяционного здоровья военнослужащих в арктических условиях. 69
- А.А. Таубэ, И.Ю. Евко, С.В. Синотова, А.Е. Крашенинников, М.В. Журавлева, Б.К. Романов, Р.Н. Аляутдин
Российский фармаконадзор: пути повышения эффективности 81
- А.А. Серговецев, Е.В. Крюков, В.В. Протоцак, М.В. Паронников, И.Ф. Савченко, Д.Н. Орлов
 Стратегия развития специализированной медицинской помощи больным, страдающим мочекаменной болезнью, в Вооруженных силах Российской Федерации 91
- И.А. Шперлинг, С.О. Ростовцев, А.В. Шулепов, А.С. Коуров, М.В. Баженов
 Особенности микроциркуляции и метаболизма в коже и мягких тканях области повреждения при экспериментальной взрывной травме 101

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- О.А. Баранов, Д.А. Байран, И.В. Маркин, Е.С. Щелканова, Е.А. Журбин
Подходы к выделению и очистке нуклеиновых кислот из крови для генотипирования человеческого лейкоцитарного антигена 111
-  С.А. Живолупов, Е.Ю. Кожевников, И.Н. Самарцев, Н.А. Рашидов
Пояснично-крестцовые дорсопатии: современные аспекты консервативного лечения. 125

А.В. Степанов, И.В. Юдников, А.В. Квардаков

Альфовирусы: Современный взгляд на проблему 135

О.А. Митева, Н.С. Юдина, В.А. Мясников, А.В. Степанов, С.В. Челур

Анализ современных методик и средств выявления и идентификации микробных токсинов, ингибирующих синтез белка в клетке 143

А.И. Гайворонский, Б.В. Скалийчук, В.В. Виноградов, Д.Е. Алексеев, Д.В. Свистов

Варианты невротизации лицевого нерва 155

Д.Б. Пономарев, А.В. Степанов, Е.В. Ивченко, А.Б. Селезнёв, В.Я. Апчел

Воспалительная реакция и пути ее коррекции при формировании ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды 165

Ю.В. Мирошниченко, Е.В. Ивченко, В.Н. Кононов, Р.А. Голубенко, Д.В. Овчинников,

Р.А. Еникеева, М.П. Щерба, А.В. Меркулов, Э.М. Мавренков

Перспективные направления инновационного развития фармации в военном здравоохранении России 179

Т.И. Субботина, Г.А. Смирнова, Е.В. Кравченко, А.И. Андриянов, А.Л. Сметанин

Перспективы применения пробиотиков и пребиотиков в рационах питания военнослужащих в экстремальных условиях 189

Н.Т. Мирзоев, Г.Г. Кутелев, М.И. Пугачев, Е.Б. Киреева

Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 199

А.А. Михайлов, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук, Ю.Е. Рубцов, Е.Б. Киреева

Роль адипокинов в развитии дисфункции жировой ткани и других метаболических нарушений 209

ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.В. Мирошниченко, А.Б. Перфильев, Н.Л. Костенко, Р.А. Еникеева

Исторические и медико-фармацевтические аспекты создания фармакопеи 219

И.В. Гайворонский, М.В. Твардовская, К.В. Соловьев, М.П. Кириллова, Т.С. Спирина, С.В. Виноградов, А.А. Семенова

Скелет великана Якоба Лолли — уникальный «бренд» кафедры нормальной анатомии 231

Д.В. Овчинников

История и преемственность первых терапевтических кафедр Военно-медицинской академии 239

ПЕРСОНАЛИИ

Е.В. Крюков, Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников

Юбилей ученого: к 60-летию члена-корреспондента Российской академии наук Андрея Николаевича Бельских 251

Е.В. Крюков, Г.Г. Хубулава

Академик Российской академии наук Ю.Л. Шевченко и его вклад в развитие Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и здравоохранения Российской Федерации (к 75-летию со дня рождения) 255

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova*
 Innovative technologies in the diagnosis and safe surgical treatment of thyroid diseases. 9
- A.I. Solovov, S.V. Churashov, A.N. Kulicov, A.V. Buleyev, A.A. Krutikova, A.R. Arukov, V.Yu. Kravtsov*
 Genetic polymorphisms of catalase (rs7943316), glutathione peroxidase-1 (rs1050450),
 and transferrin (rs8177178) in keratoconus on a limited group of russian patients 17
- N.V. Sharova, D.V. Cherkashin, S.L. Grishaev, S.V. Efimov, M.A. Kharitonov, S.A. Turdialieva*
 Features and significance of the early bronchodilatation effect of the first dose of a long-acting bronchodilator
 alone and in fixed combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease 25
- G.Sh. Shanava, M.S. Mosoyan, V.V. Protoshchak, I.V. Soroka, A.D. Nalivaiko, D.G. Putrenok*
 Features of treatment of ureteral injuries. 35
- K.P. Golovko, I.M. Samokhvalov, M.S. Grishin, A.M. Nosov, A.B. Yudin, A.Ya. Kovalevskiy, A.S. Bagnenko, I.M. Kovalishin*
 Use of a local hemostatic agent based on chitosan and external compression of the abdominal area
 to control intra-abdominal bleeding 43
- M.U. Sergalieva, A.A. Tsbizova, L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva*
 Effect of glyprolins on white blood cell parameters and phagocytic activity of neutrophils
 on experimental hyperthyroidism 55
- V.V. Khominets, A.L. Kudyashev, I.V. Gaivoronskiy, I.S. Bazarov, A.S. Grankin, A.A. Semenov, D.A. Konokotin*
 Reconstruction of the ligamentous–tendinous complex of the knee joint, ensuring its varus stability 61
- A.S. Dybin, A.E. Poteryaev, S.A. Kuznetsov, E.A. Luchnikov, E.M. Mavrenkov, L.I. Menshikova*
 Features of the military population health in the Arctic zone 69
- A.A. Taube, E.Yu. Evko, S.V. Sinotova, A.E. Krashennikov, M.V. Zhuravleva, B.K. Romanov, R.N. Alyautdin*
 Russian pharmacovigilance: ways to improve efficiency. 81
- A.A. Sergoventsev, E.V. Kryukov, V.V. Protoshchak, M.V. Paronnikov, I.F. Savchenko, D.N. Orlov*
 Strategy for the development of specialized medical care for patients with urolithiasis
 in the Armed Forces of the Russian Federation 91
- I.A. Shperling, S.O. Rostovtsev, A.V. Shulepov, A.S. Kourov, M.V. Bazhenov*
 Features of microcirculation and metabolism in the skin and soft tissues
 of the injured area in experimental explosive trauma 101

SCIENTIFIC REVIEWS

- O.A. Baranov, D.A. Bairan, I.V. Markin, E.S. Shchelkanova, E.A. Zhurbin*
 Approaches to isolating and purifying nucleic acids from blood for genotyping human leukocytic antigen 111
- S.A. Zhivolupov, E.Yu. Kozhevnikov, I.N. Samarczev, N.A. Rashidov*
 Lumbosacral dorsopathies: modern aspects of diagnosis and pharmacological treatment 125
- A.V. Stepanov, I.V. Yudnikov, A.V. Kvardakov*
 Alphaviruses: a modern view on the problem 135

O.A. Miteva, N.S. Yudina, V.A. Myasnikov, A.V. Stepanov, S.V. Chepur

Modern methods of detection and identification of microbial toxins that inhibit protein synthesis in cells 143

A.I. Gaivoronsky, B.V. Skaliitchouk, V.V. Vinogradov, D.E. Alekseev, D.V. Svistov

Ⓞ Variants of facial nerve neurotization 155

D.B. Ponomarev, A.V. Stepanov, E.V. Ivchenko, A.B. Seleznyov, V.Ya. Apchel

Ⓞ Inflammatory response and its correction in forming a host response to exposure to adverse environmental factors 165

Yu.V. Miroshnichenko, E.V. Ivchenko, V.N. Kononov, R.A. Golubenko, D.V. Ovchinnikov,

R.A. Enikeeva, M.P. Shcherba, A.V. Merkulov, E.M. Mavrenkov

Prospective directions for innovative development strategies in pharmacy in the military health system of the Russian Federation. 179

T.I. Subbotina, G.A. Smirnova, E.V. Kravchenko, A.I. Andriyanov, A.L. Smetanin

The prospects of probiotics and prebiotics in the diet of military personnel in extreme conditions. 189

N.T. Mirzoev, G.G. Kutelev, M.I. Pugachev

Cardiovascular complications in patients after coronavirus disease-2019. 199

A.A. Mikhailov, Yu.Sh. Khalimov, S.V. Gaiduk, Yu.E. Rubtsov, E.B. Kireeva

The role of adipokines in the development of adipose tissue dysfunction and other metabolic disorders 209

HISTORICAL STUDIES

Yu.V. Miroshnichenko, A.B. Perfilov, N.L. Kostenko, R.A. Enikeeva

Ⓞ Historical and medical-pharmaceutical aspects of the creation of a pharmacopoeia 219

I.V. Gaivoronsky, M.V. Tvardovskaya, K.V. Solovyev, M.P. Kirillova, T.S. Spirina, S.V. Vinogradov, A.A. Semenova

Ⓞ The skeleton of the giant Jacob Lolli is a unique "brand" of the department of normal anatomy 231

D.V. Ovchinnikov

Ⓞ History and continuity of the first therapeutic departments at the Military Medical Academy 239

PERSONALITIES

E.V. Kryukov, E.V. Ivchenko, D.V. Ovchinnikov

Ⓞ The 60th anniversary of corresponding member of the Russian academy of sciences Andrei Nikolayevich Belskikh 251

E.V. Kryukov, G.G. Khubulava

Ⓞ Academician of the Russian academy of sciences Yu.L. Shevchenko and his contribution to the development of the Military Medical Academy and health care of the Russian Federation (on his 75th anniversary) 255

УДК 616.441-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73249>

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И БЕЗОПАСНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Уточнены результаты применения инновационных технологий в диагностике и хирургическом лечении пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы, посредством оценки информативности современных методик обследования и эффективности минимально инвазивных оперативных вмешательств. Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 332 пациентов с хирургическими заболеваниями щитовидной железы, которые были обследованы с применением современных методик диагностики и прооперированы с использованием традиционного и различных минимально инвазивных доступов. Уточнены показатели информативности мультипараметрического ультразвукового исследования, динамической двухиндикаторной сцинтиграфии, цитологического, молекулярно-генетического и иммуноцитохимического исследования пункционного материала в диагностике рака щитовидной железы. Минимально инвазивные вмешательства выполнены у 79,8% больных. Послеоперационные осложнения развились у 11 (3,3%) больных: функциональная дисфония — у 3 (0,9%); транзиторный гипопаратиреоз — у 8 (2,4%). Установлено, что применение основных критериев, обуславливающих выбор рационального минимально инвазивного вмешательства, таких как размер узловых образований и объем щитовидной железы, наличие аутоиммунного воспаления тиреоидной ткани на фоне узлового, диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита, загрудинное расположение зоба, а также необходимость выполнения центральной и боковой лимфаденэктомии при метастатическом поражении лимфатических узлов позволяет избежать конверсии доступа на традиционный при всех операциях, осуществлять профилактику повреждения возвратного гортанного нерва с развитием парезов гортани, минимизировать травму околощитовидных желез с развитием единичных случаев транзиторного гипопаратиреоза. Таким образом, многокомпонентный анализ результатов обследования и хирургического лечения пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы, показывает целесообразность использования инновационных технологий в их диагностике и хирургическом лечении. Применение современных методик обследования позволяет с большой точностью определить морфологическую форму заболевания щитовидной железы, выбрать рациональный объем и методику оперативного вмешательства, а минимально инвазивные операции являются оптимальными и безопасными при хирургическом лечении данной категории больных.

Ключевые слова: щитовидная железа; узловые образования щитовидной железы; рак щитовидной железы; фолликулярные неоплазии; хирургия щитовидной железы; минимально инвазивная видеоассистированная тиреоидэктомия; минимально инвазивная неэндоскопическая тиреоидэктомия; эндоскопическая тиреоидэктомия.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Инновационные технологии в диагностике и безопасном хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 24, № 1. С. 9–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73249>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73249>

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS AND SAFE SURGICAL TREATMENT OF THYROID DISEASES

P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study clarified the results of using innovative technologies in the diagnosis and surgical treatment of patients with thyroid diseases by evaluating the role of modern diagnostic methods and effectiveness of minimally invasive thyroid surgery. The results of a comprehensive examination and treatment of 332 patients with thyroid diseases, who were examined using modern diagnostic methods and underwent conventional and various minimally invasive approaches, were analyzed. The sensitivity, specificity, accuracy, and positive and negative predictive values of multiparametric neck ultrasonography, ^{99m}Tc-MIBI thyroid scintigraphy, fine-needle cytology, and molecular testing of thyroid nodules were compared. The minimally invasive procedure was performed in 70.4% of the patients. Postoperative complications were found in 4.9% of the patients who underwent surgery, functional dysphonia in 0.9%, and transitory hypoparathyroidism in 2.4%. The use of the main criteria that determine the choice of a rational minimally invasive surgery, such as the nodule size and thyroid volume, hyperfunctioning thyroid, clinical thyroiditis, substernal extension, extrathyroid extension, and necessity of implementation of central and lateral neck dissection due to lymph node metastases, avoids the conversion of access to the traditional approach, prevents damage to the recurrent laryngeal nerve with the development of transitory or permanent recurrent laryngeal nerve palsy, and minimizes injury to the parathyroid glands with the development of isolated cases of transient hypoparathyroidism. Therefore, results of the multiparametric analysis of the examination and surgical treatment outcomes of patients with thyroid diseases show the feasibility of using innovative technologies in their diagnosis and surgical treatment. Modern examination methods allow us to determine with great accuracy the morphological form of thyroid disease and choose a rational volume and surgical intervention. In this study, minimally invasive procedures are optimal and safe in the surgical treatment of this category of patients.

Keywords: thyroid gland; thyroid nodules; thyroid cancer; follicular neoplasms; thyroid surgery; minimally invasive video-assisted thyroidectomy; minimally invasive nonendoscopic thyroidectomy; endoscopic thyroidectomy.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, Simonova MS. Innovative technologies in the diagnosis and safe surgical treatment of thyroid diseases. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):9–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma73249>

Received: 30.06.2022

Accepted: 11.02.2022

Published: 25.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Обследование и лечение пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), остается одной из сложных проблем эндокринологии и эндокринной хирургии, что связано с высокой частотой и разнородностью патологии данного органа, зачастую требующей хирургического лечения, а также с трудностями предоперационной морфологической верификации узловых образований (УО) [1–3]. В связи с этим в последние годы продолжается оптимизация диагностических алгоритмов различных заболеваний ЩЖ посредством внедрения новых и усовершенствования уже известных методик лабораторно-инструментального обследования. Так, в клинической практике все шире используются современные классификационные системы для ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ и цитологического изучения материала, полученного при пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ) УОЩЖ, и продолжают разрабатываться новые методики неинвазивной (эластосонография, двухиндикаторная сцинтиграфия ЩЖ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография) и инвазивной диагностики (молекулярно-генетический анализ и иммуноцитохимическая детекция молекулярных биомаркеров в пункционном материале) [4–9]. Такое совершенствование программ скрининга и методик комплексного обследования приводит к ежегодному росту случаев выявления УОЩЖ с неопределенным потенциалом злокачественности и ранних форм рака ЩЖ [10], а расширение технических возможностей выполнения оперативных вмешательств на этом фоне способствует активному внедрению эндоскопических технологий в хирургию ЩЖ [11–15]. Вышеописанные тенденции в диагностике и лечении пациентов, страдающих хирургическими заболеваниями ЩЖ, сопряженные с использованием инновационных технологий, определяют необходимость проведения научных исследований, которые, с одной стороны, позволят достоверно оценить диагностическую значимость современных методик обследования в верификации диагноза, а с другой — обосновать эффективность и безопасность наиболее оптимального открытого, эндоскопически ассистированного или эндоскопического доступа для вмешательств на ЩЖ.

Цель исследования — уточнить результаты применения инновационных технологий в диагностике и хирургическом лечении пациентов, страдающих заболеваниями щитовидной железы, посредством оценки информативности современных методик обследования и эффективности минимально инвазивных оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе клинико-лабораторного обследования установлено, что у 36,2% пациентов отсутствовали клинические проявления, у 46,2% были выражены признаки компрессии органов шеи и косметический дефект, связанные

с большим размером УОЩЖ, у 12,8% выявлены признаки нарушения тиреоидного статуса, еще 4,8% имели сочетания симптомов и синдромов.

Анализ результатов УЗИ ЩЖ с описанием сонографической картины в рамках международной классификационной системы TIRADS позволил установить, что больных с неизменной ЩЖ (1 категория) и цитологически подтвержденным раком (6 категория) при их первичной ультразвуковой оценке не было. Признаки злокачественного роста (категории TIRADS 4a, b, c и 5) выявлены у 156 (47%) больных. При оценке корреляции результатов УЗИ у пациентов этой группы с данными гистологического исследования установлено, что рак выявлен в 81 (51,9%) случае из 156. При этом с увеличением количества подозрительных признаков возрастала чувствительность исследования, что подтверждено данными корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) равен 0,95 ($p = 0,0153$)). Внедрение в клиническую практику классификационной системы TIRADS позволило получить высокие показатели информативности УЗИ в диагностике рака ЩЖ — чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 91,4; 68; 74,1; 51,1 и 95,5% соответственно, что согласуется с данными других исследований [5, 7].

Результаты УЗИ позволили сформулировать показания к выполнению ПТАБ УОЩЖ у 289 (87%) больных. При оценке информативности цитологического метода исследования с описанием заключений в рамках категорий TBSRTC установлено, что чувствительность его составила 98,2%, специфичность — 39,7%, точность — 56,5%, положительная прогностическая ценность — 39,7%, отрицательная прогностическая ценность — 98,7%. Внедрение данной системы в клиническую практику позволяет повысить диагностическую значимость данной морфологической методики диагностики, что подтверждается крупными международными исследованиями [4].

Детальный анализ накопления Тс-99m-пертехнетата и Тс-99m-технетрила при сцинтиграфии ЩЖ, выполненной 28 (15,5%) больным, страдающим фолликулярными неоплазиями, 4 (2,2%) больным с узловым нетоксическим зобом и 7 (3,9%) с папиллярной карциномой ЩЖ в раннюю и позднюю фазы сканирования с выделением 3 моделей пациентов позволил повысить практически все показатели информативности модернизированной визуальной методики в сравнении с общеизвестной, что согласуется с данными других исследований [9]. Так, чувствительность данной методики составила 70%, специфичность — 93,1%, точность — 87,2%, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 77,8 и 90% соответственно. При полуколичественной оценке данных, основанной на расчете индекса вымывания, установлен разброс последнего в пределах от 5,3 до 57,3%. Оптимальная отсечка для разделения доброкачественных и злокачественных УОЩЖ по индексу вымывания

установлена на уровне 19%. Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность методики составили 100; 92; 94,3; 83,3; 100% соответственно ($AUC = 0,986$). Установлено, что двухиндикаторная сцинтиграфия позволяет проводить дифференциальную диагностику фолликулярных неоплазий и выявлять папиллярный рак ЩЖ при наличии подозрительных на злокачественность сонографических характеристик УОЩЖ. Это позволяет избежать инвазивной ПТАБ и цитологического исследования при сопоставимой стоимости методов диагностики [9].

Иммуноцитохимические и молекулярно-генетические методики исследования уровня экспрессии Galectin-3 и выявления мутации V600E гена BRAF, примененные у 60 больных, показали свою высокую информативность в дифференциальной диагностике фолликулярных неоплазий и высокодифференцированного рака ЩЖ. Установлено, что уровень экспрессии Galectin-3 ниже и выше 47,6% в клеточном материале фолликулярных неоплазий на дооперационном этапе позволяет прогнозировать наличие у пациента аденомы или высокодифференцированного рака ЩЖ с точностью до 91,7% соответственно, а выявление мутации V600E гена BRAF в клеточном материале опухолей с вероятностью до 97,1% указывает на наличие папиллярной карциномы ЩЖ, характеризующейся более агрессивным течением. Также доказано, что уровень мембранной экспрессии NIS в карциномах ЩЖ более 1,8% позволяет прогнозировать хороший лечебный эффект терапией радиоактивным йодом, а менее 1,8% — ее неэффективность. Полученные в нашем и других исследованиях данные позволяют утверждать, что эти методики дают дополнительную информацию о распространенности онкологического процесса, биологических свойствах опухоли, степени ее агрессивности, риске рецидивирования, прогнозе эффективности хирургического лечения и радиоiodтерапии, что позволяет определять наиболее рациональную лечебную тактику в каждом конкретном случае [8, 19].

Таким образом, общая чувствительность современных инструментальных методов обследования в дооперационной верификации морфологической формы заболевания ЩЖ составила 96,4%.

Оценка и применение основных критериев, обуславливающих выбор методики оперативных вмешательств, позволили сформулировать показания к выполнению минимально инвазивных операций у 265 (79,8%) больных, традиционных — у 67 (20,2%), а также определить их объем, см. таблицу.

Послеоперационные осложнения были единичными и развились у 11 (3,3%) больных (при традиционных вмешательствах — у 6, MIVAT — у 2, ABBA — у 1, MIT — у 2). Аргументированный отбор пациентов для эндоскопически ассистированных и эндоскопических вмешательств с исключением больных, страдающих токсическими формами зоба и аутоиммунным тиреоидитом, позволил избежать конверсии доступа на традиционный при всех операциях. Дифференцированное использование энергетических устройств в совокупности с ИОНМ позволило обеспечить максимальную визуализацию операционного поля при эндовидеохирургических вмешательствах, избежать повреждения возвратного гортанного нерва с развитием парезов гортани, а также минимизировать травму околощитовидных желез с развитием единичных случаев транзиторного гипопаратиреоза. Отбор больных для оперативных вмешательств по методикам MIVAT и ABBA позволил минимизировать частоту выполнения у них лимфаденэктомии как еще одного фактора риска развития осложнений. Использование у всех пациентов проспективного исследования ИОНМ возвратного гортанного и наружной ветви верхнего гортанного нервов при помощи биполярного и монополярного стимулирующих электродов позволило не только контролировать проводимость визуализированных нервных структур и прогнозировать послеоперационную функцию гортани, но и идентифицировать (картировать) нервы на глубину тканей до 2 мм, а также осуществлять поддержку диссекции тканей при лимфаденэктомии. Установлено, что применение ИОНМ потенцирует эффективность применения минимально инвазивных вмешательств за счет более четкой визуализации гортанных нервов при манипуляциях в ограниченном операционном пространстве и является одним из условий безопасного применения методик, особенно в период их освоения, что позволяет избежать развития подобных осложнений. Нарушение функции

Таблица. Методика и объем оперативных вмешательств у больных, страдающих хирургической патологией щитовидной железы
Table. Procedure and scope of surgical interventions in patients with thyroid surgical pathology

Объем оперативных вмешательств	Методика			
	традиционная, $n = 67$	MIVAT, $n = 129$	ABBA, $n = 60$	MIT, $n = 76$
Тиреоидэктомия, $n = 114$	44/5*/7**	23/2*	14	33/11*
Гемитиреоидэктомия, $n = 177$	17/2*	10/4*	32	24
Удаление доли ЩЖ, $n = 19$	3	-	7	9
Резекция ЩЖ, $n = 22$	3	2	7	10

Примечание: * — в том числе выполнена центральная лимфаденэктомия; ** — селективная центральная и боковая лимфаденэктомия.

гортани вследствие функциональной дисфонии на фоне постинтубационного ларингита и повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва возникло у 3 (0,9%) больных. Восстановление функции гортани с регрессом клинических проявлений у этих пациентов было отмечено в течение 1-го, 2-го и 4-го месяцев после операции на фоне комплексной консервативной нейропротекторной терапии. Послеоперационный гипопаратиреоз (гипокальциемия) развился у 8 (2,4%) больных, перенесших тиреоидэктомию с лимфаденэктомией, и был купирован в течение месяца после операции назначением препаратов кальция с активными метаболитами витамина D.

Полученные в исследовании данные показывают минимизацию частоты послеоперационных осложнений в группах минимально инвазивных оперативных вмешательств в сравнении с традиционными и доказывают их большую эффективность и безопасность при аргументированном отборе больных, что согласуется с результатами других исследований [7, 11–15].

Таким образом, многокомпонентный анализ результатов обследования и хирургического лечения больных, страдающих заболеваниями ЩЖ, показывает целесообразность использования инновационных технологий в их диагностике и хирургическом лечении. При этом доказано, что применение современных методик обследования позволяет с большой точностью определить морфологическую форму заболевания ЩЖ, выбрать

рациональный объем и методику оперативного вмешательства, а минимально инвазивные операции являются оптимальными и безопасными при хирургическом лечении данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение инновационных технологий в лечебно-диагностический алгоритм для пациентов, страдающих хирургической патологией ЩЖ, позволяет с чувствительностью до 96,4% определить морфологическую форму заболевания и персонализировать выбор рациональной методики минимально инвазивного хирургического лечения у 80% больных.

2. Операциями выбора в лечении больных, страдающих хирургическими заболеваниями ЩЖ, следует считать минимально инвазивные неэндоскопические и эндоскопически ассистированные оперативные вмешательства из срединного шейного доступа, а также эндоскопические из трансаксиллярного трансареолярного эндовидеохирургического доступа, которые позволяют благодаря малой травматичности и безопасности при соблюдении методичности выполнения технических приемов операции в условиях нейромониторинга гортанных нервов снизить частоту развития специфических осложнений и избежать неудовлетворительных результатов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Кузнецова Ю.В. Современный подход к проблеме диагностики и лечения больных раком щитовидной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. Т. 173, № 6. С. 85–89.
2. Gharib H., Papini E., Garber J.R., et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update // *Endocrine practice*. 2016. Vol. 22. No. 1. P. 1–60. DOI: 10.4158/EP161208.GL
3. Wiltshire J.J., Drake T.M., Uttley L., Balasubramanian S.P. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. No. 11. P. 1541–1552. DOI: 10.1089/thy.2016.0100
4. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // *Thyroid*. 2009. Vol. 19. No. 11. P. 1159–1165. DOI: 10.1089/thy.2009.0274
5. Kwak J.Y., Han K.H., Yoon J.H., et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better // *Radiology*. 2011. Vol. 260. No. 3. P. 892–899. DOI: 10.1148/radiol.11110206
6. Брынова О.В. Диагностика заболеваний щитовидной железы с использованием жидкостной и традиционной цитологии // *Новости клинической цитологии России*. 2018. Т. 22, № 3–4. С. 16–21.
7. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 1. С. 37–46.
8. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., Веряскина Ю.А. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // *Новости хирургии*. 2020. Т. 28, № 3. С. 284–289. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.3.284
9. Piccardo A., Puntoni M., Treglia G., et al. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison 1 between 18F-FDG PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology // *Eur J Endocrinol*. 2016. Vol. 174. No. 5. P. 693–703. DOI: 10.1530/eje-15-1199
10. Чекмазов И.А., Знаменский А.А., Осминская Е.Д., и др. Высокотехнологическая медицинская помощь в хирургической эндокринологии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014. № 7. С. 55–59.
11. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Панкова П.А., и др. Аксиллярный эндовидеохирургический доступ в хирургии щитовидной железы // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018. Т. 177, № 1. С. 37–40. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-37-40
12. Billmann F., Bokor-Bilman T., Lapshyn H., et al. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease: a retrospective

analysis of risk factors for postoperative complications // *Int J Surg*. 2014. Vol. 12. No. 12. P. 1306–1309. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.11.002

13. Duke W.S., Terris D.J. Alternative approaches to the thyroid gland // *Endocrinol. Metab Clin North Am*. 2014. Vol. 43. No. 2. P. 459–474. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.02.009

14. Wang C., Feng Z., Li J., et al. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution // *Surg Endosc*. 2015. Vol. 29. No. 1. P. 192–201. DOI: 10.1007/s00464-014-3658-8

15. Anuwong A., Ketwong K., Jitpratoom P., et al. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach // *JAMA Surg*. 2018. Vol. 1. No. 153/1. P. 21–27. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3366

16. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года) // *Эндокринная хирургия*. 2016. Т. 10, № 1. С. 5–12. DOI: 10.14341/serg201615-12

17. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules

and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. No. 1. P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

18. Патент РФ на изобретение № 2726601/ 14.07.2020. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Бойков И.В., и др. Способ диагностики хирургических заболеваний щитовидной железы с использованием динамической двухиндикаторной скintiграфии.

19. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Бойков И.В., и др. Дифференциальная диагностика фолликулярных неоплазий с использованием динамической двухиндикаторной скintiграфии щитовидной железы // *Таврический медико-биологический вестник*. 2020. Т. 23, № 2. С. 172–180. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-172-180

20. Симонова М.С. Криволапов Д.С. Роль молекулярно-генетических маркеров в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных фолликулярными неоплазиями и высокодифференцированным раком щитовидной железы // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40, № S1-3. С. 292–296.

21. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: ВМедА, 2011. 318 с.

REFERENCES

1. Gostimskii AV, Romanchishen AF, Kuznetsova YuV. Sovremenniy podkhod k probleme diagnostiki i lecheniya bol'nykh rakom shchitovidnoi zhelezy. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014;173(6): 85–89. (In Russ.).

2. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):1–60. DOI: 10.4158/EP161208.GL

3. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541–1552. DOI: 10.1089/thy.2016.0100

4. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159–1165. DOI: 10.1089/thy.2009.0274

5. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better. *Radiology*. 2011;260(3):892–899. DOI: 10.1148/radiol.11110206

6. Brynova OV. Diagnosis of thyroid diseases using liquid and traditional cytology. *Russian News of Clinical Cytology*. 2018;22(3–4):16–21. (In Russ.).

7. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid disorders. *Military Medical Journal*. 2018;339(1):37–46. (In Russ.).

8. Lukyanov SA, Sergiyko SV, Titov SE, Veryaskina YuA. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(3):284–289. (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2020.3.284

9. Piccardo A, Puntoni M, Treglia G, et al. Thyroid nodules with indeterminate cytology: prospective comparison 1 between

18F-FDG PET/CT, multiparametric neck ultrasonography, 99mTc-MIBI scintigraphy and histology. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5): 693–703. DOI: 10.1530/eje-15-1199

10. Chekmazov IA, Znamenskii AA, Osminskaia ED, et al. High-tech medical care in surgical endocrinology. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(7):55–59. (In Russ.).

11. Semenov DYU, Boriskova ME, Pankova PA, et al. Transaxillary endovideosurgical access in thyroid surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):37–40. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-37-40

12. Billmann F, Bokor-Bilman T, Lapshyn H, et al. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease: a retrospective analysis of risk factors for postoperative complications. *Int J Surg*. 2014;12(12):1306–1309. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.11.002

13. Duke WS, Terris DJ. Alternative approaches to the thyroid gland. *Endocrinol. Metab Clin North Am*. 2014;43(2):459–474. DOI: 10.1016/j.ecl.2014.02.009

14. Wang C, Feng Z, Li J, et al. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution. *Surg Endosc*. 2015;29(1):192–201. DOI: 10.1007/s00464-014-3658-8

15. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, et al. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *JAMA Surg*. 2018;1(153/1):21–27. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3366

16. Bel'tsevich DG, Vanushko VE, Mel'nichenko GA, et al. Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment. *Endocrine Surgery*. 2016;10(1):5–12. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg201615-12

17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules

and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

18. Patent RUS №2726601/ 14.07.2020. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Boikov IV, et al. *Sposob diagnostiki khirurgicheskikh zabolovaniy shchitovidnoi zhelezy s ispol'zovaniem dinamicheskoi dvukhindikatornoi stsintigrafii*. (In Russ.).

19. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Boykov IV, et al. Differentiating malignant from benign follicular lesions by dynamic two-indicator thyroid scintigraphy. *Tavricheskiy Mediko-biologicheskiy Vestnik*. 2020;23(2): 172–180. (In Russ.). DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-2-172-180

20. Simonova MS, Krivolapov DS. The role of molecular and genetic markers in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with follicular neoplasia and differentiated thyroid cancer. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2021;40(S1-3): 292–296. (In Russ.).

21. Yunkerov VI, Grigor'ev SG, Rezvantsev MV. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy*. Saint-Petersburg: VMeDA, 2011. 318 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Мария Сергеевна Симонова**, клинический ординатор;
e-mail: mariasimonova62@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-8359-1875; eLibrary SPIN: 6004-1995

Павел Николаевич Ромашченко, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; eLibrary SPIN: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских
наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1405-7660; eLibrary SPIN: 2571-9603

Денис Сергеевич Криволапов, старший ординатор;
e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;
eLibrary SPIN: 2195-5001

AUTHORS INFO

***Maria S. Simonova**, surgical resident;
e-mail: mariasimonova62@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-8359-1875; eLibrary SPIN: 6004-1995

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: romashchenko@rambler.ru;
ORCID: 0000-0001-8918-1730; eLibrary SPIN: 3850-1792

Nikolaj A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: nik.m.47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1405-7660;
eLibrary SPIN: 2571-9603

Denis S. Krivolapov, chief surgical resident;
e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;
eLibrary SPIN: 2195-5001

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

GENETIC POLYMORPHISMS OF CATALASE (rs7943316), GLUTATHIONE PEROXIDASE-1 (rs1050450), AND TRANSFERRIN (rs8177178) IN KERATOCONUS ON A LIMITED GROUP OF RUSSIAN PATIENTS

A.I. Solovev¹, S.V. Churashov¹, A.N. Kulicov¹, A.V. Buleyev², A.A. Krutikova²,
A.R. Arukov¹, V.Yu. Kravtsov¹

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² All-Russian Research Institute of Genetics and Farm Animal Breeding, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: A pilot study of the association of single nucleotide polymorphisms in catalase (rs7943316), glutathione peroxidase-1 (rs1050450), and transferrin (rs8177178) genes with the risk of keratoconus development was conducted in a sample of Russian patients. Genotyping was performed by analyzing the polymorphism of the lengths of restriction fragments using a polymerase chain reaction. Venous blood samples from 25 patients with keratoconus treated at the Ophthalmology Clinic of the Kirov Military medical Academy in 2019 and 2020 were examined. The control group included 20 patients who had no clinical signs of keratoconus. The effect of the single nucleotide polymorphism rs7943316 of the catalase gene on the risk of keratoconus development has not been established. The T allele of the glutathione peroxidase-1 gene containing the rs1050450 polymorphism slightly increases the risk of keratoconus compared with the C allele (odds ratio = 1.91; 95% confidence interval = 0.75–4.85; $p = 0.17$). A moderate association of the A allele of the transferrin gene containing rs8177178 polymorphism with the occurrence of keratoconus and an increase in the incidence of the disease associated with the AG genotype was revealed (odds ratio = 5.67; 95% confidence interval = 1.07–30; $p = 0.12$). Thus, when examining a limited sample of Russian patients with keratoconus, it was not possible to identify a link between the disease and single nucleotide polymorphisms of catalase rs7943316 and glutathione peroxidase-1 rs1050450. The relationship between the polymorphism of the transferrin rs8177178 gene (allele A and genotype AG) and the risk of keratoconus development was weak and not significant. Thus, expanding the study sample and further studying the polymorphisms of the transferrin gene that affect the structure of the enzyme and reduce the effectiveness of antioxidant protection of the cornea were recommended.

Keywords: catalase; glutathione peroxidase-1; transferrin; keratoconus; single nucleotide polymorphism; analysis of restriction fragment length polymorphism; genotyping; polymerase chain reaction; antioxidant protection.

To cite this article:

Solovev AI, Churashov SV, Kulicov AN, Buleyev AV, Krutikova AA, Arukov AR, Kravtsov VYu. Genetic polymorphisms of catalase (rs7943316), glutathione peroxidase-1 (rs1050450), and transferrin (rs8177178) in keratoconus on a limited group of russian patients. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

УДК 575.174.015.3: 617.713-007.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ КАТАЛАЗЫ (rs7943316), ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ-1 (rs1050450) И ТРАНСФЕРРИНА (rs8177178) ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ НА ПРИМЕРЕ ОГРАНИЧЕННОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

А.И. Соловьев¹, С.В. Чурашов¹, А.Н. Куликов¹, А.В. Булеев², А.А. Крутикова²,
А.Р. Арюков¹, В.Ю. Кравцов¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Лаборатория молекулярной генетики Всероссийского научно-исследовательского института генетики и разведения сельскохозяйственных животных, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведено пилотное исследование ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами в генах каталазы (rs7943316), глутатионпероксидазы-1 (rs1050450) и трансферрина (rs8177178) с риском развития кератоконуса в выборке российской популяции. Генотипирование проводилось путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием полимеразной цепной реакции. Материалом служили пробы венозной крови 25 пациентов с диагностированным кератоконусом, проходивших лечение в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2019 и 2020 гг. Контрольная группа включала 20 пациентов, не имевших клинических признаков этого заболевания. Влияние однонуклеотидного полиморфизма rs7943316 гена каталазы на риск развития заболевания не установлено. Аллель Т гена глутатионпероксидазы-1, содержащий полиморфизм rs1050450, незначительно увеличивает риск кератоконуса по сравнению с аллелем С (отношение шансов = 1,91; 95% доверительный интервал = 0,75–4,85; $p = 0,17$). Выявлена умеренная связь аллеля А гена трансферрина, содержащего полиморфизм rs8177178, с возникновением кератоконуса, а также увеличение частоты встречаемости заболевания, связанное с генотипом AG (отношение шансов = 5,67; 95% доверительный интервал = 1,07–30; $p = 0,12$). Таким образом, при обследовании ограниченной группы представителей российской популяции, больных кератоконусом, не удалось выявить связь между заболеванием и однонуклеотидными полиморфизмами каталазы rs7943316 и глутатионпероксидазы-1 rs1050450. Связь между полиморфизмом гена трансферрина rs8177178 (аллель А и генотип AG) и риском развития кератоконуса оказалась слабой и статистически незначимой. Целесообразно расширение выборки обследуемых и дополнительное изучение полиморфизмов гена трансферрина, влияющих на структуру фермента и снижающих эффективность антиоксидантной защиты роговицы.

Ключевые слова: каталаза; глутатионпероксидаза-1; трансферрин; кератоконус; однонуклеотидный полиморфизм; анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов; генотипирование; полимеразная цепная реакция; антиоксидантная защита.

Как цитировать:

Соловьев А.И., Чурашов С.В., Куликов А.Н., Булеев А.В., Крутикова А.А., Арюков А.Р., Кравцов В.Ю. Генетические полиморфизмы каталазы (rs7943316), глутатионпероксидазы-1 (rs1050450) и трансферрина (rs8177178) при кератоконусе на примере ограниченной группы пациентов российской популяции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma95944>

BACKGROUND

Keratoconus (KC) is a genetically determined disease associated with corneal dystrophy, corneal thinning and stretching, followed by a cone-shaped protrusion, clouding, and scarring, which results in a significant decrease in visual acuity and often disability. The incidence ranges from 4 to 600 cases per 100,000 populations, depending on the geographic region [1, 2]. The treatment of KC is long and complicated. Thus, high-tech surgical techniques are used, such as cross-linking, implantation of stromal rings, and keratoplasty in various modifications, which prevent further progression of clinical signs without eliminating the cause [3, 4]. Moreover, the prognosis of the subsequent development of symptoms often remains uncertain [5, 6].

Oxidative stress is considered one of the major mechanisms of KC pathogenesis. This process can develop in the structures of the cornea following a hereditary failure of enzymes to provide antioxidant protection and regulate other mechanisms of natural detoxification. Among genetic factors associated with KC development, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes such as catalase (*CAT*), glutathione peroxidase-1 (*GPX-1*), and transferrin (*TF*) have been studied [7].

Catalase is a common enzyme contained in cellular peroxisomes. This enzyme is a tetramer with a molecular mass of approximately 240 kDa with four heme groups per tetramer [8, 9]. Catalase deficiency can cause elevated concentrations of hydrogen peroxide and increase the risk of oxidative stress [10]. *CAT* is located at the locus of chromosome 11p13 and includes 13 exons. The polymorphism rs7943316 (A/T), localized in the promoter region, is the most studied [11].

GPX-1 is a selenium-containing enzyme that is an intracellular antioxidant and protects the body from oxidative damage. *GPX-1* is located on chromosome 3p21.3 [12, 13]. The polymorphism rs1050450 (C > T), which changes the amino acid proline (PRO) to leucine (LEU) at position 197, has the most clinically confirmed significance among SNP mutations of this gene. The mutant allele of this gene is associated with a reduced ability to absorb reactive oxygen species (ROS).

TF belongs to antioxidant defense enzymes and is a glycosylated protein that provides iron homeostasis in cells. By removing iron ions beyond the cell wall, *TF* controls their involvement in the induction of oxidative stress. *TF* is located in the region of the third chromosome 3q21. Multiple mutations in *TF* determine the pronounced ethnic polymorphism of the protein it encodes [14]. The rs8177178 (G > A) polymorphism is most associated with KC development in the European population.

To the best of our knowledge, no studies have comprehensively examined the role of polymorphisms of antioxidant defense genes in Russian patients with KC. In this regard, this study aimed to assess the influence of *CAT*

rs7943316 A/T, *GPX-1* rs1050450 C/T, and *TF* rs8177178 (G > A) polymorphisms in patients with KC in a sample of the population in the European part of Russia. These polymorphisms may alter the antioxidant capacity of enzymes, resulting in synergistic effects on KC caused by oxidative damage.

In Central Asians, the AA genotype and A rs7943316 A/T allele in *CAT* reduce significantly the KC risk. In addition, the *GPX-1* rs1050450 C/T T allele is associated with increased KC risk. Genetic variations in antioxidant defenses may reduce antioxidant capacity or increase oxidative stress and alter the risk of KC. SNPs and gene variants suggest a complex etiology or convergence of multiple disease pathways. An increase in oxidative stress from SNPs in specific antioxidant enzymes is possibly associated with the disease [15].

The study aimed to analyze the association of SNPs in *CAT* (rs7943316), *GPX-1* (rs1050450), and *TF* (rs8177178) with KC risk in a sample of the Russian population.

MATERIALS AND METHODS

This study examined 25 patients diagnosed with KC (23 men and 2 women aged 21–49 years; mean age, 27.76 ± 1.75 years) who were treated at the Ophthalmology Clinic of the S.M. Kirov Military Medical Academy in 2019 and 2020. The control group included 20 healthy individuals without this pathology (6 men and 14 women aged 23–40 years; mean age, 24.9 ± 0.6 years). All patients examined represented a sample of the population of the European part of Russia.

The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki [16, 17]. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy. Written informed consent was obtained from all participants before their enrollment in the study. KC was diagnosed based on objective examination data in accordance with generally accepted criteria [18].

Corneal thickness was determined by corneal topography using Pentacam (Oculus, USA). The measurement results were evaluated in the pupil center projection.

The study material was venous blood in test tubes with ethylenediaminetetraacetic acid. Blood samples taken from patients upon their admission for inpatient treatment were used. Deoxyribonucleic acid (DNA) was isolated from blood samples by the standard phenol-chloroform method using Proteinase K. Cellular debris-containing DNA was obtained by centrifuging 2 mL of venous blood (5000 rpm, 15 min). The supernatant was decanted, and 1 mL of N-[tris(hydroxymethyl)methyl]-2-aminoethanesulfonic acid buffer (TES buffer) was added, mixed, and centrifuged again. This procedure was repeated twice. The resulting material was diluted in 1 mL of TES buffer and 10 µL of Proteinase K (20 mg/mL) was added. After resuspension, 25 µL of

10% sodium dodecyl sulfate was added to each sample to a concentration of 0.5% in solution. After incubation at a temperature of 58°C for 2 h, 0.5 mL of phenol (pH = 8) was added to the samples, mixed on a rotator for 10 min, and centrifuged (10,000 rpm for 10 min). The supernatant was collected into test tubes, each of which was added with 30 µL of NaCl and 1 mL of 96% ethanol, and vigorously mixed. After centrifugation (10,000 rpm for 5 min), the precipitate was used, adding 1 mL of 70% ethanol to it. It was mixed again and centrifuged (10,000 rpm for 5 min). For complete evaporation of alcohol, open test tubes with samples were incubated for 20 min. The precipitate containing the isolated DNA was diluted with TE buffer (50–300 µL of the buffer according to the amount of isolated DNA) and dissolved on a rotator for 24 h. The isolated DNA was qualitatively and quantitatively assessed using a NanoDrop 2000 spectrophotometer by Thermo Fisher Scientific (MA, USA) and subsequently stored at –20°C.

Genotyping was performed by analyzing the restriction fragment length polymorphism. During the amplification, the reaction mixture for the polymerase chain reaction included 6 µL of deionized water, 2 µL of fivefold Taq Red buffer (Evrogen, Russia), 1.2 µL of 2.5 mM dNTPs (Evrogen, Russia), 0.1 µL of 20 µM forward and reverse primers each (Table 1), 0.2 µL of 1 U Taq-DNA polymerase (SibEnzim,

Russia), and 0.4 µL of isolated DNA matrix. In this study, the C1000 amplifier (BioRad, USA) was used. Amplification was performed under 95°C for 5 min for initial denaturation, 95 °C for 20 s for basic denaturation, primer annealing was performed at T_m °C for 20 s, elongation was performed for 20 s at 72 °C, and final elongation was performed at 72 °C for 5 min. Stages 2–4 were repeated cyclically 35 times.

SNP mutations in the material obtained after amplification were detected using restriction endonucleases matched to the nucleotide sequences of mutation points. Moreover, 2–5 units of enzyme activity were added to the samples and incubated. The fragments formed as a result of restriction were separated by electrophoresis on a 2% agarose gel using a Sub-Cell GT electrophoretic chamber from BioRad (USA). We used LE agarose from Thermo Fisher Scientific (USA) diluted in TBS buffer and added with ethidium bromide (biotechnology grade). The size of DNA restriction fragments was assessed using standard DNA length markers (100 bp and 50+ bp DNA ladder). The results of electrophoresis were recorded using an ECX-20M transilluminator (Vilber Lourmat, France). The results were recorded using the gel documentation system (Fig. 1).

Based on the data obtained (number and size of restriction fragments), the genotype of the examined patients was determined (Table 2).

Table 1. Characteristics of the primers used

Таблица 1. Характеристика использованных праймеров

Gene/polymorphism	Primer (forward/reverse)	T_m^* (°C)/amplification product, bp
CAT rs7943316 — A/T	5-CTCCAATCTGGCCTGCCTAG-3 5-CCGCTTTCTAAACGGACCTCG-3	95/312
GPX-1 rs1050450 — C/T	5-TTATGACCGACCCCAAGCTC-3 5-GACACCCGGCACTTTATTAGTG-3	95/349
TF-2 rs8177179 — A > G	5-AGCTGTATGTGTGCATGCTGCTC-3 5- GGGCCAATTACACATTCAAT-3	60,5/472

Note: * — T_m primer annealing temperature; bp — base pair.

Table 2. Restriction analysis conditions and interpretation of results

Таблица 2. Условия проведения рестрикционного анализа и интерпретация результатов

Gene/polymorphism	Endonuclease and incubation conditions, °C/h	Genotype: restriction fragments, bp
CAT rs7943316 — A/T	<i>Hinf I</i> 37/3	AA: 203, 312; AT: 109, 203, 312; TT: 312
GPX-1 rs1050450 — C/T	<i>Apa I</i> 37/3	CC: 84, 88, 218; CT: 84, 88, 218, 306; TT: 84, 306
TF-2 rs8177179 — A > G	<i>BssT1 I</i> 60/3	AA: 274, 198; AG: 472, 274, 198; GG: 472

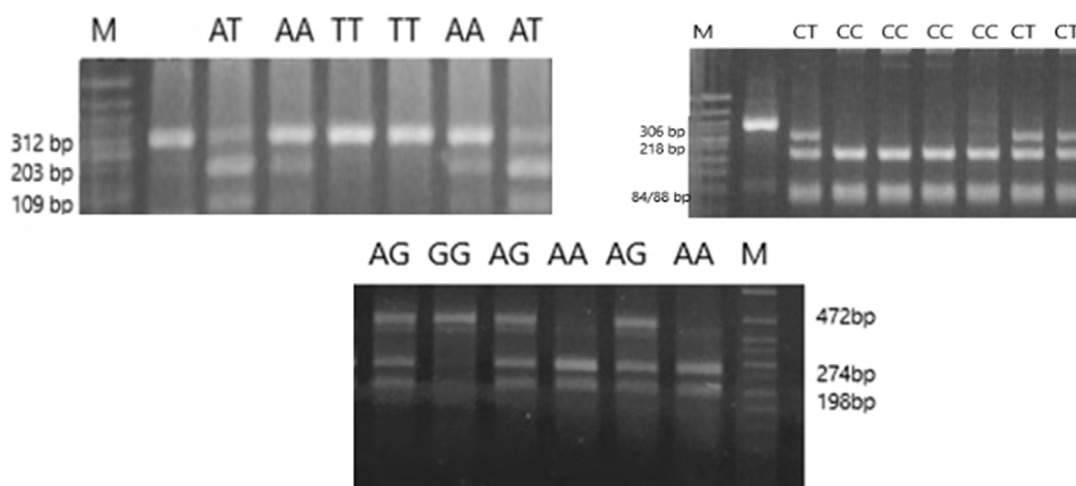


Fig. Electrophoresis schemes for SNP detection and genotype identification in *CAT*, *GPX-1*, and *TF* genes: *a* — *CAT* rs7943316; AT genotype — 109, 203, and 312 bp bands; AA genotype — 203 and 312 bp bands; AA genotype — 203 and 312 bp bands; TT genotype — 312 bp band; *b* — *GPX-1* rs1050450; CT genotype — 84/88, 218, and 306 bp; CC — 84/88 and 218bp; *c* — *TF* rs7943316; AG — 472/274/198 bp; AA — 274/198 bp; GG — 472 bp; M — DNA marker (100 bp). SNP — single nucleotide polymorphism; *GPX-1* — glutathione peroxidase-1, *CAT* — catalase; *TF* — transferrin

Рис. Схемы электрофореза для обнаружения SNP и идентификации генотипов в генах *CAT*, *GPX-1* и *TF*: *a* — *CAT* rs7943316, бенды фрагментов рестрикции 109, 203, 312 bp соответствуют гетерозиготному генотипу, фрагменты 203, 312 bp — гомозиготный генотип AA, фрагмент 312 bp — генотип TT; *b* — *GPX-1* rs1050450, CT — гетерозигота (84/88, 218, 306bp), CC — гомозигота (84/88, 218bp); *c* — *TF* rs7943316, AG — гетерозигота (472/274/198 bp), AA — гомозигота (274/198 bp), GG — гомозигота (472 bp); M — маркер ДНК (100 bp)

Comparison of quantitative variants between groups was assessed using Student's *t*-test. Allele and genotype frequencies were analyzed using chi-square and Fisher's exact test. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were also evaluated, and *p* less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

The mean values of corneal thickness in patients with KC were significantly lower than those in healthy individuals ($470.5 \pm 4.9 \mu\text{m}$ and $533.7 \pm 3.6 \mu\text{m}$, respectively; $p < 0.05$).

The frequency distributions of *CAT* rs7943316 genotypes A/T in patients with KC were 40% of TT, 52% of TA, and 8% of AA, whereas among healthy people, these were 35% of TT, 55% of TA, and 2.7% of AA. A significant association of this SNP with KC development was not found. None of the alleles (A and T) was significant in reducing KC risk (OR = 0.78; 95% CI = 0.33–1.88, $p = 0.59$) (Table 3).

Frequency distributions of CC and CT genotypes of *GPX-1* rs1050450 C/T polymorphism were 56% and 44% in patients with KC and 30% and 70% in healthy individuals, respectively. The T allele was weakly associated with KC and slightly increased the risk of KC compared with the C allele; however, the reliability of these indicators was insufficient to regard them as significant (OR = 1.91; 95% CI = 0.75–4.85; $p = 0.17$).

The distribution of genotypes and alleles of *TF* rs8177179 in patients with KC was 20% of AA, 40% of AG, and 40%

of GG, whereas in the control group, these were 40%, 10%, and 50%, respectively. The presence of the A allele in the genotype increased the incidence of KC, whereas the G allele decreased it. The incidence of KC associated with the AG genotype of the rs8177179 polymorphism increased (OR = 5.67, 95% CI = 1.07–30.00; $p = 0.12$). No correlation was detected between the GG genotype and the incidence of KC (OR = 0.74, 95% CI = 0.22–2.47, $p = 0.62$).

In general, our results did not reveal an association between KC and any of the genotypes and alleles of *CAT* rs7943316 A/T. An analysis of the frequency distribution of the genotypes of *GPX-1* rs1050450 C/T showed a weak relationship between the T allele and KC, and its presence in the genotype increased the relative risk of occurrence of clinical signs. No significant relationship was found between KC and gene mutations of antioxidant enzymes *CAT* and *GPX-1* because ultraviolet radiation, being the cause of the appearance of ROS, is insignificant in the pathogenesis of KC as an etiological factor in the European part of Russia. However, the small number of cases does not give grounds for making unambiguous statements.

TF can provide antioxidant protection for the structural elements of the cornea. Variations in *TF* may contribute to an increase in the level of unbound iron, which leads to oxidative damage and KC development [19]. In some European populations, specifically in a sample of the population of Central and Eastern Poland, the A/A genotype and A allele of the g.3296G > A polymorphism of *TF* were associated with an increase in the incidence of KC [20]. A weak and moderate

Table 3. Genotypes and alleles of the *CAT*, *GPX-1*, and *TF* genes among patients with keratoconus and healthy individuals**Таблица 3.** Генотипы и аллельное распределение в генах *CAT*, *GPX-1* и *TF* среди больных кератоконусом и здоровых

Variant	Patients, n (%)	Control group, n (%)	OR (95% CI)	<i>p</i> *	Bond strength **
<i>rs7943316, CAT</i>					
TT	10 (40)	7 (35)	1.78 (0.36–4.18)	0.73	Insignificant
TA	13 (52)	11 (55)	0.88 (0.27–2.88)	0.84	Insignificant
AA	2 (8)	2 (10)	0.78 (0.10–6.10)	0.86	Insignificant
Allele T	34 (68)	25 (62.5)	0.78 (0.33–1.88)	0.59	Insignificant
Allele A	16 (32)	15 (37.5)			
<i>rs1050450, GPX-1</i>					
CC	14 (56)	6 (30)	2.97 (0.86–10.3)	0.47	Insignificant
CT	11 (44)	14 (70)			
TT	0 (0)	0 (0)	–	–	–
Allele C	39 (78)	26 (65)	1.91 (0.75–4.85)	0.17	Weak
Allele T	11 (22)	14 (35)			
<i>rs8177179, TF</i>					
AA	5 (20)	8 (40)	0.34 (0.09–1.31)	0.11	Medium
AG	10 (40)	2 (10)	5.67 (1.07–30.0)	0.12	Medium
GG	10 (40)	10 (50)	0.74 (0.22–2.47)	0.62	Insignificant
Allele A	20	24	0.44 (0.19–1.04)	0.06	Weak
Allele G	30	16			

Note: * — significance level χ^2 ; ** — based on the ϕ -criterion.

correlation was found between *TF* rs8177179 and KC development among the examined patients. An insignificant increase in the incidence of KC was noted in heterozygous patients (AG genotype). The risk of clinical manifestations had a slight upward trend in the presence of the A allele of the rs8177179 polymorphism, however without statistical significance.

CONCLUSION

The results obtained comprise preliminary data on the relationship between KC development and polymorphisms of genes for antioxidant defense enzymes in the Russian

population. However, they have certain limitations. For example, only one polymorphism of each KC-associated gene has been considered, and different ethnic groups have not been examined.

Our data suggest that etiological factors in the KC pathogenesis for the Russian population may be more similar to that for the European population than for the Central Asian population. This assumption requires further studies involving representatives of various ethnic groups and nationalities. A more detailed study of *TF* polymorphisms (particularly rs8177178), which can modulate KC risk by changing iron homeostasis and inducing oxidative stress, is warranted.

REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. Bikbov MM, Usubov EL, Oganisyan KK, et al. Genetic aspects of keratoconus development. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(5):517–525. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675817040026
3. Skorodumova LO, Belodedova AV, Sharova EI, Malyugin BE. Search for genetic markers for precise diagnostics of keratoconus. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2019;65(1):9–20. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675817040026
4. Abu-Amero KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of keratoconus: where do we stand? *J Ophthalmol*. 2014;2014:641708. DOI: 10.1155/2014/641708
5. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738. DOI: 10.1155/2015/795738
6. Chang H-Y, Chodosh J. The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(5-6):275–280. DOI: 10.3109/08820538.2013.825295
7. Solovev AI, Kulicov AN, Churashov SV, et al. Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus. *Pacific Medical Journal*. 2021;(3):11–16. (In Russ.). DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16
8. Kirkman HN, Gaetani GF. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(14):4343–4347. DOI: 10.1073/pnas.81.14.4343
9. Sabet EE, Salehi Z, Khodayari S, et al. Polymorphisms of glutathione peroxidase 1 (GPX1 Pro198Leu) and catalase (CAT C-262T) in women with spontaneous abortion. *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(5):304–307. DOI: 10.3109/19396368.2014.892651
10. Vitai M, Fátrai S, Rass P, et al. Simple PCR heteroduplex, SSCP mutation screening methods for the detection of novel catalase mutations in Hungarian patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(12):1346–1350. DOI: 10.1515/CCLM.2005.230
11. Flekac M, Skrha J, Hilgertova J, et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. *BMC Med Genet*. 2008;2008(9):30. DOI: 10.1186/1471-2350-9-30
12. Crawford A, Fassett RG, Geraghty DP, et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease. *Gene*. 2012;501(2):89–103. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.011
13. Nemoto M, Nishimura R, Sasaki T, et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;2007(6):23. DOI: 10.1186/1475-2840-6-23
14. Yang F, Lum JB, McGill JR, et al. Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(9):2752–2756. DOI: 10.1073/pnas.81.9.2752
15. Yari D, Saravani R, Saravani S, et al. Genetic Polymorphisms of Catalase and Glutathione Peroxidase-1 in Keratoconus. *Iran J Public Health*. 2018;47(10):1567–1574. PMID: 30524988.
16. Rickham PP. Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;5402(2):177. DOI: 10.1136/bmj.2.5402.177
17. Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *The Lancet*. 2009;373(9657):13–14. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61936-4
18. Saravani R, Hasanian-Langroudi F, Validad MH, et al. Evaluation of possible relationship between COL4A4 gene polymorphisms and risk of keratoconus. *Cornea*. 2015;34(3):318–322. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000356
19. Baudouin C, Brignole F, Fredj-Reygrobellet D, et al. Transferrin receptor expression by retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(10):2822–2829. PMID: 1382045
20. Wójcik KA, Synowiec E, Jiménez-García MP, et al. Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:247438. DOI: 10.1155/2013/247438

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rabinowitz Y.S. Keratoconus // *Surv Ophthalmol*. 1998. Vol. 42. No. 4. P. 297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Оганесян К.Х., и др. Роль генетических факторов в развитии кератоконуса // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 5. С. 517–525. DOI: 10.7868/S0016675817040026
3. Скородумова Л.О., Белодедова А.В., Шарова Е.И., Малуugin Б.Э. Поиск генетических маркеров для уточняющей диагностики кератоконуса // *Биомедицинская химия*. 2019. Т. 65, № 1. С. 9–20. DOI: 10.7868/S0016675817040026
4. Abu-Amero K.K., Al-Muammar A.M., Kondkar A.A. Genetics of keratoconus: where do we stand? // *J Ophthalmol*. 2014. Vol. 2014. ID 641708. DOI: 10.1155/2014/641708
5. Gordon-Shaag A., Millodot M., Shneor E., Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus // *Biomed Res Int*. 2015. Vol. 2015. ID 795738. DOI: 10.1155/2015/795738
6. Chang H.-Y., Chodosh J. The genetics of keratoconus // *Semin Ophthalmol*. 2013. Vol. 28. No. 5-6. P. 275–280. DOI: 10.3109/08820538.2013.825295
7. Соловьев А.И., Куликов А.Н., Чурашов С.В., и др. Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021. № 3. С. 11–16. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16
8. Kirkman H.N., Gaetani G.F. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984. Vol. 81. No. 14. P. 4343–4347. DOI: 10.1073/pnas.81.14.4343
9. Sabet E.E., Salehi Z., Khodayari S., et al. Polymorphisms of glutathione peroxidase 1 (GPX1 Pro198Leu) and catalase (CAT C-262T) in women with spontaneous abortion // *Syst Biol Reprod Med*. 2014. Vol. 60. No. 5. P. 304–307. DOI: 10.3109/19396368.2014.892651

10. Vitai M., Fátrai S., Rass P., et al. Simple PCR heteroduplex, SSCP mutation screening methods for the detection of novel catalase mutations in Hungarian patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin Chem Lab Med*. 2005. Vol. 43. No. 12. P. 1346–1350. DOI: 10.1515/CCLM.2005.230
11. Flekac M., Skrha J., Hilgertova J., et al. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus // *BMC Med Genet*. 2008. Vol. 2008. No. 9. ID 30. DOI: 10.1186/1471-2350-9-30
12. Crawford A., Fassett R.G., Geraghty D.P., et al. Relationships between single nucleotide polymorphisms of antioxidant enzymes and disease // *Gene*. 2012. Vol. 501. No. 2. P. 89–103. DOI: 10.1016/j.gene.2012.04.011
13. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography // *Cardiovasc Diabetol*. 2007. Vol. 2007. No. 6. ID 23. DOI: 10.1186/1475-2840-6-23
14. Yang F., Lum J.B., McGill J.R., et al. Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984. Vol. 81. No. 9. P. 2752–2756. DOI: 10.1073/pnas.81.9.2752
15. Yari D., Saravani R., Saravani S., et al. Genetic Polymorphisms of Catalase and Glutathione Peroxidase-1 in Keratoconus // *Iran J Public Health*. 2018. Vol. 47. No. 10. P. 1567–1574. PMID: 30524988.
16. Rickham P.P. Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. Declaration of Helsinki // *Br Med J*. 1964. Vol. 5402. No. 2. P. 177. DOI: 10.1136/bmj.2.5402.177
17. Kimmelman J., Weijer C., Meslin E.M. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials // *The Lancet*. 2009. Vol. 373. No. 9657. P. 13–14. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61936-4
18. Saravani R., Hasanian-Langroudi F., Validad M.H., et al. Evaluation of possible relationship between COL4A4 gene polymorphisms and risk of keratoconus // *Cornea*. 2015. Vol. 34. No. 3. P. 318–322. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000356
19. Baudouin C., Brignole F., Fredj-Reygrobellet D., et al. Transferrin receptor expression by retinal pigment epithelial cells in proliferative vitreoretinopathy // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992. Vol. 33. No. 10. P. 2822–2829. PMID: 1382045
20. Wójcik K.A., Synowiec E., Jiménez-García M.P., et al. Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy // *Biomed Res Int*. 2013. Vol. 2013. ID 247438. DOI: 10.1155/2013/247438

AUTHORS INFO

Alexey I. Solovev, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: solopiter@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3731-1756

Sergey V. Churashov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: churashoff@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1197-9237

Alexey N. Kulikov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5274-6993

Adrian V. Buleev, graduate student; e-mail: anntim2575@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2561-145X

Anna A. Krutikova, candidate of biological sciences, senior researcher; e-mail: anntim2575@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-2561-145X

Artem R. Arukov, graduate student;
e-mail: arukov.artem@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8774-5467

Viacheslav Y. Kravtsov, doctor of biological sciences, professor;
e-mail: kvyspb@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3910-5160

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Иванович Соловьев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: solopiter@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3731-1756

Сергей Викторович Чурашов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: churashoff@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1197-9237

Алексей Николаевич Куликов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexey.kulikov@mail.ru;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5274-6993

Адриан Викторович Булеев, аспирант;
e-mail: adlerpro2008@gmail.com

Анна Алексеевна Крутикова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: anntim2575@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-2561-145X

Артём Русланович Аруков, аспирант;
e-mail: arukov.artem@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8774-5467

Вячеслав Юрьевич Кравцов, доктор биологических наук, профессор; e-mail: kvyspb@rambler.ru;
ORCID: 0000-0003-3910-5160

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

УДК 616.24-036.12-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО БРОНХОДИЛЯЦИОННОГО ЭФФЕКТА ПЕРВОЙ ДОЗЫ СОВРЕМЕННОГО ПРОЛОНГИРОВАННОГО БРОНХОЛИТИКА РАЗДЕЛЬНО И В СОСТАВЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н.В. Шарова, Д.В. Черкашин, С.Л. Гришаев, С.В. Ефимов, М.А. Харитонов, С.А. Турдалиева

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Сравняется ранний бронходилатационный эффект первой дозы длительно действующих антихолинергиков (гликопиррония и тиотропия) с фиксированной двойной комбинацией длительно действующих бронхолитиков различных классов (индакатерол/гликопирроний) у пациентов, страдающих стабильной хронической обструктивной болезнью легких. Оценивается возможность использования результатов раннего бронходилатационного ответа для прогнозирования их эффективности в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких. Обследовано 176 больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких. Больные рандомизированы на 3 группы. Первая группа (66 пациентов) принимала гликопирроний, вторая группа (60 пациентов) — комбинацию индакатерол/гликопирроний, третья группа в количестве 50 пациентов (контрольная) — тиотропий. Оценивались бронхолитические пробы с перечисленными препаратами. Ранний бронходилатационный эффект первой дозы фиксированной двойной комбинации индакатерол/гликопирроний 110/50 мкг проявлялся значимой бронходилатацией ($p < 0,001$) с 30 мин, достигал максимального значения через 60 мин после приема препарата и сохранялся после 28-дневного курса лечения этим препаратом. Выявлено, что комбинация индакатерол/гликопирроний обеспечивает скорую и продолжительную бронходилатацию у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких, демонстрируя преимущества по сравнению с изолированным использованием гликопиррония и тиотропия. Максимизация бронходилатации путем последовательного использования гликопиррония и сальбутамола приводит на 90-й мин к увеличению прироста объема форсированного выдоха за первую секунду, сопоставимому с результатами индакатерол/гликопирроний на 60-й мин после приема препарата, что свидетельствует о клинической целесообразности максимизации бронходилатации препаратами как отдельно, так и в комбинации. На основании прямой положительной корреляционной связи между исходным значением объема форсированного выдоха за первую секунду и объема форсированного выдоха за первую секунду на 28-й день терапии индакатеролом/гликопирронием выведено уравнение прогноза индивидуальной эффективности препарата в процессе лечения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; бронходилататоры; длительно действующие антихолинергические препараты; двойная бронходилатация; спирометрия; ранний бронходилатационный ответ; индакатерол/гликопирроний.

Как цитировать:

Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Гришаев С.Л., Ефимов С.В., Харитонов М.А., Турдалиева С.А. Особенности раннего бронходилатационного эффекта первой дозы современного пролонгированного бронхолитика отдельно и в составе фиксированной комбинации в терапии хронической обструктивной болезни легких // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

Рукопись получена: 17.11.2021

Рукопись одобрена: 22.02.2022

Опубликована: 20.03.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

FEATURES AND SIGNIFICANCE OF THE EARLY BRONCHODILATION EFFECT OF THE FIRST DOSE OF A LONG-ACTING BRONCHODILATOR ALONE AND IN FIXED COMBINATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.V. Sharova, D.V. Cherkashin, S.L. Grishaev, S.V. Efimov, M.A. Kharitonov, S.A. Turdialieva

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The early bronchodilatory effects of the first dose of long-acting anticholinergics (glycopyrronium and tiotropium) were compared with those of a fixed double combination of long-acting bronchodilators of various classes (indacaterol/glycopyrronium) in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The possibility of using the results of an early bronchodilatory response to predict their effectiveness in the basic therapy of chronic obstructive pulmonary disease is evaluated. A total of 176 patients with chronic obstructive pulmonary disease were examined. The patients were randomized into three groups. The first group ($n = 66$) took glycopyrronium, the second group ($n = 60$) received a combination of indacaterol/glycopyrronium, and the third group ($n = 50$, control) took tiotropium. Broncholytic tests with the listed drugs were evaluated. The early bronchodilatory effect of the first dose of 110/50 mcg indacaterol/glycopyrronium was manifested by significant bronchodilation ($p < 0.001$) from 30 min, reached its maximum value 60 min after drug intake, and persisted after a 28-day course of treatment. The combination of indacaterol/glycopyrronium provided rapid and prolonged bronchodilation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease, demonstrating advantages over the isolated use of glycopyrronium and tiotropium. Maximization of bronchodilation by the sequential use of glycopyrronium and salbutamol leads to an increase in the volume of forced exhalation in the first second on the 90th min, comparable with the results of indacaterol/glycopyrronium on the 60th min after drug intake, which indicates the clinical feasibility of maximizing bronchodilation with drugs both separately and in combination. Based on a direct positive correlation between the initial value of the forced expiratory volume in the first second and the value on day 28 of indacaterol/glycopyrronium therapy, an equation for predicting the individual effectiveness of the drug during treatment is derived.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; bronchodilators; long-acting anticholinergic drugs; double bronchodilation; spirometry; early bronchodilation effect; indacaterol/glycopyrronium.

To cite this article:

Sharova NV, Cherkashin DV, Grishaev SL, Efimov SV, Kharitonov MA, Turdialieva SA. Features and significance of the early bronchodilation effect of the first dose of a long-acting bronchodilator alone and in fixed combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88616>

ВВЕДЕНИЕ

До последнего времени хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (chronic obstructive pulmonary disease — COPD) характеризовалась как болезнь с преимущественно необратимой бронхиальной обструкцией. В рекомендациях «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) 2020 г. это представление пересматривается. Значительное уменьшение степени бронхиальной обструкции демонстрируют новые бронхолитические препараты и их фиксированные комбинации. На сегодняшний день в терапии ХОБЛ первой линии считается патогенетически обоснованным применение длительно действующих бронхолитических препаратов: антихолинергиков (ДДАХ), β_2 -агонистов (ДДБА) и их комбинаций (ДДБА/ДДАХ). Разрабатываются алгоритмы назначения бронхолитических средств, исходя из степени тяжести клинических проявлений (одышка, оценочный тест по ХОБЛ — COPD Assessment Test (CAT)), функциональных легочных нарушений, частоты обострений заболевания, что соответствует современному подходу к лечению ХОБЛ на популяционном уровне [1–3]. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ и ответа на проводимое лечение включение ДДАХ в комплексную терапию может осуществляться в режиме как монотерапии, так и сочетанного применения с ДДБА, а также, при необходимости, в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. С появлением в клинической практике различных по скорости развития, длительности действия и эффективности бронхолитиков актуальным становится вопрос выбора препарата для конкретного больного при инициализации и базисной терапии ХОБЛ. В настоящее время роль спирометрических показателей, в частности динамики объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), при решении вопроса выбора терапии у больных ХОБЛ до конца не решен.

Индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ) — первая в мире разработанная и наиболее изученная к настоящему времени фиксированная двойная комбинация пролонгированных бронхолитиков — ДДБА/ДДАХ [4–8]. В Российской Федерации препарат ИНД/ГЛИ зарегистрирован под торговым названием «Ultibro». В литературе предложено несколько объяснений преимуществ комбинации ИНД/ГЛИ [9]. Ее отдельные компоненты имеют разные точки приложения: ДДАХ ингибируют воздействие ацетилхолина преимущественно на М1- и М3-мускариновые рецепторы, ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и вызывая бронходилатацию. Оба класса препаратов потенцируют активность друг друга, увеличивая релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов [10]. Эффект такой комбинации не зависит от циркадной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной

нервной системы [11]. Назначение ДДАХ позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию выработки ацетилхолина на фоне β_2 -агонистов [12].

Компонентами ИНД/ГЛИ являются длительно действующие β_2 -агонист индакатерол и антихолинергик гликопирроний бромид. Каждый из этих составляющих самостоятельно используется в клинической практике. С января 2018 г. оба препарата входят в международные и российские рекомендации и перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов.

Цель исследования — сравнить ранний бронходилатационный эффект первой дозы ДДАХ ГЛИ (препарат «Seebri Breezhaler» фирмы «Novartis Pharma» (Швейцария), 50 мкг) и тиотропия (ТИО) (препарат «Spiriva» фирмы «Boehringer Ingelheim Pharma» (Германия), 18 мкг) с фиксированной двойной комбинацией пролонгированных бронхолитиков различных классов ИНД/ГЛИ (препарат «Ultibro Breezhaler» фирмы «Novartis Pharma» (Швейцария), 110/50 мкг) у больных стабильной ХОБЛ. Оценить возможность использования результатов раннего бронходилатационного ответа на первую дозу этих препаратов для прогнозирования их эффективности в дальнейшей базисной терапии ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 176 больных ХОБЛ в фазе стабилизации, разделенных на 3 группы. В первую группу были включены 66 больных, которым в комплекс терапии включали утреннюю ингаляцию ДДАХ ГЛИ в дозе 50 мкг. Вторую группу составили 60 больных, ингалировавших однократно фиксированную комбинацию ДДБА/ДДАХ ИНД/ГЛИ в дозе 110/50 мкг. Третья группа (контрольная) представлена 50 больными, получавшими ДДАХ ТИО в дозе 18 мкг. Все препараты использовались в виде порошкового ингалятора. Больные обследованы до назначения препаратов и через 28 дней после курса терапии.

Все пациенты были мужского пола, существенно не различались по возрасту, стажу курения, степени выраженности одышки и тяжести функциональных нарушений, категории ХОБЛ по GOLD 2020 (табл. 1). Большинство обследованных пациентов были симптомными (категории В, D), половина больных имели частые обострения заболевания за последний год.

Ранний бронходилатационный ответ на пролонгированные ДДАХП ГЛИ и ТИО, назначенные больным ХОБЛ в виде монотерапии, оценивался по данным спирометрии через 60 мин после первой дозы препарата (время значимого бронхорасширяющего эффекта). С целью максимизации бронходилатации у этих больных дополнительно последовательно использован сальбутамол (Сб) в дозе 400 мкг с повторной спирометрией на 90-й мин. Ранняя бронходилатационная реакция после первой дозы комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг регистрировалась через 30 и 60 мин. 142 пациентам из исследуемых

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов ХОБЛ
Table 1. Characteristics of the examined patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Возраст, лет	70,7 ± 9,1	65,1 ± 5,2	63,2 ± 5,1
Стаж курения, лет	30,27 ± 3,11	32,02 ± 11,85	28,21 ± 5,02
Степень выраженности функциональных нарушений ХОБЛ (n): I степень	3	—	—
II степень	31	37	24
III степень	28	21	26
IV степень	4	2	—
Количество больных с частыми обострениями	38	32	28
Классификация пациентов по GOLD (n): степень A	6	4	4
степень B	38	44	36
степень C	6	4	5
степень D	16	8	5

групп был выполнен стандартный бронходилатационный тест с 400 мкг Сб (сБДТ с Сб). Далее для уточнения степени выраженности бронходилатационного эффекта при разных группах препаратов 40 больным, которым ранее был выполнен сБДТ с Сб, проведен БДТ с беродуалом (Бер) (фиксированной комбинацией короткодействующих беротека/атривента 200/80 мкг), спирометрия проводилась через 15 и 30 мин соответственно. Перед проведением БДТ отменялись за 8 ч короткодействующие и за 24 ч пролонгированные бронхолитики.

Спирометрия — основной объективный метод документирования изменений легочной функции при динамическом наблюдении за пациентами с обструктивными нарушениями. Известно, что 35% клинического эффекта терапии ХОБЛ связано с динамикой ОФВ1. Спирометрическое исследование проводилось с помощью аппарата «Flowscreen II» фирмы «Jaeger» (Германия) с записью кривой «поток-объем», расчетом форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ1, отношения ОФВ1/ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), прироста ФЖЕЛ и ОФВ1 после бронхолитиков. Выраженность бронхиальной обструкции оценивалась по значениям показателей ОФВ1. О наличии обратимой бронхиальной обструкции (ОБО) свидетельствовал прирост ОФВ1 более чем на 200 мл/12% [13]. Дополнительно определялось абсолютное и относительное число пациентов с ОБО.

Больным проводилось общеклиническое обследование, оценивались степень выраженности одышки в баллах по шкале Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) и по тесту САТ, а также выполнялась 6-минутная шаговая проба (6-МШП).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica10», который включал описательную статистику, непараметрические методы и корреляционный анализ. Для сравнения групп по анализируемым показателям были использованы однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и критерий Манна — Уитни. На основании принципа

Бонферрони различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$. Для оценки степени изменения показателей после терапии ХОБЛ параллельно использованы критерии Вилкоксона и парный критерий Стьюдента. Связь между показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, а также построения уравнения регрессии для значимых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что базисные показатели (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) в группах существенно не различались. У всех обследованных ХОБЛ отношение ОФВ1/ФЖЕЛ после сБДТ с Сб было менее 0,7. Преобладали больные с функциональными нарушениями GOLD II–III степени. Количество больных с признаками ОБО в сБДТ составило 21%.

Распространенность и обратимость бронхиальной обструкции при ХОБЛ, определяемые с использованием результатов сБДТ, по данным отечественной и иностранной литературы, широко варьируют — от 6% (19%) до 53,9% [6]. З.Р. Айсанов [14], обсуждая итоги крупного международного исследования UPLIFT, подчеркивает, что «выраженность и распространенность бронходилатационного ответа в исследуемой популяции пациентов ХОБЛ оказались выше, чем ожидалось». По данным D.P. Tashkin [15], в результате максимизации БДТ с помощью комбинации короткодействующих АХП и БА у 53,9% пациентов достигли наиболее часто используемого критерия — прироста ОФВ1 более 200 мл/12%. При этом прирост ОФВ1 увеличился до 23,6%. Приведенные факты могут объясняться кумулятивным эффектом последовательного использования двух различных классов бронхолитиков, более продолжительным временем оценки бронходилатации (через 60 мин после ингаляции атривента и на 90-й минуте после последовательной ингаляции Сб), особенностями обследованной когорты пациентов.

У пациентов 1-й группы на 60-й мин приема первой дозы ГЛИ (ДДАХ с быстрым началом действия) выявлено увеличение значений ОФВ1: фон — $1,36 \pm 0,51$ л, через 60 мин — $1,58 \pm 0,73$ л. Прирост ОФВ1 составил $0,23 \pm 0,08$ л, что не достигало степени статистической значимости и существенно не различалось от результата сБДТ. Однако было отмечено значимое увеличение количества пациентов («ответчиков») с ОБО с 21 до 59% (рис. 1). К 90-й мин на фоне максимизации БДТ с помощью дополнительной ингаляции 400 мкг Сб отмечено статистически значимое увеличение ОФВ1 до $1,75 \pm 0,72$ л и прироста до $0,35 \pm 0,09$ л ($p < 0,01$), что было сопоставимо с приростом ОФВ1 после комбинированных препаратов — Бер и ИНД/ГЛИ через 30 мин. Количество «ответчиков» при этом увеличилось с 59 до 76%.

В 3-й группе пациентов на 60 мин после приема первой дозы ТИО (препарата с медленным разворачиванием бронхолитического эффекта) абсолютные значения ОФВ1 увеличились с $1,50 \pm 0,41$ л до $1,75 \pm 0,43$ л, прирост ОФВ1 был незначимым $0,14 \pm 0,21$ л, что сопровождалось также незначительным увеличением количества «ответчиков» (с 21 до 23%). Однако дополнительный прием 400 мкг Сб привел на 90-й мин к увеличению прироста ОФВ1 до $0,30 \pm 0,28$ л и числа пациентов с ОБО до 34%.

Полученные результаты демонстрируют отчетливую тенденцию к значимому уменьшению степени выраженности бронхиальной обструкции при максимизации БДТ путем последовательного использования ДДАХ (ГЛИ, ТИО)

и короткодействующего β_2 -агониста (Сб), что свидетельствует о клинической целесообразности раздельного использования двойных бронходилитиков. По-видимому, при этом имеет место повышение восприимчивости к бронходилататорам с явным преобладанием эффекта ГЛИ над ТИО.

Прием первой дозы комбинированного препарата ИНД/ГЛИ приводил к статистически значимому ($p < 0,0001$) увеличению абсолютных значений ОФВ1 уже через 30 мин и сохранялся к 60-й мин после приема препарата (фон — $1,71 \pm 0,64$ л, через 30 мин — $2,02 \pm 0,56$ л, через 60 мин — $2,09 \pm 0,57$ л). Сходную тенденцию демонстрировал и прирост ОФВ1 ($0,32 \pm 0,18$ л и $0,41 \pm 0,13$ л соответственно). Значения прироста ОФВ1 через 30 и 60 мин после первого приема ИНД/ГЛИ превышали таковые в острой пробе с ГЛИ, ТИО, Сб при раздельном их использовании. Статистически значимое повышение приростов ОФВ1 сопровождалось также значимым увеличением количества пациентов с признаками ОБО к 30-й мин до 76%, к 60-й мин до 83%.

Динамика ОФВ1 раннего бронходилатационного ответа на первую дозу бронхолитиков подтверждала: 1) потенцирующее бронхолитическое действие холинергической и адренергической систем дыхательных путей, проявляющееся как в острой пробе с фиксированными комбинациями бронхолитических препаратов, так и при последовательном применении монокомпонентов; 2) раннее начало и большую выраженность бронходилатации

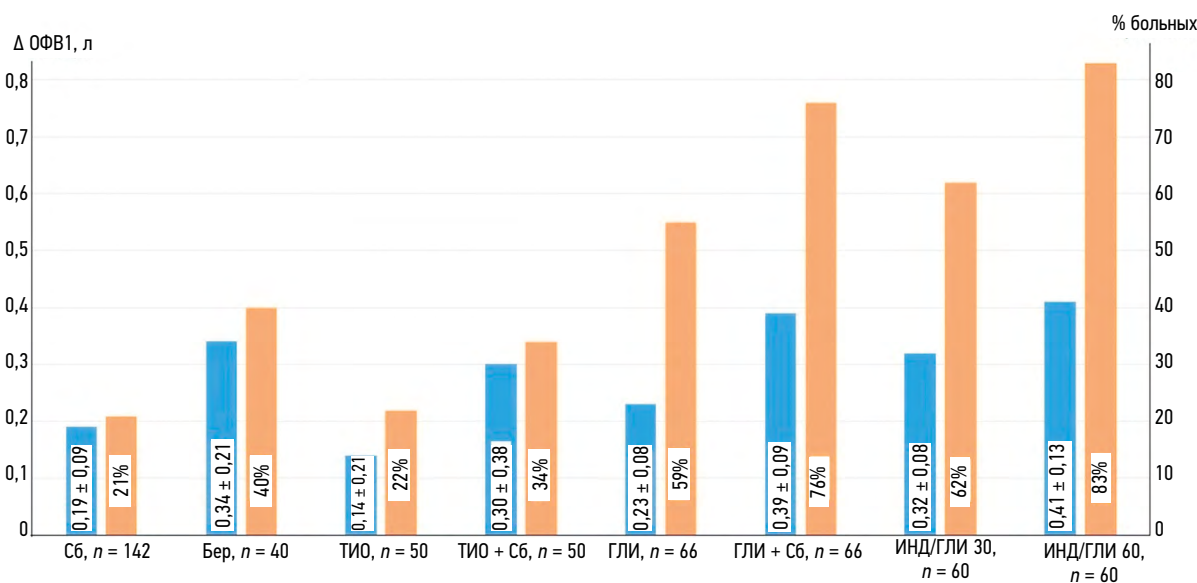


Рис. 1. Прирост ОФВ1 (синие столбцы) и количество больных с обратимой бронхиальной обструкцией (желтые столбцы) в фармакологических пробах с различными бронхолитиками, где: Сб — через 15 мин после 400 мкг Сб; Бер — через 30 мин после Бер; ТИО — через 60 мин после 18 мкг ТИО; ТИО + Сб — через 90 мин после 18 мкг ТИО и 400 мкг Сб; ГЛИ — через 60 мин после 50 мкг ГЛИ; ГЛИ + Сб — через 90 мин после 50 мкг ГЛИ и 400 мкг Сб; ИНД/ГЛИ 30 — через 30 мин после комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг; ИНД/ГЛИ 60 — через 60 мин после комбинации ИНД/ГЛИ 110/50 мкг

Fig. 1. Increase in FEV1 (blue column) and the number of patients with reversible bronchial obstruction (yellow column) in pharmacological tests with various bronchodilators: Сб — 15 min after administration of 400 mcg of salbutamol; Бер — 30 min after berodual; ТИО — 60 min after 18 mcg of tiotropium; ТИО + Сб — 90 min after 18 tiotropium and 400 mcg salbutamol; ГЛИ — 60 min after 50 mcg of glycopyrronium; ГЛИ + Сб — 90 min after 50 μ g of glycopyrronium and 400 mcg of salbutamol; IND/GLI 30 — 30 min after 110/50 mcg IND/GLI combination; IND/GLI 60 — 60 min after 110/50mcg IND/GLI combination

на фоне фиксированной двойной комбинации препаратов ИНД/ГЛИ, превышающие бронхолитический эффект последовательного применения монокомпонента ГЛИ и Сб; 3) клиническую целесообразность раздельного приема ГЛИ и в комбинации ИНД/ГЛИ, при явном превосходстве фиксированной комбинации препаратов для быстрого купирования симптомов болезни; 4) целесообразность последовательного приема ГЛИ и Сб для достижения максимальной бронходилатации. Характер раннего бронходилатационного ответа у больных ХОБЛ на различные классы бронхолитиков варьировал, демонстрируя преобладание ответа на один из них (антихолинергического препарата над β_2 -агонистами). Комбинация препаратов может преодолеть эту вариабельность и максимизировать бронхолитический эффект.

К 28-му дню терапии ГЛИ у пациентов 1-й группы базисные значения ОФВ1 увеличились с $1,34 \pm 0,57$ до $1,68 \pm 0,61$ л ($p < 0,01$). Прирост ОФВ1 составил $0,12 \pm 0,07$ л. После курса лечения ТИО ОФВ1 у больных контрольной группы повысился с $1,50 \pm 0,73$ до $1,8 \pm 0,83$ л, прирост ОФВ1 составил $0,14 \pm 0,21$ л, ($p < 0,05$). В данном случае различие не имело статистической значимости, однако превышало минимальный клинически значимый уровень между двумя активными препаратами до и после лечения (80 мл), таблица 2.

Таким образом, терапия ГЛИ и ТИО в 1-й и 3-й группах сопровождалась снижением бронхиальной обструкции в целом. Наибольший прирост ОФВ1 ($0,31 \pm 0,19$ л) на ГЛИ был отмечен у 21 больного, не получавшего до начала исследования терапии пролонгированными АХП («наивные» больные). Полученные данные могут быть аргументом для назначения ГЛИ на старте терапии ХОБЛ [16]. Прирост ОФВ1 у больных с обратимой бронхиальной обструкцией в острой пробе с ГЛИ составил $0,22 \pm 0,15$ л и превышал таковой у больных с отсутствием обратимости — $0,04 \pm 0,09$ л [17].

После курса терапии ИНД/ГЛИ отмечалось значимое снижение степени выраженности бронхиальной

обструкции и сохранение раннего бронходилатационного ответа на ИНД/ГЛИ, сходного с эффектом первой дозы препарата [17]. Базисные значения ОФВ1 статистически значимо увеличились с $1,71 \pm 0,64$ до $2,01 \pm 0,59$ л ($n = 38$; $p < 0,001$). Прирост ОФВ1 после лечения составил $0,28 \pm 0,16$ л ($p < 0,001$), прирост ОФВ1 на 30 и 60-й мин был сопоставим с таковым в острой пробе с препаратом: $0,32 \pm 0,23$ и $0,36 \pm 0,27$ л соответственно. Количество «ответчиков» в этой группе так же существенно не изменилось и составляло спустя 30 мин 62%, через 60 мин — 71%.

Следовательно, комбинация ИНД/ГЛИ обеспечивает в процессе лечения быструю и продолжительную бронходилатацию у пациентов со стабильной ХОБЛ, демонстрируя преимущества по сравнению с изолированным использованием монокомпонента ГЛИ [6, 16, 18, 19].

Важно подчеркнуть, что отмеченная динамика функциональных показателей на фоне проводимой терапии ГЛИ, ИНД/ГЛИ и ТИО во всех группах сопровождалась положительной динамикой клинических показателей: снижением выраженности одышки по шкале mMRC и значений САТ, повышением толерантности к физическим нагрузкам (рис. 2), что свидетельствовало об улучшении качества жизни обследованных пациентов.

Статистическая обработка полного набора показателей, включавшая ФЖЕЛ, ОФВ1 в л, % ОФВ1 /ФЖЕЛ и прирост ОФВ1 в л/% до и после лечения ИНД/ГЛИ, позволила получить статистически значимое уравнение, однако вклад каждого из показателей был различным. Выявлена статистически значимая положительная сильная корреляционная связь ($p < 0,0001$) при высоком множественном коэффициенте корреляции ($R = 0,96$) между исходными значениями ОФВ1/л и после лечения. Установление данной связи подчеркивает значение исходной выраженности функциональных нарушений ХОБЛ при выборе препаратов для лечения заболевания. Полученное уравнение прогноза ОФВ1/л после лечения имеет следующий вид:

ОФВ1 после = $0,032 \times$ ОФВ1 до + $0,6 \times$ ОФВ1 должное — 1,596, где ОФВ1 после — численное значение

Таблица 2. Значения ЖЕЛ и ОФВ1 в группах пациентов до начала лечения и на 28-й день терапии

Table 2. VC and FEV1 before treatment and on day 28 of treatment

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до лечения	28-й день терапии	до лечения	28-й день терапии	До лечения	28-й день терапии
ФЖЕЛ, л	$2,6 \pm 0,84$	$2,71 \pm 1,08$	$3,01 \pm 0,71$	$3,61 \pm 0,80^*$	$2,69 \pm 0,92$	$2,91 \pm 1,01^*$
ФЖЕЛ, %	$69,74 \pm 20,03$	$71,4 \pm 21,69$	$74,58 \pm 14,82$	$84,35 \pm 18,00$	$70,10 \pm 13,29$	$77,5 \pm 15,00$
ОФВ1, л	$1,34 \pm 0,57$	$1,68 \pm 0,61^{**}$	$1,71 \pm 0,64$	$2,01 \pm 0,59^{***}$	$1,50 \pm 0,73$	$1,86 \pm 0,83^*$
ОФВ1, %	$46,18 \pm 19,84$	$52,00 \pm 22,25$	$56,44 \pm 13,57$	$65,93 \pm 15,07$	$53,91 \pm 6,53$	$62,6 \pm 18,8$

Примечание: различия в группах: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$

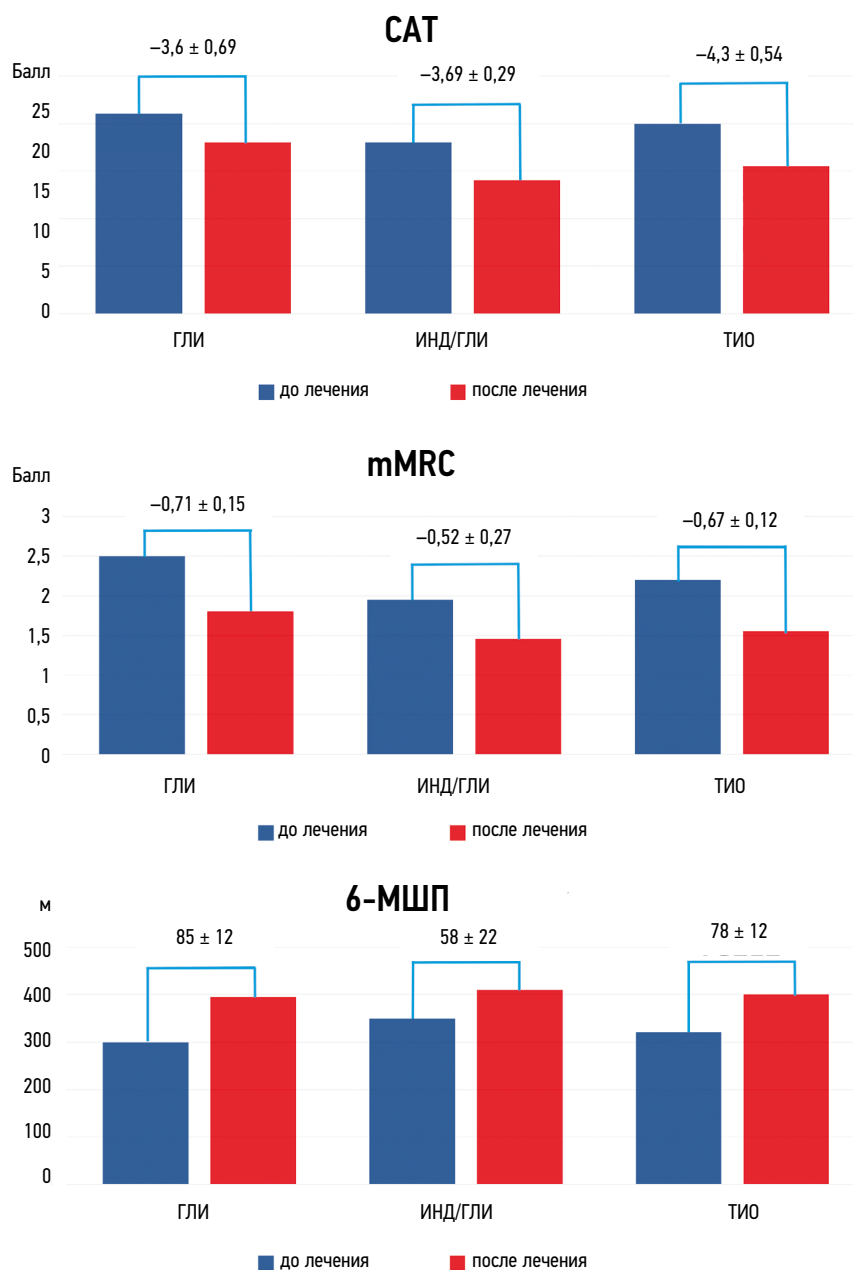


Рис. 2. Динамика САТ, одышки по mMRC, 6-МШП в группах пациентов до лечения (синие столбцы) и на 28-й день терапии (красные столбцы)

Fig. 2. Dynamics of CAT, dyspnea according to mMRC and 6-MSHP before treatment (blue column) and on day 28 of therapy (red column)

ОФВ1 после лечения, выраженное в литрах; ОФВ1 до — численное значение исходного ОФВ1, выраженное в %; ОФВ1 должное — численное значение должного ОФВ1, выраженное в литрах.

Таким образом, ранний бронходилатационный ответ на первую дозу ИНД/ГЛИ позволяет выявить индивидуальную чувствительность больного к данному препарату перед началом лечения вне зависимости от степени тяжести ХОБЛ и прогнозировать его функциональную эффективность в ближайшие 4 недели терапии.

Анализ взаимосвязей показателей в 1-й группе выявил прямую положительную, но статистически умеренно выраженную корреляционную связь (коэффициент Пирсона = 0,54; $p = 0,045$) между приростом ОФВ1 л в острой пробе с ГЛИ и приростом ОФВ1 л после курса лечения ГЛИ только у «наивных» пациентов ХОБЛ. Из этого следует, что максимальный бронхолитический эффект ГЛИ после лечения можно прогнозировать с меньшей долей вероятности, чем при приеме ИНД/ГЛИ, у симптомных, но функционально сохраненных больных ХОБЛ, не получавших базисной терапии

длительно действующими бронхолитиками, без признаков обратимой обструкции в пробе с ГЛИ. Уравнение регрессии в данном случае может быть описано следующей формулой:

Прирост ОФВ1 % после лечения = $0,5 \times$ прирост ОФВ1 в % в пробе с ГЛИ + 4,6.

Учитывая небольшую выборку пациентов, необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволят оценить практическую ценность использования предложенных формул в реальной клинической практике и выделить пороговые значения показателей для выбора варианта терапии.

ВЫВОДЫ

1. Ранний бронходилатационный эффект первой дозы фиксированной двойной комбинации ИНД/ГЛИ

110/50 мкг проявляется значимой бронходилатацией ($p < 0,001$) с 30-й мин, достигает максимального значения через 60 мин после приема препарата и сохраняется после 28-дневного курса лечения.

2. Прирост ОФВ1 через 60 мин после первой дозы ИНД/ГЛИ превышает таковой у ДАХП ГЛИ, ТИО при раздельном их применении (а также Сб в сБДТ).

3. Последовательное использование ГЛИ и Сб приводит на 90-й мин к увеличению прироста ОФВ1, сопоставимому с результатами ИНД/ГЛИ на 60-й мин после приема препарата, что свидетельствует о клинической целесообразности максимизации бронходилатации препаратами как раздельно, так и в комбинации.

4. На основании проведенного исследования сформулировано уравнение прогноза индивидуальной эффективности ИНД/ГЛИ в процессе лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., и др. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика) // Медицинский совет. 2021. № 16. С. 174–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184
2. Казанцев В.А., Комаров Г.К., Моховиков Г.И., и др. Двойная бронходилатация в терапии хронической обструктивной болезни легких стабильного течения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 4. С. 228–234.
3. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 1. С. 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-2
4. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 3. С. 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136
5. Cazzola M., Rogliani P.J. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Comp Eff Res*. 2017. Vol. 6. No. 7. P. 627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037
6. Christer J., Andrei M., Andre F.S., et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies // *Eur Respir J*. 2019. Vol. 54. No. 3. P. 45–36. DOI: 10.1183/13993003.00561-2019
7. Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 12. ID CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD01262
8. Mastrodicasa M.A., Droegge C.A., Mulhall A.M., et al Long acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs // *Expert Opin Investig Drugs*. 2017. Vol. 26. No. 2. P. 161–174. DOI: 10.1080/13543784.2017.1276167
9. Трофимов В.И., Сорокина Л.Н. Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β 2-адреномиметиков // Пульмонология. 2014. № 2. С. 91–98. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-91-99
10. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H., et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target // *Pulm Pharmacol Ther*. 2013. Vol. 26. No. 1. P. 145–155. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.07.003
11. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD // *Pulm Pharmacol Ther*. 2010. Vol. 23. No. 4. P. 257–267. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003
12. Meurs H.A., Oenema T.A., Kistemaker L.E.M., Gosens R. New perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease // *Curr Opin Pharmacol*. 2013. Vol. 13. No. 3. P. 316–323. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.004
13. Харитонов М.А., Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Кицышин В.П. Функция внешнего дыхания: теория и практика. Санкт-Петербург: Нормедиздат, 2013. С. 114–117.
14. Айсанов З.Р. Стереотипы в лечении ХОБЛ и их пути их преодоления: уроки исследования UPLIFT // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 2. С. 24–31.
15. Tashkin D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease efficacy and safety // *Curr Opin Pulm Med*. 2010. Vol. 16. P. 97–105. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328335df1e

16. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives // *Br J Clin Pharmacol*. 2015. Vol. 79. No. 5. P. 695–708. DOI: 10.1111/bcp.12545

17. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания // *Пульмонология*. 2016. Т. 26, № 5. С. 604–609. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609

18. Quizon A., Colin A.A., Pelosi U., Rossi G.A. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anticholinergic agents the answer? // *Curr Pharm Des*. 2012. Vol. 18. No. 21. P. 3061–3085. DOI: 10.2174/1381612811209023061

19. O'Donnell D.E., Milne K.M., James M.D. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications // *Adv Ther*. 2020. Vol. 37. No. 1. P. 41–60. DOI: 10.1007/s12325-019-0

REFERENCES

1. Salukhov VV, Kryukov EV, Kharitonov MA, et al. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Medical Council*. 2021;(16):174–184. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184

2. Kazantsev VA, Komarov GK, Mokhovikov GI, et al. Dual bronchodilation in therapy of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(4):228–234. (In Russ.).

3. Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-2

4. Avdeev SN, Trushenko NV. New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(3):76–85. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136

5. Cazzola M, Rogliani PJ. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Comp Eff Res*. 2017;6(7):627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037

6. Christer J, Andrei M, Andre FS, et al. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *Eur Respir J*. 2019;54(3):45–36. DOI: 10.1183/13993003.00561-2019

7. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620

8. Mastrodicasa MA, Droegge CA, Mulhall AM, et al. Long acting muscarinic antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review of current and developing drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):161–174. DOI: 10.1080/13543784.2017.1276167

9. Trofimov VI, Sorokina LN. Patogeneticheskie osnovy kholinoliticheskoi terapii i vozmozhnye mekhanizmy ee

potentsirovaniya pod vliyaniem β 2-adrenomimetikov. *Russian Pulmonology*. 2014;(2):91–98. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-91-99

10. Meurs H, Dekkers BG, Maarsingh H, et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(1):145–155. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.07.003

11. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β 2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257–267. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003

12. Meurs HA, Oenema TA, Kistemaker LEM, Gosens R. New perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):316–323. DOI: 10.1016/j.coph.2013.04.004

13. Kharitonov MA, Shustov SB, Kurenkova IG, Kitsyshin VP. *Funktsiya vneshnego dykhaniya: teoriya i praktika*. Saint Petersburg: Normedizdat; 2013. P. 114–117. (In Russ.).

14. Aisanov ZR. Stereotipy v lechenii KhOBL i ikh puti ikh preodoleniya: uroki issledovaniya UPLIFT. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2009;(2):24–31. (In Russ.).

15. Tashkin DP. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:97–105. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328335df1e

16. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):695–708. DOI: 10.1111/bcp.12545

17. Avdeev SN, Aisanov ZR. Maximal bronchodilation with starting therapy of chronic obstructive pulmonary disease: an influence on the course of the disease. *Russian Pulmonology*. 2016;26(5):604–609. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-604-609

18. Quizon A, Colin AA, Pelosi U, Rossi GA. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anticholinergic agents the answer? *Curr Pharm Des*. 2012;18(21):3061–3085. DOI: 10.2174/1381612811209023061

19. O'Donnell DE, Milne KM, James MD. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther*. 2020;37(1):41–60. DOI: 10.1007/s12325-019-0

ОБ АВТОРАХ

*Наталья Викторовна Шарова, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: natali.sharowa2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0120-0632; eLibrary SPIN: 5591-9782

AUTHORS INFO

Natalia.V. Sharova, candidate of medical sciences, assistant professor; e-mail: natali.sharowa2014@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0120-0632; SPIN code 5591-97-82

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Сергей Леонидович Гришаев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: grishaev_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4830-5220; SPIN: 3854-1566

Семен Валерьевич Ефимов, кандидат медицинских наук; e-mail: sve03helper@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Сайера Абдуалиевна Турдалиева, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: turdialieva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9481-8748; eLibrary SPIN: 5970-8341

Dmitriy V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Sergey L. Grishaev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: grishaev_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4830-5220; eLibrary SPIN: 3854-1566

Semen V. Efimov, candidate of medical sciences; e-mail: sve03helper@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0384-3359; eLibrary SPIN: 6351-6832

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Sayera A. Turdialieva, candidate of medical sciences, assistant professor; e-mail: turdialieva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9481-8748; eLibrary SPIN: 5970-8341

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99804>

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМ МОЧЕТОЧНИКА

Г.Ш. Шанава^{1, 2}, М.С. Мосоян^{2, 3}, В.В. Протошак⁴, И.В. Сорока¹, А.Д. Наливайко⁴,
Д.Г. Путренко¹, Д.Н. Орлов⁴

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматривается выбор оптимальной тактики лечения травм мочеточника. Известно, что повреждения мочеточника составляют менее 3% случаев в структуре травм мочеполовой системы. Более 70% ятрогенных повреждений мочеточника не выявляются во время операции. Около 75–80% уретеротравм обусловлены ятрогенными причинами, среди которых 65–82% приходятся на гинекологические операции. Механические повреждения мочеточника в результате травматизма встречается значительно реже, чем ятрогенные. Среди механических травм преобладают огнестрельные и колото-резаные ранения мочеточника. Обследован 31 пациент, проходивший лечение в научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с различными повреждениями мочеточника в период с 2003 по 2019 г. В зависимости от времени обнаружения травмы мочеточника пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациенты с повреждениями мочеточника, выявленными во время операции. Во второй группе травмы мочеточника были диагностированы в течение 72 ч. Третью группу составили пациенты с обнаруженными повреждениями мочеточника после 72 ч. Установлено, что выбор тактики лечения уретеротравмы зависит от общего состояния пациента, тяжести и уровня повреждения мочеточника, сроков его диагностирования и характера развившихся осложнений. При интраоперационном выявлении уретеротравмы у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, следует сразу же выполнить реконструктивную операцию мочеточника, обеспечивающую пассаж мочи из верхних мочевыводящих путей. При диагностировании уретеротравмы до 72 ч и отсутствии воспалительных осложнений также целесообразно проведение реконструктивной операции мочеточника. При развитии инфекционно-воспалительного процесса необходима этапная операция, направленная на дренирование верхних мочевыводящих путей и купирование развившихся посттравматических осложнений. При диагностике уретеротравмы более 72 ч выполняется этапная операция для устранения развившихся осложнений и дренирование верхних мочевыводящих путей. Реконструктивные операции проводятся не ранее чем через 2 мес.

Ключевые слова: повреждение мочеточника; мочевыводящие пути; ятрогенная; посттравматические осложнения; поздняя диагностика; лечение; реконструктивные операции.

Как цитировать:

Шанава Г.Ш., Мосоян М.С., Протошак В.В., Сорока И.В., Наливайко А.Д., Путренко Д.Г., Орлов Д.Н. Особенности лечения травм мочеточника // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99804>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99804>

FEATURES OF TREATMENT OF URETERAL INJURIES

G.Sh. Shanava^{1,2}, M.S. Mosoyan^{2,3}, V.V. Protoschak⁴, I.V. Soroka¹, A.D. Nalivaiko⁴, D.G. Putrenok¹

¹ Saint Petersburg I.I. Dzanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Choosing the optimal techniques for the treatment of ureteral injuries is necessary. Damage to the ureter accounts for < 3% of cases of injuries of the genitourinary system. More than 70% of iatrogenic ureteric injuries are not detected during surgery. Approximately 75%–80% of ureterotomas are due to iatrogenic causes, of which 65%–82% are due to gynecological surgeries. Mechanical injuries of the ureter are much less common than iatrogenic ones. Gunshot and stab wounds of the ureter prevail among mechanical injuries. Thirty-one patients who were treated at the I.I. Janelidze Research Institute of Emergency Medicine with various ureteral injuries from 2003 to 2019 were examined. Patients were divided into three groups according to the time of detection of ureteral injury. Group 1 included patients with ureteral injuries identified during surgery, group 2 included those with ureteral injuries diagnosed within 72 h, and group 3 consisted of patients with ureteral injuries detected > 72 h later. The choice of treatment techniques for ureterotoma relied on the general condition of the patient, severity and level of damage to the ureter, timing of its diagnosis, and nature of the complications. On intraoperative detection of ureterotoma in patients with a stable condition, reconstructive surgery of the ureter should be performed immediately to ensure the passage of urine from the upper urinary tract. If ureterotoma is diagnosed before 72 h and there are no inflammatory complications, reconstructive ureteral surgery is also appropriate. If an infectious and inflammatory process develops, a staged operation is necessary to drain the upper urinary tract and relieve the developed posttraumatic complications. When ureterotoma is diagnosed > 72 h later, a staged operation is performed to eliminate complications and drainage of the upper urinary tract. Reconstructive surgery is performed not earlier than after 2 months.

Keywords: ureteral damage; urinary tract; iatrogenic; posttraumatic complications; late diagnosis; treatment; reconstructive surgery.

To cite this article:

Shanava GSh, Mosoyan MS, Protoschak VV, Soroka IV, Nalivaiko AD, Putrenok DG. Features of treatment of ureteral injuries. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):35–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99804>

Received: 17.01.2022

Accepted: 15.02.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения мочеточника составляют менее 3% случаев в структуре травм мочеполовой системы. Около 75–80% уретеротравм обусловлены ятрогенными причинами, среди которых 65–82% приходятся на гинекологические операции [1–6]. На абдоминальную хирургию доводится 15–26% ятрогенных повреждений мочеточника. При проведении эндоскопических урологических вмешательств мочеточник повреждается в 0,2–4,1% случаев, что в общей структуре уретеротравм составляет 11–30%. В ходе робот-ассистированной простатэктомии травма мочеточника наблюдается в 0,05–0% случаев [7]. Механические повреждения мочеточника в результате травматизма встречаются значительно реже, чем ятрогенные. Среди механических травм преобладают огнестрельные и колото-резаные ранения мочеточника [1, 8–11].

По виду повреждений различают перевязку, пересечение, клипирование и термическую травму мочеточника [12]. Перевязка и пересечение могут быть полными или частичными. При проведении трансуретеральных эндоскопических вмешательств мочеточник повреждается со стороны слизистой [1, 4].

Более 65–70% интраоперационных повреждений мочеточника не выявляются во время операции [1, 3]. Развившиеся в послеоперационном периоде посттравматические осложнения уретеротравмы требуют проведения дополнительных диагностических исследований [1, 3, 5, 8, 12]. Позднее выявление повреждения мочеточника заканчивается повторными хирургическими вмешательствами [2, 3, 13, 14].

Данная тема не теряет своей актуальности в практической деятельности многопрофильных стационаров.

Цель исследования — определение оптимальной тактики лечения уретеротравм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2003 по 2019 г. в научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

с травмами мочеточника проходил лечение 31 пациент. Среди них у 27 (87,1%) пациентов отмечались интраоперационные повреждения мочеточника, которые произошли в ходе выполнения сложных хирургических, гинекологических и урологических вмешательств. У 4 (12,9%) пострадавших имелись открытые сочетанные повреждения, обусловленные в 3 случаях ножевыми и в 1 — огнестрельным ранением мочеточника.

Интраоперационные травмы мочеточников у 7 (22,6%) пациенток произошли во время проведения гинекологических операций. У 4 (12,9%) родильниц мочеточники были повреждены при оперативном родоразрешении, у 11 (35,5%) пациентов в ходе выполнения хирургических операций на органах брюшной полости. У 5 (16,1%) пациентов травмы мочеточника были обусловлены уретероскопическими оперативными вмешательствами.

Родильницы, перенесшие кесарево сечение с интраоперационными уретеротравмами, были доставлены в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе из родильных домов. По виду повреждений у двоих родильниц после кесарева сечения были полностью перевязаны оба мочеточника. Еще у одной родильницы, перенесшей оперативное родоразрешение, отмечались перевязки левого мочеточника в 10 местах и полное его пересечение выше наложения лигатур. Одна женщина была госпитализирована спустя 3 нед после перенесенной в онкологическом стационаре лапароскопической левосторонней гемиколэктомии, в ходе которой мочеточник был клипирован эндоскопическими клипсами в нескольких местах. Виды различных повреждений мочеточников представлены в таблице 1.

Среди пациентов с термической травмой у 1 наблюдался некроз мочеточника протяженностью до 1 см. У 3 пациентов обширное термическое воздействие в парауретеральных тканях вызвало деваскуляризацию и некроз мочеточника протяженностью более 2 см.

Тяжесть повреждения мочеточника оценивалась по классификации Американской ассоциации хирургии травмы (The American Association for the Surgery of Trauma — AAST), таблица 2.

Таблица 1. Интраоперационные и механические травмы мочеточника

Table 1. Intraoperative and mechanical injuries of the ureter

Вид повреждений мочеточника	Количество повреждений мочеточника		Количество пациентов	
	абс.	%	абс.	%
Перевязка полная	17	54,8	6	19,4
Перевязка неполная	2	6,4	2	6,4
Пересечение полное	11	35,5	10	32,3
Пересечение неполное	2	6,4	2	6,4
Наложение клипсы	3	9,7	2	6,4
Термическая травма	4	12,9	4	12,9
Неполный разрыв со стороны слизистой	3	9,7	3	9,7
Перфорация мочеточника	2	6,4	2	6,4

Таблица 2. Тяжесть повреждений мочеточника по классификации AAST**Table 2.** Severity of ureteral injuries according to the American Association for the Surgery of Trauma classification

Степень	Повреждение
I	Гематома
II	Разрыв диаметром < 50%
III	Разрыв диаметром > 50%
IV	Полный разрыв протяженностью деваскулиризации < 2 см
V	Полный разрыв протяженностью деваскулиризации > 2 см

Примечание: билатеральное повреждение мочеточника соответствует III степени.

Лечение интраоперационных уретеротравм, обусловленных перевязкой или клипированием мочеточника, осуществлялось снятием сдавливающих лигатур или удалением эндоскопических клипс. При неполном пересечении мочеточника выполнялось наложение герметичного шва. В случаях полного пересечения мочеточника в зависимости от уровня повреждения осуществляли уретероуретероанастомоз, уретеронеоцистоанастомоз и операцию Боари (пластика мочеточника). При протяженном некрозе, сопровождающемся инфекционно-воспалительными осложнениями, проводили некрэктомию и перевязку мочеточника с последующей установкой чрескожной пункционной нефростомы. Дренирование верхних мочевыводящих путей осуществляли мочеточниковым стентом или чрескожной пункционной нефростомой. Лишь в 1 случае при протяженном повреждении мочеточника у пациентки с уросепсисом выполнялась уретерокутанеостомия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все повреждения мочеточников, согласно классификации AAST, были распределены по степени тяжести (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что I степени тяжести повреждений, согласно классификации AAST, соответствовали случаи с неполными разрывами мочеточника со стороны слизистой, произошедшие во время эндоскопических урологических вмешательств. Во II степень были включены перфорации, неполные пересечения и перевязка мочеточника. В III степень тяжести вошли полное пересечение или перевязка, наложение эндоскопических клипс, а также 2 случая двухсторонних повреждений мочеточников. В IV степень тяжести включили электрокоагуляционную травму с некрозом мочеточника протяженностью до 2 см, которая наблюдалась у 1 пациента. V степени соответствовали три пациента с электрокоагуляционной травмой, сопровождающейся полным некрозом и деваскуляризацией мочеточника протяженностью свыше 2 см, а также множественные уретеротравмы, которые наблюдались у 1 родильницы и у пациентки перенесшей лапароскопическую гемиколэктомию.

В зависимости от времени диагностирования уретеротравмы все пациенты были распределены на 3 группы (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что у 11 (35,5%) пациентов уретеротравма была выявлена во время операции. Среди

Таблица 3. Распределение повреждения мочеточников по степени тяжести согласно классификации AAST**Table 3.** Distribution of ureteral damage by severity according to the AAST classification

Степень тяжести	Количество пациентов	
	абс.	%
I	3	9,7
II	6	19,4
III	16	51,6
IV	1	3,2
V	5	16,1

Таблица 4. Распределение пациентов по времени диагностирования травмы мочеточника**Table 4.** Distribution of patients by time of diagnosis of ureteral injury

Время диагностики повреждения мочеточника	Абс.	%
Интраоперационно	11	35,5
До 72 ч после операции	16	51,6
После 72 ч после операции	4	12,9

них у 3 имелись проникающие колото-резаные ранения живота с повреждением мочеточника, а у остальных — интраоперационные повреждения. В 16 (51,6%) случаях повреждения мочеточника были обнаружены в течение 3 сут после травмы. У 4 (12,9%) пациентов отмечалось более позднее выявление уретеротравмы. У 3 пострадавших с ножевыми ранениями повреждения мочеточников были обнаружены в ходе ревизии раны. В 2 случаях ранения мочеточника локализовались в средней трети и сочетались с повреждениями органов брюшной полости. У 1 пострадавшего ножевое ранение локализовалось в верхней трети мочеточника и сочеталось с повреждением нижней полой вены. По виду повреждения у одного из раненых наблюдалось полное пересечение мочеточника, а у 2 — краевые ранения диаметром < 50%. Всем пострадавшим с ножевыми ранениями через рану устанавливались мочеточниковые стенты. После первичной хирургической обработки двоим пациентам раны мочеточника ушили герметично. Раненому с полным пересечением мочеточника был выполнен уретероуретероанастомоз. Стенты у всех 3 пациентов извлекли спустя 1,5 мес. По результатам экскреторной урографии, выполненной через 2 мес после удаления стента, осложнений в верхних мочевыводящих путях не выявлено.

У пострадавшей с огнестрельным ранением дробью при первичной диагностике были выявлены повреждения левой почки и мягких тканей. После некрэктомии и установки нефростомы рана почки была ушита. Спустя трое суток после операции состояние пациентки ухудшилось, появились лихорадка и боли в животе. При повторном обследовании на уровне верхней трети мочеточника было выявлено поступление контрастного вещества в забрюшинное пространство (рис. 1).

Пострадавшей повторно выполнили операцию, в ходе которой обнаружили ранение мочеточника, сопровождающееся некрозом и мочевой инфильтрацией окружающих тканей. Пациентке провели некрэктомию и перевязку мочеточника с выполнением впоследствии реконструктивного вмешательства.

Всем пациентам с ятрогенными уретеротравмами, при их интраоперационном обнаружении, сразу же проводились реконструктивные операции. Так, 5 (16,1%) пациентам с полным пересечением через проксимальную и дистальную культю мочеточника устанавливали мочеточниковый стент, а затем накладывали уретероуретероанастомоз. У 3 (9,7%) пациентов с неполным повреждением со стороны слизистой мочеточника, возникшим в ходе эндоскопических урологических операций, дренирование верхних мочевыводящих путей осуществлялось исключительно стентом. Дальнейшее их лечение осуществлялось медикаментозно. В 1 случае при перфорации мочеточника во время контактной лазерной уретеролитотрипсии проводилась ретроперитонеальная ревизия со стентированием верхних мочевыводящих путей и герметичным ушиванием дефекта.

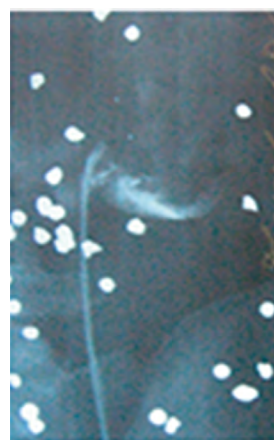


Рис. 1. Огнестрельное ранение левого мочеточника
Fig. 1. Gunshot wound of the left ureter

В послеоперационном периоде обнаружению травм мочеточников, оставшихся незамеченными во время первичной операции, способствовали развившиеся посттравматические осложнения. У большинства пациентов с перевязанными или клипированными мочеточниками в течение 1–21 сут после операции отмечалась почечная колика с расширением чашечно-лоханочной системы. У 4 пациентов почечная колика сопровождалась повышением температуры тела. У 2 родильниц после кесарева сечения отмечалась анурия. В результате обследования у обеих родильниц были выявлены двухсторонние перевязки мочеточников. Общим были установлены нефростомические дренажи. В дальнейшем спустя 9 мес им выполнялись реконструктивные операции — уретеронеоцистоанастомозы.

Всем пациентам, находящимся в стабильном состоянии, у которых перевязка мочеточника была выявлена до 72 ч, проводилась повторная операция со снятием сдавливающей лигатуры. В 1 случае выполнялось удаление эндоскопической клипсы наложенной на мочеточник. Операции завершали установкой мочеточникового стента цистоскопическим способом.

У 6 (19,4%) пациентов спустя 1–3 сут после операции отмечались перитонеальные симптомы. В ходе обследования у всех был выявлен мочевой перитонит. Всем 6 больным была выполнена лапаротомия. В 5 случаях было обнаружено полное пересечение мочеточника, а у 1 пациента — некроз менее 2 см вследствие термической травмы. Среди них у двоих пациентов мочевой перитонит соответствовал реактивной фазе, им после стентирования мочеточника выполнялся уретероуретероанастомоз. Остальным пациентам, у которых отмечалась токсическая фаза мочевого перитонита, проводилась этапная операция — перевязка мочеточника с последующей пункционной нефростомией. Пациенту с некрозом мочеточника перед его перевязкой провели некрэктомию. Спустя 2–3 мес после этапной операции 3 больным был выполнен уретероуретероанастомоз, а 1 — уретеро-неоцистоанастомоз.



Рис. 2. Эндоклипирование верхней трети левого мочеточника при лапароскопической гемиколэктомии

Fig. 2. Endoclipation of the upper third of the left ureter during laparoscopic hemicolectomy

У одной родильницы, доставленной в тяжелом состоянии спустя 2 сут после кесарева сечения, был выявлен мочевого перитонит, осложненный уросепсисом. Пациентке выполнили лапаротомию. Во время операции была обнаружена перевязка левого мочеточника в 10 местах на уровне нижней и средней третей. Над перевязанной частью мочеточник был полностью пересечен. Из проксимальной культи перерезанного мочеточника в брюшную полость поступала моча. В нижней трети лигированного в нескольких местах мочеточника развился некроз. Пациентке было выполнена уретерокутанеостомия. Впоследствии, через 1 год, ей была проведена реконструктивная операция — замещение мочеточника сегментом подвздошной кишки.

У 4 (12,9%) пациентов отмечалось позднее выявление интраоперационных повреждений мочеточника. Среди них у 3 больных спустя 4–6 сут на фоне термических повреждений мочеточника развился мочевого перитонит. При повторной операции у них были выявлены некрозы мочеточника, длиной более 2 см. Всем трем пациентам была выполнена некрэктомия с перевязкой мочеточника и последующей установкой пункционной нефростомы. В дальнейшем, через 5 мес, им была проведена операция Боари.

Еще одна пациентка спустя 3 нед после левосторонней лапароскопической гемиколэктомии была доставлена с обструктивным пиелонефритом слева. Во время обследования у нее был выявлен гидронефроз, обусловленный клипированием в нескольких местах эндоскопическими клипсами верхней трети мочеточника (рис. 2). Ей установили пункционную нефростому.

В целом данные литературы и результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что среди уретеротравм преобладают интраоперационные повреждения мочеточника. При механических травмах мочеточник повреждается крайне редко благодаря своему

анатомическому расположению и размерам [1, 8, 9]. Доминирование ятрогенных повреждений мочеточника во время операции в большинстве случаев обусловлено анатомо-топографическими изменениями вследствие онкологических заболеваний, перенесенных ранее хирургических вмешательств на органах брюшной полости и забрюшинного пространства, рубцовыми процессами, а также беременностью [2, 14].

На раннее обнаружение ятрогенных уретротравм влияет сам вид повреждения мочеточника. Так, нарушение целостности всех стенок мочеточника приводит к поступлению мочи в брюшную полость, что способствует обнаружению уретеротравмы во время операции. При проведении трансуретеральных урологических вмешательств повреждение мочеточника выявляется во время эндоскопического осмотра. В то же время перевязки или клипирование мочеточника, также как и термическая травма, во время операции в большинстве случаев остаются незамеченными [14]. Развившиеся в послеоперационном периоде посттравматические осложнения в виде гидронефроза, обструктивного пиелонефрита, мочевого перитонита способствуют выявлению ранее упущенных из вида повреждений мочеточников [15]. Запоздалая диагностика, приводящая к развитию инфекционно-воспалительных осложнений, не позволяет сразу же выполнять реконструктивную операцию. В таких случаях требуется этапное лечение, нацеленное на купирование посттравматических инфекционных осложнений и дренирование верхних мочевыводящих путей на стороне поврежденного мочеточника.

ВЫВОДЫ

1. Выбор тактики лечения уретеротравмы зависит от общего состояния пациента, тяжести и уровня повреждения мочеточника, сроков его диагностирования и характера развившихся осложнений.

2. При интраоперационном выявлении уретеротравмы у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, следует сразу же выполнить реконструктивную операцию мочеточника, обеспечивающую пассаж мочи из верхних мочевыводящих путей.

3. При диагностировании уретеротравмы до 72 ч и отсутствии воспалительных осложнений также целесообразно проведение реконструктивной операции мочеточника. При развитии инфекционно-воспалительного процесса необходима этапная операция, направленная на дренирование верхних мочевыводящих путей и купирование развившихся посттравматических осложнений.

4. При диагностике уретеротравмы более 72 ч выполняются этапная операция для устранения развившихся осложнений и дренирование верхних мочевыводящих путей. Реконструктивные операции проводятся не ранее чем через 2 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ledderose S., Beck V., Chaloupka M., et al. Management von Harnleiterverletzungen // *Urologe*. 2019. Vol. 58. P. 197–206. DOI: 10.1007/s00120_019_0864-y
2. Шевчук И.М., Алексеев Б.Я., Шевчук А.С. Ятрогенное повреждение мочеточника в онкогинекологической практике. Современное состояние проблемы // *Онкогинекология*. 2017. № 4. С. 56–65.
3. Burks F.N., Santucci R.A. Management of iatrogenic ureteral injury // *Ther Adv Urol*. 2014. Vol. 6. No. 3. P. 115–124. DOI: 10.1177/1756287214526767
4. Lee J.S., Choe J.H., Lee H.S., Seo J.T. Urologic Complications Following Obstetric and Gynecologic Surgery // *Korean J Urol*. 2012. Vol. 53. No. 11. P. 795–799. DOI: 10.4111/kju.2012.53.795
5. El-Abd A.S., El-Abd S.A., El-Enen M.A., et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience // *Arab J Urol*. 2015. Vol. 13. No. 4. P. 250–257. DOI: 10.1016/j.aju.2015.07.004
6. Smith A.P., Bazinet A., Liberman D. Iatrogenic ureteral injury after gynecological surgery // *Can Urol Assoc J*. 2019. Vol. 13. No. 6S4. P. S51–S55. DOI: 10.5489/auaj.5936
7. Jhaveri J.K., Penna F.J., Diaz-Insua M., et al. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy // *J Endourol*. 2014. Vol. 28. No. 3. P. 318–324. DOI: 10.1089/end.2013.0564
8. Zaid U.B., Bayne D.B., Harris C.R., et al. Penetrating Trauma to the Ureter, Bladder, and Urethra // *Curr Trauma Rep*. 2015. Vol. 1. P. 119–124. DOI: 10.1007/s40719-015-0015-x
9. Fraga G.P., Borges G.M., Mantovani M., et al. Penetrating ureteral trauma // *Int Braz J Urol*. 2007. Vol. 33. No. 2. P. 124–128. DOI: 10.1590/s1677-55382007000200003
10. Kadhim M., Nassr M.M., Al Jufaili J.S. Delayed Diagnosis of Ureteral Injury Following Penetrating Abdominal Trauma: A Case Report and Review of the Literature // *Am J Case Rep*. 2017. Vol. 18. P. 1377–1381. DOI: 10.12659/ajcr.905702
11. Pereira B.M., Ogilvie M.P., Gomez-Rodriguez J.C., et al. A review of ureteral injuries after external trauma // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010. Vol. 18. ID 6. DOI: 10.1186/1757-7241-18-6
12. Цыганов С.В., Сафазада Р.Р., Соболев А.С. Малоинвазивное лечение ятрогенной травмы мочеточников после гинекологических операций // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020. № 5. С. 120–124. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-120-124
13. Сорока И.В., Шанава Г.Ш., Новиков Е.В., и др. Выбор метода дренирования верхних мочевыводящих путей при ятрогенном повреждении мочеточника // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009. Т. 58, № 5. С. 46–47.
14. Ширшов В.Н., Дорончук Д.Н., Шатиришвили О.К., и др. Опыт лечения ятрогенных повреждений мочеточников // *Клиническая практика*. 2016. Т. 7, № 1. С. 3–10.
15. Сорока В.В. Взрывная травма. Что делать? Взрывная травма мочеполовой системы. Санкт-Петербург: НИИСП. им. И.И. Дзanelидзе, 2015. С. 424–435.

REFERENCES

1. Ledderose S, Beck V, Chaloupka M, et al. Management von Harnleiterverletzungen. *Urologe*. 2019;58:197–206. DOI: 10.1007/s00120_019_0864-y
2. Shevchuk IM, Alekseev BYa, Shevchuk AS. Iatrogenic ureteral injury in gynecologic oncology practice. Current state of the problem. *Onkoginekologiya*. 2017;(4):56–65. (In Russ.).
3. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol*. 2014;6(3):115–124. DOI: 10.1177/1756287214526767
4. Lee JS, Choe JH, Lee HS, Seo JT. Urologic Complications Following Obstetric and Gynecologic Surgery. *Korean J Urol*. 2012;53(11):795–799. DOI: 10.4111/kju.2012.53.795
5. El-Abd AS, El-Abd SA, El-Enen MA, et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. *Arab J Urol*. 2015;13(4):250–257. DOI: 10.1016/j.aju.2015.07.004
6. Smith AP, Bazinet A, Liberman D. Iatrogenic ureteral injury after gynecological surgery. *Can Urol Assoc J*. 2019;13(6S4):S51–S55. DOI: 10.5489/auaj.5936
7. Jhaveri JK, Penna FJ, Diaz-Insua M, et al. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*. 2014;28(3):318–324. DOI: 10.1089/end.2013.0564
8. Zaid UB, Bayne DB, Harris CR, et al. Penetrating Trauma to the Ureter, Bladder, and Urethra. *Curr Trauma Rep*. 2015;1:119–124. DOI: 10.1007/s40719-015-0015-x
9. Fraga GP, Borges GM, Mantovani M, et al. Penetrating ureteral trauma. *Int Braz J Urol*. 2007;33(2):124–128. DOI: 10.1590/s1677-55382007000200003
10. Kadhim M, Nassr MM, Al Jufaili JS. Delayed Diagnosis of Ureteral Injury Following Penetrating Abdominal Trauma: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2017;18:1377–1381. DOI: 10.12659/ajcr.905702
11. Pereira BM, Ogilvie MP, Gomez-Rodriguez JC, et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:6. DOI: 10.1186/1757-7241-18-6
12. Tsyganov SV, Safazada RR, Sobolev AS. Minimally invasive treatment of iatrogenic ureter injury after gynecological surgery. *Experimental and clinical urology*. 2020;(5):120–124. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-5-120-124
13. Soroka IV, Shanava GSh, Novikov EV, et al. Vybor metoda drenirovaniya verkhnikh mochevyvodyashchikh putei pri yatrogennom povrezhdenii mochetochnika. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;58(5):46–47. (In Russ.).
14. Shirshov VN, Doronchuk DN, Shatirishvili OË, et al. Experience in the treatment of iatrogenic damage of the ureters. *Journal of Clinical Practice*. 2016;7(1):3–10. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract713-10
15. Soroka VV. Vzryvnaya travma. Chto delat'? In: *Vzryvnaya travma mocheполовой системы*. Saint Petersburg: NIISP. im. I.I. Dzanelidze; 2015. P. 424–435. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Гоча Шахиевич Шанава**, кандидат медицинских наук;
e-mail: dr.shanavag@mail.ru; eLibrary SPIN: 1706-7410

Михаил Семенович Мосоян, доктор медицинских наук;
e-mail: moso3@yandex.ru; SCOPUS: 57041359200;
eLibrary SPIN: 5716-9089

Владимир Владимирович Протошчак, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: protoshakurology@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-4996-2927; eLibrary SPIN: 6289-4250

Игорь Васильевич Сорока, e-mail: drsoroc@rambler.ru

Анастасия Дмитриевна Наливайко,
e-mail: nastenka.nalivayko@mail.ru; eLibrary SPIN: 6157-8394

Дмитрий Георгиевич Путренко,
e-mail: petite_femme061294@mail.ru; eLibrary SPIN: 6278-2122

Дмитрий Николаевич Орлов, e-mail: d.n.orlov@mail.ru

AUTORS INFO

***Gocha Sh. Shanava**, candidate of medical sciences;
e-mail: dr.shanavag@mail.ru; eLibrary SPIN: 1706-7410

Michail S. Mosoyan, doctor of medical sciences;
e-mail: moso3@yandex.ru; SCOPUS: 57041359200;
eLibrary SPIN: 5716-9089

Vladimir V. Protoshchak, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: protoshakurology@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4996-2927;
eLibrary SPIN: 6289-4250

Igor V. Soroka, email: drsoroc@rambler.ru

Anastasia D. Nalivaiko, e-mail: nastenka.nalivayko@mail.ru;
eLibrary SPIN: 6157-8394

Dmitriy G. Putrenok, e-mail: petite_femme061294@mail.ru;
eLibrary SPIN: 6278-2122

Dmytriy N. Orlov, e-mail: d.n.orlov@mail.ru

УДК 616-001.45: 617.55:616-005.1-08:616-08-031.84

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ ВНУТРИБРЮШНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

К.П. Головки^{1,2}, И.М. Самохвалов¹, М.С. Гришин¹, А.М. Носов¹, А.Б. Юдин³, А.Я. Ковалевский¹, А.С. Багненко^{1,2}, И.М. Ковалишин²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Приводятся промежуточные результаты экспериментального исследования трех образцов местного гемостатического средства на основе хитозана в модели интенсивного внутрибрюшного кровотечения у среднего биообъекта (кролик породы советская шиншилла) при нанесении стандартной раны паренхиматозного органа (печень) животного в сочетании с внешней компрессией области живота на этапе достижения гемостаза в острой фазе эксперимента. На первом этапе исследования было задействовано 9 опытных групп и 1 контрольная, по 3 биообъекта в каждой ($n = 30$). Состав и свойства лабораторных препаратов гемостатиков отличались концентрацией основного компонента. Для выбора оптимального образца местного гемостатического средства с наименьшим местным раздражающим действием на органы и структуры брюшной полости на втором этапе исследования сформированы 3 экспериментальные группы по 3 животных в каждой, без моделирования кровопотери ($n = 9$) со сроками наблюдения от 24 до 72 ч. Установлено, что исследуемые препараты обладают высокой гемостатической активностью в модели интенсивного внутрибрюшного кровотечения со сроками наблюдения от нескольких часов до трех суток. При этом внутрибрюшное введение образцов гемостатического средства не приводит к выраженному местному раздражающему воздействию. Вместе с тем за первые 180 мин эксперимента зафиксирован только 1 летальный исход в группе животных с 15% концентрацией хитозана в гемостатике вследствие технической ошибки моделирования источника кровотечения. Принцип внешней компрессии области живота подтвердил свою эффективность в качестве вспомогательной методики временного контроля внутрибрюшного источника кровотечения в исследуемой экспериментальной модели. Объективизация полученных результатов достигалась путем контрольного секционного исследования и лабораторного скрининга показателей периферической крови биообъектов на разных этапах экспериментальной работы. Для дальнейшего изучения гемостатической активности препаратов на основе хитозана необходимо создание экспериментальной модели с участием крупного биообъекта.

Ключевые слова: внутрибрюшное кровотечение; догоспитальный этап; кровотечение из печени; местное гемостатическое средство; первая врачебная помощь; полостной гемостаз; экспериментальное исследование.

Как цитировать:

Головки К.П., Самохвалов И.М., Гришин М.С., Носов А.М., Юдин А.Б., Ковалевский А.Я., Багненко А.С., Ковалишин И.М. Применение местного гемостатического средства на основе хитозана для контроля внутрибрюшного кровотечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

USE OF A LOCAL HEMOSTATIC AGENT BASED ON CHITOSAN AND EXTERNAL COMPRESSION OF THE ABDOMINAL AREA TO CONTROL INTRA-ABDOMINAL BLEEDING

K.P. Golovko^{1,2}, I.M. Samokhvalov¹, M.S. Grishin¹, A.M. Nosov¹, A.B. Yudin³, A.Ya. Kovalevskiy¹, A.S. Bagnenko^{1,2}, I.M. Kovalishin²

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ State Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The paper presents the intermediate results of an experimental study of three samples of chitosan-based local hemostatic agent in a model of intense intra-abdominal bleeding in an average-sized experimental animal (a Soviet Chinchilla rabbit) with a standard wound on the parenchymal organ (liver) in combination with external compression of the abdominal area to achieve hemostasis in the acute phase of the experiment. At the first stage, nine experimental groups and one control group, with three biological objects each, were involved ($n = 30$). The composition and properties of laboratory preparations of hemostatics were different from the concentration of the main component. To select the optimal sample of a local hemostatic agent with the least local irritant effect on the organs and structures of the abdominal cavity, three experimental groups with three animals each were formed at the second stage, without modeling blood loss ($n = 9$) with follow-up from 24 to 72 h. The studied drugs have high hemostatic activity in the model of intense intra-abdominal bleeding with follow-up periods from several hours to 3 days. Moreover, intraperitoneal administration of hemostatic agent samples does not lead to a pronounced local irritant effect. However, during the first 180 min of the experiment, only one fatal outcome was recorded in a group of animals with 15% chitosan in the studied drug because of a technical error in modeling the source of bleeding. External compression of the abdominal area demonstrated its effectiveness as an auxiliary technique for temporary control of the intra-abdominal source of bleeding in the experimental model. The objectification of the obtained results was achieved through a control sectional study and laboratory screening of peripheral blood indicators of experimental animals at different stages of the experiment. To further evaluate the hemostatic activity of chitosan-based drugs, creating an experimental model using a large experimental animal is necessary.

Keywords: intra-abdominal bleeding; prehospital stage; bleeding from the liver; local hemostatic agent; first aid; abdominal hemostasis; experimental study.

To cite this article:

Golovko KP, Samokhvalov IM, Grishin MS, Nosov AM, Yudin AB, Kovalevskiy AY, Bagnenko AS, Kovalishin IM. Use of a local hemostatic agent based on chitosan and external compression of the abdominal area to control intra-abdominal bleeding. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):43–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91155>

Received: 07.12.2021

Accepted: 15.01.2022

Published: 20.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Современный вооруженный конфликт характеризуется скоротечностью и гибридным характером ведения боевых действий, с увеличением доли огнестрельных ранений среди всех санитарных потерь [1, 2]. При этом опыт медицинского обеспечения одного вооруженного конфликта становится малоприменимым для другого [3]. Основу действующей военно-медицинской доктрины России составляет единое понимание задач по спасению жизни, а также скорое восстановление здоровья и боеспособности раненых в комплексе с целью интерпретацией принципов лечения и эвакуации [4].

Доля боевых повреждений живота не имеет тенденции к уменьшению при сравнительном анализе опыта Великой Отечественной войны и конфликтов последних десятилетий даже с учетом совершенствования и широкого внедрения индивидуальных средств защиты [5]. Вместе с тем качественное улучшение и доступность медицинской помощи на передовых этапах ее оказания, распространение санитарной эвакуации и возможность выполнения раннего оперативного лечения позволили существенно снизить летальность на догоспитальном этапе в вооруженных конфликтах конца XX столетия [6]. При этом кровотечение остается наиболее значимым жизненно угрожающим последствием ранения, особенно в категории «потенциально спасаемых» раненых, которых можно было бы спасти при своевременном и правильном оказании элементов первой и доврачебной помощи [7].

В случае внутрибрюшного кровотечения, наиболее частыми источниками являются печень, селезенка, поджелудочная железа и полые органы [8–10]. По данным K.J. Singh, A. Galagali [11], доля повреждений крупных сосудов живота может достигать 18,8% в условиях современного вооруженного конфликта, детерминируя изолированную летальность в 10% и более.

Отечественными специалистами были разработаны перспективные местные гемостатические средства (МГС) с возможностью внутрибрюшного использования. Данные образцы требовали проверки гемостатической эффективности в экспериментальном исследовании с участием средних биообъектов.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения перспективных экспериментальных образцов МГС при продолжающемся внутреннем кровотечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух этапов с построением экспериментальных моделей на 39 средних биообъектах (табл. 1).

На первом этапе по результатам 30 протоколов (10 групп по 3 животных в каждой, включая 1 контрольную) изучали гемостатическую активность исследуемых образцов гемостатиков в модели внутрибрюшного кровотечения из печени. На втором этапе на 9 животных, составивших так называемую группу «токсичность», разделенную на 3 группы по 3 животных в каждой, изучалась биосовместимость опытных МГС без моделирования интенсивного внутрибрюшного кровотечения. Основной задачей этого этапа было определение образца гемостатика с наименее выраженным местным раздражающим действием на брюшину и органы живота. Срок наблюдения за животными составлял от 24 до 72 ч, с нахождением препаратов на основе хитозана в брюшной полости. В процессе выполнения секционного исследования особое внимание обращали на наличие отека и гиперемии тканей в местах их контакта с опытным МГС, наличие пареза тонкой или толстой кишок. При наличии фибрина и выпота регистрировали его локализацию, характер и объем.

Все эксперименты выполнялись в соответствии со всеми принципами и правилами проведения доклинических исследований (выписка из протокола независимого этического комитета при Военно-медицинской академии № 233 от 17.03.2020).

На обоих этапах производилась оценка общего состояния биообъектов, которая включала изучение поведения, пищевую возбудимость, реакции на внешние раздражители. Оперативные вмешательства осуществлялись под общей (7,5 мг/кг золетила 100, 0,15 мл/кг ксалазина гидрохлорида) и местной анестезией (0,25% раствор новокаина). Выведение животных из эксперимента осуществлялось передозировкой анестетика.

Таблица 1. Общий план исследования

Table 1. General plan of the study

Группа	Этап			
	1-й			2-й
	3 ч	1 сут	3 сут	3 сут
Контрольная	3	–	–	–
«0401»	3	3	3	3
«0103-20»	3	3	3	3
«0103-15»	3	3	3	3
Количество биообъектов на этапах исследования				
				30
				9

Состав и свойства исследуемых образцов гемостатика отличались разной концентрацией основного компонента (хитозан), а также качественным составом растворителя (табл. 2). Препарат под кодом МГС «0103» использовался в двух опытных рецептурах с концентрациями хитозана 15% (МГС «0103-15») и 20% (МГС «0103-20») при этом растворитель не менялся. Препарат МГС «0401» имел



Рис. 1. Определение размеров перед нанесением раны печени
Fig. 1. Sizing before applying liver wound



Рис. 2. Введение МГС к источнику внутрибрюшного кровотечения

Fig. 2. Introduction of the hemostatic agent to the source of intra-abdominal bleeding

Таблица 2. Основные характеристики опытных образцов МГС

Table 2. Main characteristics of experimental samples of local hemostatic agents

Препарат	Описание	Возможность радиационной стерилизации
«0103-15»	Паста светло-желтого цвета с однородной консистенцией, без запаха	+
«0103-20»	Паста светло-желтого цвета с однородной консистенцией, без запаха	+
«0401»	Гель светло-желтого цвета с однородной консистенцией, без запаха	+

Таблица 3. Адаптированная шкала оценки интенсивности кровотечения

Table 3. Adapted scale for assessing the intensity of bleeding

Интенсивность, балл	Признак	Скорость кровопотери, мл/мин
0	Нет кровотечения	0
1	Просачивание	> 0,1–3
2	Натекание	> 3–5
3	Сильное	> 5

другую концентрацию хитозана и состав растворителя. Препараты для исследования были произведены и предоставлены обществом с ограниченной ответственностью «Новопласт-М» (Санкт-Петербург), в связи с выполнением данных экспериментов в рамках научно-исследовательской работы первой категории «Ярило-ВНС», более подробные характеристики опытных МГС на данном этапе раскрываться не будут.

Оперативные вмешательства выполнялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Животным со сроком наблюдения более суток выполнялась антибиотикопрофилактика цефтриаксоном из расчета 20 мг/кг перед оперативным вмешательством и через 24 и 48 ч после него.

Для оценки эффективности внутриполостных МГС на стадии клинических испытаний используются критерии шкалы интенсивности кровотечения (Vibe Scale) [12], согласно которым сильным кровотечением считается при развитии объемной скорости кровопотери 10–50 мл/мин. Данная шкала была адаптирована для экспериментальной модели на кролике, а общий объем кровопотери определялся гравиметрически (табл. 3).

После выполнения общей и местной инфильтрационной анестезии по средней линии живота кролика выполняли лапаротомию. Далее выводили в рану среднюю долю печени, с последующим нанесением стандартной раны размером 2 × 2 см и глубиной 3–4 мм с помощью специального трафарета (рис. 1).

В контрольной группе доля печени погружалась обратно в брюшную полость, операционная рана послойно зашивалась. В опытных группах после герметизации брюшной полости и двух минут неконтролируемой кровопотери через отдельный доступ (с помощью лапароцентеза) осуществлялось введение исследуемого МГС к источнику кровотечения (рис. 2).

С целью снижения вероятности смещения основной массы гемостатика от источника кровотечения и уменьшения объема брюшной полости, с помощью эластичного

бинта, накладывали циркулярную повязку на живот. Наблюдение за животным на операционном столе продолжалось в течение 3 ч, с регистрацией показателей согласно карте эксперимента (регистрировали данные системной гемодинамики, частоты дыхательных движений, общего анализа крови (ОАК)). Далее животных перемещали в стационарный виварий или выводили из эксперимента согласно установленному периоду наблюдения.

В экспериментах по изучению биосовместимости и оценке возможного местного раздражающего воздействия МГС на основе хитозана рану печени биообъекту не наносили. С помощью лапароцентеза вводили исследуемый МГС в объеме 5 мл, период наблюдения составлял 3 суток.

Полученные данные обрабатывались с помощью описательной статистики, проверялись на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении рассчитывалось среднее значение и стандартная ошибка среднего, при асимметричном — медиана и квартильный размах. Отличия между выборками оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Всю обработку данных производили с помощью программы «Statistica 10».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что средний объем кровопотери для групп МГС «0401» и «0103-20» составил $19,7 \pm 5,2$ и $14,6 \pm 3,4$ мл соответственно. В группе контроля объем кровопотери составил от 20 до 58 мл, что послужило причиной гибели 2 животных за первые 180 мин эксперимента. В группе МГС «0103-15» произошла гибель 1 животного вследствие технической ошибки — было выполнено сквозное ранение доли печени, в связи с чем гемостатик не оказывал влияния на источник кровотечения.

Изменения показателей красной крови не имели достоверных отличий при трехсуточном наблюдении. Все животные групп без кровопотери имели лишь более высокие показатели ОАК в связи с отсутствием кровопотери. Уровень гематокрита значимо отличался только в 1-е и 2-е сутки при сравнении с исходными данными (табл. 4).

Колебания тромбоцитов в целом находились в пределах физиологической нормы для среднего биообъекта. Естественное снижение в группах с моделированием кровопотери, при сравнении с биообъектами из выборки

Таблица 4. Показатели красной крови животных в зависимости от экспериментального воздействия
Table 4. Red blood cell indicators of animals depending on experimental exposure

Группа	Исходный ОАК	24 ч	48 ч	72 ч
Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}/л$ (норма: $5,0-7,6 \times 10^{12}/л$)				
«0401»	$6,0 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,9$	$5,2 \pm 1,3$	$5,6 \pm 0,2$
«0401» токсичность		$6,5 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,2$
«0103-20»		$5,9 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,7$
«0103-20» токсичность		$6,3 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$
«0103-15»		$6,6 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,8$
«0103-15» токсичность		$6,3 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,8$
Уровень гемоглобина, г/л (норма: 105–170 г/л)				
«0401»	118 ± 8	113 ± 19	110 ± 1	107 ± 4
«0401» токсичность		126 ± 5	122 ± 3	118 ± 3
«0103-20»		117 ± 5	109 ± 4	99 ± 10
«0103-20» токсичность		127 ± 6	115 ± 3	103 ± 2
«0103-15»		126 ± 12	122 ± 12	118 ± 16
«0103-15» токсичность		129 ± 13	118 ± 7	116 ± 12
Уровень гематокрита, % (норма: 31–45%)				
«0401»	36 ± 3	33 ± 5	32 ± 2	33 ± 1
«0401» токсичность		38 ± 2	36 ± 1	35 ± 1
«0103-20»		35 ± 2	$31 \pm 3^*$	$30 \pm 3^*$
«0103-20» токсичность		39 ± 2	35 ± 1	31 ± 1
«0103-15»		39 ± 2	39 ± 5	36 ± 5
«0103-15» токсичность		40 ± 4	36 ± 3	34 ± 4

Примечание: * — различия по сравнению с исходными показателями, $p < 0,05$.

«токсичность» не имело критичного характера ввиду не-большого объема кровопотери и раннего наступления гемостаза (табл. 5).

Колебания уровня лейкоцитов за период наблюдения соответствовали срокам и объему оперативной травмы. В группах по выявлению местных эффектов при контакте с МГС значимых различий не определялось даже при сравнении с исходным уровнем, что расценивалось как относительная «инертность» препаратов на основе хитозана при данном сроке их локализации в брюшной полости биообъектов (табл. 6).

В итоге, полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что внутриполостное (внутрибрюшное) введение опытных МГС в объеме 5 мл не вызвало грубых патофизиологических реакций в организме экспериментальных животных. Динамика восстановления показателей ОАК была наиболее отчетлива к 3-м суткам послеоперационного периода. Отсутствие значимых различий между основными показателями красной крови в опытных группах при моделировании тяжелого

кровотечения и факта гибели животных расценивалось как подтверждение эффективности всех опытных составов МГС.

Выраженных реакций со стороны париетальной и висцеральной брюшины в местах контакта исследуемых МГС не выявлено. В одном случае при исследовании образца МГС «0103-20» отмечались единичные случаи выпадения фибрина и пареза тонкой кишки, что расценивалось как предел допустимых значений. В другом случае в этой же группе наблюдавшиеся признаки местного перитонита были вызваны технической ошибкой и повреждением толстой кишки в процессе выполнения срединной лапаротомии (табл. 7).

Внешняя компрессия области живота способствовала уменьшению объема брюшной полости в группах животных с моделированием внутрибрюшного кровотечения и предотвращению смещения основной массы МГС во всех экспериментах, в том числе и при исследовании биосовместимости, когда физическая активность биообъектов восстанавливалась к 1-м суткам после лапароцентеза.

Таблица 5. Уровень тромбоцитов животных при наблюдении в течение 72 ч

Table 5. Platelet count of animals within 72 h of observation

Группа	Исходно	24 ч	48 ч	72 ч
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ (норма: $100-712 \times 10^9/\text{л}$)				
«0401»	411 ± 99	474 ± 174	508 ± 113	830 ± 94*
«0401» токсичность		528 ± 92*	547 ± 60*	451 ± 119
«0103-20»		413 ± 220	556 ± 113	647 ± 36*
«0103-20» токсичность		504 ± 36	583 ± 191*	480 ± 111
«0103-15»		473 ± 84	506 ± 142	477 ± 50
«0103-15» токсичность		742 ± 188*	732 ± 41*	621 ± 82

Примечание: * — различия по сравнению с исходными показателями, $p < 0,05$.

Таблица 6. Уровень лейкоцитов животных при наблюдении в течение 72 ч

Table 6. Leukocyte count of animals within 72 h of observation

Группа	Исходно	24 ч	48 ч	72 ч
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ (норма: $5,2-13,5 \times 10^9/\text{л}$)				
«0401»	6,8 ± 1,4	8,8 ± 2,0	15,5 ± 5,9*	11,6 ± 3,8*
«0401» токсичность		8,9 ± 1,2	10,8 ± 4,5	8,8 ± 1,9
«0103-20»		7,6 ± 1,9	12,1 ± 4,1*	11,9 ± 7,8
«0103-20» токсичность		6,8 ± 1,6	5,4 ± 3,9	5,8 ± 0,2
«0103-15»		6,0 ± 1,9	7,2 ± 0,8	7,8 ± 0,4
«0103-15» токсичность		7,0 ± 1,9	7,6 ± 1,0	9,3 ± 2,8

Примечание: * — различия по сравнению с исходными показателями, $p < 0,05$.

На основе полученных данных при аутопсии удалось выявить наиболее характерные патоморфологические изменения, имевшие место при испытании внутриполостных МГС. Так, высокая гемостатическая активность всех препаратов была связана с хорошей адгезивной способностью опытного МГС к источнику кровотечения (рис. 3).

Масса опытного препарата увеличивается в 1,5–2 раза за счет сорбции крови. Наиболее выраженный гемостатический эффект был у образца МГС «0103-20» (рис. 4).

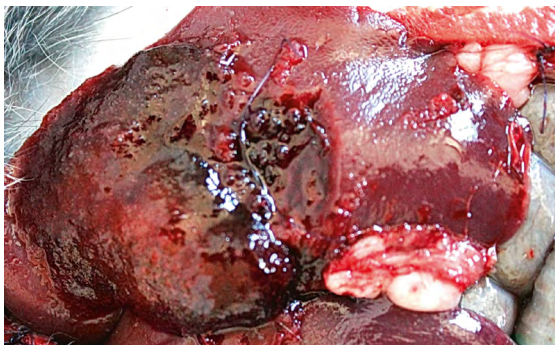


Рис. 3. МГС «0401» при наблюдении в течение 180 мин. Эффективный гемостаз. Основная масса препарата пропитана кровью
Fig. 3. Local hemostatic agent “0401” when observed for 180 min. Effective hemostasis. The bulk of the drug is soaked in blood

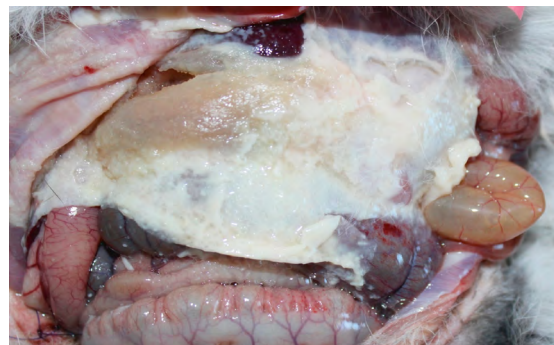


Рис. 4. Комплекс «препарат-окружающие ткани». Фибрин в месте предлежания МГС «0103-20» через 72 ч после введения
Fig. 4. Complex “preparation-surrounding tissues.” Fibrin are found at the site administered with hemostatic “0103-20” after 72 h

Таблица 7. Результаты секционного исследования животных без моделирования кровопотери

Table 7. Results of the sectional study of animals without blood loss

МГС	№ животного	Наличие пареза кишечника	Выпот в брюшной полости	Изменения со стороны брюшины	Примечания
«0401»	15	Нет	Нет	Нет	МГС в ране и на петлях тонкой кишки
	24	Нет	Нет	Нет	МГС в ране и на петлях тонкой кишки
	25	Нет	Нет	Нет	МГС в ране и на петлях тонкой кишки
«0103-20»	16	Петли тонкой кишки раздуты	Нет	Единичные нити фибрина	Гель в области печени с формирующимся конгломератом из петель кишки и прядей сальника
	26	Техническая ошибка во время операции — повреждение толстой кишки. Петли в фибрине, спаяны между собой и сальником. Признаки местного перитонита. Выпота нет. МГС на средней доле печени			
	27	Нет	Нет	Единичные нити фибрина	МГС среди петель тонкой и толстой кишки
«0103-15»	17	Нет	Нет	Нет	МГС среди петель тонкой и толстой кишки, прядей сальник в конгломерате
	28	Нет	Нет	Нет	МГС в области печени
	29	Нет	Нет	Нет	МГС в области печени, сальник подпаян

перспективным оказался образец МГС «0401» в связи со своей гелеобразной консистенцией (рис. 5).

Частота реактивных изменений со стороны брюшной полости была выше, особенно для МГС «0103-20», которая проявлялась выпадением фибрина, инъецированно-стью слизистой оболочки кишки (рис. 6).

По результатам секционного исследования выяснилось, что формирование конгломератов МГС с окружающими тканями начиналось уже через сутки после введения препаратов. К 3-м суткам вокруг данного образования начинала формироваться плотная фиброзная капсула.

На сегодняшний день продолжающееся неконтролируемое внутрибрюшное кровотечение является нерешенной до конца проблемой хирургии повреждений. В зарубежной литературе для данного жизнеугрожающего последствия ранения существует термин, характеризующий полостной источник продолжающегося кровотечения неконтролируемый в условиях догоспитального этапа, — «non-compressible torso hemorrhage» [13, 14].

Основным видом помощи таким раненым остается проведение внутривенной инфузии кристаллоидных

растворов, трансфузия компонентов крови, фиксация повязки при открытой ране и максимально быстрая эвакуация на этап, где возможно выполнение оперативного вмешательства [15].

К сожалению, возможности любого вида эвакуации в условиях современной войны могут быть существенно ограничены на неопределенное время, поэтому многие научно-исследовательские центры занимаются поиском и разработкой новых способов и средств, которые позволят полностью или частично решить проблему временной остановки внутриполостного кровотечения на догоспитальном этапе [16].

Выполненный обзор иностранной литературы за последние 10 лет позволил определить экспериментальный характер большинства исследований по возможности использования различных МГС при внутриполостном источнике кровотечения. Среди всего многообразия препаратов, перспективных для контроля источника кровотечения такого рода, можно выделить три основных направления — это МГС на основе полиуретановой пены, препаратов хитозана и факторов крови.

Большинство публикаций по внутриполостному использованию пены в качестве внутриполостного МГС принадлежит одной исследовательской группе (A.P. Rago, M.J. Duggan et al., 2013–2015 гг.). Условия экспериментального моделирования и промежуточные результаты (последние данные от 2015 г.) выглядят, по нашему мнению, сомнительно [17–20, 21]. Во всех сериях по моделированию внутрибрюшного кровотечения у крупного биообъекта у 100% были выявлены повреждения внутренних органов (целостность кишки), что требовало оказания хирургического пособия в различных объемах (ушивание, резекция стенки кишки). В нескольких протоколах отмечались случаи гибели животных на фоне неразрешенной острой кишечной непроходимости, возникшей после внутрибрюшного введения полиуретанового препарата. Кроме того, характер эксперимента не был «хроническим», экспериментальное МГС во всех протоколах удалялось через 180 мин после экспозиции, хотя некоторые группы биообъектов имели сроки наблюдения до 90 сут [20].

Проведение настоящего исследования с использованием препаратов на основе хитозана было обусловлено результатами экспериментов зарубежных исследований, а также особенностью механизма действия МГС данной группы: инициация гемостаза не требует использования свертывающей системы крови, что для раненого с уже состоявшейся кровопотерей (то есть с определенным дефицитом факторов крови) имеет принципиальное значение при оказании ему помощи на догоспитальном этапе. Гемостатический эффект в данном случае основан на высокой скорости ионного взаимодействия катионогенных полимеров хитозана с отрицательно заряженной поверхностью клеточных и белковых компонентов крови (в том числе факторов свертывания) и высокой сорбционной

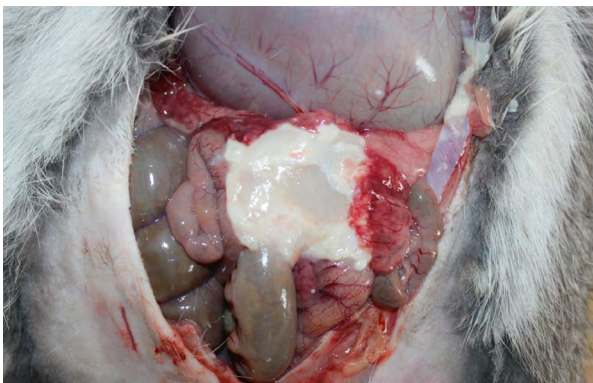


Рис. 5. Фиксация препарата «0401» к петлям тонкой и толстой кишки. Данных за острую кишечную непроходимость не получено. Период наблюдения 72 ч

Fig. 5. Fixation of the drug “0401” to the loops of the small and large intestines. No data were obtained for acute intestinal obstruction. The observation period was 72 h



Рис. 6. Изменения органов брюшной полости через 72 ч после введения МГС «0103-20»

Fig. 6. Changes in the abdominal organs 72 h after the administration of hemostatic “0103-20”

способности гемостатической субстанции хитозана к крови, что приводит к быстрому образованию кровяного сгустка, без дополнительного термического эффекта [22].

В 2013 г исследовательская группа K. Inaba, B.C. Branco, P. Rhee et al. [23] на 48 крупных биообъектах изучала эффективность двух МГС с хитозаном (порошок, гемостатический бинт — «Celox» и «Celox Combat Gauze» соответственно) в сравнении с «QuikClot» (МГС на основе цеолита) в модели тяжелого внутрибрюшного повреждения (выполнялось стандартное повреждение печени). Эффективность опытных МГС по результатам была сопоставима — 58,3; 41,7 и 50% для «Celox», «Celox Combat Gauze» и «QuikClot», однако в первой («Celox») и третьей («QuikClot») группах отмечались случаи острой кишечной непроходимости на фоне формирования спаек в связи с введением МГС.

Другие выводы были получены в исследовании M.T. Logun, M.B. Dowling, S.R. Raghavan et al. [24], где моделировалось интенсивное внутреннее кровотечение у малых биологических объектов (крыс) для изучения пенного МГС на основе хитозана. При наблюдении до 6 нед удалось отметить высокую гемостатическую способность данного препарата, однако у некоторых животных отмечались специфические жировые отложения в местах скопления гемостатика в брюшной полости, случаев острой кишечной непроходимости или гибели биообъектов на фоне выраженной воспалительной реакции со стороны органов и тканей брюшной полости зарегистрировано не было.

В работе H. Qin, L. Yang, D. Liu et al. [25] эффективность Celox изучалась в комплексе с перспективной системой его доставки к внутрибрюшному источнику кровотечения. Применялись две фракции МГС (таблетки, гранулы) в сочетании с принципом локальной компрессии области повреждения. В итоге, средняя продолжительность жизни в опытной группе была больше, но в окончательном анализе значимых различий с контрольной выборкой (тампопада марлевыми салфетками источника кровотечения) не получено.

Сегодняшние успехи отечественных фундаментальных и прикладных наук позволили создать перспективные средства и алгоритмы по достижению временного внутрибрюшного гемостаза на передовых этапах

оказания медицинской помощи. Внедрение таких ресурсов не требует значимых экономических и технических средств.

По нашему мнению, применение МГС на основе хитозана с целью временного контроля внутрибрюшного кровотечения является наиболее перспективной ввиду высокой гемостатической эффективности хитозана и относительной простоты внутриполостного введения (с помощью лапароцентеза), что создает оптимистичные предпосылки применения данного метода уже с уровня медицинской роты. Данная методика может быть рассмотрена в виде начального (нулевого) этапа многоэтапной хирургической тактики (damage control) при ранениях живота.

На наш взгляд, лишь комплексный подход в решении проблемы контроля полостного кровотечения в условиях догоспитального этапа является наиболее оптимальным и заключается в максимально раннем применении МГС (с возможностью полостного введения) и внешней компрессии области живота, а также раннем переливании компонентов крови. Это позволит соблюсти выполнение всех принципов раннего патогенетического лечения травматического шока, существенно повлиять на характер осложнений и общий исход для раненого или пострадавшего.

ВЫВОДЫ

1. Все представленные образцы МГС на основе хитозана обладают высокой гемостатической активностью (образец «0103-20» является наиболее эффективным).

2. Средний объем кровопотери для групп МГС «0401» и «0103-20» составил $19,7 \pm 5,2$ и $14,6 \pm 3,4$ мл соответственно. В группе контроля объем кровопотери составил от 20 до 58 мл, что послужило причиной гибели 2 животных из 3 за первые 180 мин эксперимента.

3. Внутрибрюшное введение опытных гемостатиков в срок до 72 часа приводит к реактивным изменениям со стороны брюшины в виде локальной воспалительной реакции различной степени выраженности. Наибольшие изменения характерны для МГС «0103-20» и «0103-15», что требует дальнейшего изучения с увеличением сроков наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Величко М.А., Юдин В.И., Красиков Е.К. Структура безвозвратных потерь в современных вооружённых конфликтах // Военно-медицинский журнал. 1997. Т. 318, № 1. С. 64–68.
2. Maughon J.S. An inquiry into the nature of wounds resulting in killed in action in Vietnam // Military Medicine. 1970. Vol. 135. No. 1. P. 8–13. DOI: 10.1093/milmed/135.1.8
3. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Крюков Е.В., Вертий Б.Д. Военная медицина и современные войны: опыт истории и прогнозы, что ждать и к чему готовиться // Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. 27–28 мая, 2021. ЭРА, Анапа. С. 8–16.

4. Самохвалов И.М., Крюков Е.В., Маркевич В.Ю., и др. Военно-полевая хирургия в 2031 году // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 4–11. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_04
5. Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Бадалов В.И., и др. Военно-полевая хирургия в начале XXI века // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 5. С. 4–10.
6. Palm K., Apodaca A., Spencer D., et al. Evaluation of military trauma system practices related to damage-control resuscitation // *J Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73. No. 6. P. 459–464. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182754887
7. Hoencamp R., Vermetten E., Tan E.C.T.H., et al. Systematic review of the prevalence and characteristics of battle casualties from NATO coalition forces in Iraq and Afghanistan // *Injury.* 2014. Vol. 45. No. 7. P. 1028–1034. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.012
8. Blackburne L.H., Baer D.G., Eastridge B.J., et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care // *J Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73. No. 6. P. 372–373. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827556
9. Бисенков Л.Н., Зубарев П.Н., Трофимов В.М., и др. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Гиппократ, 2002. 510 с.
10. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Москва: Триада X, 2004. 640 с.
11. Singh K.J., Galagali A. Abdominal Trauma in Combat // *Med J Armed Forces India.* 2010. Vol. 66. No. 4. P. 333–337. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80011-5
12. Lewis K.M., Li Q., Jones D.S., et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents // *Surgery.* 2017. Vol. 161. No. 3. P. 771–781. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.022
13. Adams D., McDonald P.L., Sullo E., et al. Management of non-compressible torso hemorrhage of the abdomen in civilian and military austere/remote environments: protocol for a scoping review // *Trauma Surg Acute Care Open.* 2021. Vol. 6. No. 1. ID e000811. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000811
14. Maddry J.K., Perez C.A., Mora A.G., et al. Impact of prehospital medical evacuation (MEDEVAC) transport time on combat mortality in patients with non-compressible torso injury and traumatic amputations: a retrospective study // *Military Med Res.* 2018. Vol. 5. No. 1. P. 22. DOI: 10.1186/s40779-018-0169-2
15. Keenan S., Riesberg J.C. Prolonged Field Care: Beyond the “Golden Hour” // *Wilderness and Environmental Medicine.* 2017. Vol. 28. No. 2S. P. 135–139. DOI: 10.1016/j.wem.2017.02.001
16. Riesberg J., Powell D., Loos P. The loss of the golden hour. Medical Support for the Next Generation of Military Operations Special Warfare // *Fort Bragg.* 2017. Vol. 30. No. 1. P. 49–51.
17. Duggan M., Rago A., Sharma U., et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage // *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74. No. 6. P. 1462–1467. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828da937
18. Rago A.P., Duggan M.J., Beagle J., et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of intra-abdominal hemorrhage: 28-day survival and safety // *J Trauma Acute Care Surg.* 2014. Vol. 77. No. 3. P. 127–133. DOI: 10.1097/TA.0000000000000380
19. Peev M.P., Rago A., Hwabejire J.O., et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of severe intra-abdominal hemorrhage: dose-finding study // *J Trauma Acute Care Surg.* 2014. Vol. 76. No. 3. P. 619–624. DOI: 10.1097/TA.0000000000000126
20. Rago A.P., Duggan M.J., Hannett P., et al. Chronic safety assessment of hemostatic self-expanding foam: 90-day survival study and intramuscular biocompatibility // *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 79. No. 4. P. 78–84. DOI: 10.1097/TA.0000000000000571
21. Rago A.P., Marini J., Duggan M.J., et al. Diagnosis and deployment of a self-expanding foam for abdominal exsanguination: Translational questions for human use // *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol. 78. No. 3. P. 607–613. DOI: 10.1097/TA.0000000000000558
22. Berwick R.J., Gauntlett W., Silverio S.A., et al. A mixed-methods pilot study to evaluate a collaborative anaesthetic and surgical training package for emergency surgical cricothyroidotomy // *Anaesth Intensive Care.* 2019. Vol. 1. P. 1–11. DOI: 10.1177/0310057X19861978
23. Inaba K., Branco B.C., Rhee P., et al. Long-term preclinical evaluation of the intracorporeal use of advanced local hemostatics in a damage-control swine model of grade IV liver injury // *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. Vol. 74. No. 2. P. 538–545. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f5f
24. Logun M.T., Dowling M.B., Raghavan S.R., et al. Expanding Hydrophobically Modified Chitosan Foam for Internal Surgical Hemostasis: Safety Evaluation in a Murine Model // *J Surg Res.* 2019. Vol. 239. P. 269–277. DOI: 10.1016/j.jss.2019.01.060
25. Qin H., Yang L., Liu D., et al. Efficacy of a Temporary Hemostatic Device in a Swine Model of Closed, Lethal Liver Injury // *Military Medicine.* 2020. Vol. 185. No. 5. P. 742–747. DOI: 10.1093/milmed/usz372

REFERENCES

1. Velichko MA, Yudin VI, Krasikov EK. Struktura bezvozvratnykh poter' v sovremennykh vooruzhennykh konfliktakh. *Military Medical Journal.* 1997;318(1):64–68. (In Russ.).
2. Maughon JS. An inquiry into the nature of wounds resulting in killed in action in Vietnam. *Military Medicine.* 1970;135(1):8–13. DOI: 10.1093/milmed/135.1.8
3. Trishkin DV, Fisun AY, Kryukov EV, Vertii BD. Voennaya meditsina i sovremennye voyny: opyt istorii i prognozy, chto zhdet' i k chemu gotovit'sya. *Sbornik statei III Vserossiiskoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii.* 2021 May 27–28. Anapa. P. 8–16. (In Russ.).
4. Samokhvalov IM, Kryukov EV, Markevich VYu, et al. Military field surgery in 2031. *Military Medical Journal.* 2021;342(9):4–11. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_04
5. Kotiv BN, Samokhvalov IM, Badalov VI, et al. Battle-field surgery in the beginning of 21st century. *Military Medical Journal.* 2016;337(5):4–10. (In Russ.).
6. Palm K, Apodaca A, Spencer D, et al. Evaluation of military trauma system practices related to damage-control resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):459–464. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182754887

7. Hoencamp R, Vermetten E, Tan ECTH, et al. Systematic review of the prevalence and characteristics of battle casualties from NATO coalition forces in Iraq and Afghanistan. *Injury*. 2014;45(7):1028–1034. DOI: 10.1016/j.injury.2014.02.012
8. Blackburne LH, Baer DG, Eastridge BJ, et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(6):372–373. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827556
9. Bisenkov LN, Zubarev PN, Trofimov VM, et al. *Neotlozhnaya khirurgiya grudi i zhivota: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Gipokrat; 2002. 510 p. (In Russ.).
10. Savel'ev VS. *Rukovodstvo po neotlozhnoi khirurgii organov bryushnoi polosti*. Moscow: Triada X; 2004. 640 p. (In Russ.).
11. Singh KJ, Galagali A. Abdominal Trauma in Combat. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(4):333–337. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80011-5
12. Lewis KM, Li Q, Jones DS, et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. *Surgery*. 2017;161(3):771–781. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.022
13. Adams D, McDonald PL, Sullo E, et al. Management of non-compressible torso hemorrhage of the abdomen in civilian and military austere/remote environments: protocol for a scoping review. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021;6(1):e000811. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000811
14. Maddry JK, Perez CA, Mora AG, et al. Impact of prehospital medical evacuation (MEDEVAC) transport time on combat mortality in patients with non-compressible torso injury and traumatic amputations: a retrospective study. *Military Med Res*. 2018;5(1):22. DOI: 10.1186/s40779-018-0169-2
15. Keenan S, Riesberg JC. Prolonged Field Care: Beyond the "Golden Hour". *Wilderness and Environmental Medicine*. 2017;28(2S):135–139. DOI: 10.1016/j.wem.2017.02.001
16. Riesberg J, Powell D, Loos P. The loss of the golden hour. Medical Support for the Next Generation of Military Operations Special Warfare. *Fort Bragg*. 2017;30(1):49–51.
17. Duggan M, Rago A, Sharma U, et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(6):1462–1467. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828da937
18. Rago AP, Duggan MJ, Beagle J, et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of intra-abdominal hemorrhage: 28-day survival and safety. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(3):127–133. DOI: 10.1097/TA.0000000000000380
19. Peev MP, Rago A, Hwabejire JO, et al. Self-expanding foam for prehospital treatment of severe intra-abdominal hemorrhage: dose-finding study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):619–624. DOI: 10.1097/TA.0000000000000126
20. Rago AP, Duggan MJ, Hannett P, et al. Chronic safety assessment of hemostatic self-expanding foam: 90-day survival study and intramuscular biocompatibility. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(4):78–84. DOI: 10.1097/TA.0000000000000571
21. Rago AP, Marini J, Duggan MJ, et al. Diagnosis and deployment of a self-expanding foam for abdominal exsanguination: Translational questions for human use. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(3):607–613. DOI: 10.1097/TA.0000000000000558
22. Berwick RJ, Gauntlett W, Silverio SA, et al. A mixed-methods pilot study to evaluate a collaborative anaesthetic and surgical training package for emergency surgical cricothyroidotomy. *Anaesth Intensive Care*. 2019;1:1–11. DOI: 10.1177/0310057X19861978
23. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Long-term preclinical evaluation of the intracorporeal use of advanced local hemostatics in a damage-control swine model of grade IV liver injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(2):538–545. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f5f
24. Logun MT, Dowling MB, Raghavan SR, et al. Expanding Hydrophobically Modified Chitosan Foam for Internal Surgical Hemostasis: Safety Evaluation in a Murine Model. *J Surg Res*. 2019;239:269–277. DOI: 10.1016/j.jss.2019.01.060
25. Qin H, Yang L, Liu D, et al. Efficacy of a Temporary Hemostatic Device in a Swine Model of Closed, Lethal Liver Injury. *Military Medicine*. 2020;185(5):742–747. DOI: 10.1093/milmed/usz3722

ОБ АВТОРАХ

***Константин Петрович Головко**, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: vmeda-nio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153

Игорь Маркеллович Самохвалов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: igor-samokhvalov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4590-8088

Максим Сергеевич Гришин, адъюнкт; e-mail: al13max@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0846-3432; eLibrary SPIN: 8766-2055

Артем Михайлович Носов, кандидат медицинских наук; e-mail: artem_svu06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9977-6543; eLibrary SPIN: 7386-3225

Андрей Борисович Юдин, кандидат медицинских наук; e-mail: yudin_a73@mail.ru; eLibrary SPIN: 7060-1221

AUTHORS INFO

***Konstantin P. Golovko**, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: vmeda-nio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1584-1748; eLibrary SPIN: 2299-6153

Igor M. Samokhvalov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: igor-samokhvalov@mail.ru; eLibrary SPIN: 4590-8088

Maxim S. Grishin, adjunct; e-mail: al13max@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0846-3432; eLibrary SPIN: 8766-2055

Artem M. Nosov, candidate of medical sciences; e-mail: artem_svu06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9977-6543; eLibrary SPIN: 7386-3225

Andrey B. Yudin, candidate of medical sciences; e-mail: yudin_a73@mail.ru; eLibrary SPIN: 7060-1221

Аркадий Янович Ковалевский, слушатель;
e-mail: kovalevskiy.arkadiy@mail.ru; eLibrary SPIN: 1630-7857

Андрей Сергеевич Бagnенко, кандидат медицинских наук;
e-mail: BagnenkoA.S.MFS@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9293-4390; eLibrary SPIN: 4360-6869

Иван Максимович Ковалишин, врач ультразвуковой диагностики; e-mail: ikovalishin52@gmail.com

Arkady Y. Kovalevsky, student;
e-mail: kovalevskiy.arkadiy@mail.ru; eLibrary SPIN: 1630-7857

Andrey S. Bagnenko, candidate of medical sciences; e-mail:
BagnenkoA.S.MFS@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9293-4390;
eLibrary SPIN: 4360-6869

Ivan M. Kovalishin, ultrasound diagnostics doctor;
e-mail: ikovalishin52@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88670>

EFFECT OF GLYPROLINS ON WHITE BLOOD CELL PARAMETERS AND PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

M.U. Sergaliev¹, A.A. Tsibizova¹, L.A. Andreeva², N.F. Myasoedov², O.A. Bashkina¹, M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Kurchatov Institute — Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russia

ABSTRACT: This study investigated the effects of glyproline neuropeptide compounds (selank and Pro-Gly-Pro) on the white blood cell count and phagocytic activity of neutrophils in 40 nonlinear white male rats aged 6–8 months with experimental hyperthyroidism. Experimental hyperthyroidism was simulated by intragastric administration of L-thyroxine sodium salt pentahydrate at a dose of 150 µg/kg/day for 21 days. All animals were equally divided into four groups: healthy rats (control), rats treated with L-thyroxine sodium pentahydrate (hyperthyroidism), rats treated with selank, and rats treated with Pro-Gly-Pro at doses of 200 µg/kg/day intraperitoneally for 21 days, starting one day after the last administration of L-thyroxine sodium pentahydrate. After the animals were removed from the experiment, the white blood cell count and the percentage of lymphocytes, stick, and segmentonuclear neutrophils were calculated, and the phagocytic activity of neutrophils was evaluated. In the case of experimental hyperthyroidism, neutrophilic leukocytosis with a shift to the right, lymphopenia, and decreased phagocytic activity of neutrophils were observed. Glyproline neuropeptides contributed to the correction of observed changes in white blood cell indices and phagocytic processes, which indicates the immunocorrecting effect of the test compounds. Thus, glyproline neuropeptides demonstrated pronounced immunotropic activity, which manifested in the correction of changes arising from the leukocyte count and phagocytosis processes. However, further detailed study of the pharmacological effects of neuropeptide agents on experimental hyperthyroidism is necessary.

Keywords: glyprolins; neuropeptides; selank; experimental hyperthyroidism; immunotropic activity; leukocytes; phagocytic number; phagocytic index.

To cite this article:

Sergaliev MU, Tsibizova AA, Andreeva LA, Myasoedov NF, Bashkina OA, Samotrueva MA. Effect of glyprolins on white blood cell parameters and phagocytic activity of neutrophils in conditions of experimental hyperthyroidism. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):55–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88670>

Received: 18.11.2021

Accepted: 04.01.2022

Published: 20.03.2022

УДК 547.853.3:615.015

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88670>

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛОЙ КРОВИ И ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА

М.У. Сергалиева¹, А.А. Цибизова¹, Л.А. Андреева², Н.Ф. Мясоедов², О.А. Башкина¹, М.А. Самотруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Курчатовский институт — Институт молекулярной генетики, Москва, Россия

Резюме. В условиях экспериментального гипертиреоза исследовано влияние глипролиновых нейропептидных соединений (селанк и Pro-Gly-Pro) на количество лейкоцитов и фагоцитарную активность нейтрофилов у 40 нелинейных белых крыс-самцов 6–8-месячного возраста. Экспериментальный гипертиреоз моделировали с помощью внутрижелудочного введения пентагидрата натриевой соли L-тироксина в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 21 дня. Все животные были разделены на 4 равные группы: контрольную — интактные животные (контроль); животные, получавшие пентагидрат натриевой соли L-тироксина (гипертиреоз); крысы, получавшие селанк, и крысы, получавшие Pro-Gly-Pro, в дозах 200 мкг/кг/сут внутрибрюшинно ежедневно в течение 21 дня, начиная через сутки после последнего введения пентагидрата натриевой соли L-тироксина. После выведения животных из эксперимента подсчитывали количество лейкоцитов и процентное содержание лимфоцитов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, а также оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов. Установлено, что в условиях экспериментального гипертиреоза наблюдалось развитие лейкоцитоза с нейтрофилезом со сдвигом вправо и лимфопении, а также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Введение глипролиновых нейропептидов способствовало коррекции наблюдаемых изменений со стороны показателей белой крови и фагоцитарных процессов, что свидетельствует об иммунокорректирующем действии исследуемых соединений. Таким образом, глипролиновые нейропептиды обладают выраженной иммуностропной активностью, проявляющейся в коррекции изменений, возникших со стороны лейкоцитарной формулы и процессов фагоцитоза, что актуализирует дальнейшее детальное изучение фармакологических эффектов нейропептидных средств в условиях экспериментального гипертиреоза.

Ключевые слова: глипролины; нейропептиды; селанк; экспериментальный гипертиреоз; иммуностропная активность; лейкоциты; фагоцитарное число; фагоцитарный индекс.

Как цитировать:

Сергалиева М.У., Цибизова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А. Влияние глипролинов на показатели белой крови и фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях экспериментального гипертиреоза // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 55–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88670>

BACKGROUND

To date, a developed concept confirms the causal relationship of thyroid diseases with pathological changes in the neuroimmunoendocrine system as a whole [1–3]. Changes in thyroid gland functions are accompanied not only by hormonal imbalance and neuropsychiatric disorders but also by pathological changes in the immune system. Thyroid hormones were found to have a modulating effect on immune cells, which is accompanied by various changes in reactivity indicators. Thus, mild hyperthyroidism is accompanied by the stimulation of the immune response, an increase in the total leukocyte count, and a decrease in the phagocytic activity of neutrophils. In turn, pronounced hyperthyroidism is characterized by suppressive changes in immune processes and increased phagocytosis [4–6]. Thyroid hormones implement immune effects through two main mechanisms, namely, interaction with nuclear receptors, manifesting the so-called genomic effect, and with glucose transporters, mitochondrial proteins, calcium adenosine triphosphatase, adenylate cyclase, etc. [6–8].

The hormonal imbalance resulting from thyroid diseases is a major pathogenetic factor in the development of immune pathology. Thus, secondary immune disorders that occur in thyroid dysfunction must be treated. Neuropeptide compounds of glyproline nature [9], which are characterized by the presence of versatile pharmacological effects and high safety, are of particular interest in correcting many dysregulatory pathological conditions.

One of the well-known registered glyproline drugs is Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), an analog of the regulatory peptide tuftsin (Thr-Lys-Pro-Arg), whose main function is immunomodulation. Tuftsin stimulates neutrophil and macrophage functions, activating phagocytosis. Along with the immunotropic action, the neuromodulatory activity of this peptide has also been proven, which manifests anxiolytic and nootropic effects [10–12]. The functions of the tripeptide Pro-Gly-Pro—inhibiting thrombogenesis and degranulation of mast cells and exhibiting antiulcer properties, etc.—were revealed.

Despite knowledge of the biological action of glyproline neuropeptides, no studies have confirmed the immunotropic activity of Selank and its new derivatives under experimental hyperthyroidism [13, 14].

The study aimed to analyze the effect of glyproline neuropeptide compounds Selank (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) and Pro-Gly-Pro on the leukocyte count and phagocytic activity of neutrophils under experimental hyperthyroidism.

MATERIALS AND METHODS

The effect of glyproline compounds on the leukocyte count and phagocytic activity of neutrophils was evaluated on 40 white male rats aged 6–8 months in accordance with the Order of the Ministry of Health of the Russian

Federation No. 199n of 04/01/2016 “On Approval of the Rules of Laboratory Practice” and GOST 33215-2014 “Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals.” Experimental hyperthyroidism was induced by the intragastric administration of L-thyroxine sodium salt pentahydrate from Sigma (MO, USA) at a dose of 150 µg/kg for 21 days. All animals were divided into four equal groups, namely, control group (intact animals), L-thyroxine sodium salt pentahydrate (hyperthyroidism)-treated group, Selank-treated group, and Pro-Gly-Pro-treated group, at doses of 200 µg/kg/day intraperitoneally daily for 21 days, starting on the day after the last injection of L-thyroxine sodium salt pentahydrate.

The leukocyte count and percentages of lymphocytes, stabbed and segmented neutrophils, and eosinophils were counted in the Goryaev chamber, and hemogram was then assessed in Romanovsky-Giemsa-stained smears. The phagocytic activity of neutrophils in the blood serum was assessed by the latex test, and the phagocytic number (PN) and phagocytic index (PI) were determined.

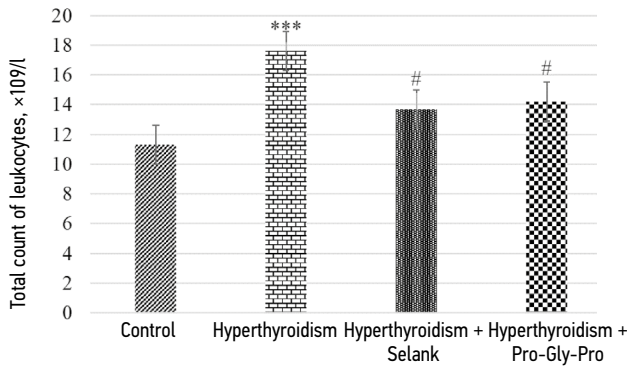
Statistically, the arithmetic mean (M) and error of the arithmetic mean (m) were calculated and presented as $M \pm m$. Group differences were assessed using Student's t -test, followed by multiple comparisons using the Bonferroni method. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The relationship between various attributes in the study sample was determined using correlation analysis by the value of the Spearman correlation coefficient (r).

RESULTS AND DISCUSSION

To confirm the development of hyperthyroidism, animal behavior, body weight, heart rate, and rectal temperature were evaluated. In the group with thyroid pathology, changes were noted, namely, the animals became aggressive, which manifested as the formation of inter-male confrontations, the body weight decreased by 30% ($p < 0.05$), heart rate increased by 42% ($p < 0.01$), and the rectal temperature reached $39.3 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$ in relation to intact rats.

The leukocyte count increased significantly ($p < 0.001$) by 56% in the experimental hyperthyroidism group compared with the control group. The administration of Selank and the Pro-Gly-Pro compound was accompanied by a significant ($p < 0.05$) decrease in the leukocyte count by 22% and 20%, respectively, in relation to the hyperthyroidism group (Fig. 1).

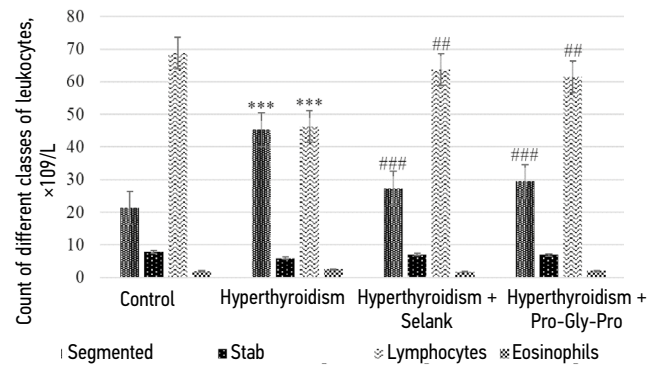
In the experimental hyperthyroidism group, the count of segmented neutrophils increased by 2.1 times ($p < 0.001$) and that of stab neutrophils increased by 24% ($p < 0.05$), and the lymphocyte count decreased by 33% ($p < 0.01$) compared with the control group. Selank contributed to the restoration of quantitative indicators of segmented and stab neutrophils, reducing them by 40% ($p < 0.001$) and 18% ($p < 0.05$), respectively, and an increase in the lymphocyte count by 38% ($p < 0.01$) compared with the hyperthyroidism group. The Pro-Gly-Pro compound led to a decrease in



*** — $p < 0,001$ relative to control; # — $p < 0,05$ relative to hyperthyroidism

Fig. 1. Effect of neuropeptide compounds on the total leukocyte count in experimental hyperthyroidism

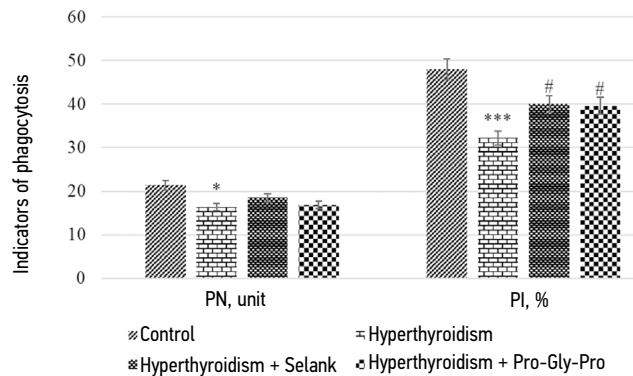
Рис. 1. Влияние нейропептидных соединений на общее количество лейкоцитов в условиях экспериментального гипертиреоза



*** — $p < 0,001$ relative to control; # — $p < 0,01$; ## — $p < 0,001$ relative to hyperthyroidism

Fig. 2. Effect of neuropeptide compounds on the percentage of leukocyte classes in experimental hyperthyroidism

Рис. 2. Влияние нейропептидных соединений на процентное содержание различных классов лейкоцитов в условиях экспериментального гипертиреоза



* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ relative to control; # — $p < 0,05$ relative to hyperthyroidism

Fig. 3. Effect of neuropeptide compounds on the phagocytic activity of neutrophils in experimental hyperthyroidism

Рис. 3. Влияние нейропептидных соединений на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях экспериментального гипертиреоза

segmented neutrophils by 35% ($p < 0.001$), stab neutrophils by 15% ($p < 0.05$), and lymphocyte count by 33% ($p < 0.01$) in relation to rats with hyperthyroidism (Fig. 2).

A decrease in the PN by 23% ($p < 0.05$) and the PI by 33% ($p < 0.001$) was found in the experimental hyperthyroidism group compared with the control group. Following the administration of Selank and Pro-Gly-Pro, the PN increased; however, these changes were not statistically significant. Selank and Pro-Gly-Pro caused an increase in the PI of approximately 25% ($p < 0.05$) compared with the control group (Fig. 3).

Our results were comparable with the findings of Zenkov [8] and Shcherba and Korda [14]. They have indicated that hyperthyroidism is accompanied by neutrophilic leukocytosis with a shift to the right and lymphopenia, which is typical for thyroid pathology that occurs with thyrotoxicosis syndrome. Moreover, Chenchak [7] and Zenkov [8] also state that

the administration of glyproline neuropeptide compounds contributes to the correction of the changes registered in white blood parameters and phagocytic processes, which may be associated with the ability of neuropeptides to activate cyclooxygenase, which inhibits the functional activity of leukocytes by increasing the levels of cyclic adenosine monophosphate in the cells.

CONCLUSION

The study established the presence of pronounced immunotropic activity in glyproline neuropeptides, which manifests as the correction of changes arising from the differential leukocyte count and phagocytosis processes. Thus, further detailed studies of the pharmacological effects of neuropeptide agents in experimental hyperthyroidism are needed.

REFERENCES

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18
2. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. *Gland Surg.* 2020;9(1):124–135. DOI: 10.21037/gs.2019.11.01
3. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev.* 2020;41(6): 873–884. DOI: 10.1210/endrev/bnaa022
4. Rivas AM, Pena C, Kopel J, et al. Hypertension and Hyperthyroidism: Association and Pathogenesis. *Am J Med Sci.* 2021;361(1):3–7. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.08.012
5. Tsai K, Leung AM. Subclinical Hyperthyroidism: A Review of the Clinical Literature. *Endocr Pract.* 2021;27(3):254–260. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.02.002
6. Noda M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction. *Vitam Horm.* 2018;106:313–331. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.05.005
7. Chenchak VA. Features of the action of thyroxin on the immune system. 2017;(3):38–38. (In Russ.).
8. Zenkov AL. O vliyaniy tiroksina na immunokompetentnye kletki. *International Conference on Chemical, Biological and Health Sciences.* Pisa, 2017. P. 117–128. (In Russ.).
9. Carr R, Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing. *Cell and Tissue Res.* 2019;375(1):217–225. DOI: 10.1007/s00441-018-2946-3
10. Yaseniyavskaya AL, Samotrueva MA, Myasoedov NF, Andreeva LA. Influence of semax on the level of interleukin-1 β in the conditions of "social" stress. *Medical academic journal.* 2019;9(1S): 192–194. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ191S1192-194
11. Vyunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, Myasoedov NF. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *J Label Compd Radiopharm.* 2019;62(12):812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785
12. Thiele TE. Neuropeptides and Addiction: An Introduction International. *Rev Neurobiol.* 2017;136:1–3. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.07.001
13. Sergaliev MU, Tsiybizova AA, Abdulkadyrova EI. The effect of selank and pro-gly-proon behavioral responses white rats in the Porsolt test in the conditions of experimental hyperthyroidism. *Astrakhan medical journal.* 2021;16(2):53–61. (In Russ.). DOI: 10.17021/2021.16.2.53.61
14. Shcherba VV, Korda MM. The state of the nitrogen (II) oxide-system in rats with periodontitis on the background of hyper- and hypothyroidism. *Medical and Clinical Chemistry.* 2018;2(1):143. (In Ukraine). DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i1.8844

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Nat Rev Endocrinol.* 2018. Vol. 14. No. 5. P. 301–316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18
2. Doubleday A.R., Sippel R.S. Hyperthyroidism // *Gland Surg.* 2020. Vol. 9. No. 1. P. 124–135. DOI: 10.21037/gs.2019.11.01
3. Lane L.C., Cheetham T.D., Perros P., Pearce S.H.S. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism // *Endocr Rev.* 2020. Vol. 41. No. 6. P. 873–884. DOI: 10.1210/endrev/bnaa022
4. Rivas A.M., Pena C., Kopel J., et al. Hypertension and Hyperthyroidism: Association and Pathogenesis // *Am J Med Sci.* 2021. Vol. 361. No. 1. P. 3–7. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.08.012
5. Tsai K., Leung A.M. Subclinical Hyperthyroidism: A Review of the Clinical Literature // *Endocr Pract.* 2021. Vol. 27. No. 3. P. 254–260. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.02.002
6. Noda M. Thyroid Hormone in the CNS: Contribution of Neuron-Glia Interaction // *Vitam Horm.* 2018. Vol. 106. P. 313–331. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.05.005
7. Ченчак В.А. Особенности действия тироксина на иммунную систему // *Международный студенческий научный вестник.* 2017. № 3. С. 38–38.
8. Зенков А.Л. О влиянии тироксина на иммунокомпетентные клетки // *International Conference on Chemical, Biological and Health Sciences.* Pisa, 2017. С. 117–128.
9. Carr R., Frings S. Neuropeptides in sensory signal processing // *Cell and Tissue Res.* 2019. Vol. 375. No. 1. P. 217–225. DOI: 10.1007/s00441-018-2946-3
10. Ясенявская А.Л., Самотруева М.А., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Влияние семакса на уровень интерлейкина-1 β в условиях «социального» стресса // *Медицинский академический журнал.* 2019. Т. 9, № 1S. С. 192–194. DOI: 10.17816/MAJ191S1192-194
11. Vyunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Myasoedov N.F. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism // *J Label Compd Radiopharm.* 2019. Vol. 62. No. 12. P. 812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785
12. Thiele T.E. Neuropeptides and Addiction: An Introduction International // *Rev Neurobiol.* 2017. Vol. 136. P. 1–3. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.07.001
13. Сергалиева М.У., Цибилова А.А., Абдулкадырова Э.И., и др. Влияние селанка и Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза // *Астраханский медицинский журнал.* 2021. Т. 16, № 2. С. 53–61. DOI: 10.17021/2021.16.2.53.61
14. Щерба В.В., Корда М.М. Фагоцитарна і метаболічна активність нейтрофілів крові у щурів з пародонтитом на фоні гіпер-та гіпотиреозу // *Вісник проблем біології і медицини.* 2018. Т. 2, № 1. С. 143. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i1.8844

AUTHORS INFO

***Mariyam U. Sergaliev**, candidate of biological sciences;
e-mail: charlina_astr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9630-2913;
eLibrary SPIN: 7976-9321

Alexandra A. Tsybizova, candidate of pharmaceutical sciences;
e-mail: sasha3633@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9994-4751;
eLibrary SPIN: 2206-3898

Lyudmila A. Andreeva, head of the sector;
e-mail: landr@img.ras.ru; ORCID: 0000-0002-3927-8590;
eLibrary SPIN: 4785-5621

Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor;
e-mail: nfm@img.ras.ru; ORCID: 0000-0003-1294-102X;
eLibrary SPIN: 1262-2698

Olga A. Bashkina, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: bashkina1@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4168-4851;
eLibrary SPIN: 3620-0724

Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: ms1506@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5336-4455;
eLibrary SPIN: 5918-1341

ОБ АВТОРАХ

***Мариям Утежановна Сергалиева**, кандидат биологических наук; e-mail: charlina_astr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9630-2913; eLibrary SPIN: 7976-9321

Александра Александровна Цибизова, кандидат фармацевтических наук; e-mail: sasha3633@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9994-4751; eLibrary SPIN: 2206-3898

Людмила Александровна Андреева, руководитель сектора; e-mail: landr@img.ras.ru; ORCID: 0000-0002-3927-8590; eLibrary SPIN: 4785-5621

Николай Федорович Мясоедов, доктор химических наук, профессор; e-mail: nfm@img.ras.ru; ORCID: 0000-0003-1294-102X; eLibrary SPIN: 1262-2698

Ольга Александровна Башкина, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: bashkina1@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4168-4851; eLibrary SPIN: 3620-0724

Марина Александровна Самотруева, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ms1506@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5336-4455; eLibrary SPIN: 5918-1341

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

УДК 616.728.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87931>

СПОСОБ РЕКОНСТРУКЦИИ СВЯЗОЧНО-СУХОЖИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КОЛЕННОГО СУСТАВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ЕГО ВАРУСНУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ

В.В. Хоминец, А.Л. Кудяшев, И.В. Гайворонский, И.С. Базаров, А.С. Гранкин, А.А. Семенов, Д.А. Конокотин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обосновывается новый способ анатомической реконструкции связочно-сухожильного комплекса коленного сустава для восстановления варусной стабильности у пациентов с множественной травмой связочного аппарата. В условиях анатомического эксперимента оценивалась его техническая выполнимость, безопасность и эффективность. Исследование выполнено на 8 нижних конечностях 4 нефиксированных трупов. После моделирования варусной нестабильности коленного сустава выполняли реконструкцию связочно-сухожильного комплекса коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность, по разработанной нами методике. Суть предполагаемой методики заключается в симультанном восстановлении малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки, отличающемся от операции LaPrade использованием одного аутоотрансплантата сухожилия полусухожильной мышцы. После экспериментального выполнения реконструктивного вмешательства на анатомических препаратах варусную стабильность коленного сустава оценивали по результатам функциональной рентгенографии. Безопасность выполненных манипуляций оценивали на основании измерения удаленности реконструированных элементов заднелатерального угла коленного сустава от подколенной артерии и общего малоберцового нерва в положении сгибания в коленном суставе под углом 90°. Доказано, что формируемые костные каналы для проведения единого аутоотрансплантата располагаются на безопасном расстоянии от элементов сосудисто-нервного пучка подколенной ямки. Подтверждена техническая возможность реконструкции малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки предлагаемым способом. Варусная стабильность после реконструкции элементов заднелатерального угла коленного сустава была объективизирована серией функциональных рентгенологических исследований анатомических препаратов. Результаты исследования свидетельствуют о технической выполнимости, эффективности и относительной безопасности предложенного способа реконструкции связочно-сухожильного комплекса заднелатерального угла коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность у пациентов с мультилигаментарной травмой.

Ключевые слова: коленный сустав; связочный аппарат; пластика связок; варусная стабильность; заднелатеральный угол коленного сустава; малоберцовая коллатеральная связка; мультилигаментарная травма; подколенно-малоберцовая связка; сухожилие подколенной мышцы.

Как цитировать:

Хоминец В.В., Кудяшев А.Л., Гайворонский И.В., Базаров И.С., Гранкин А.С., Семенов А.А., Конокотин Д.А. Способ реконструкции связочно-сухожильного комплекса коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87931>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87931>

RECONSTRUCTION OF THE LIGAMENTOUS-TENDINOUS COMPLEX OF THE KNEE JOINT, ENSURING ITS VARUS STABILITY

V.V. Khominets, A.L. Kudyashev, I.V. Gaivoronskiy, I.S. Bazarov, A.S. Grankin, A.A. Semenov, D.A. Konokotin

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: A new technique for anatomical reconstruction of the ligament–tendon complex of the knee joint, which restores its varus stability, in patients with multiligament injury is substantiated. The technical feasibility, safety, and effectiveness of the proposed technique were evaluated in an anatomical experiment. The study was performed on eight lower extremities of four unfixed corpses. After simulating the varus instability of the knee joint, the plasty of the ligament–tendon complex providing the varus stability of the knee joint was performed according to the proposed technique. The essence of the proposed technique is the simultaneous restoration of the peroneal collateral ligament, popliteal tendon, and popliteal–peroneal ligament using a single autograft of a semitendinosus muscle. After simulating the surgical procedure on anatomical specimens, the varus stability of the knee joint was evaluated based on the results of functional radiography. The safety of the experimental procedure was evaluated based on the results of the applied morphometric study of the distance from the reconstructed elements of the posterolateral corner of the knee joint to the popliteal artery and the common peroneal nerve in the 90-degree flexion position in the knee joint. Accordingly, the formed bone tunnels for a single autograft were located at a safe distance from the elements of the neurovascular bundle of the popliteal fossa. The technical possibility of reconstruction of the collateral peroneal ligament, popliteal tendon, and popliteal–peroneal ligament according to the proposed technique. After simulating the reconstruction of elements of the posterolateral corner of the knee joint, varus stability was objectified by a series of functional X-ray studies of the anatomical specimens. The results indicate the technical feasibility, effectiveness, and relative safety of the proposed method of reconstruction of the ligament–tendon complex of the posterolateral corner of the knee joint providing the varus stability of the knee joint in patients with multiligament injury.

Keywords: knee joint; ligamentous complex; ligament plasty; varus stability; posterolateral corner of the knee joint; peroneal collateral ligament; multiligament injury; popliteal–peroneal ligament; popliteal tendon.

To cite this article:

Khominets VV, Kudyashev AL, Gaivoronskiy IV, Bazarov IS, Grankin AS, Semenov AA, Konokotin DA. Reconstruction of the ligamentous-tendinous complex of the knee joint, ensuring its varus stability. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):61–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87931>

Received: 20.12.2021

Accepted: 25.01.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Травмы коленного сустава являются наиболее частой ортопедической патологией, достигая 70% от всех повреждений костно-мышечной системы [1, 2]. Причиной этого являются анатомические особенности коленного сустава — это самое большое и функционально сложное сочленение организма [3].

Для функционирования коленного сустава важное значение имеют анатомические структуры, обеспечивающие стабильность взаимоотношений суставных поверхностей при физиологических нагрузках и возможность движений [4]. Результаты современных исследований свидетельствуют о важной роли в обеспечении варусной стабильности коленного сустава анатомических образований, дополняющих функцию малоберцовой коллатеральной связки, локализующихся в так называемом задне-латеральном углу коленного сустава [4–9].

Техника реконструкции крестообразных связок в настоящее время не вызывает серьезных дискуссий среди травматологов-ортопедов, занимающихся артроскопической хирургией коленного сустава, и широко представлена в различных публикациях [10, 11]. Напротив, подходы к оперативному восстановлению малоберцовой коллатеральной связки и других латеральных стабилизаторов коленного сустава, особенно при его травме, сочетающейся с разрывом крестообразных связок, в настоящее время не имеют единого универсального решения [12, 13]. Вопросы реконструктивной хирургии малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки в специальной литературе именуются «темной стороной коленного сустава».

В этой связи экспериментальное обоснование способа реконструкции малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки, а также применение полученных результатов в клинической практике представляют большой практический интерес.

Цель исследования — разработка нового способа анатомической реконструкции связочно-сухожильного комплекса коленного сустава для восстановления варусной стабильности у пациентов с множественной травмой связочного аппарата и оценка в условиях анатомического эксперимента его технической выполнимости, безопасности и эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на 8 нижних конечностях 4 нефиксированных трупов людей. Все препараты были без выраженных признаков патологических изменений суставных поверхностей дегенеративного или диспластического характера, а также без повреждений основных и вспомогательных элементов

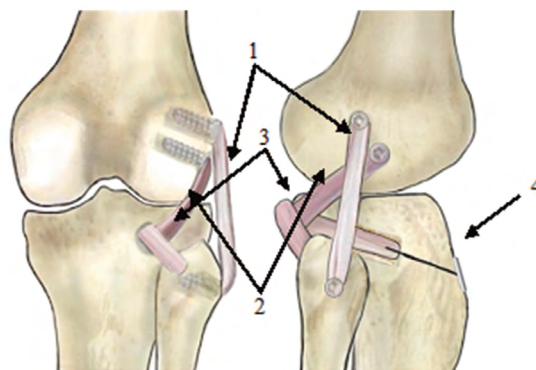


Рис. 1. Схема предлагаемой реконструкции сухожилия подколенной мышцы, подколенно-малоберцовой связки и малоберцовой коллатеральной связки: 1 — трансплантат малоберцовой коллатеральной связки; 2 — трансплантат сухожилия подколенной мышцы; 3 — трансплантат подколенно-малоберцовой связки; 4 — система затягивающейся подвешивающей наkostной фиксации трансплантата

Fig. 1. Reconstruction scheme of popliteal tendon, popliteal–peroneal ligament, peroneal collateral ligament: 1 — peroneal collateral ligament graft; 2 — popliteal tendon graft; 3 — popliteal–peroneal ligament graft; 4 — system of adjustable cortical suspensory fixation of the graft

коленного сустава. Нестабильность коленного сустава моделировали путем пересечения малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки, создавая варусную нестабильность коленного сустава, затем проводили экспериментальную реконструкцию анатомических структур его заднелатерального угла ауто трансплантатом из сухожилия полусухожильной мышцы по разработанной нами методике (патент РФ № 2735997) [14] (рис. 1). Предварительно предложенную технику операции отработали на 3 полимерно-бальзамированных костно-связочных препаратах коленного сустава.

После окончания экспериментальной операции при помощи специально разработанного устройства (патент РФ № 197909) [15] выполняли функциональную рентгенографию, которая позволяла убедиться в достижении варусной стабильности коленного сустава. В дальнейшем производили препарирование с целью выявления возможного повреждения общего малоберцового нерва и подколенной артерии с сопутствующими венами. При этом оценивали удаленность реконструированных малоберцовой коллатеральной связки и сухожилия подколенной мышцы от сосудов и нервов в положении сгибания в коленном суставе до угла 90°.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После моделирования варусной нестабильности коленного сустава выполняли анатомическую реконструкцию основных стабилизирующих структур заднелатерального угла коленного сустава по разработанной нами методике. Для этого по направлению формировали канал



Рис. 2. Формирование канала в головке малоберцовой кости
Fig. 2. Creation of bone tunnels in the fibular head

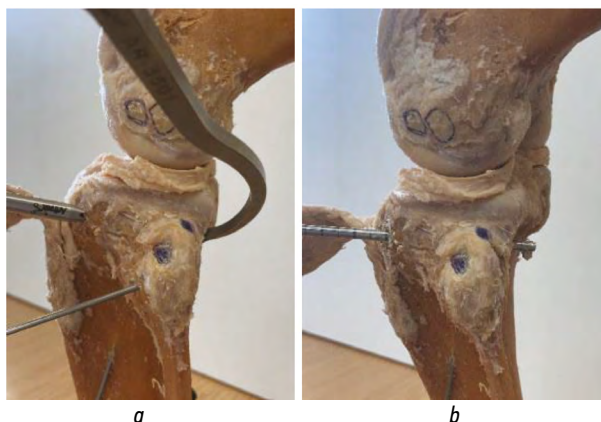


Рис. 3. Формирование слепого канала в проксимальном мета-эпифизе большеберцовой кости при помощи сверла с изменяемым диаметром: *a* — установка направителя; *b* — формирование канала с двойным диаметром

Fig. 3. Fig. 3. Creating blind bone tunnel in the proximal metaphysis of the tibia using variable-size drill: *a* — guided installation; *b* — Creating a bone tunnel with two diameters

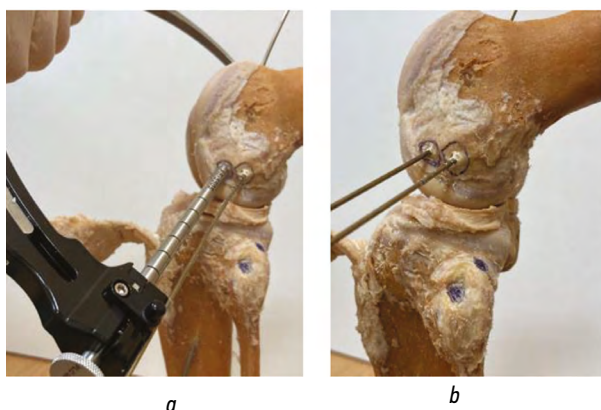


Рис. 4. Формирование каналов в латеральном мыщелке бедренной кости: *a* — направитель для формирования каналов; *b* — проведенные спицы Киршнера в местах проксимального прикрепления нативных малоберцовой коллатеральной связки и сухожилия подколенной мышцы

Fig. 4. Creation of bone tunnels in the lateral condyle of the femur: *a* — tunnel guide; *b* — guidewires are drilled through proximal attachments of the peroneal collateral ligament and popliteal tendon

в головке малоберцовой кости в направлении спереди назад и снаружи внутрь, при этом точка рассверливания была смещена на 5–6 мм медиальнее и дистальнее относительно места прикрепления малоберцовой коллатеральной связки, а зона задневерхнего рассверливания была смещена на 5–6 мм латеральнее и дистальнее относительно места прикрепления подколенно-малоберцовой связки. Смещение точек рассверливания относительно зон анатомической фиксации связок позволяло формировать канал диаметром до 6–7 мм и снижало риск получения перелома головки малоберцовой кости (рис. 2).

Во вторую очередь при помощи специального направителя и ретроградного сверла в проксимальном мета-эпифизе большеберцовой кости в направлении спереди назад формировали сквозной канал с двойным диаметром, при этом задняя часть канала на протяжении 30–35 мм имела диаметр 9 мм (диаметр мог варьировать от 8 до 10 мм в зависимости от толщины сухожилия), а размер передней части канала составлял 3,5 мм (рис. 3).

Третьим этапом в наружном мыщелке бедренной кости при помощи канюлированного сверла диаметром 6–7 мм по предварительно установленным спицам Киршнера в месте крепления нативных малоберцовой коллатеральной связки и сухожилия подколенной мышцы формировали два параллельных слепых канала длиной 30 мм (рис. 4).

Далее в сформированные костные каналы последовательно проводили аутотрансплантат сухожилия полусухожильной мышцы, забранный при помощи артроскопического стриппера по стандартной методике с той же конечности. Длина приготовленного аутотрансплантата сухожилия полусухожильной мышцы была 220 мм (при возможной максимальной длине забранных трансплантатов 260–270 мм), для усиления прочности аутотрансплантат армировался при помощи нерассасывающегося шовного материала 2/0 обвивным швом. Фиксацию трансплантата в каналах бедренной кости выполняли при помощи интерферентных винтов, после чего натяжение трансплантата задавали при помощи затягивающейся подвешивающей наконечной системы фиксации трансплантата (рис. 5).

Полученные результаты убедительно свидетельствуют, что при условии соблюдения разработанной техники пластики малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки общий малоберцовый нерв и расположенные рядом с ним сосуды находятся на безопасном расстоянии от области хирургических манипуляций и защищены от повреждения (рис. 6).

Среднее расстояние от общего малоберцового нерва до реконструированной малоберцовой коллатеральной связки составило $46,3 \pm 4,3$ мм; от подколенной артерии до реконструированной малоберцовой коллатеральной связки — $57,6 \pm 4,2$ мм; от общего малоберцового нерва до реконструированной подколенно-малоберцовой связки — $13,1 \pm 3,1$ мм; от подколенной артерии до реконструированной подколенно-малоберцовой связки — $24 \pm 5,6$ мм; от общего малоберцового

нерва до реконструированного сухожилия подколенной мышцы — $14,8 \pm 3,1$ мм; от подколенной артерии до реконструированного сухожилия подколенной мышцы — $24,7 \pm 4,6$ мм. Разработанная техника позволяет не только индивидуально подобрать длину и место фиксации аутооттрансплантата, но и восстановить все анатомические структуры связочно-сухожильного комплекса коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность. Последние обеспечивают сохранение его стабильности во всех точках амплитуды движений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило обосновать техническую возможность и безопасность выполнения разработанного способа пластики анатомических структур — латеральных стабилизаторов коленного сустава. Использование всего одного сухожильного аутооттрансплантата для реконструкции трех основных элементов заднелатерального угла коленного сустава — малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки позволяет в сравнении с оригинальной методикой LaPrade уменьшить травматичность операции и отказаться от использования аллотрансплантатов. Безопасность операции была подтверждена анатомическим исследованием, показавшим, что при соблюдении разработанной техники реконструкции общий малоберцовый нерв и подколенная артерия всегда находятся на достаточном расстоянии от сухожильного аутооттрансплантата. Результаты исследования позволили получить новые важные сведения о взаимоотношениях малоберцовой коллатеральной связки, сухожилия подколенной мышцы и подколенно-малоберцовой связки с общим малоберцовым нервом и подколенным сосудисто-нервным пучком, свидетельствующие об их достаточном удалении от реконструированных структур. Полученные результаты подтверждают техническую возможность и безопасность выполнения разработанного в анатомическом эксперименте способа реконструкции связочно-сухожильного комплекса коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность. Техническая сложность выполнения операций рассматриваемого типа определяются, в первую очередь, опасностью повреждения общего малоберцового нерва и подколенной артерии [16–19]. Практическое применение разработанного способа пластики позволяет достичь восстановления основных анатомических образований, описанных в литературе как заднелатеральный угол коленного сустава. Сравнение эффективности предлагаемого способа пластики и традиционных подходов к реконструкции связочно-сухожильного комплекса коленного сустава, обеспечивающего его варусную стабильность, должны стать предметом дальнейших научных исследований в этом направлении и позволят уточнить показания к его использованию в клинической практике.

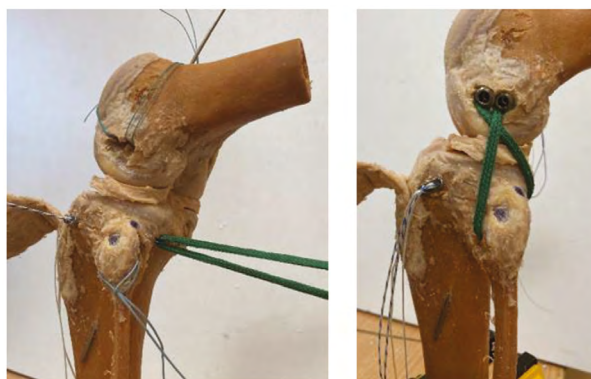


Рис. 5. Натяжение трансплантата заднелатерального угла при помощи динамической системы накорткальной фиксации связки: *a* — проведение трансплантата в динамической затягивающейся петле системы накорткальной фиксации; *b* — окончательная фиксация трансплантата интерферентными винтами и затягивающейся системой накостной фиксации

Fig. 5. Tensioning of the posterolateral corner graft using adjustable cortical suspensory fixation system: *a* — the graft is passed through the loop end of the cortical suspensory fixation system; *b* — final fixation of the graft is performed by interference screws and cortical suspensory fixation system

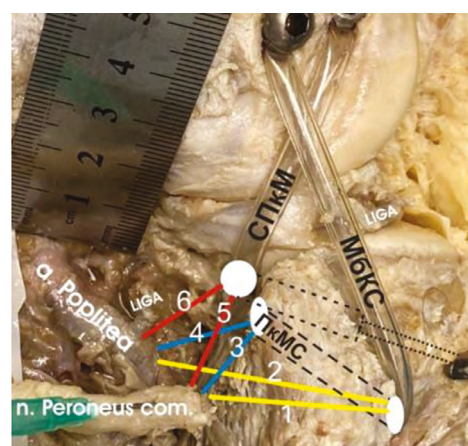


Рис. 6. Препарат коленного сустава с выполненной реконструкцией сухожилия подколенной мышцы, подколенно-малоберцовой связки и малоберцовой коллатеральной связки: 1 — расстояние между трансплантатом малоберцовой коллатеральной связки и общим малоберцовым нервом; 2 — расстояние между трансплантатом малоберцовой коллатеральной связки и подколенной артерией; 3 — расстояние между трансплантатом подколенно-малоберцовой связки и общим малоберцовым нервом; 4 — расстояние между трансплантатом подколенно-малоберцовой связки и подколенной артерией; 5 — расстояние между трансплантатом сухожилия подколенной мышцы и общим малоберцовым нервом; 6 — расстояние между трансплантатом сухожилия подколенной мышцы и подколенной артерией

Fig. 6. Specimen of the knee with reconstruction of the popliteal tendon, popliteal-peroneal ligament, and peroneal collateral ligament: 1 — distance between the peroneal collateral ligament graft and common peroneal nerve; 2 — distance between the peroneal collateral ligament graft and popliteal artery; 3 — distance between the popliteal-peroneal ligament graft and common peroneal nerve; 4 — distance between the popliteal-peroneal ligament graft and popliteal artery; 5 — distance between the popliteal tendon graft and common peroneal nerve; 6 — distance between the popliteal tendon graft and popliteal artery

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хоминец В.В., Шаповалов В.М., Капилевич Б.Я., и др. Объемная рентгенологическая диагностика повреждений передней крестообразной связки коленного сустава у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 2. С. 28–30. DOI: 10.17816/RMMJ73555
2. Брижань Л.К., Давыдов Д.В., Буряченко Б.П., и др. Эффективность применения современных технологий в послеоперационном лечении у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13, № 2. С. 74–77.
3. Лычагин А.В., Грицюк А.А., Гасымов А.Ш., и др. Особенности предоперационного планирования пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного и коленного суставов // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340, № 2. С. 36–45. DOI: 10.17816/RMMJ72832
4. Семенов А.А., Гайворонский И.В., Хоминец В.В., и др. Анатомия структур коленного сустава при деформирующем артрозе по данным прижизненных и поствитальных исследований // Морфологические ведомости. 2019. Т. 27, № 3. С. 32–38. DOI: 10.20340/mv-mn.2019(27).3.32-38
5. Abulhasan J.F., Grey M.J. Anatomy and physiology of knee stability // J Funct Morphol Kinesiol. 2017. Vol. 2. No. 4. ID 34. DOI: 10.3390/jfkm2040034
6. Takeda S., Tajima G., Fujino K., et al. Morphology of the femoral insertion of the lateral collateral ligament and popliteus tendon // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014. Vol. 23. No. 10. P. 3049–3054. DOI: 10.1007/s00167-014-3059-5
7. Nannaparaju M., Mortada S., Wiik A., et al. Posterolateral corner injuries: Epidemiology, anatomy, biomechanics and diagnosis // Injury. 2018. Vol. 49. No. 6. P. 1024–1031. DOI: 10.1016/j.injury.2017.10.008
8. Weiss S., Krause M., Frosch K.-H. Posterolateral corner of the knee: a systematic literature review of current concepts of arthroscopic reconstruction // Arch Orthop Trauma Surg. 2020. Vol. 140. No. 12. P. 2003–2012. DOI: 10.1007/s00402-020-03607-z
9. Stannard J.P., Stannard J.T., Cook J.L. Surgical Treatment of Combined ACL, PCL, and Lateral Side Injuries // Sports Med Arthrosc Rev. 2020. Vol. 28. No. 3. P. 94–99. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000275
10. Хоминец В.В., Рикун О.В., Шаповалов В.М., и др. Ревизионные реконструкции передней крестообразной связки при передне-латеральной ротационной нестабильности коленного сустава у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 24–29. DOI: 10.17816/RMMJ73635
11. Гончаров Е.Н., Коваль О.А., Дубров В.А., и др. Среднесрочные результаты одномоментного восстановления передней крестообразной и антеролатеральной связок коленного сустава у спортсменов // Травматология и ортопедия России. 2020. Т. 26, № 1. С. 62–71. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-62-71
12. Шулепов Д.А., Салихов М.Р., Злобин О.В. Результаты одномоментной артроскопической реконструкции обеих крестообразных связок коленного сустава с использованием модифицированной методики формирования костных тоннелей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2019. Т. 26, № 4. С. 12–21. DOI: 10.17116/vto201904112
13. Grawe B., Schroeder A.J., Kakazu R., et al. Lateral collateral ligament injury about the knee: anatomy, evaluation, and management // J Am Acad Orthop Surg. 2018. Vol. 26. No. 6. P. e120–e127. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00028
14. Патент РФ № 2735997 С1, МПК А61В 17/56. Заявл. № 2020112600/25.03.2020. Хоминец В.В., Гранкин А.С., Базаров И.С., и др. Способ одномоментного восстановления малоберцовой коллатеральной связки и сухожилия подколенной мышцы коленного сустава.
15. Патент РФ на полезную модель № 197909 U1, МПК А61В 5/103. Заявл. № 2020101175/10.01.2020. Базаров И.С., Хоминец В.В., Зорин В.Н., и др. Устройство для проведения нагрузки на связочный аппарат при рентгенологической оценке степени нестабильности коленного сустава.
16. McKean D., Yoong P., Yanny S., et al. The popliteal fibular ligament in acute knee trauma: patterns of injury on MR imaging // Skeletal radiology. 2015. Vol. 44. No. 10. P. 1413–1419. DOI: 10.1007/s00256-015-2176-7
17. Teo H.L.T., Ang K.X.M., Sir Loh Y.J. A reproducible reference point for the common peroneal nerve during surgery at the posterolateral corner of the knee: a cadaveric study // Knee Surg Relat Res. 2020. Vol. 32. ID 23. DOI: 10.1186/s43019-020-00039-2
18. Шулепов Д.А., Салихов М.Р., Злобин О.В. Метод артроскопического оперативного лечения пациентов с заднелатеральной ротационной нестабильностью коленного сустава // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. С. 130–130. DOI 10.17513/spno.30220
19. Naylor W.M., Johnson D.J., Welter J.M., Dunn A.S.M. Injury to the Popliteal Artery and Vein During Open Fibular Collateral Ligament Reconstruction: A Case Report // JBJS Case Connector. 2020. Vol. 10. No. 3. P. e19. 00666. DOI: 10.2106/JBJS.CC.19.00666

REFERENCES

1. Khominets VV, Shapovalov VM, Kapilevich BYa, et al. Objective roentgenologic diagnostics of anterior cruciform ligamentous disruption in servicemen. *Military Medical Journal*. 2016;337(2):28–30. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ73555
2. Brizhan LK, Davidov DV, Buryachenko BP, et al. Modern technologies in rehabilitation of patient after total knee replacement. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;13(2):74–77. (In Russ.).

3. Lychagin AV, Gritsyuk AA, Gasymov ASH, et al. Features of preoperative planning of patients with degenerative-dystrophic diseases of the hip and knee joints. *Military Medical Journal*. 2019;340(2):36–45. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ72832
4. Semenov AA, Gaivoronsky IV, Khominets VV, et al. The anatomy of structures of the knee joint at deforming arthrosis according to the data of vital and post-vital studies. *Morphological Newsletter*. 2019;27(3):32–38. (In Russ.). DOI: 10.20340/mv-mn.2019(27).3.32-38
5. Abulhasan JF, Grey MJ. Anatomy and physiology of knee stability. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2017;2(4):34. DOI: 10.3390/jfmk2040034
6. Takeda S, Tajima G, Fujino K, et al. Morphology of the femoral insertion of the lateral collateral ligament and popliteus tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;23(10):3049–3054. DOI: 10.1007/s00167-014-3059-5
7. Nannaparaju M, Mortada S, Wiik A, et al. Posterolateral corner injuries: Epidemiology, anatomy, biomechanics and diagnosis. *Injury*. 2018;49(6):1024–1031. DOI: 10.1016/j.injury.2017.10.008
8. Weiss S, Krause M, Frosch K-H. Posterolateral corner of the knee: a systematic literature review of current concepts of arthroscopic reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(12):2003–2012. DOI: 10.1007/s00402-020-03607-z
9. Stannard JP, Stannard JT, Cook JL. Surgical Treatment of Combined ACL, PCL, and Lateral Side Injuries. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2020;28(3):94–99. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000275
10. Khominets VV, Rikun OV, Shapovalov VM, et al. Revision anterior cruciate ligament of knee reconstruction in case of anterolateral rotation knee instability in servicemen. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):24–29. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ73635
11. Goncharov EN, Koval OA, Dubrov VE, et al. Mid-Term Results of Simultaneous Reconstruction of Anterior Cruciate and Anterolateral Ligaments in Athletes. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020;26(1):62–71. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-62-71
12. Shulepov DA, Salihov MR, Zlobin OV. Mid-term results of multi-ligament posterior and anterior cruciate ligament reconstruction using a modified method of bone tunnels drilling. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2019;26(4):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17116/vto201904112
13. Grawe B, Schroeder AJ, Kakazu R, et al. Lateral collateral ligament injury about the knee: anatomy, evaluation, and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(6):e120–e127. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00028
14. Patent RUS № 2735997 C1, MPK A61B 17/56. Zayavl. № 2020112600/25.03.2020. Khominets VV, Grankin AS, Bazarov IS, et al. *Sposob odhomomentnogo vosstanovleniya malobertsovoi kollateral'noi svyazki i sukhozhiliya podkolennoi myshtsy kolennogo sustava*. (In Russ.).
15. Patent RUS for useful model № 197909 U1, MPK A61B 5/103. Zayavl. № 2020101175/10.01.2020. Bazarov IS, Khominets VV, Zorin VN, et al. *Ustroistvo dlya provedeniya nagruzki na svyazochnyy apparat pri rentgenologicheskoi otsenke stepeni nestabil'nosti kolennogo sustava*. (In Russ.).
16. McKean D, Yoong P, Yanny S, et al. The popliteal fibular ligament in acute knee trauma: patterns of injury on MR imaging. *Skeletal Radiology*. 2015;44(10):1413–1419. DOI: 10.1007/s00256-015-2176-7
17. Teo HLT, Ang KXM, Sir Loh YJ. A reproducible reference point for the common peroneal nerve during surgery at the posterolateral corner of the knee: a cadaveric study. *Knee Surg Relat Res*. 2020;32:23. DOI: 10.1186/s43019-020-00039-2
18. Shulepov DA, Salikhov MR, Zlobin OV, et al. Arthroscopic surgical treatment of patients with posterolateral knee instability. *Modern Problems of Science and Education Surgery*. 2020;(5):130–130. (In Russ.). DOI 10.17513/spno.30220
19. Naylor WM, Johnson DJ, Welter JM, Dunn ASM. Injury to the Popliteal Artery and Vein During Open Fibular Collateral Ligament Reconstruction: A Case Report. *JBJS Case Connector*. 2020;10(3):e19. 00666. DOI: 10.2106/JBJS.CC.19.00666

ОБ АВТОРАХ

***Иван Сергеевич Базаров**, начальник отделения;
e-mail: dok055@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4708-493X;
eLibrary SPIN: 4745-2901

Владимир Васильевич Хоминец, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: khominets_62@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-9391-3316; SCOPUS: 6504618617;
eLibrary SPIN: 5174-4433

Алексей Леонидович Кудяшев, доктор медицинских наук,
доцент; e-mail: a.kudyashev@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-8561-2289; eLibrary SPIN: 6138-0950

Иван Васильевич Гайворонский, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-6836-5650; eLibrary SPIN: 1898-3355

Алексей Сергеевич Гранкин, кандидат медицинских наук;
e-mail: aleksey-grankin@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-4565-9066; eLibrary SPIN: 1122-8388

AUTHORS INFO

***Ivan S. Bazarov**, head of department;
e-mail: dok055@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4708-493X;
eLibrary SPIN: 4745-2901.

Vladimir V. Khominets, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: khominets_62@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9391-3316;
SCOPUS: 6504618617; eLibrary SPIN: 5174-4433

Aleksey L. Kudyashev, doctor of medical sciences, associate
professor; e-mail: a.kudyashev@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-8561-2289; eLibrary SPIN: 6138-0950

Ivan V. Gaivoronskiy, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6836-5650;
eLibrary SPIN: 1898-3355

Aleksey S. Grankin, candidate of medical sciences;
e-mail: aleksey-grankin@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-4565-9066; eLibrary SPIN: 1122-8388.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алексей Анатольевич Семенов, кандидат медицинских наук; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Дмитрий Александрович Конокотин, адъюнкт;
e-mail: konokotin.dmitry@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-3100-0321; eLibrary SPIN: 1625-0543

Aleksey A. Semenov, candidate of medical sciences;
e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Dmitri A. Konokotin, Adjunct;
e-mail: konokotin.dmitry@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-3100-0321; eLibrary SPIN: 1625-0543.

УДК 614.1:613.67:[355.511.512+359]

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79939>

ОСОБЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ЗДОРОВЬЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В АРКТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

А.С. Дыбин¹, А.Е. Потеряев², С.А. Кузнецов³, Э.А. Лучников⁴, Э.М. Мавренков⁴,
Л.И. Меньшикова⁵

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² Медицинская служба Беломорской военно-морской базы, Северодвинск, Россия

³ Медицинская служба объединенного стратегического командования «Северный Флот», Североморск, Россия

⁴ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия

Резюме. Оценивается популяционное здоровье военнослужащих, проходящих службу по контракту в условиях Арктики, и его особенности. На основании статистических отчетов по форме 3/мед рассчитаны относительные показатели, характеризующие состояние здоровья военнослужащих. Для анализа динамики рассчитывались полиномиальные тренды 2-й степени и значения абсолютного прироста/убыли. Коэффициент детерминации использовался для оценки значимости изменений. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического с 95% доверительным интервалом. Для сравнения использовались *t*-критерий Стьюдента и критерий Манна — Уитни. Установлено, что показатели состояния здоровья воинской популяции в арктическом регионе имеют специфические особенности. Коэффициент первичной заболеваемости среди всех категорий военнослужащих по контракту, проходящих службу в Объединенном стратегическом командовании «Северный флот», составил 452,28‰, общей заболеваемости — 993,28‰. Коэффициент частоты госпитализации был равен 154,16‰, значение коэффициента заболеваемости с временной утратой трудоспособности составило 3912,29‰, коэффициент увольняемости военнослужащих составил 10,61‰, коэффициент смертности был равен 118,4 на 100 тыс. человек. Коэффициент здоровья выборочной совокупности составил 43,67 балла со статистически значимой тенденцией к снижению. Преобладающие позиции в структуре первичной заболеваемости в среднем за 10 лет занимают болезни органов дыхания (50%), заболевания опорно-двигательной системы (13%), болезни кожи и подкожной клетчатки (7%), органов пищеварения (6%) и системы кровообращения (6%), при этом произошло снижение вклада болезней кожи и выросла доля болезней костно-мышечной системы. Выявлено статистически значимое увеличение показателей первичной заболеваемости органов дыхания, пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани. При этом наблюдалась значимая тенденция к уменьшению коэффициента первичной заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения, снижению числа травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин. В целом популяционное здоровье военнослужащих в Арктическом регионе имеет специфические особенности, поэтому климатогеографические и гелиофизические факторы Крайнего Севера являются значимыми для здоровья военнослужащих, проходящих службу по контракту в данном регионе, требуют проведения целевых профилактических мероприятий, в том числе формирования здоровьесберегающего поведения данной категории личного состава.

Ключевые слова: арктическая зона Российской Федерации; военнослужащие; заболеваемость; заболеваемость с временной утратой трудоспособности; коэффициент увольняемости; состояние здоровья; частота госпитализации.

Как цитировать:

Дыбин А.С., Потеряев А.Е., Кузнецов С.А., Лучников Э.А., Мавренков Э.М., Меньшикова Л.И. Особенности популяционного здоровья военнослужащих в арктических условиях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 69–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79939>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79939>

FEATURES OF THE MILITARY POPULATION HEALTH IN THE ARCTIC ZONE

A.S. Dybin¹, A.E. Poteryaev², S.A. Kuznetsov³, E.A. Luchnikov⁴, E.M. Mavrenkov⁴, L.I. Menshikova⁵

¹ North State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Medical Service of the White Sea Naval Base, Severodvinsk, Russia

³ Medical Service of Joint Strategic Command "Northern Fleet", Severomorsk, Russia

⁴ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁵ Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care", Moscow, Russia

ABSTRACT: The study aimed to assess the population health of military personnel serving under contract in the Arctic region and to identify its features. On the basis of statistical reports on form 3/med., relative indicators characterizing the health status of military personnel are calculated. Polynomial trends of the second degree and absolute increase/decrease values were calculated for dynamic analysis. The determination factor was used to estimate the significance of the changes. Quantitative data are presented as arithmetic mean with 95% confidence interval. For comparison, Student's t-test and the Man — Whitney test were used. Indicators of the health status of the military personnel in the Arctic region have specific features. The primary incidence rate among all categories of military personnel was 452.28‰, and the total incidence was 993.28‰. The hospitalization rate coefficient was equal to 154.16‰, the incidence with temporary disability coefficient was 3912.29‰, the dismissal rate was 10.61 ‰, and the mortality rate was 118.4 per 100 thousand people. The health coefficient of the sample population was 43.67 units, with a significant downward trend. Respiratory (50%), musculoskeletal (13%), skin and subcutaneous (7%), digestive (6%), and circulatory (6%) diseases account for the highest rates of primary morbidity, whereas the rates of skin diseases decreased and the proportion of musculoskeletal diseases increased. An assessment of the primary morbidity dynamics revealed a significant increase among respiratory, digestive, musculoskeletal, and connective diseases and a significant trend toward a decrease in the rate of primary morbidity of mental and behavioral disorders and a decrease in the number of injuries, poisoning, and some other consequences of external causes. The health of the military population in the Arctic region has specific features. Climatogeographic and heliophysical factors of the Far North significantly influence the health of military personnel under contract in this region. Thus, targeted preventive measures, including improving the health-promoting behaviors of military personnel under adverse environmental conditions, are necessary.

Keywords: Arctic zone of the Russian Federation; frequency of hospitalization; health status; military personnel; morbidity; morbidity with temporary disability; dismissal rate.

To cite this article:

Dybin AS, Poteryaev AE, Kuznetsov SA, Luchnikov EA, Mavrenkov EM, Menshikova LI. Features of the military population health in the arctic zone. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):69–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma79939>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения стратегическая важность Арктического региона Российской Федерации (РФ). По указанию Президента РФ были разработаны и внедряются в жизнь стратегии и программы, направленные на развитие арктической зоны [1], большей частью находящейся в районе ответственности Северного флота (СФ), основу которого составляют военнослужащие по контракту.

Поиск имеющихся в свободном доступе исследований, посвященных анализу состояния здоровья военнослужащих СФ в целом, выявил незначительное количество работ, последняя из которых была опубликована в 2013 г. и освещала период с 2006 по 2011 г. [2], имела свою специфику, обусловленную характеристиками выборочной совокупности. Средний коэффициент здоровья офицеров и мичманов за данный временной интервал составил 47,6 условных единиц (у. е.), рядового состава контрактной службы — 71,6 у. е. Доля болезней органов дыхания в общей структуре первичной заболеваемости составила среди офицеров и мичманов 52,4%, среди рядового состава контрактной службы — 50,8%. Помимо этого, в структуре первичной заболеваемости офицеров и мичманов более 5% составили травмы и отравления (8,3%), болезни кожи и подкожной клетчатки (8,1%), болезни органов пищеварения (5,6%), костно-мышечной системы (5,6%). В среде матросов и старшин контрактной службы наиболее актуальными были болезни кожи и подкожной клетчатки (17,1%), травмы и отравления (8,4%) и некоторые инфекционные и паразитарные болезни (5,8%).

В работах В.И. Евдокимова и др. [3–5], посвященных анализу заболеваемости различных категорий военнослужащих при 60% охвате всех статистических отчетов по форме 3/мед., имеются данные, свидетельствующие о более низком уровне первичной заболеваемости в Военно-морском флоте (ВМФ) по сравнению с Вооруженными силами (ВС) РФ, которые в зависимости от воинского звания колебались от 351‰ у офицеров ВМФ и 437‰ у офицеров ВС РФ до 549 и 639,8‰ у женщин-военнослужащих соответственно. Учитывая показатели первичной заболеваемости в зависимости от классов болезней, было установлено, что наиболее уязвимыми системами организма у военнослужащих, вне зависимости от принадлежности к роду войск, являются органы дыхания, костно-мышечная система и соединительная ткань. Помимо этого, среди офицерского состава на показатели заболеваемости оказывают существенное влияние заболевания системы кровообращения, а в плане нуждаемости в диспансерном наблюдении — болезни органов пищеварения. Для рядового состава контрактной службы ВМФ и ВС на индикаторы первичной и общей заболеваемости оказывают влияние болезни кожи и подкожной клетчатки, которые для ВС в целом имеют значение в отношении временной утраты

трудоспособности, а также заболеваемости с госпитализацией.

Существующая традиционная система оценки состояния здоровья военнослужащих по контракту в зависимости от воинского звания с развитием и модернизацией ВС постепенно утрачивает свое значение для медицинского обеспечения. Планирование выделения бюджетных средств на закупку медицинского имущества в настоящее время не зависит от количества офицеров и мичманов или других категорий личного состава среди обеспечиваемого контингента. Все военнослужащие того или иного вооруженного формирования составляют единую воинскую популяцию, проживающую на одной территории и подвергающуюся воздействию факторов окружающей среды, что позволяет использовать при планировании медицинского обеспечения и оценке эффективности военного здравоохранения методы изучения популяционного здоровья.

Военнослужащие как особая социальная группа и популяция имеют характерные особенности в виде изначально более высокого уровня здоровья, относительно молодого среднего возраста, преобладания мужчин в половой структуре. Кроме того, они подвержены воздействию специфических факторов военной службы, отягощенных влиянием климатогеографических условий региона дислокации, что не позволяет получить статистически достоверные результаты при сравнительном анализе показателей популяционного здоровья данного контингента с гражданским населением, проживающим на той же территории.

Околополярный регион имеет характерные климатогеографические и гелиофизические особенности. Низкий угол наклона падения солнечных лучей обуславливает дефицит ультрафиолета и низкие температуры окружающей среды, вымораживающие влагу в атмосфере, вследствие чего воздух в Арктике является более сухим, чем в пустыне [2]. Высота стояния солнца над горизонтом в районах Крайнего Севера является специфическим фактором, определяющим особый фотопериодизм в виде полярного дня и ночи [6]. Особенностью электромагнитного поля Земли в Арктике является наличие Северного магнитного полюса, при этом полярный круг является своеобразными краями воронки, куда попадает солнечный ветер, определяя климат планеты, а в случае больших выбросов вызывая магнитные бури, землетрясения, океанические вихри и резкие перепады атмосферного давления [7]. Помимо этого, в возникновении резких перепадов атмосферного давления большую роль играют процессы обмена тепла между водами Мирового океана и атмосферой, формирующие ветра и мезоциклоны и обуславливающие высокую относительную влажность воздуха. Еще один важный неспецифический неблагоприятный фактор окружающей среды Крайнего Севера — холод, являющийся субъективным восприятием человеком сочетания низких температур, высокой

скорости ветра и высокой относительной влажности воздуха [8].

Военнослужащие, проходящие службу по контракту в районах Крайнего Севера, являются в основном «мигрантами первого поколения» [9], организм которых сталкивается со значительным длительным стрессом, вызванным необходимостью адаптации к суровым климатогеографическим и гелиофизическим факторам [10] региона. Длительное напряжение адаптационных механизмов человека со временем приводит к их декомпенсации с последующим развитием различных патологических состояний [11].

Климатогеографические и гелиофизические факторы Крайнего Севера создают особую эпидемиологическую картину, характеризующуюся, прежде всего, более высоким уровнем первичной заболеваемости населения [12].

Цель исследования — оценить популяционное здоровье военнослужащих, проходящих службу по контракту в условиях Арктики, и выявить его особенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены и исследованы статистические отчеты по форме 3/мед. за период с 2010 по 2019 г., содержащие сведения, которые характеризуют состояние здоровья всех категорий военнослужащих по контракту Объединенного стратегического командования «Северный Флот», дислоцированного в районе Крайнего Севера [9].

Для достижения поставленной цели использовались теоретические (анализ литературы, обобщение, синтез, абстрагирование, анализ понятий), эмпирические (наблюдение, описание, измерение, классификация) и статистические методы.

На основании полученных данных рассчитывались такие относительные показатели, характеризующие состояние здоровья воинской популяции, как коэффициенты заболеваемости на 1000 человек (первичной, общей, с госпитализацией, с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ)), а также коэффициент увольняемости на 1000 человек (у. е.), коэффициент смертности на 100 тыс. военнослужащих [13], и коэффициент здоровья (КЗ) [14] в у. е. за каждый год анализируемого периода и в среднем. КЗ рассчитывался по формуле:

$$КЗ = (I \times 100)/(I + 2 \times II + 3 \times III),$$

где I — доля (%) лиц с I группой здоровья, II — доля (%) лиц со II группой здоровья, III — доля (%) лиц с III группой здоровья, 2 и 3 — коэффициенты «тяжести» группы. Значение показателя прямо пропорционально состоянию уровня здоровья изучаемой воинской популяции. Теоретически возможный максимум оценки составляет 100 у. е.

Нозологическая структура заболеваемости рассчитывалась по классам болезней согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [15] без учета стоматологической заболеваемости и XV–XVIII классов болезней (табл. 1).

Многолетняя динамика медико-статистических показателей состояния здоровья анализировалась путем расчета среднего абсолютного прироста (САП), темпа прироста за период, построения графика, его аналитического выравнивания с помощью расчета полиномиального тренда 2-й степени с расчетом коэффициента детерминации (R^2) для оценки точности модели [16]. Количественные данные представлены в виде средних арифметических и их 95% доверительных интервалов (95% ДИ) [17].

Таблица 1. Классы заболеваний в соответствии с МКБ-10

Table 1. Disease classes according to the International Classification of Diseases (10th revision)

Класс	Заголовок
I	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни
II	Новообразования
III	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм
IV	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ
V	Психические расстройства и расстройства поведения
VI	Болезни нервной системы
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата
VIII	Болезни уха и сосцевидного отростка
IX	Болезни системы кровообращения
X	Болезни органов дыхания
XI	Болезни органов пищеварения
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани
XIV	Болезни мочеполовой системы
XIX	Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин

Обработка статистических данных производилась с использованием программы Microsoft Excel 2016 и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics ver. 25 [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что относительный показатель общей заболеваемости военнослужащих СФ, проходящих военную службу по контракту в арктической зоне РФ, за 2010–2019 гг. составил 993,28‰ (95% ДИ: 925,97–1060,6). Средний абсолютный прирост был равен –21,03‰. Коэффициент детерминации ($R^2 = 0,15$) полиномиального тренда общей заболеваемости с учетом полученной формулы ($y = 2,9118x^2 - 37,143x + 1075,1$) свидетельствует об отсутствии тенденции к росту показателя. Темп прироста общей заболеваемости за 2010–2019 гг. составил –20,81% (рис. 1).

Коэффициент первичной заболеваемости военнослужащих СФ за изучаемый временной промежуток был равен 452,28‰ (95% ДИ: 402,36–502,20). Средний абсолютный прирост составил +11,94‰. Уравнение полиномиального тренда первичной заболеваемости ($y = 0,8917x^2 + 7,3517x + 377,52$) с коэффициентом детерминации ($R^2 = 0,79$) свидетельствует о значимой положительной тенденции (см. рис. 1). Темп прироста первичной заболеваемости за исследуемый период составил +21,1%.

Частота заболеваемости с госпитализацией в относительных величинах за анализируемый период в отношении всех категорий военнослужащих по контракту СФ составила 154,16‰ (95% ДИ: 133,36–174,96). Положительными были средний абсолютный прирост показателя (5,11‰) и темп прироста за этот период (23,96%). При этом рассчитанное уравнение полиномиального тренда изменения показателя заболеваемости с госпитализацией

($y = 1,7761x^2 - 13,874x + 162,09$) с высоким значением коэффициента детерминации ($R^2 = 0,8$) свидетельствует о значимой тенденции к увеличению заболеваемости с госпитализацией (см. рис. 1).

Коэффициент ЗВУТ у военнослужащих по контракту СФ за изучаемый период составил 3912,29‰ (95% ДИ: 3532,20–4292,38). Его динамика в целом повторяет график общей заболеваемости (см. рис. 1). Средний абсолютный прирост показателя составил –214,60‰, темп прироста был равен –80,06%. Неустойчивая тенденция к снижению коэффициента ЗВУТ подтверждается уравнением полиномиального тренда ($y = 42,438x^2 - 524,41x + 5162,7$) с коэффициентом детерминации ($R^2 = 0,68$).

Коэффициент увольняемости военнослужащих по контракту СФ за исследуемый промежуток времени составил 10,61‰ (95% ДИ: 7,89–13,32). Средний абсолютный его прирост составил –0,92‰. Расчет темпа прироста увольняемости за этот период показал значение –89,61%. Расчет полиномиального тренда ($y = 0,1943x^2 - 2,91x + 19,132$) показал значимую тенденцию к снижению коэффициента увольняемости ($R^2 = 0,75$).

Коэффициент смертности, рассчитанный на 100 тыс. человек в год, за указанный период составил 118,4 у. е. (95% ДИ: 97,31–139,49). Средний абсолютный прирост оказался равен –95,06, темп прироста составил –8,56. Уравнение полиномиального тренда ($y = 0,9659x^2 - 16,116x + 169,85$) со средним коэффициентом детерминации ($R^2 = 0,54$) свидетельствует о неустойчивой тенденции к уменьшению коэффициента смертности.

Среднее значение коэффициента здоровья анализируемой воинской популяции за десятилетний период составило 43,67 у. е. (95% ДИ: 39,80–47,55). Его средний абсолютный прирост был равен –1,38 у. е., значение темпа прироста за период оказалось равно –33,95%. Среднее

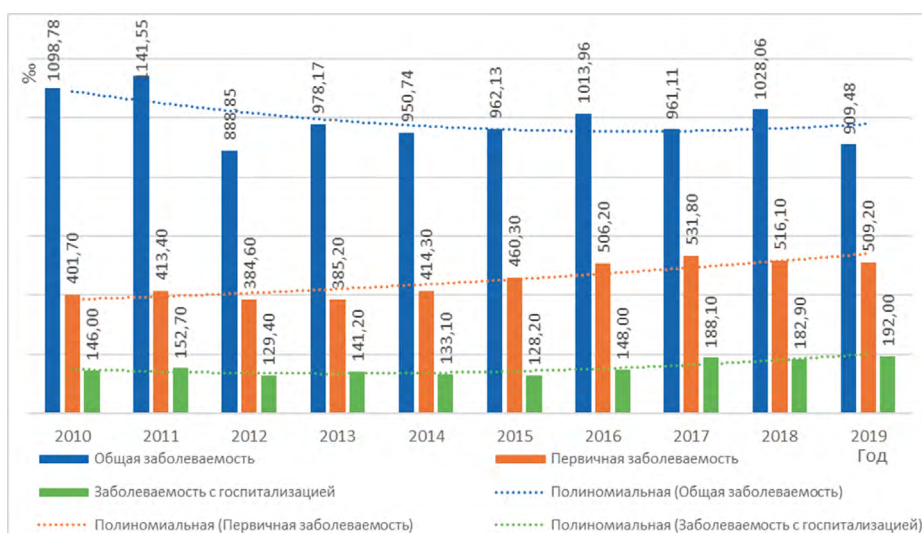


Рис. 1. Динамика первичной и общей заболеваемости, уровня госпитализации всех категорий военнослужащих по контракту СФ за 2010–2019 гг.

Fig. 1. Dynamics of the primary and general morbidities and hospitalization level of all contract servicemen of the Northern Fleet for 2010–2019

значение коэффициента детерминации ($R^2 = 0,71$) уравнения полиномиального тренда ($y = 0,0083x^2 - 1,4377x + 49,999$) свидетельствует о значимой тенденции к снижению коэффициента здоровья за исследуемый период.

В общей нозологической структуре первичной заболеваемости военнослужащих СФ за анализируемый десятилетний период половину всех случаев представляли болезни органов дыхания (рис. 2).

Среди остальных классов болезней наибольшую долю (13%) составили заболевания опорно-двигательной системы. Болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс), болезни органов пищеварения (XI класс) и болезни системы кровообращения заняли в нозологической структуре 7, 6 и 6% соответственно. Остальные классы болезней были представлены значениями ниже 4%.

Анализ динамики общей нозологической структуры первичной заболеваемости всех категорий военнослужащих по контракту на Крайнем Севере в течение изучаемого

периода выявил снижение доли болезней кожи и подкожной клетчатки (XII класс: 2010 г. — 8%, 2019 г. — 5%). Значительное повышение заболеваемости было отмечено среди болезней опорно-двигательного аппарата (XIII класс: 2010 г. — 8%, 2019 г. — 16%). Изменения вклада в структуру первичной заболеваемости для других классов заболеваний были незначительными (1–2%).

Изучение динамики относительных показателей первичной заболеваемости по каждому классу (табл. 2) позволило выявить значимую тенденцию к снижению заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения (САП = $-0,16\%$), а также снижению травматизма (САП = $-0,81\%$) и росту первичной заболеваемости органов дыхания (САП = $6,7\%$), костно-мышечной системы и соединительной ткани (САП = $5,26\%$), а также органов пищеварения (САП = $0,96\%$).

Любая патология, имеющая значимую тенденцию к росту, представляет большое значение для медицинского

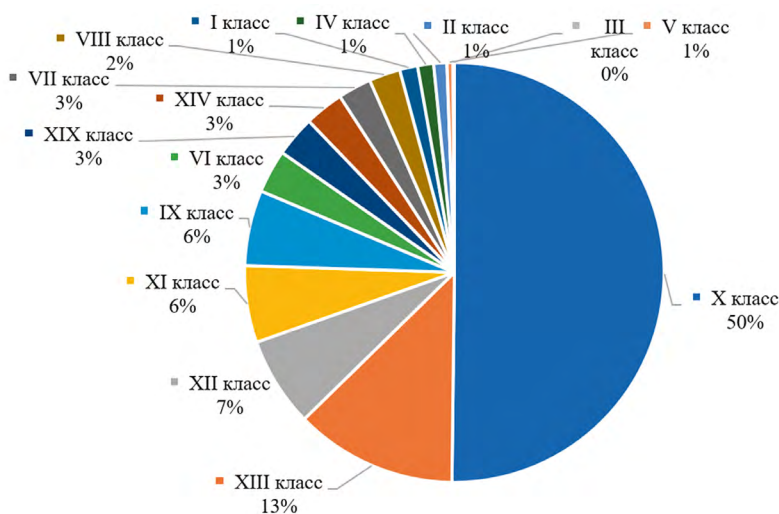


Рис. 2. Нозологическая структура первичной заболеваемости военнослужащих по контракту СФ за 2010–2019 гг.
Fig. 2. Nosological structure of the primary morbidity among Northern Fleet servicemen on average for 2010–2019

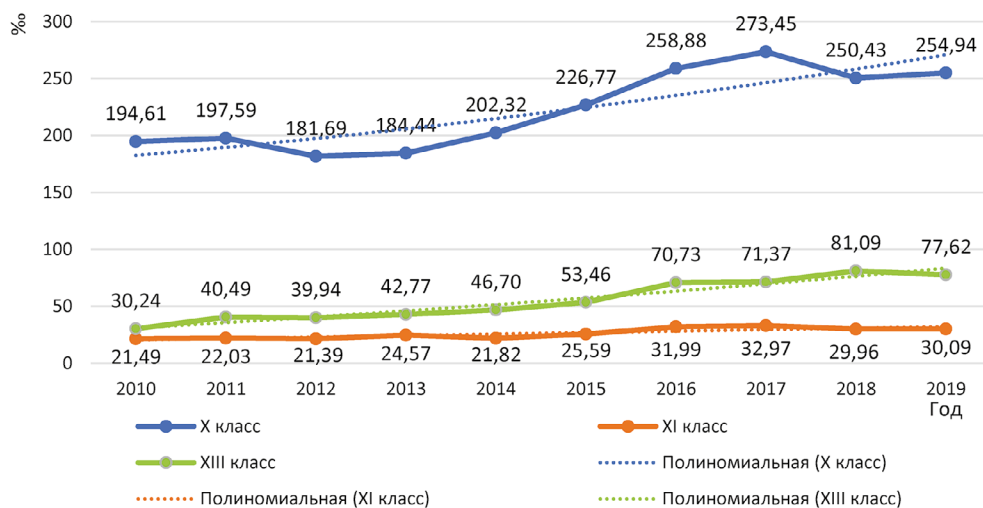


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости всех категорий военнослужащих СФ за 2010–2019 гг.
Fig. 3. Dynamics of the primary morbidity among military personnel on the Northern Fleet for 2010–2019

обеспечения военнослужащих, в связи с чем был произведен ее подробный анализ с помощью построения графиков (рис. 3), из которых следует, что положительная тенденция к росту началась в 2014 г. Наибольший темп прироста первичной заболеваемости за исследуемый период показали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (61,04%), против 23,66% среди болезней органов дыхания и 28,58% среди болезней органов пищеварения.

При этом оценка десятилетнего тренда первичной заболеваемости болезнями XIII класса (см. рис. 3, табл. 2) с величиной коэффициента детерминации, приближающейся к единице, свидетельствует о высокой статистической значимости его положительной динамики.

Наибольшие положительные значения среднего абсолютного прироста показали заболевания органов дыхания (6,7‰), в то время как для болезней костно-мышечной системы он составил 5,26‰, для болезней органов пищеварения — 0,96‰.

Для возможности примерного сравнения полученных результатов в таблице 3 отражены основные показатели состояния здоровья отдельных категорий военнослужащих, проходящих службу по контракту в ВМФ и ВС РФ [3–5, 13], в зависимости от категории, которые в целом схожи с показателями первичной заболеваемости на СФ.

Динамика первичной заболеваемости анализируемой воинской популяции в районах Крайнего Севера указывает на начало ее роста после 2014 г. с максимумом в 2017 г. Последующая стабилизация показателя первичной заболеваемости, вероятно, связана с включением в состав Объединенного стратегического командования значительной доли сил наземного базирования. Этот же факт может являться основополагающим при оценке показателей увольняемости в связи с тем, что прохождение регулярного ежегодного медицинского освидетельствования на предмет годности к военной службе регламентировано для специалистов, сталкивающихся

Таблица 2. Динамика показателей первичной заболеваемости военнослужащих СФ по классам заболеваний за 2010–2019 гг.
Table 2. Dynamics of the primary morbidity rates among servicemen of the Northern Fleet by disease class for 2010–2019

Класс заболеваний	Первичная заболеваемость, ‰		Темп прироста, %	Уравнение полиномиального тренда 2-й степени (коэффициент детерминации R^2)
	2010 г.	2019 г.		
I	5,51	6,47	14,84	$y = 0,0074x^2 + 0,1873x + 4,836$ (0,4286)
II	5,14	4,73	-8,67	$y = 0,0759x^2 - 0,8454x + 6,2208$ (0,5482)
III	0,15	0,70	78,57	$y = 0,0075x^2 - 0,026x + 0,2818$ (0,6698)
IV	6,03	6,07	0,66	$y = 0,0664x^2 - 0,7176x + 6,8475$ (0,3405)
V	3,27	1,82	-79,67	$y = 0,0448x^2 - 0,6545x + 3,962$ (0,7377)*
VI	12,82	13,83	7,30	$y = -0,1175x^2 + 1,7812x + 9,465$ (0,3756)
VII	14,40	11,64	-23,71	$y = 0,026x^2 - 0,495x + 14,118$ (0,1969)
VIII	11,13	10,64	-4,61	$y = 0,0428x^2 - 0,5219x + 11,904$ (0,268)
IX	25,09	30,59	17,98	$y = 0,0763x^2 + 0,0327x + 22,695$ (0,6268)
X	194,61	254,94	23,66	$y = 0,348x^2 + 5,9863x + 176,19$ (0,7494)*
XI	21,49	30,09	28,58	$y = -0,0008x^2 + 1,3233x + 18,944$ (0,7362)*
XII	29,98	26,54	-12,96	$y = -0,213x^2 + 2,1285x + 27,16$ (0,3922)
XIII	30,24	77,62	61,04	$y = 0,1434x^2 + 4,2306x + 26,65$ (0,9386)*
XIV	13,81	13,49	-2,37	$y = 0,1071x^2 - 1,0681x + 15,1$ (0,1787)
XIX	19,18	11,90	-64,18	$y = 0,2239x^2 - 3,3948x + 23,996$ (0,8099)*

Примечание: * — тенденция значимая.

с профессиональными вредностями (плавсостав, радиоактивные вещества, источники ионизирующих излучений, водолазы и др.), остальные же военнослужащие, как правило, проходят лишь углубленное медицинское обследование, по итогам которого не выносятся заключения о годности к военной службе.

Развитие системы диспансеризации военнослужащих сопровождается повышением объема и эффективности диагностических мероприятий, расширением показаний для стационарного обследования, что нашло отражение в динамике показателей госпитализации, имеющих значимую тенденцию к росту.

Низкая абсолютная влажность воздуха является одним из значимых неблагоприятных факторов Арктического региона. Высыхание слизистых оболочек дыхательных

путей сопровождается нарушением процессов диффузии газов, возникновением интерстициальных отеков, развитием фиброза, нарушением функции легких, гипоксической гипоксией и повышением давления крови в малом круге кровообращения. В научной литературе встречается термин «полярная одышка», характеризующий проявление указанных выше процессов, возникающих у человека в процессе адаптации к условиям Крайнего Севера [19]. Помимо этого, высыхание слизистых оболочек носоглотки приводит к нарушению защитной функции, что приводит к более частым простудным заболеваниям. Полученные нами данные о преобладании болезней X класса в общей структуре и наличии статистически значимой тенденции к их росту, позволяют сделать вывод о важности фактора низкой абсолютной влажности воздуха

Табл. 3. Основные показатели состояния здоровья военнослужащих по контракту ВМФ и ВС РФ за период 2003–2018 гг., %
Table 3. Main indicators of the health status of military personnel under the contract of the Navy and the Armed Forces of the Russian Federation for 2003–2018, %

Показатель		Контрактная служба		p	Офицеры и мичманы		p
		ВМФ	ВС РФ		ВМФ	ВС РФ	
Первичная заболеваемость	Средний	384,8 ± 19	497 ± 12,7	< 0,001	351 ± 9,2	437 ± 18	< 0,001
	Класс болезней	X, XIII, XII	X, XII, XIII		X, XIII, IX	X, XIII, IX	
Общая заболеваемость	Средний	855 ± 65,3	1024,5 ± 33,9	< 0,05	918 ± 35,3	1095,4 ± 51,2	< 0,05
	Класс болезней	X, XIII, XII	X, XIII, XII		X, IX, XIII	X, XIII, IX	
Нуждаемость в дистанцированном динамическом наблюдении	Средний	92,8 ± 9,9	78,2 ± 4,6	< 0,05	151 ± 9,1	121,4 ± 4,4	< 0,01
	Класс болезней	XI, X, IX	XI, X, IX		IX, XI, XIII	IX, XI, XIII	
Коэффициент ЗВУТ	Средний	4038 ± 203	3923 ± 109	> 0,05	4997 ± 183	4222 ± 135	< 0,01
	Класс болезней	X, XIX, XIII	X, XII, XIII		X, IX, XIII	X, IX, XIII	
Коэффициент заболеваемости с госпитализацией	Средний	205,8 ± 39,2	246,6 ± 9,5	< 0,01	236,5 ± 11,1	186,4 ± 9,8	< 0,01
	Класс болезней	X, XI, XIII	X, XII, IX		IX, X, XIII	X, IX, XIII	
Увольняемость	Средний	6,82 ± 0,57	3,92 ± 0,32	< 0,001	15,9 ± 1,36	7,98 ± 1,1	< 0,001
	Класс болезней	IX, IV, V	V, IX, XI		IX, IV, XIII	IX, XIII, XI	
Смертность	Средний, на 100 тыс. чел.	112,13 ± 9,9	105 ± 6,61	> 0,05	102,53 ± 5,95	121,26 ± 5,89	< 0,05
	Класс болезней	XIX, IX, II	XIX, IX, II		XIX, IX, II	XIX, IX, II	

в условиях Крайнего Севера для здоровья военнослужащих и актуальности этой проблемы для медицинского обеспечения в Арктическом регионе.

Дефицит ультрафиолета в условиях Крайнего Севера сопровождается недостаточной выработкой витамина D в организме военнослужащих, который играет важную роль в процессах обмена кальция, а его недостаток приводит к развитию рахита и остеопороза [21]. Еще одним важным фактором является проблема водоснабжения на Крайнем Севере, поскольку в большинстве источников в военных гарнизонах вода не соответствует нормативам по физико-химическим свойствам, что приводит к дисбалансу микроэлементов в организме человека. Особый характер электромагнитного поля Земли влияет на систему тканевого дыхания, снижая уровень аденозинтрифосфата, а также на функционирование вегетативной, нервной и системы кровообращения [19]. Холод, являясь неспецифическим фактором, оказывает влияние на систему кровообращения за счет спазма сосудов на периферии и возбуждения холодовых рецепторов, вызывающих выброс катехоламинов, влияет на суставы, вызывая их охлаждение и увеличение вязкости синовиальной жидкости. Вызываемое вышеперечисленными факторами нарушение питания хрящей и костей играет немаловажную роль в распространенности заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани среди военнослужащих по контракту в Арктическом регионе. Несмотря на то, что проблема болезней XIII класса является общей для воинской популяции в целом по стране [3–5], выявленная нами статистически значимая тенденция к росту данной патологии в условиях Арктики имеет важное значение для планирования медицинского обеспечения.

Особый фотопериодизм районов Крайнего Севера приводит к нарушению выработки важного регулятора циркадианного ритма — мелатонина, в результате чего нарушаются процессы сна, развивается десинхронизация, хронический психоэмоциональный стресс, вместе называемые «полярным напряжением» и приводящие к декомпенсации адаптационных механизмов. Эти процессы, наряду с холодом и специфической гелиомагнитной обстановкой региона, а также другими климатогеографическими факторами, способствуют развитию состояния «хронического северного стресса», являющегося одним из ключевых факторов развития артериальных гипертензий у людей, проживающих и работающих в условиях Арктики [6]. Помимо этого, одним из проявлений адаптации человека к климатическим условиям арктического региона является переход метаболизма с углеводного типа на липидный, сопровождающегося повышением частоты развития атеросклероза [11, 19, 21]. Данные факты объясняют достаточно высокий вклад болезней системы кровообращения в общую структуру первичной заболеваемости в анализируемой воинской популяции.

Относительно низкий уровень санитарной грамотности населения является общей проблемой для всей нашей страны, что находит свое отражение и в воинской среде. Необходимость формирования здоровьесберегающего поведения у военнослужащих является неоспоримым фактом, особенно в условиях Арктики. Существует потребность в создании специальных программ санитарного просвещения населения Крайнего Севера, что будет способствовать сохранению их здоровья в суровых климатогеографических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коэффициент первичной заболеваемости среди всех категорий военнослужащих по контракту на СФ составил 452,28‰ (95% ДИ: 402,36–502,20), общей заболеваемости — 993,28‰ (95% ДИ: 925,97–1060,6). Коэффициент частоты госпитализации был равен 154,16‰ (95% ДИ: 133,36–174,96), значение коэффициента ЗВУТ составило 3912,29‰ (95% ДИ: 3532,20–4292,38), коэффициент увольняемости военнослужащих составил 10,61‰ (95% ДИ: 7,89–13,32), коэффициент смертности был равен 118,4 на 100 тыс. человек (95% ДИ: 97,31–139,49).

Среднее значение коэффициента здоровья выборочной совокупности за исследуемый промежуток времени составило 43,67 у. е. (95% ДИ: 39,80–47,55), со статистически значимой тенденцией к его снижению.

Особенностями популяционного здоровья военнослужащих по контракту в условиях Крайнего Севера стали преобладающие позиции в структуре первичной заболеваемости болезнями органов дыхания (50%), заболеваний опорно-двигательной системы (13%), болезнями кожи и подкожной клетчатки (7%), органов пищеварения (6%) и системы кровообращения (6%).

Среди первичной заболеваемости различных классов выявлен продолжающийся рост болезней органов дыхания (САП = 6,7‰, $R^2 = 0,7494$), костно-мышечной системы и соединительной ткани (САП = 5,26‰, $R^2 = 0,9386$), органов пищеварения (САП = 0,96‰, $R^2 = 0,7362$), при этом имело место уменьшение значений заболеваемости психическими расстройствами (САП = -0,16‰, $R^2 = 0,7377$), снижение относительных показателей травматизма (САП = -0,81‰, $R^2 = 0,8099$). Установленный рост первичной заболеваемости, в развитии которой значительную роль играет сочетание факторов воинского труда и климатогеографических условий Арктического региона, позволяет определить вектор дальнейшей работы медицинской службы СФ по сохранению и укреплению здоровья военнослужащих. Таким образом, климатогеографические и гелиофизические факторы Крайнего Севера являются значимыми для здоровья военнослужащих по контракту в данном регионе, требуют проведения целевых профилактических мероприятий, в том числе формирования здоровьесберегающего поведения данной категории личного состава в неблагоприятных условиях внешней среды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мосягин И.Г. Стратегия развития морской медицины на арктическом главном региональном направлении национальной морской политики России // *Морская медицина*. 2017. Т. 3, № 3. С. 7–22. DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-3-7-22
2. Мызников И.Л., Милошевский А.В., Аскерко Н.В., и др. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм плавсостава Северного Флота // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2013. Т. 47, № 2. С. 13–20.
3. Евдокимов В.И., Мосягин И.Г., Сивашченко П.П. Показатели заболеваемости военнослужащих по контракту Военно-морского флота Российской Федерации (2003–2018 гг.). Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2019. 90 с.
4. Евдокимов В.И., Сивашченко П.П. Показатели заболеваемости военнослужащих-женщин Военно-морского флота Российской Федерации (2003–2016 гг.). Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2018. 78 с.
5. Евдокимов В.И., Мосягин И.Г., Сивашченко П.П. Показатели заболеваемости офицеров Военно-морского флота Российской Федерации (2003–2018 гг.). Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2019. 90 с.
6. Бочкарев М.Ю., Коростовцева Л.С., Коломейчук С.Н., и др. Роль сна и изменений ритма сна-бодрствования в адаптации к условиям Арктики // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2019. Т. 16, № 2. С. 86–95. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95
7. Кузнецов О.Л., Большаков Б.Е., Шамаева Е.Ф. Космическая роль Арктики и проектирование будущего в условиях особого периода // *Устойчивое инновационное развитие: проектирование и управление*. 2017. Т. 13, № 1. С. 16–37.
8. Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера. Обзор литературы // *Экология человека*. 2012. Т. 19, № 1. С. 12–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2012-1-12-17
9. Харламова Ю.А. Борьба за Арктику в современных геостратегических условиях // *Арктика-2035: актуальные вопросы, проблемы, решения*. 2020. № 3. С. 16–27. DOI: 10.51823/74670_2020_3_16
10. Чашин В.П., Гудков А.Б., Попова О.Н., и др. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике // *Экология человека*. 2014. Т. 21, № 1. С. 3–12. DOI: 10.33396/1728-0869-2014-1-3-12
11. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2017. № 4. С. 33–40.
12. Семенов В.Ю. Заболеваемость населения Российской Федерации: географические особенности // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015. Т. 23, № 6. С. 6–9.
13. Евдокимов В.И., Мосягин И.Г., Сивашченко П.П., Мухина Н.А. Анализ медико-статистических показателей заболеваемости офицеров военно-морского флота и сухопутных войск российской федерации в 2003–2018 гг. // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2019. № 2. С. 63–98. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98
14. Мызников И.Л. «Коэффициент здоровья» как инструмент сравнительной оценки качества здоровья в воинских коллективах // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2012. № 1-2. С. 202.
15. Всемирная организация здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 3: Алфавитный указатель. Москва: Медицина, 2003. 926 с.
16. Карпенко Н.В. Эконометрика. Анализ и прогнозирование временного ряда: учебное пособие. М.: Российский университет транспорта (МИИТ), 2018. 132 с.
17. Харькова О.А., Соловьев А.Г. Статистические методы и математическое моделирование: учебное пособие. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2017. 177 с.
18. Гржибовский А.М., Унгурияну Т.Н. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2017. 293 с.
19. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Величковский Б.Т. Физиологические нормы напряжения организма при физическом труде в высоких широтах // *Журнал медико-биологических исследований*. 2017. Т. 5, № 1. С. 25–36. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.25
20. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18, № 4. С. 8–22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
21. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18, № 2. С. 112–124. DOI: 10.14341/omet12279

REFERENCES

1. Mosiagin IG. The strategy of the development of marine medicine according to the principal arctic regional direction of the national naval policy of Russia. *Marine Medicine*. 2017;3(3):7–22. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2017-3-3-7-22
2. Myznikov IL, Miloshevsky AV, Askerko NV, et al. Health, morbidity and injury rate among the north fleet seafaring personnel. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2013;47(2):13–20. (In Russ.).
3. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP. *Pokazateli zabolevaemosti voennosluzhashchikh po kontraktu Voennomorskogo flota Rossiyskoy Federatsii (2003–2018 gg.)*. SPb.: Politehnika-Print, 2019. 90 s.

morskogo flota Rossiiskoi Federatsii (2003–2018 gg.). Saint Petersburg: Politekhniko-print; 2019. 90 p. (In Russ.).

4. Evdokimov VI, Sivashchenko PP. *Pokazateli zaboлеваemosti voennosluzhashchikh-zhenshchin Voенno-morskogo flota Rossiiskoi Federatsii (2003–2016 gg.)*. Saint Petersburg: Politekhniko-print; 2018. 78 p. (In Russ.).
5. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP. *Pokazateli zaboлеваemosti ofitserov Voенno-morskogo flota Rossiiskoi Federatsii (2003–2018 gg.)*. Saint Petersburg: Politekhniko-print; 2019. 90 p. (In Russ.).
6. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Kolomeychuk SN, et al. The role of sleep and sleep-wake rhythm changes in the Arctic adaptation. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2019;16(2):86–95. (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-86-95
7. Kuznetsov OL, Bolshakov BE, Shamaeva EF. Cosmic role of the arctic and design of the future in the conditions of the special period. *Sustainable innovative development: design and management*. 2017;13(1):16–37. (In Russ.).
8. Gudkov AB, Popova ON, Lukmanova NB. Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors literature review. *Human Ecology*. 2012;19(1):12–17. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2012-1-12-17
9. Kharlamova YuA. Bor'ba za Arktiku v sovremennykh geostrategicheskikh usloviyakh. *Arktika-2035: aktual'nye voprosy, problemy, resheniya*. 2020;(3):16–27. (In Russ.).
10. Chashchin VP, Gudkov AB, Popova ON, et al. Description of main health deterioration risk factors for population living on territories of active natural management in the Arctic. *Human Ecology*. 2014;21(1):3–12. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2014-1-3-12
11. Solonin YuG, Bojko ER. Medical and physiological problems of the Arctic. *Proceedings of the Komi science centre of the Ural division of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(4):33–40. (In Russ.).
12. Semenov VYu. The morbidity of population of the Russian Federation: geographic characteristics. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2015;23(6): 6–9. (In Russ.).
13. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP, Mukhina NA. Analysis of medical and statistical measures of morbidity in officers of the Navy and Ground Forces of the Russian Federation in 2003–2018. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2019;(2):63–98. (In Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98
14. Myznikov IL. "Koefffitsient zdorov'ya" kak instrument sravnitel'noi otsenki kachestva zdorov'ya v voinskiikh kollektivakh. *Health. Medical ecology. Science*. 2012;(1–2):202. (In Russ.).
15. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Vol. 3: Alfavitnyi ukazatel'*. Moscow: Meditsina; 2003. 926 p. (In Russ.).
16. Karpenko NV. *Ehkonometrika. Analiz i prognozirovaniye vremennogo ryada: uchebnoe posobie*. Moscow: Rossiiskii universitet transporta (MIIT); 2018. 132 p. (In Russ.).
17. Khar'kova OA, Solov'ev AG. *Statisticheskie metody i matematicheskoe modelirovaniye: uchebnoe posobie*. Arkhangelsk: Severnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2017. 177 p. (In Russ.).
18. Grzhibovskii AM, Unguryanu TN. *Analiz biomeditsinskikh dannykh s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS: uchebnoe posobie*. Arkhangelsk: Severnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2017. 293 p. (In Russ.).
19. Solonin YuG, Boyko ER, Velichkovskiy BT. Physiological Stress Standards at Manual Labour in High Latitudes. *Journal of Medical and Biological Research*. 2017;5(1):25–36. (In Russ.). DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.25
20. Maltsev SV. Modern data on vitamin d - metabolism, role in the organism, and features of application in a doctor's practice. *Practical Medicine*. 2020;18(4):8–22. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
21. Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, et al. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):112–124. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet12279

ОБ АВТОРАХ

*Алексей Степанович Дыбин, аспирант;
e-mail: asdmma@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1907-9276;
eLibrary SPIN: 4135-1717

Александр Евгеньевич Потеряев, начальник медицинской службы; e-mail: belomorhealth@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-9210-2666; eLibrary SPIN: 6668-8144

Сергей Алексеевич Кузнецов, начальник медицинской службы; e-mail: seralkuz@yandex.ru;

Эдуард Александрович Лучников, кандидат медицинских наук; e-mail: luchnikov.08@mail.ru; eLibrary SPIN: 5181-5910

AUTHORS INFO

*Alexey S. Dybin, postgraduate student;
e-mail: asdmma@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1907-9276;
eLibrary SPIN: 4135-1717

Alexander E. Poteryaev, head of medical services;
e-mail: belomorhealth@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-9210-2666; eLibrary SPIN: 6668-8144

Sergey A. Kuznetsov, head of medical services;
e-mail: seralkuz@yandex.ru

Eduard A. Luchnikov, candidate of medical sciences;
e-mail: luchnikov.08@mail.ru; eLibrary SPIN: 5181-5910

Эдуард Михайлович Мавренков, доктор медицинских наук;
e-mail: Ehd-Mavrenkov@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3720;
eLibrary SPIN: 8574-8891

Лариса Ивановна Меньшикова, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: menshikova1807@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3034-9014; eLibrary SPIN: 9700-6736

Eduard M. Mavrenkov, doctor of medicine science;
e-mail: Ehd-Mavrenkov@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3720;
eLibrary SPIN: 8574-8891

Larisa I. Menshikova, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: menshikova1807@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3034-9014; eLibrary SPIN: 9700-6736

УДК 615.03

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89665>

РОССИЙСКИЙ ФАРМАКОНАДЗОР: ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.А. Таубэ¹, И.Ю. Евко², С.В. Синотова², А.Е. Крашенинников³, М.В. Журавлева¹,
Б.К. Романов⁴, Р.Н. Аляутдин¹

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

² Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный научный центр фармаконадзора, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме. Представлены результаты опроса осведомленности специалистов в области фармаконадзора, нормативном регулировании подачи отчетности о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, самооценке своих компетенций и готовности к дистанционному обучению, созданию обобщенного портрета специалиста по фармаконадзору для создания механизмов совершенствования деятельности по фармаконадзору и непрерывного образования уполномоченных лиц по фармаконадзору. Отражены результаты корреляционных взаимосвязей знаний специалистов по фармаконадзору с их самооценкой занимаемой должностью. Применялись информационно-аналитический и социологический (опрос) методы и метод дескриптивной статистики. Для проведения опроса была разработана анкета, состоящая из 31 вопроса. Первая группа вопросов составляла общие вопросы: образование, опыт работы в фармацевтической области и фармаконадзоре, занимаемая должность. Вторая часть анкеты касалась структуры фармаконадзора в организации держателей регистрационного удостоверения. Третья часть анкеты состояла из 17 вопросов, направленных на выявление уровня знаний, которые касались непосредственной повседневной деятельности по фармаконадзору, знания законодательной базы. Завершающим элементом анкеты был вопрос об отношении к дистанционному обучению. Установлено, что специалисты, работающие в области фармаконадзора на предприятиях, уполномоченные лица по фармаконадзору объективно оценивают свои практические знания и навыки в области обеспечения безопасности лекарственных средств. 42 (72%) опрошенных полагают, что не нуждаются в актуализации знаний по фармаконадзору, при этом успешно прошли предложенный опрос на знание действующего законодательства 51 (87%) человек. Сотрудники руководящих должностей показали более высокие результаты знаний в области фармаконадзора. Специалисты и старшие специалисты по фармаконадзору нуждаются в повышении уровня профессиональных знаний и осознают необходимость дальнейшего обучения.

Ключевые слова: держатели регистрационного удостоверения; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; непрерывное образование; дистанционное обучение; уполномоченное лицо по фармаконадзору; фармаконадзор.

Как цитировать:

Таубэ А.А., Евко И.Ю., Синотова С.В., Крашенинников А.Е., Журавлева М.В., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н. Российский фармаконадзор: пути повышения эффективности // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 24, № 1. С. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89665>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89665>

RUSSIAN PHARMACOVIGILANCE: WAYS TO IMPROVE EFFICIENCY

A.A. Taube¹, E.Yu. Evko², S.V. Sinotova², A.E. Krashennikov³, M.V. Zhuravleva¹, B.K. Romanov⁴, R.N. Alyautdin¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

² Saint Petersburg University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg

³ National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT: The paper presents the results of a survey of pharmacovigilance specialists' awareness of the regulation of reporting on adverse drug reactions, self-assessment of their competencies and readiness for distance learning, creation of a generalized portrait of a pharmacovigilance specialist to create mechanisms for improving pharmacovigilance activities, and continuing education of pharmacovigilance specialists. The results of the correlation analysis of the knowledge of pharmacovigilance specialists with their self-assessment of their position are reflected. Information-analytical and sociological (survey) methods and descriptive statistics were used. A questionnaire consisting of 31 items was developed for the survey. The first part of the questionnaire consisted of general questions, such as on education, work experience in the pharmaceutical field and pharmacovigilance, and position held. The second part focused on the structure of pharmacovigilance in the organization of holders of the registration certificate. The third part consisted of 17 items aimed at identifying the level of knowledge concerning the immediate daily activities in pharmacovigilance and knowledge of the legislative framework. The final element was a question about the attitude to distance learning. Specialists working in the field of pharmacovigilance at enterprises and persons authorized for pharmacovigilance objectively assessed their practical knowledge and skills in the field of drug safety. Moreover, 42 (72%) respondents believe that they do not need to update their knowledge on pharmacovigilance, whereas 51 (87%) people successfully passed the proposed survey on knowledge of current legislation. Employees of senior positions showed higher knowledge in the field of pharmacovigilance. Specialists and senior pharmacovigilance specialists need to increase their level of professional knowledge, and they are aware of the need for further training.

Keywords: holders of the registration certificate; safety of medicines; adverse reactions; continuing education; distance learning; authorized person for pharmacovigilance; pharmacovigilance.

To cite this article:

Taube AA, Evko EYu, Sinotova SV, Krashennikov AE, Zhuravleva MV, Romanov BK, Alyautdin RN. Russian pharmacovigilance: ways to improve efficiency. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):81–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89665>

Received: 03.12.2021

Accepted: 15.02.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Согласно подходу Европейского медицинского агентства, фармаконадзор определяется как «наука и деятельность, относящаяся к обнаружению, оценке, пониманию и предотвращению побочных эффектов или любой другой проблемы, связанной с медицинской» [1]. Специалисты в области фармаконадзора работают в условиях постоянно поступающей клинической, научной информации, спонтанных сообщений и регуляторных требований [2]. Для выявления и анализа сигналов все больше применяются интеллектуальные методы анализа данных, математические методы [3–5], мониторинг средств массовой информации и социальных сетей. Поток информации спонтанных сообщений и научных данных стремительно увеличивается, что требует поиска новых подходов для повышения эффективности деятельности по фармаконадзору [6]. По данным M. Tissot et al. [7], 3,6% госпитализаций во Франции происходит по причине серьезных нежелательных реакций на применение лекарственных препаратов, из которых не менее 48,5% потенциально предотвратимы. Национальные системы фармаконадзора регулируют выявление и оценку рисков применения лекарственных препаратов, способствуя оптимизации фармакотерапии и снижая экономическое бремя на системы здравоохранения [7, 8]. Количество научных исследований, связанных с исследованиями в области установления причинно-следственных связей между приемом лекарственного препарата и нежелательным явлением [2, 9, 10]. Все это приводит к тому, что из вспомогательной дисциплины фармаконадзор превращается в неотъемлемую составляющую контроля обращения лекарственных средств [11].

Сотрудникам организаций держателей и владельцев регистрационных удостоверений, выполняющих операции по контролю безопасности лекарственных препаратов, своевременного выполнения всех изменений в оценке соотношения «польза — риск» лекарственных препаратов, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственных препаратов при превышении пользы над риском в организациях-держателях регистрационных удостоверений, необходимо непрерывно профессионально развиваться, чтобы оставаться эффективными в повседневной практике фармаконадзора. Для повышения эффективности деятельности по фармаконадзору в России, как и во всем мире [12], обучению по фармаконадзору уделяется недостаточное внимание как в рамках высшего образования, так и в последипломном образовании [13]. Между тем регулярное обучение специалистов в области фармаконадзора определено действующим нормативным законодательством. По проведенным J. Hartman et al. [14] опросам фармаконадзор оценен в качестве наиболее важной

области, которые должны быть включены в основные учебные программы. M. Reumerman et al. [12] указывают, что имеет место «острая необходимость в улучшении и обновлении текущего образования в области фармаконадзора для студентов-медиков». При этом большинство студентов, в том числе магистранты фармацевтики и медицины, чувствуют себя плохо подготовленными к обучению в области фармаконадзора.

Цель исследования — определение обобщенного портрета специалиста по фармаконадзору, изучение уровня профессиональных знаний и навыков и их самооценки, для создания механизмов повышения эффективности деятельности по фармаконадзору.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период с 1.02.2021 по 31.05.2021. В качестве целевой аудитории опрошены специалисты, проходившие различные курсы повышения квалификации на базе центра повышения квалификации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Минздрава России, работающие в области фармаконадзора. Для проведения опроса была разработана анкета, состоящая из 31 вопроса, которые направлены на выявление характера знаний специалистов в области фармаконадзора, а также объективности самооценки знаний и готовности к дистанционному обучению (рис. 1).

Первая группа вопросов анкеты составляла общие вопросы: образование, опыт работы в фармацевтической области и фармаконадзоре, занимаемая должность. Вторая часть анкеты касалась структуры фармаконадзора в организации держателей регистрационного удостоверения (ДРУ). Третья часть анкеты состояла из 17 вопросов, направленных на выявление уровня знаний, которые касались непосредственной повседневной деятельности по фармаконадзору. Завершающим элементом анкеты был вопрос об отношении к дистанционному обучению.

Ссылка на Google-форму анкеты была разослана по электронной почте. Всего было анонимно заполнено 112 анкет. После валидации всех полученных в электронном виде ответов было отобрано 59 правильно и полностью заполненных анкет. Из исследования исключались анкеты, заполненные некорректно, а также анкеты не сотрудников по фармаконадзору, выполнявшие другие функции на предприятии ДРУ.

В исследовании применялись информационно-аналитический и социологический (опрос) методы и метод дескриптивной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 53 (90%) опрошенных имеют фармацевтическое, медицинское и биологическое образование:

Анкета для сотрудников отдела фармаконадзора организаций — держателей регистрационных удостоверений

Сообщите некоторые сведения о себе:

1. Укажите характер Вашего образования.
 2. Ваш общий стаж работы? / Ваш стаж работы в области фармаконадзора (ФН)?
 3. Укажите как Вы оцениваете свои знания в области ФН.
- Укажите, как организована работа по ФН в Вашей организации:
4. В Вашей организации функции по ФН переданы на аутсорсинг?
 5. Для выполнения работы по ФН в Вашей организации создан специальный отдел?
 6. Как в Вашей организации называется отдел, занимающийся деятельностью по ФН?
 7. Сколько человек ведут деятельность по ФН?
 8. Как называется Ваша должность?
 9. Что входит в ваши должностные обязанности?
 10. Разработана стандартная операционная процедура (СОП) на выполняемые вами операции?
 11. Используете ли Вы СОП при выполнении должностных обязанностей?
 12. Как часто Вы обращаетесь к Решению Совета ЕЭК № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» при выполнении должностных обязанностей?
 13. В компании есть мастер-файл системы фармаконадзора?
- Ответьте на следующие вопросы относительно деятельности по ФН.
14. Правильное месторасположение мастер-файла системы ФН?
 15. Если обязанности по фармаконадзору переданы третьим лицам, о каких типах изменений в мастер-файле следует незамедлительно информировать уполномоченное лицо по ФН (УЛФ)?
 16. Нужна в мастер-файле держателя регистрационного удостоверения перекрестная ссылка на часть мастер-файла, которая была делегирована на основании соглашения?
 17. 1.5. Что обязательно должно входить раздел мастер файла об УЛФ?
 18. 1.6. Какие разделы из ниже перечисленных не входят в мастер-файл?
 19. 1.7. Что не обязательно включать в раздел мастер-файла об источниках получения данных по безопасности?
 20. 1.8. Нужно включить в раздел «Компьютерные системы и базы данных» информации адрес месторасположения компьютерных систем?
 21. Нужно ли осуществлять резервное копирование электронных данных с компьютера?
 22. Регламентирована периодичность копирования электронных данных с компьютера в Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87?
 23. Обязательно вносить в мастер-файл информацию о планах и отчетах по обучению?
 24. Регламентирован минимальный набор письменных процедур фармаконадзора в Решение Совета ЕЭК № 87?
 25. Из каких подразделов состоит раздел мастер-файла «Документация системы качества?»
 26. В раздел мастер-файла по ФН о системе качества входят следующие подразделы:
 27. В каком разделе будет находиться перечень лекарственных препаратов, на которые распространяется мастер-файл системы ФН?
 28. В мастер-файле отображаются только текущие аудиты?
 29. Максимальный срок предоставления доступа по запросу к мастер-файлу уполномоченным органом государств-членам составляет?
 30. Если по соглашению ведение фармаконадзора передано в третьи руки ответственность за соблюдение требований законодательства государств-членов возлагается?
 31. Ваше отношение к дистанционному обучению?

Рис. 1. Анкета для сотрудников отдела фармаконадзора организаций-держателей регистрационных удостоверений
Fig. 1. Questionnaire for employees of the pharmacovigilance department of organizations holding registration certificates

высшее фармацевтическое образование имеют 21 (36%) человек, медицинское — 18 (31%) и 14 (23%) — биотехнологическое образование, также 5 (8%) человек указали биологическое образование в качестве базового и 1 (2%) человек — химическое. 24 (41%) человека работают в фармацевтической отрасли более 5 лет, 20 (33%) — от 2 до 5 лет и 15 (26%) — менее года, 26 (44%) участников опроса имели стаж работы от 2 до 5 лет. Поскольку большинство опрошенных работают в фармацевтической отрасли более 5 лет, а также, учитывая, что обязанность осуществлять деятельность по фармаконадзору законодательно закреплена за ДРУ с декабря 2016 г. [15], их можно считать экспертами в практическом фармаконадзоре.

На вопрос о достаточности знаний в области фармаконадзора 42 (72%) человека ответили, что хорошо ориентируются в законодательстве по фармаконадзору

(рис. 2). Из них 37 (62%) человек считают, что необходимо актуализировать свои знания и получать дополнительные сведения, повышая свой уровень квалификации. 11 (18%) опрошенных осознают, что недостаточно разобрались в системе фармаконадзора, 6 (10%) — только приступили к работе в системе фармаконадзора. У 46 (78%) участников опроса на предприятии имеется специальный отдел по фармаконадзору, у 13 (22%) человек такого отдела нет (рис. 3).

Такой результат может объясняться тем, что специалисты по фармаконадзору часто являются сотрудниками медицинских отделов или отделов по регистрации лекарственных средств, а также тем, что в России производителями лекарственных препаратов и ДРУ являются компании с малым количеством регистрационных удостоверений или часть деятельности передана по договорам аутсорсинга внешним организациям. Выяснилось,

что у 6 (10%) человек, в организациях, где не сформирован самостоятельный отдел фармаконадзора, часть деятельности передана на аутсорсинг. А деятельность по фармаконадзору у 11 (18%) человек ведется в отделе регистрации и у 6 (10%) человек — в отделе безопасности лекарственных средств (рис. 4).

Также было выявлено, что в основном деятельность по фармаконадзору на предприятии осуществляют 2, реже — 3–5 специалистов (29 (49%) опрошенных). Численность персонала по фармаконадзору от 2 до 5 является стандартным набором для небольших локальных ДРУ (рис. 5).

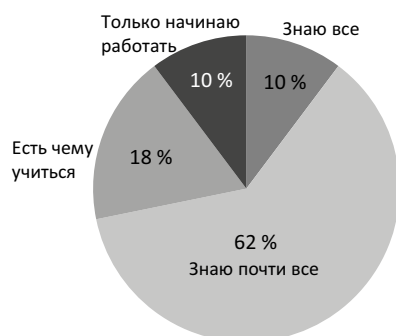


Рис. 2. Распределение участников опроса по самооценке уровня знаний в области фармаконадзора

Fig. 2. Distribution of survey participants on the self-assessment of the level of knowledge in the field of pharmacovigilance

По критерию занимаемой должности среди опрошенных были уполномоченные лица по фармаконадзору (УЛФ), помощники УЛФ, рядовые (старшие специалисты) специалисты, руководители отдела, заместители директора (рис 6). Разрез по занимаемым должностям позволяет в дальнейшем сравнить выполняемые задачи и уровень квалификации.

Выявлено, что у 57 (97%) ДРУ разработаны и внедрены стандартные операционные процедуры (СОП) по фармаконадзору. 2 (3%) человека ответили, что СОПы на проводимые ими в повседневной деятельности операции отсутствуют. Вместе с тем известно, что отсутствие СОПов

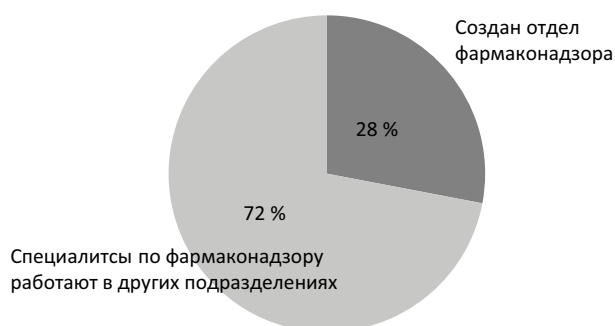


Рис. 3. Разделение ответов участников опроса по наличию отдела по фармаконадзору

Fig. 3. Division of survey participants' responses by the presence of a pharmacovigilance department



Рис. 4. Распределение участников опроса по отделам, ведущим деятельность по фармаконадзору

Fig. 4. Distribution of survey participants by departments conducting pharmacovigilance activities

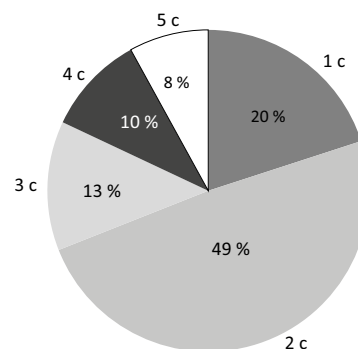


Рис. 5. Определение участников опроса по количеству сотрудников в отделах, ответственных за деятельность по фармаконадзору

Fig. 5. Determination of survey participants by the number of employees in the departments responsible for pharmacovigilance activities



Рис. 6. Распределение участников опроса по занимаемым должностям

Fig. 6. Distribution of survey participants by their positions

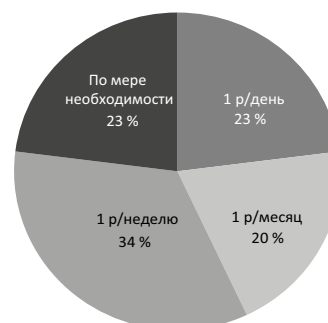


Рис. 7. Частота обращения участников опроса к Решению Евразийского экономического союза № 87

Fig. 7. Frequency of the survey participants' reference to the Decision of the Eurasian Economic Union № 87

на предприятии недопустимо. В то же время ежедневно используют СОПы только 44 (75%) участника опроса.

Из 4 предложенных вариантов на вопрос о частоте обращений в процессе повседневной деятельности к основному нормативному документу, регламентирующему деятельность по фармаконадзору на территории Евразийского экономического союза [2], ответы распределились равномерно (рис 7). В любом случае все сотрудники системы фармаконадзора в своей обычной деятельности регулярно обращаются к нормативным правовым документам. Это объясняется тем, что объем информации в системе фармаконадзора достаточно большой, поэтому для недопущения ошибок разумно сверяться с документом.

Ответы на вопрос о разделе, к которому наиболее часто приходится обращаться, в большой мере зависели от тех служебных обязанностей, которые выполнял участник опроса (рис. 8).

Закономерно ожидать, что каждый из опрашиваемых обращался в повседневной практике к тем разделам документов, выполнение которых входит в его служебные обязанности. В целом на момент сбора информации участники опроса чаще обращаются к разделам «мастер-файл» (40 (67%) ответов) и «периодически обновляемый отчет по безопасности» (27 (46%) ответов), что логично, так как это основные документы по фармаконадзору, регулярно актуализируемые ДРУ. Довольно частое (14 (23%) ответов) обращение к разделу «Аудит системы фармаконадзора» говорит о том, что в организациях ДРУ в последнее время активно проходят внутренние и внешние

аудиты, что соответствует требованиям действующего законодательства.

Ответы, полученные на 17 вопросов третьей части анкеты для выявления уровня профессиональных знаний относительно базового документа, описывающего систему фармаконадзора ДРУ — мастер-файл системы фармаконадзора, после статистической обработки оценены по 100-бальной шкале. На вопрос о месторасположении мастер-файла, как ни странно, 8 (13%) ответов были неверны. Один из участников опроса считает, что в мастер-файле должны быть указаны часы работы уполномоченного лица. На вопрос о структуре мастер-файла правильный ответ дали только 18 (31%) опрошенных, еще 18 (31%) опрошенных дали частично верные ответы и 22 (38%) опрошенных ответили неверно. Затруднения вызвали вопросы, связанные с делегированием задач по фармаконадзору другой организации. 11 (18%) человек также не совсем понимают, о каких изменениях в мастер-файле сторонняя организация должна информировать УЛФ.

По вопросу о резервном копировании электронных данных с компьютера среди участников опроса было единодушие, все ответы были правильные. Остальные вопросы, касающиеся сохранения и копирования электронных данных, были известны всем. Вопросы об аудитах не вызывали затруднений у участников опроса, на них получены правильные ответы. Это говорит о том, что ДРУ широко используют компьютерные технологии, регулярно проводят аудиты. Вопрос «Обязательно вносить в мастер-файл информацию о планах и отчетах

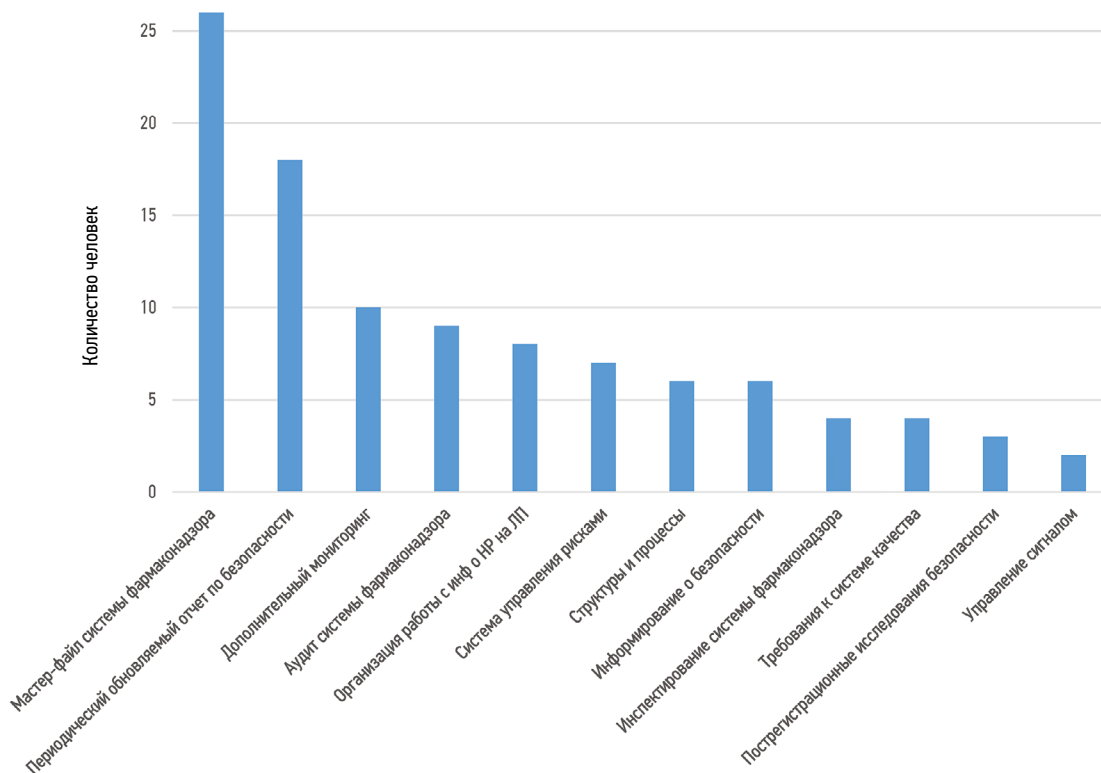


Рис. 8. Распределение по разделам, к которым наиболее часто обращаются участники опроса

Fig. 8. Distribution by sections to which survey participants most often refer

по обучению?» вызвал затруднения, неправильно ответили 14 (23%) человек.

Таким образом, по всем профессиональным вопросам успешно прошли опрос 51 (87%) человек, в том числе 19 (33%) человек набрали более 80 баллов (14–17 правильных ответов), 32 (54%) человека набрали 60–80 баллов (10–13 правильных ответов). 8 (13%) опрошенных показали недостаточно высокие результаты (до 60 баллов — до 10 правильных ответов), рис. 9.

Выявлено, что больше половины опрошенных (30 (51%) человек) готовы проходить обучение дистанционно. Мнения остальных 29 опрошенных разделились: 15 (26%) человек категорически отказались заниматься дистанционно, 14 (23%) — готовы, но уверены, что качество дистанционного обучения хуже очного.

Корреляционная связь между занимаемой должностью и результатом опроса позволила выявить, что наиболее успешно справились с опросом специалисты

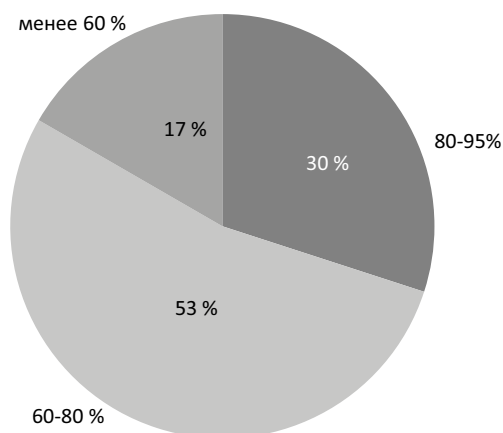


Рис. 9. Распределение участников опроса по результатам тестирования

Fig. 9. Distribution of survey participants by test results

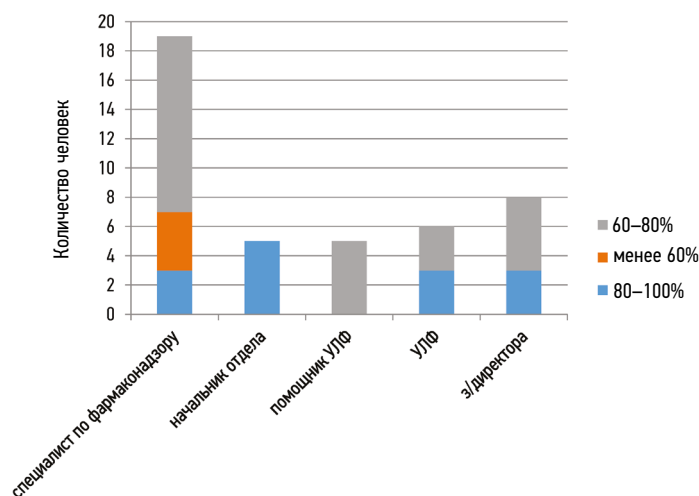


Рис. 10. Распределение результатов участников опроса по занимаемым должностям

Fig. 10. Distribution of results of the survey participants by their positions

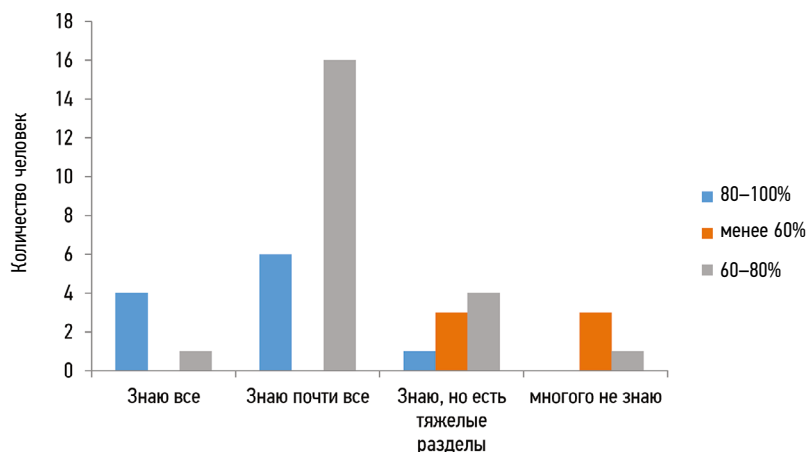


Рис. 11. Распределение участников опроса по критериям — уверенность в своих знаниях / количество набранных баллов

Fig. 11. Distribution of the survey participants by criteria: confidence in their knowledge/number of points scored

по фармаконадзору руководящего уровня и УЛФ (рис. 10). При этом помощники УЛФ и специалисты по фармаконадзору хуже знакомы с нормативными требованиями по фармаконадзору. Это может быть связано с небольшим опытом работы в данной области или выполняемыми служебными обязанностями. Наилучшие результаты в опросе показали начальники отделов фармаконадзора. Вероятно, вследствие того, что они руководят работой по фармаконадзору, а также отвечают за результат работы всего отдела.

Корреляционных связей между опытом работы в сфере фармаконадзора и количеством правильных ответов не обнаружено. Анализ корреляционных связей между уверенностью в своих знаниях и результатами тестирования показал, что участники опроса довольно объективно оценивают свои знания. Так, 40 (69%) опрошенных уверенные в своих знаниях, они набрали более 60 баллов, а сотрудники, занимающие руководящие должности, свободно владеют действующими требованиями к фармаконадзору (рис. 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что специалисты, работающие в области фармаконадзора на предприятиях ДРУ, объективно оценивают свои практические знания и навыки. Так, 42 (72%) участника опроса полагают, что не нуждаются в актуализации знаний по фармаконадзору, при этом 51 (87%)

человек успешно прошел предложенный опрос на знание действующего законодательства. Сотрудники руководящих должностей показали более высокие результаты знаний в области фармаконадзора. Выявлено, что нуждаются в повышении уровня профессиональных знаний и при этом осознают необходимость дальнейшего обучения специалисты и старшие специалисты по фармаконадзору.

Эффективность деятельности по оценке безопасности применения лекарственных препаратов является многофакторной, в глобальном масштабе начинается с эффективности сбора и обработки сигналов по безопасности на уровне организаций-ДРУ. Методология поиска, оценки, обработки и подачи информации по безопасности постоянно совершенствуется, и необходимо не только знакомить практикующих специалистов с изменениями в законодательстве в данной области, но и своевременно и регулярно проводить обучение по новым подходам и методам поиска информации и оценке причинно-следственной связи между приемом лекарственного препарата и возникновением нежелательного явления.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000154-2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pires C. A systematic review on learning outcomes of pharmacovigilance issues: Undergraduates of pharmacy // *Int J Educ Res*. 2021. Vol. 109. ID 101845. DOI: 10.1016/j.ijer.2021.101845
2. Ibrahim H., Abdo A., El Kerdawy A.M., Eldin A.S. Signal Detection in Pharmacovigilance: A Review of Informatics-driven Approaches for the Discovery of Drug-Drug Interaction Signals in Different Data Sources // *Artificial Intelligence in the Life Sciences*. 2021. Vol. 1. ID 100005. DOI: 10.1016/j.aillsci.2021.100005
3. Vilar S., Friedman C., Hripcsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media // *Brief Bioinform*. 2018. Vol. 19. No. 5. P. 863–877. DOI: 10.1093/bib/bbx010
4. Lee C.Y., Phoebe Chen Y.-P. Prediction of drug adverse events using deep learning in pharmaceutical discovery // *Brief Bioinform*. 2021. Vol. 22. No. 2. P. 1884–1901. DOI: 10.1093/bib/bbaa040
5. Ward I.R., Wang L., Lu J., et al. Explainable artificial intelligence for pharmacovigilance: What features are important when predicting adverse outcomes? // *Comput Methods Programs Biomed*. 2021. Vol. 212. ID 106415. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106415
6. Norén G.N., Meldau E.-L., Chandler R.E. Consensus clustering for case series identification and adverse event profiles in pharmacovigilance // *Artificial Intelligence in Medicine*. 2021. Vol. 122. ID 102199. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102199
7. Tissot M., Valnet-Rabier M.-B., Stalder T., et al. Epidemiology and economic burden of “serious” adverse drug reactions: Real-world evidence research based on pharmacovigilance data // *Therapies*. 2022. [In Press]. DOI: 10.1016/j.therap.2021.12.007
8. Peyvandi F., Garagiola I., Mannuccio-Mannucci P. Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys // *Blood Rev*. 2021. Vol. 49. ID 100828. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100828
9. Tyagi S. Global research output in ‘pharmacovigilance’ during 2010–2020 // *Therapies*. 2021. [In Press]. DOI: 10.1016/j.therap.2021.11.011
10. Mouffak A., Lepelley M., Revol B., et al. High prevalence of spin was found in pharmacovigilance studies using disproportionality analyses to detect safety signals: a meta-epidemiological study // *J Clin Epidemiol*. 2021. Vol. 138. P. 73–79. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.06.022
11. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования — итоги двух лет и перспективы // *Ремедиум*. 2019. № 3. С. 6–14. DOI: 10.21518/1561-5936-2019-3-8-14
12. Reumerman M., Tichelaar J., Piersma B., et al. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature // *Eur J Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 74. No. 10. P. 1235–1248. DOI: 10.1007/s00228-018-2500-y

13. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7, № 3. С. 109–119. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119

14. Hartman J., Härmark L., van Puijenbroek E. A global view of undergraduate education in pharmacovigilance //

Eur J Clin Pharmacol. 2017. Vol. 73. No. 7. P. 891–899. DOI: 10.1007/s00228-017-2237-z

15. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Матвеева Е.А., Романов Б.К. Различия европейских и евразийских правил надлежащей практики фармаконадзора // Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т. 9, № 2. С. 75–84. DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84

REFERENCES

1. Pires C. A systematic review on learning outcomes of pharmacovigilance issues: Undergraduates of pharmacy. *Int J Educ Res.* 2021;109:101845. DOI: 10.1016/j.ijer.2021.101845

2. Ibrahim H, Abdo A, El Kerdawy AM, Eldin AS. Signal Detection in Pharmacovigilance: A Review of Informatics-driven Approaches for the Discovery of Drug-Drug Interaction Signals in Different Data Sources. *Artificial Intelligence in the Life Sciences.* 2021;1:100005. DOI: 10.1016/j.aillsci.2021.100005

3. Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform.* 2018;19(5): 863–877. DOI: 10.1093/bib/bbx010

4. Lee CY, Phoebe Chen Y-P. Prediction of drug adverse events using deep learning in pharmaceutical discovery. *Brief Bioinform.* 2021;22(2):1884–1901. DOI: 10.1093/bib/bbaa040

5. Ward IR, Wang L, Lu J, et al. Explainable artificial intelligence for pharmacovigilance: What features are important when predicting adverse outcomes? *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;212:106415. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106415

6. Norén GN, Meldau E-L, Chandler RE. Consensus clustering for case series identification and adverse event profiles in pharmacovigilance. *Artificial Intelligence in Medicine.* 2021;122:102199. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102199

7. Tissot M, Valnet-Rabier M-B, Stalder T, et al. Epidemiology and economic burden of “serious” adverse drug reactions: Real-world evidence research based on pharmacovigilance data. *Therapies.* 2022. [In Press]. DOI: 10.1016/j.therap.2021.12.007

8. Peyvandi F, Garagiola I, Mannuccio-Mannucci P. Post-authorization pharmacovigilance for hemophilia in Europe and the USA: Independence and transparency are keys. *Blood Rev.* 2021;49:100828. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100828

9. Tyagi S. Global research output in ‘pharmacovigilance’ during 2010–2020. *Therapies.* 2021. [In Press]. DOI: 10.1016/j.therap.2021.11.011

10. Mouffak A, Lepelley M, Revol B, et al. High prevalence of spin was found in pharmacovigilance studies using disproportionality analyses to detect safety signals: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2021;138:73–79. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.06.022

11. Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium.* 2019;(3):6–14. (In Russ.). DOI: 10.21518/1561-5936-2019-3-8-14

12. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, et al. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(10): 1235–1248. DOI: 10.1007/s00228-018-2500-y

13. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2019;7(3):109–119. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119

14. Hartman J, Härmark L, van Puijenbroek E. A global view of undergraduate education in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):891–899. DOI: 10.1007/s00228-017-2237-z

15. Matveev AV, Krashenninikov AE, Matveeva EA, Romanov BK. Differences between the European and Eurasian Good Pharmacovigilance Practices. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(2):75–84. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-75-84

ОБ АВТОРАХ

***Александра Альбертовна Таубэ**, кандидат фармацевтических наук, e-mail: taubeaa@expmed.ru; ORCID: 0000-0001-5594-4859; eLibrary SPIN: 7634-4399

Ирина Юрьевна Евко, e-mail: irina.Evko@pharminnotech.com; eLibrary SPIN: 9788-4091

AUTORS INFO

***Alexandra A. Taube**, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: taubeaa@expmed.ru; ORCID: 0000-0001-5594-4859; eLibrary SPIN: 7634-4399

Irina Yu. Evko, e-mail: irina.Evko@pharminnotech.com; eLibrary SPIN: 9788-4091

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Светлана Владимировна Синотова,
e-mail: Svetlana.Sinitova@pharminnotech;
eLibrary SPIN: 9181-9011

Анатолий Евгеньевич Крашенинников,
e-mail: anatoly.krashennikov@drugsafety.ru;
ORCID: 0000-0002-7791-6071; eLibrary SPIN: 8670-9991

Марина Владимировна Журавлева,
e-mail: zhuravleva@expmed.ru; ORCID: 0000-0002-9198-8661;
SCOPUS: 55878917900; eLibrary SPIN: 6267-9901

Борис Константинович Романов, e-mail: bkr@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-5429-9528; eLibrary SPIN: 8453-9166

Ренад Николаевич Аляутдин, доктор медицинских наук,
профессор; e-mail: Alyautdin@expmed.ru;
ORCID: 0000-0002-4647-977X; SCOPUS: 6701792451;
Researcher ID: L-9261-2014; eLibrary SPIN: 1722-1817

Svetlana V. Sinotova, e-mail: Svetlana.Sinitova@pharminnotech;
eLibrary SPIN: 9181-9011

Anatoly E. Krashennikov,
e-mail: anatoly.krashennikov@drugsafety.ru;
ORCID: 0000-0002-7791-6071; eLibrary SPIN: 8670-9991

Marina V. Zhuravleva, e-mail: zhuravleva@expmed.ru;
ORCID: 0000-0002-9198-8661; SCOPUS: 55878917900;
eLibrary SPIN: 6267-9901

Boris K. Romanov, e-mail: bkr@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-5429-9528; eLibrary SPIN: 8453-9166

Renad N. Alyautdin, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: Alyautdin@expmed.ru; ORCID: 0000-0002-4647-977X;
SCOPUS: 6701792451; Researcher ID: L-9261-2014;
eLibrary SPIN: 1722-1817

УДК 614.2

DOI <https://doi.org/10.17816/brmma99971>

СТРАТЕГИЯ РАЗВИТИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ, СТРАДАЮЩИМ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, В ВООРУЖЕННЫХ СИЛАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. Серговец¹, Е.В. Крюков², В.В. Протошак², М.В. Паронников²,
И.Ф. Савченко², Д.Н. Орлов²

¹ Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Научно обосновывается разработка системы лечебно-диагностических и организационных мероприятий по совершенствованию специализированной медицинской помощи пациентам, страдающим мочекаменной болезнью, в Вооруженных силах Российской Федерации. Исследование выполнялось в 3 этапа. На первом этапе выделены основные функции системы оказания специализированной урологической помощи больным, страдающим уролитиазом, и определены возможные пути их реализации. На втором этапе сформулированы и описаны варианты планирования системы. Третьим этапом стала выработка критериев для анализа системы, оценка их превосходства и научное обоснование рациональной концепции. Были сформулированы и выдвинуты 3 системы оказания специализированной урологической помощи больным, страдающим уролитиазом, с условными названиями «Предлагаемая», «Настоящая» и «Адаптивная». В основу «Предлагаемой» системы положен принцип максимального объема оказания специализированной медицинской помощи по профилю «урология» в окружных госпиталях каждого военного округа и госпитале Северного флота. «Настоящая» система имеет четырехэтапную структуру, которая основана на поэтапном лечении больных уролитиазом с получением максимального объема в лечебных организациях центрального подчинения. Концептуальной основой «Адаптивной» системы являются центральные военно-медицинские организации, а объем помощи в остальных госпиталях определяется главным урологом Министерства обороны Российской Федерации. При помощи метода анализа иерархий проведено попарное сравнение каждой концепции и определено, что «Предлагаемая» система имеет наибольший показатель приоритетности. В целом для улучшения оказываемой специализированной помощи больным, страдающим уролитиазом, в Вооруженных силах Российской Федерации разработана и научно обоснована система организационных и лечебно-диагностических мероприятий, предполагающая децентрализацию и стандартизацию объемов урологической помощи больным, страдающим мочекаменной болезнью, кадровую реорганизацию, оснащение современным оборудованием, профессиональную подготовку медицинского персонала, повышение научно-исследовательского потенциала и взаимодействия с лечебными учреждениями гражданского здравоохранения.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; специализированная помощь; ударно-волновая литотрипсия; уретеролитотрипсия; система медицинской помощи; метод анализа иерархий.

Как цитировать:

Серговец А.А., Крюков Е.В., Протошак В.В., Паронников М.В., Савченко И.Ф., Орлов Д.Н. Стратегия развития специализированной медицинской помощи больным, страдающим мочекаменной болезнью, в Вооруженных силах Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 91–100. DOI <https://doi.org/10.17816/brmma99971>

DOI <https://doi.org/10.17816/brmma99971>

STRATEGY FOR THE DEVELOPMENT OF SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH UROLITHIASIS IN THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

A.A. Sergoventsev¹, E.V. Kryukov², V.V. Protoshchak², M.V. Paronnikov²,
I.F. Savchenko², D.N. Orlov²

¹ Major Military Medical Administration, Moscow, Russia

² Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The development of a system of therapeutic, diagnostic, and organizational measures to improve specialized medical care for members of the Armed Forces of the Russian Federation with urolithiasis is scientifically substantiated. The study was conducted in 3 stages. At the first stage, the principal functions of the system of specialized urological care for patients with urolithiasis were singled out, and possible ways of their realization were determined. At the second stage, planning options for the system were formulated and described. In the third stage, the criteria for analyzing the system, estimation of their superiority, and scientific substantiation of the rational concept were elaborated. Three systems of providing specialized urological care to patients with urolithiasis with the conditional names, including “proposed,” “real,” and “adaptive,” were formulated and put forward. The proposed system was based on the principle of the maximum volume of specialized medical care according to the “urology” profile in the district hospitals of each military district and hospital of the Northern Fleet. The real system has a four-stage structure, which was based on staged treatment of patients with urolithiasis receiving the maximum treatment in organizations of central subordination. In the adaptive system, its conceptual basis is the central military medical organizations, and the volume of care in the remaining hospitals is determined by the chief urologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation. Using hierarchy analysis, a pairwise comparison of each concept was performed, and the proposed system has the highest priority index. Generally, to improve the specialized care for members of the Armed Forces of the Russian Federation with urolithiasis, we have developed and scientifically proved the system of the organizational treatment and diagnostic measures that assume the decentralization and standardization of the urological care for patients with urolithiasis, staff reorganization, provision of modern equipment, professional training of the medical staff, improvement of research potential, and interaction with medical institutions of the civilian population.

Key words: urolithiasis; specialized care; shock wave lithotripsy; ureterolithotripsy; system of medical care; hierarchy analysis method.

To cite this article:

Sergoventsev AA, Kryukov EV, Protoshchak VV, Paronnikov MV, Savchenko IF, Orlov DN. Strategy for the development of specialized medical care for patients with urolithiasis in the Armed Forces of the Russian Federation of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):91–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99971>

Received: 01.02.2022

Accepted: 27.02.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, является актуальной проблемой для урологической службы Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ). В течение последних лет рост заболеваемости был значительным, особенно среди военнослужащих по призыву — с 1,7 на 1000 человек в 2014 г. до 3,95‰ в 2018 г. Увеличение числа новых случаев заболевания среди всех контингентов привело к повышению количества госпитализаций больных, страдающих уролитиазом, в военно-медицинские организации (ВМО). Количество пациентов, страдающих МКБ, в военных госпиталях достигает 47,3% от всех больных урологического профиля [1, 2].

Специализированная медицинская помощь пациентам, страдающим МКБ, заключается в медикаментозной камнеизгоняющей и литолитической терапии, хирургическом лечении и медицинской реабилитации, включающей метафилактические мероприятия направленные на профилактику повторного камнеобразования. В современной урологической практике последних десятилетий отмечается тенденция к минимизации количества выполняемых открытых хирургических вмешательств, сокращению роли дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДЛТ) и увеличению доли эндоскопических операций — контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ), трансуретральной гибкой уретеронефролитотрипсии и перкутанной нефролитолапаксии (ПНЛ) [3, 4].

Специализированная урологическая помощь в лечебных учреждениях Министерства обороны (МО) РФ оказывается врачами-урологами в хирургических отделениях некоторых гарнизонных госпиталей, а также в урологических отделениях базовых, окружных (флотских) госпиталей и ВМО центрального подчинения. Реформирование медицинской службы ВС РФ на протяжении последних лет привело к улучшению специализированной медицинской помощи, однако в большей степени это относится к центральным лечебным учреждениям. Вместе с этим роль базовых и окружных (флотских) госпиталей ослабевает, что приводит к снижению доступности современных лечебных технологий на региональном уровне [5–7].

Цель исследования — разработка и научное обоснование системы лечебно-диагностических и организационных мероприятий по совершенствованию специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам, страдающим МКБ, в ВС РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в 3 этапа с применением теоретических, эмпирических и универсальных способов научного познания.

На первом этапе выделены основные функции системы оказания специализированной урологической помощи больным, страдающим уролитиазом, и определены

возможные пути их реализации. К таким функциям отнесены возможности лабораторной и инструментальной диагностики, объемы и виды консервативного и хирургического лечения, организация лечебно-диагностического процесса, обеспечение кадровым составом и медицинским имуществом, вопросы профессиональной подготовки врачебного и среднего медицинского персонала, научно-исследовательского потенциала, взаимодействия с учреждениями гражданского здравоохранения и проведения военно-врачебной экспертизы. Количество реализаций каждой функции колебалось в пределах 3–5 вариантов.

На втором этапе были сформулированы варианты планирования системы, их описание, выявление достоинств и недостатков функционирования.

Третьим этапом стала выработка критериев для анализа системы и оценка их превосходства. Предложены следующие критерии.

1. Длительность лечения пациентов, страдающих МКБ (ДЛИТ_ЛЕЧ).
2. Соответствие оказываемой помощи действующим в РФ стандартам (СОТВ_СТА).
3. Клинические результаты лечения (КЛИН_ИСХ).
4. Сложность организации системы (СЛОЖ_ОРГ).
5. Необходимость в кадровом обеспечении и медицинском снабжении (ДОП_СИС).
6. Устойчивость к изменению внешних факторов (УСТ_ВН_Ф).
7. Управляемость структурными подразделениями (УПРАВЛЯЕМ).
8. Доступность специализированной урологической помощи (ДОСТ_СМП).
9. Трудность проведения военно-врачебной экспертизы (СЛОЖ_ВВЭ).

Отобранные критерии подвергались попарному сравнению по интуитивно обоснованной качественной шкале (табл. 1) [8]. Для исключения противоречивых суждений типа $A > B$ и $B > C$, но при этом $C > A$ отношение согласованности не должно было превышать 0,2.

На заключительном этапе осуществлялся выбор наиболее рационального варианта планирования системы оказания специализированной урологической помощи больным, страдающим уролитиазом, в ВС РФ. Для этого применялся метод анализа иерархий (МАИ), а выполнение вычислений осуществлялось в оригинальной компьютерной программе «MPRIORITY 1.0», разработанной в Санкт-Петербургском государственном университете А.Ш. Абакаровым, Ю.А. Сушковым [9, 10]. В основе МАИ лежат используемые человеком в процессе познания декомпозиция и синтез, с помощью которых создается структура задачи принятия решения, или иерархия. На вершине иерархии в МАИ располагается основная цель, на уровень ниже размещаются показатели (критерии), по которым производится попарное сравнение, и, наконец, на самом нижнем уровне — альтернативы

Таблица 1. Шкала относительной важности
Table 1. Scale of relative importance

Интенсивность относительной важности	Определение	Объяснение
1	Равная важность	Равный вклад 2 критериев в цель
3	Умеренное превосходство одного над другим	Опыт и суждения дают легкое превосходство одному критерию над другим
5	Существенное или сильное превосходство	Опыт и суждения дают сильное превосходство одному критерию над другим
7	Значительное превосходство	Одному критерию дается настолько сильное превосходство, что оно становится практически значительным
9	Очень сильное превосходство	Очевидность превосходства одного критерия над другим подтверждается наиболее сильно
2, 4, 6, 8	Промежуточные решения между 2 соседними	Применяются в компромиссном случае
Обратные величины приведенных выше чисел	Если при сравнении одного критерия с другим получено одно из вышеуказанных чисел (3), то при сравнении второго вида деятельности получится обратная величина (1/3)	

(варианты решения), среди которых осуществляется выбор или ранжирование.

Общий вид иерархии «цель — критерии — варианты решения», подготовленной для использования в программе «MPRIORITY 1.0», представлен на рисунке.

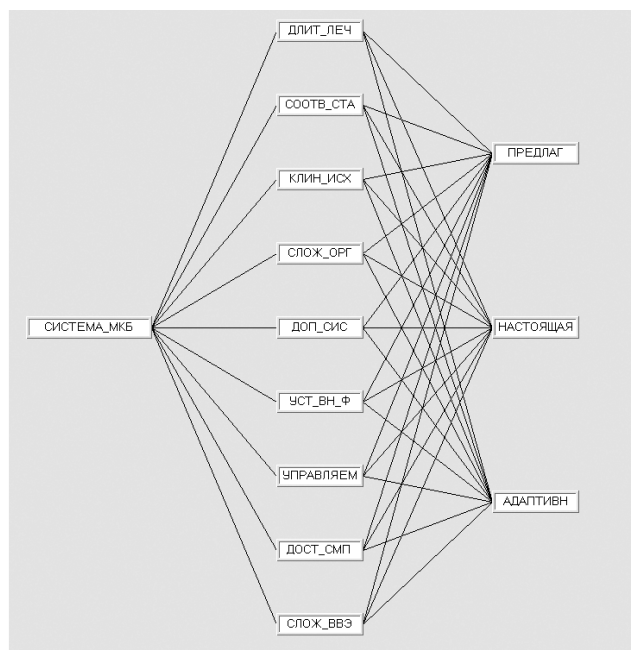


Рис. Общий вид иерархии «цель — критерии — варианты решения» в программе «MPRIORITY 1.0»

Fig. General view of the hierarchy “goal — criteria — solutions” in the program “MPRIORITY 1.0”

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам изучения основных функций системы и различных комбинаций их реализации для дальнейшего анализа сформулированы и выдвинуты 3 системы оказания специализированной урологической помощи больным, страдающим уролитиазом, которые получили

условное название «Предлагаемая», «Настоящая» и «Адаптивная». От идеальной концепции, которая подразумевает оказание исчерпывающей медицинской помощи в любой ВМО, куда обратился пациент, принято решение отказаться по причине большой затратности. Такая структура организации будет требовать укомплектования высококвалифицированным кадровым составом и его обучения, а также снабжения дорогостоящим оборудованием урологических отделений всех лечебных учреждений МО РФ. Помимо этого, недостаточный поток поступающих на лечение больных, страдающих МКБ, в некоторые ВМО, прежде всего в базовых и отчасти в окружных (флотских) госпиталях, не будет способствовать поддержанию и совершенствованию хирургических навыков и мотивации на требуемом уровне.

«Настоящая» система имеет четырехэтапную структуру, а в ее основу заложен принцип поэтапного лечения больных МКБ с получением максимального объема специализированной помощи по профилю «урология» только в лечебных организациях центрального подчинения. Подробный анализ основных функций действующей системы приведен в ранних публикациях [2, 11].

К первому этапу относятся хирургические отделения гарнизонных госпиталей, в штате некоторых из них состоит врач-уролог. Входящий поток формируют пациенты, в основном обратившиеся по неотложным показаниям с почечной коликой. Этот уровень характеризуется сокращенным объемом оказываемой медицинской помощи, целью которой является диагностика и лечение неотложных состояний при МКБ, таких как почечная колика, макрогематурия, острый обструктивный пиелонефрит, а также подготовка и эвакуация больных в ВМО следующего уровня.

Второй уровень — это урологические отделения базовых госпиталей, поступление пациентов в которые происходит по территориальному принципу из зон

ответственности нескольких гарнизонных госпиталей. На этом уровне выполняются все мероприятия первого этапа, которые дополняются лабораторно-инструментальной диагностикой в расширенном объеме, целью которой является определение основных характеристик камня в мочевой системе, выявление осложнений, связанных с ним, и проведение военно-врачебной экспертизы. Объем специализированной помощи больным, страдающим МКБ, производится в сокращенной форме и более чем в половине случаев направлен на купирование неотложных состояний. Штатное расписание предусматривает достаточное количество врачей-специалистов. Оснащение медицинским имуществом осуществляется за счет централизованных закупок и не соответствует приказу Министерства здравоохранения РФ № 907н от 12 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „урология“» (далее — Приказ 907) и «Нормам снабжения медицинским имуществом медицинских и фармацевтических организаций Вооруженных сил Российской Федерации на мирное время» (далее — Нормы снабжения). Возможность выполнения сложных оперативных вмешательств в виде КУЛТ и ДЛТ имеется в 3 (17,6%) и 2 (11,8%) ВМО соответственно.

Третьему уровню соответствуют урологические отделения окружных (флотских) госпиталей. Входящий поток пациентов, страдающих МКБ, формируется за счет гарнизонных и базовых госпиталей, доля военнослужащих и лиц льготной категории в нем достигает 92%, а пациентов, проходящих лечение за индивидуальную плату, по обязательному/добровольному медицинскому страхованию (ОМС/ДМС), находится на уровне 8–10%. Объем специализированной урологической помощи на этом уровне не является полным и не предполагает проведения обследования метаболических нарушений при уролитиазе, метафилактики МКБ, а также высокотехнологичных операций. Оснащение урологических отделений подразумевает наличие минимального оборудования для выполнения ригидной уретероскопии, контактного дробления камней в мочеточнике и ДЛТ.

К четвертому уровню относятся урологические центры Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко (ГВКГ), 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневого (ЦВКГ) и клиника урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА). Формирование поступающего контингента происходит из пациентов льготной категории МО РФ и гражданских лиц, а также посредством направления из любой ВМО, в том числе находящейся на значительном удалении от урологического центра. В этих учреждениях объем медицинской помощи больным, страдающим МКБ, носит исчерпывающий характер.

К положительным моментам «Настоящей» системы относятся отсутствие необходимости в проведении организационно-штатных мероприятий, меньшие

относительно «Предлагаемой» концепции финансовые затраты, направленные на закупку дорогостоящего оборудования только в ВМО центрального подчинения.

Недостатками «Настоящей» системы являются ограниченные возможности диагностики и малоинвазивного лечения больных с камнями мочеточника, проведение метафилактических мероприятий в урологических отделениях базовых госпиталей, с одной стороны, и недостаточный объем специализированной урологической помощи, в том числе высокотехнологичных операций, в окружных (флотских) госпиталях — с другой стороны. Все это способствует удлинению сроков лечения либо необоснованной и зачастую дорогостоящей медицинской эвакуации пациентов в лечебные учреждения центрального подчинения. Другой проблемой является то, что низкий уровень обеспечения необходимым оборудованием способствует утрате профессиональных хирургических навыков врачами-урологами базовых и окружных (флотских) госпиталей, что в совокупности приводит к снижению мотивации персонала и невысоким показателям оперативной активности. Помимо этого, на всех этапах действующей системы остаются нерешенными вопросы военно-врачебной экспертизы.

В основу «Предлагаемой» системы положен принцип максимального объема оказания специализированной медицинской помощи по профилю «урология» в окружных госпиталях каждого военного округа и в госпитале Северного флота. Рациональность такой концепции заключается в том, что больные, страдающие МКБ, имеют возможность получения практически всего спектра лечебных мероприятий в пределах одного военно-административного региона без дорогостоящей этапной эвакуации в ВМО третьего уровня. «Предлагаемая» система включает 3 этапа.

Первому этапу соответствуют урологические отделения базовых военных госпиталей. Входящий поток больных будет формироваться по действующему в настоящее время территориальному принципу, а поступление пациентов происходит из зон (районов) ответственности базовых лечебных учреждений МО РФ. На этом уровне должны быть выполнены все диагностические мероприятия согласно современным клиническим рекомендациям. Так, в перечень необходимого обследования включены сбор жалоб и анамнеза, выполнение физикального осмотра, проведение лабораторной и инструментальной диагностики в объеме общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови на электролиты, креатинин, мочевины, мочевую кислоту, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочеточников и мочевого пузыря, компьютерная томография (КТ) брюшной полости и малого таза без контрастного усиления (в базовых госпиталях, где имеется компьютерный томограф) или обзорной и внутривенной урографии (в госпиталях без компьютерного томографа). При планировании оперативного лечения диагностические мероприятия необходимо расширить,

что дополнительно потребует выполнения бактериологического посева мочи с определением чувствительности к антибиотикам, коагулограммы (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), анализа крови на вирус иммунодефицита человека, сифилис, гепатиты В и С, ретроградной уретеропиелогрaфии (по показаниям), антеградной пиелоуретерогрaфии (по показаниям), КТ почек и верхних мочевых путей с внутривенным болюсным контрастированием. Лечебные мероприятия на этом этапе характеризуются сокращенным объемом и преследуют следующие цели: купирование неотложных состояний, проведение медикаментозной камнеизгоняющей и литолитической терапии, выполнение эндоскопических операций у больных с камнями мочеоточника, а также подготовка пациентов к оперативному лечению на следующих этапах. Консервативная терапия должна проводиться анальгетиками (неспецифическими противовоспалительными, а при необходимости наркотическими препаратами), спазмолитиками, селективными α 1-адреноблокаторами, антибактериальными средствами, препаратами, содержащими цитрат калия или бикарбонат натрия из группы лекарственных препаратов для лечения нефролитиаза. Хирургические вмешательства проводятся в объеме катетеризации или стентирования мочеоточника, контактной уретеролитотрипсии в нижней и средней трети мочеоточника, а также при высокоплотных камнях верхней трети. Открытые оперативные вмешательства должны применяться в исключительных случаях и только в экстренной или неотложной форме. Дистанционное дробление камней почек и мочеоточников целесообразно сохранить в двух базовых госпиталях с уже размещенными аппаратами ДЛТ (филиал № 2 1586-го Окружного военного клинического госпиталя, г. Солнечногорск и 321-го Военного госпиталя, г. Чита). Выполнение на этом этапе перкутанной нефролитолапаксии, относящейся к высокотехнологичной медицинской помощи, не является целесообразным в связи с необходимостью закупки дорогостоящего оборудования, отсутствием достаточного количества пациентов во входящем потоке для первоначального обучения чрескожным методикам и поддержания должных навыков со временем.

Организационно-штатную структуру урологических отделений в лечебных учреждениях этого этапа менять нерационально. Обеспеченность медицинским имуществом необходимо привести в соответствие с Приказом 907 и Нормами снабжения. Доукомплектовать 14 (82,4%) базовых госпиталей аппаратами УЗИ и набором инструментов для жесткой уретерореноскопии, 3 (17,6%) — гинекологическими креслами и эндоскопическими стойками. Все 17 (100%) ВМО этого этапа будут нуждаться в наборах инструментов для гибкой цистоскопии и уретерореноскопии, 15 (88,2%) — в аппаратах для контактной литотрипсии.

Второй этап относится к окружному или флотскому госпиталю соответствующего военного округа (флота). Входящий поток формируется за счет направления пациентов, страдающих уролитиазом, из базовых госпиталей, находящихся в зоне ответственности, а также гражданских больных по индивидуальным договорам и ОМС/ДМС. В дополнение к диагностическим мероприятиям предыдущего уровня необходимо добавить анализ минерального состава мочевого камня, биохимический анализ крови на паратиреоидный гормон, исследование суточной мочи на кальций, магний, мочевую кислоту, оксалаты, цитраты. Лечебные меры носят максимальный характер и направлены на проведение метафилактики МКБ, полного спектра консервативного и хирургического лечения. Для решения этих задач предлагается в каждом окружном госпитале и госпитале Северного флота провести реорганизацию урологического отделения с кабинетом рентгенодистанционного дробления камней. Изменения заключаются в преобразовании имеющегося структурного подразделения, направленного исключительно на выполнение дистанционной литотрипсии, в кабинет уролитотрипсии, где будет возможность выполнения всех вариантов вмешательств по удалению мочевых конкрементов. Помимо этого, необходимо введение двух военных должностей — начальника и старшего ординатора этого подразделения, а также профессиональной переподготовки заведующего кабинетом с целью освоения современных методик эндоскопического лечения больных, страдающих МКБ. Указанные изменения организационно-штатной структуры возможно произвести в пределах военного округа (Северного флота) за счет перераспределения должностей врачей-урологов, имеющих в штате некоторых хирургических отделений базовых госпиталей.

Объем диагностических и лечебных мероприятий в оставшихся 3 флотских госпиталях Западного, Южного и Восточного военных округов целесообразно оставить на уровне базовых госпиталей. Дистанционное дробление у пациентов, страдающих МКБ, рационально сохранить в учреждении с уже имеющимся на снабжении аппаратом ДЛТ — во флотском госпитале Восточного военного округа (г. Владивосток).

Обеспеченность медицинским имуществом всех окружных (флотских) госпиталей необходимо привести в соответствии с Приложениями № 9 и № 13 Приказа 907 и Нормами снабжения, а учреждения с предлагаемыми урологическими центрами еще и в соответствии с Приложением № 12 Приказа 907. Потребуется доукомплектовать 5 (62,5%) лечебных учреждений этого уровня аппаратами УЗИ, 8 (75%) — наборами инструментов для гибкой цистоскопии, 3 (37,5%) — наборами инструментов для жесткой уретерореноскопии, 7 (87,5%) — наборами инструментов для гибкой уретерореноскопии и 1 (12,5%) — аппаратом

для контактной литотрипсии. Помимо этого, все 5 (100%) урологических центров необходимо дооснастить аппаратами для лазерной литотрипсии.

Третьему этапу соответствуют пять действующих в настоящее время урологических центров — клиника урологии ВМА, ГВКГ и его филиал № 1 (г. Москва), ЦВКГ и его филиал № 1 (Московская обл., г. Красногорск). На этом уровне оказание специализированной урологической помощи больным, страдающим МКБ, носит исчерпывающий характер. Кроме того, на урологические центры третьего этапа возлагаются функции лечения экспертного класса в нестандартных клинических ситуациях и устранения осложнений, возникших на предыдущих этапах. На базе ВМА осуществляется профессиональная переподготовка и курсы усовершенствования врачей-урологов, разработка, освоение и внедрение новых медицинских технологий по лечению пациентов, страдающих МКБ, совершенствование нормативной базы военно-врачебной экспертизы и порядка снабжения медицинским имуществом.

Достоинства «Предлагаемой» системы заключаются в децентрализации оказываемой специализированной помощи по профилю «урология» и минимизации дорогостоящей медицинской маршрутизации пациентов в ВМО центрального подчинения. Реализация такой концепции позволит концентрировать больных, страдающих МКБ, в региональных урологических центрах, что будет способствовать поддержанию необходимых профессиональных навыков врачей-урологов на должном уровне и оказанию помощи пациентам в полном объеме в пределах одного военного округа (Северного флота). Лечебные учреждения центрального подчинения смогут сконцентрировать внимание на вопросах комбинированного эндоскопического лечения тяжелых форм уrolитиаза, лиц с осложнениями, полученными на предыдущих этапах, оказания методической помощи, разработки новых подходов в экспертной работе, соответствующих современному уровню развития урологии, проведения всеармейских научно-практических конференций, в том числе через средства телекоммуникации.

К недостаткам «Предлагаемой» системы следует отнести дополнительные материальные затраты, связанные с приобретением недостающего медицинского имущества, а также вопросы организационного содержания по преобразованию штатного расписания, доукомплектованию и обучению медицинского персонала, обеспечение должного уровня эффективности использования медицинского оборудования.

Наибольшей гибкостью и одновременно более сложной управляемостью обладает «Адаптивная» система, концептуальной основой которой являются ВМО центрального подчинения (кафедра и клиника урологии ВМА, урологические центры ГВКГ и ЦВКГ), где оказание специализированной урологической помощи по профилю «урология» осуществляется в исчерпывающем объеме.

В урологических отделениях базовых, окружных (флотских) госпиталей порядок медицинской сортировки и эвакуации, организацию и объем лечебно-диагностических мероприятий, а также кадровое обеспечение и снабжение медицинским имуществом определяет главный уролог МО РФ, создавая таким образом стандарты специализированной урологической помощи для каждого ВМО окружного подчинения. Формирование таких норм и требований происходит исходя из локальных условий деятельности конкретного лечебного учреждения, к которым могут относиться климатогеографические факторы, удаленность от окружных (флотских) госпиталей и ВМО центрального подчинения, количественные и качественные параметры обслуживаемого контингента, кадровая укомплектованность урологических отделений и их оснащение медицинским оборудованием, относящимся к основным средствам и расходному имуществу, возможности лечебных организаций гражданского здравоохранения по оказанию высокотехнологичной помощи, объему и необходимости в организации методической помощи и прочих данных.

Обеспеченность медицинскими специалистами и оборудованием в «Адаптивной» системе не отличается от «Настоящей».

Иерархичность такой доктрины подразумевает подчиненность по специальным вопросам заведующих (начальников) всех урологических отделений базовых, окружных (флотских) госпиталей главному урологу МО РФ.

Структура и управление в «Адаптивной» системе значительно сложнее «Настоящей», поскольку постоянно меняющиеся входящие факторы требуют постоянной корректировки и оперативного планирования.

Попарное сравнение отобранных критериев выявило их приоритетность (табл. 2).

Наиболее значимыми критериями явились клинические результаты лечения, доступность специализированной урологической помощи и соответствие оказываемой помощи действующим в РФ стандартам (коэффициенты приоритетности 0,34; 0,21 и 0,14 соответственно). Далее следовали необходимость в кадровом и медицинском снабжении, длительность лечения пациентов, страдающих МКБ, управляемость системы. Наименьшее влияние оказывали такие критерии, как сложность организации системы, устойчивость к изменению внешних факторов и трудности в медицинском освидетельствовании (приоритет менее 0,03). Показатели превосходства одной системы над другой по каждому из изучаемых критериев представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что в «Предлагаемой» системе практически все изучаемые критерии существенно превосходят аналогичные категории «Настоящей» и «Адаптивной» систем. Исключение составили устойчивость к изменению внешних факторов и управляемость структурными подразделениями системы, где указанные критерии имели одинаковую важность с «Настоящей»

Таблица 2. Оценка превосходства критериев в оценке системы**Table 2.** Evaluation of the superiority of the criteria in the evaluation of the system

№ п/п	Критерий	Критерий									Приоритет
		ДЛИТ_ЛЕЧ	СООТВ_СТА	КЛИН_ИСХ	СЛОЖ_ОРГ	ДОП_СИС	УСТ_ВН_Ф	УПРАВЛЯЕМ	ДОСТ_СМП	СЛОЖ_ВВЭ	
1	ДЛИТ_ЛЕЧ	–	1/5	1/7	5	3	3	3	1/5	7	0,09
2	СООТВ_СТА	5	–	1/5	7	1	5	3	1	5	0,14
3	КЛИН_ИСХ	7	5	–	7	3	9	7	3	9	0,34
4	СЛОЖ_ОРГ	1/5	1/7	1/7	–	1/5	1	1/3	1/7	3	0,03
5	ДОП_СИС	1/3	1	1/3	5	–	5	1	1/3	7	0,09
6	УСТ_ВН_Ф	1/3	1/5	1/9	1	1/5	–	1/5	1/9	3	0,03
7	УПРАВЛЯЕМ	1/3	1/3	1/7	3	1	5	–	1/7	5	0,06
8	ДОСТ_СМП	5	1	1/3	7	3	9	7	–	9	0,21
9	СЛОЖ_ВВЭ	1/7	1/5	1/9	1/3	1/7	1/3	1/5	1/9	–	0,02
Отношение согласованности						0,1003			–		

Таблица 3. Оценка вариантов планирования системы по каждому изучаемому критерию**Table 3.** Evaluation of system planning options for each criterion

№ п/п	Критерий	Оценка по показателю			
		Система	S ₁	S ₂	S ₃
1	Длительность лечения пациентов с МКБ	S ₁	*	5	3
		S ₂	1/5	*	1/3
		S ₃	1/3	3	*
		Отношение согласованности 0,0331			
2	Соответствие оказываемой помощи действующим в РФ стандартам	S ₁	*	7	5
		S ₂	1/7	*	1/3
		S ₃	1/5	3	*
		Отношение согласованности 0,0559			
3	Клинические результаты лечения	S ₁	*	5	5
		S ₂	1/5	*	1/3
		S ₃	1/5	3	*
		Отношение согласованности 0,1169			
4	Сложность организации системы	S ₁	*	5	5
		S ₂	1/5	*	3
		S ₃	1/5	1/3	*
		Отношение согласованности 0,1169			
5	Необходимость в кадровом и медицинском снабжении	S ₁	*	5	5
		S ₂	1/5	*	1
		S ₃	1/5	1	*
		Отношение согласованности 0			
6	Устойчивость к изменению внешних факторов	S ₁	*	1	7
		S ₂	1	*	5
		S ₃	1/7	1/5	*
		Отношение согласованности 0,0108			

Окончание таблицы 3

№ п/п	Критерий	Оценка по показателю			
		Система	S_1	S_2	S_3
7	Управляемость структурными подразделениями	Система	S_1	S_2	S_3
		S_1	*	1	9
		S_2	1	*	7
		S_3	1/9	1/7	*
		Отношение согласованности 0,006			
8	Доступность специализированной урологической помощи	Системы	S_1	S_2	S_3
		S_1	*	7	1/3
		S_2	1/7	*	1/3
		S_3	3	3	*
		Отношение согласованности 0,006			
9	Трудность проведения военно-врачебной экспертизы	Системы	S_1	S_2	S_3
		S_1	*	9	9
		S_2	1/9	*	1
		S_3	1/9	1	*
		Отношение согласованности 0			

Примечание: S_1 – «Предлагаемая» система, S_2 – «Настоящая» система, S_3 – «Адаптивная» система.

Таблица 4. Приоритеты изучаемых вариантов системы
Table 4. Priorities of the studied system options

Система	Коэффициент приоритетности
«Предлагаемая»	0,6779
«Настоящая»	0,1924
«Адаптивная»	0,1296

концепцией, а также доступность специализированной урологической помощи, где этот показатель свидетельствовал о умеренном превосходстве в «Адаптивной» системе. Отношение согласованности оценок не превышало установленного критерия, что свидетельствовало о достоверности суждений.

На основании исходной информации об относительной важности показателей и рассматриваемых вариантов организации системы по каждому критерию метод МАИ позволил рассчитать приоритет каждого варианта планирования (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что согласно принципу предпочтений наиболее рациональным вариантом системы оказания специализированной помощи пациентам, страдающим уролитиазом, в ВС РФ следует считать «Предлагаемую» систему, имеющую наибольшее значение весового показателя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Протощак В.В., Паронников М.В., Орлов Д.Н., и др. Медико-статистическая характеристика заболеваемости мочекаменной болезнью в ВС РФ // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 11. С. 11–18. DOI: 10.17816/RMMJ82357
2. Крюков Е.В., Протощак В.В., Паронников М.В., и др. Организация и анализ медицинской помощи больным с мочекаменной болезнью в военно-медицинских организациях второго уровня

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью улучшения оказываемой специализированной помощи больным, страдающим уролитиазом, в ВС РФ разработана и научно обоснована система организационных и лечебно-диагностических мероприятий, предполагающая децентрализацию и стандартизацию объемов урологической помощи больным, страдающим мочекаменной болезнью, кадровую реорганизацию, оснащение современным оборудованием, профессиональную подготовку медицинского персонала, повышение научно-исследовательского потенциала и взаимодействия с лечебными учреждениями гражданского здравоохранения. Предлагаемая концепция позволит повысить доступность специализированной помощи, оптимизировать маршрутизацию больных, улучшить результаты лечения пациентов, страдающих уролитиазом, и сократить сроки их госпитализации.

на // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 11. С. 25–35. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_11_25

3. Geraghty R., Jones P., Somani B. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two Decades: a systematic review // J Endourol. 2017. Vol. 31. No. 6. P. 547–556. DOI: 10.1089/end.2016.0895

4. Шестаев А.Ю., Протощак В.В., Попов С.В., и др. Эндоскопические методы лечения мочекаменной болезни. Санкт-Петербург: ВМА, 2017. 41 с.
5. Тришкин Д.В. Медицинское обеспечение ВС РФ: итоги деятельности и задачи на 2020 г. // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 1. С. 4–19. DOI: 10.17816/RMMJ82215
6. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов // Клиническая медицина. 2016. Т. 94, № 1. С. 52–56. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56
7. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 2. С. 4–11. DOI: 10.17816/RMMJ82214
8. Саати Т., Кернс К. Аналитическое планирование. Организация систем: пер. с англ. Москва: Радио и связь, 1991. 224 с.
9. Свидетельство РосПатента об официальной регистрации программы «MPRIORITY» для ЭВМ № 2005612330 от 8 сентября 2005 г.
10. Абакаров А.Ш., Сушков Ю.А. Двухэтапная процедура отбора перспективных альтернатив на базе табличного метода и метода анализа иерархий // Наука в образовании: электронное научное издание. 2008. № 7. 2 с.
11. Крюков Е.В., Есипов А.В., Протощак В.В., и др. Мочекаменная болезнь: организация медицинской помощи больным в военно-медицинских учреждениях центрального подчинения // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 343, № 2. С. 19–25. DOI: 10.17816/RMMJ82555

REFERENCES

1. Protoshchak VV, Paronnikov MV, Orlov DN, et al. Medical and statistical characteristics of the incidence of urolithiasis in the Armed Forces. *Military Medical Journal*. 2020;341(11):11–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82357
2. Kryukov EV, Protoshchak VV, Paronnikov MV, et al. Organization and analysis of medical care for patients with urolithiasis in military medical organizations of the second level. *Military Medical Journal*. 2021;342(11):25–35. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050_2021_342_11_25
3. Geraghty R, Jones P, Somani B. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two Decades: a systematic review. *J Endourol*. 2017;31(6):547–556. DOI: 10.1089/end.2016.0895
4. Shestaev AY, Protoshchak VV, Popov SV, et al. *Ehndoskopicheskie metody lecheniya mochekamennoi bolezni*. Saint-Petersburg: VMA; 2017. 41 p. (In Russ.)
5. Trishkin DV. Medical support for the armed forces of the Russian Federation: results of activities and tasks for 2020. *Military Medical Journal*. 2020;341(1):4–19. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82215
6. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Hypertensive crisis: modern view of the problem and optimization of diagnostic and therapeutic modalities. *Clinical Medicine*. 2016;94(1):52–56. (In Russ.) DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56
7. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. The evolution of the concept of medical care for the wounded and injured with injuries of the musculoskeletal system. *Military Medical Journal*. 2020;341(2):4–11. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82214
8. Saati T, Kerns K. *Analiticheskoe planirovanie. Organizatsiya sistem*. Moscow: Radio i svyaz'; 1991. 224 p. (In Russ.)
9. Svidetel'stvo RoSPatenta ob ofitsial'noi registratsii programmy «MPRIORITY» dlya EhVM № 2005612330/08.09.2015. (In Russ.)
10. Abakarov ASh, Sushkov YuA. Dvukhehtapnaya protsedura otbora perspektivnykh al'ternativ na baze tablichnogo metoda i metoda analiza ierarkhii. *Science and Education*. 2008;(7):2. (In Russ.)
11. Крюков Е.В., Есипов А.В., Протощак В.В., и др. Мочекаменная болезнь: организация медицинской помощи больным в военно-медицинских учреждениях центрального подчинения // *Military Medical Journal*. 2021. Т. 343, № 2. С. 19–25. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82555

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Валериевич Паронников**, кандидат медицинских наук; e-mail: paronnikov@mail.ru; eLibrary SPIN: 6147-7357

Александр Александрович Серговец, кандидат медицинских наук; e-mail: 3hospital@mil.ru; eLibrary SPIN: 7519-4702

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; eLibrary SPIN: 3900-3441

Владимир Владимирович Протощак, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: protoshakurology@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4996-2927; eLibrary SPIN: 6289-4250

Игорь Федорович Савченко, e-mail: amurnc@ascnet.ru; eLibrary SPIN: 7027-6950

Дмитрий Николаевич Орлов, e-mail: d.n.orlov@mail.ru

AUTORS INFO

***Mihail V. Paronnikov**, candidate of medical sciences;

e-mail: paronnikov@mail.ru; eLibrary SPIN: 6147-7357

Alexander A. Sergoventsev, candidate of medical sciences;

e-mail: 3hospital@mil.ru; eLibrary SPIN: 7519-4702

Evgeny V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor;

e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; eLibrary SPIN: 3900-3441

Vladimir V. Protoshchak, doctor of medical sciences, professor;

e-mail: protoshakurology@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4996-2927; eLibrary SPIN: 6289-4250

Igor F. Savchenko, e-mail: amurnc@ascnet.ru;

eLibrary SPIN: 7027-6950

Dmytriy N. Orlov, e-mail: d.n.orlov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 611.08

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71464>

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА В КОЖЕ И МЯГКИХ ТКАНЯХ ОБЛАСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЕ

И.А. Шперлинг¹, С.О. Ростовцев^{1, 2}, А.В. Шулепов¹, А.С. Коуров^{1, 3}, М.В. Баженов¹¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Военная академия материально-технического обеспечения имени генерала армии А.В. Хрулева МО РФ, Санкт-Петербург, Россия³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценены сроки, характер и продолжительность изменений микроциркуляции и метаболизма, а также их различия в коже и мышечной ткани области повреждения при экспериментальном взрывном повреждении у крыс в различные фазы течения раневого процесса. Экспериментальное взрывное повреждение моделировалось на 30 крысах линии Вистар. Оценивалось общее состояние крыс, их активность, интерес к пище и воде, площадь раны с расчетом характерного времени заживления раны, объем поврежденной тазовой конечности, изменения микроциркуляции и метаболизма в коже и скелетных мышцах паравульнарной области. Установлено, что взрывное повреждение привело к ухудшению микроциркуляции и метаболизма в коже и особенно в мышцах области повреждения. Ухудшение микроциркуляции по сравнению с животными интактной группы выразилось в снижении показателя постоянной составляющей перфузии в коже и мышцах на 57,6 и 40,9% и уменьшением флкса на 76,9 и 76,5% соответственно ($p < 0,05$). А также в снижении в коже и мышцах флуоресцентного показателя потребления кислорода на 25,7 и 51,8% и комплексного показателя эффективного кислородного обмена на 81,1 и 91,9% соответственно ($p < 0,05$). В ходе эксперимента отмечалось постепенное восстановление микроциркуляции и метаболизма, более выраженное в коже, за исключением повторного ухудшения внесосудистой регуляции микрокровотока в мышце (снижение флкса на 29,3% от нормы, $p < 0,05$). Изменения основных показателей микроциркуляции и метаболизма указывают на нормальное заживление кожного дефекта и неудовлетворительное восстановление дефекта мышцы (снижение объема поврежденной конечности (68% от нормы, $p < 0,05$), сопровождаемого рецидивом внесосудистых нарушений в мышце. В связи со снижением интенсивности восстановительных процессов в мышцах при взрывном повреждении, возникает необходимость разработки новых и совершенствование уже существующих способов доставки в ранние сроки после травмы в область мышечного повреждения биологически активных средств и лекарственных препаратов, которые способны усилить локальный кровоток и создать условия для регенерации поврежденных мышц, сократить сроки заживления раны без формирования патологических рубцов.

Ключевые слова: взрывное повреждение; доплеровская флоуметрия; кожа; метаболический статус; микроциркуляция; мягкие ткани; скелетные мышцы; локальный кровоток; сроки заживления раны; регенерация поврежденных мышц.

Как цитировать:

Шперлинг И.А., Ростовцев С.О., Шулепов А.В., Коуров А.С., Баженов М.В. Особенности микроциркуляции и метаболизма в коже и мягких тканях области повреждения при экспериментальной взрывной травме // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71464>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71464>

FEATURES OF MICROCIRCULATION AND METABOLISM IN THE SKIN AND SOFT TISSUES OF THE INJURED AREA IN EXPERIMENTAL EXPLOSIVE TRAUMA

I.A. Shperling¹, S.O. Rostovtsev^{1, 2}, A.V. Shulepov¹, A.S. Kourov^{1, 3}, M.V. Bazhenov¹

¹ The State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² The Military Academy of Logistics named after Army General A.V. Khrulev of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Research Institute of Ambulance named after I.I. Dzhanelidze, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Time, nature, and duration of changes in microcirculation and metabolism, as well as their differences in skin and muscle tissue of the injured area during experimental explosive trauma in rats in different wound process phases, are evaluated. Experimental explosive damage was simulated on 30 Wistar rats. The total condition of rats, their activity, interest in food and water, wound area with characteristic wound healing time calculation, the volume of injured pelvic limb, and changes of microcirculation and metabolism in the skin and skeletal muscles of the paravulnar region were evaluated. The explosive damage has led to a deterioration of microcirculation and metabolism in the skin, and especially, in the muscles of the injured area. Compared to the intact group, the microcirculation deterioration resulted in a decreased constant component of perfusion in the skin and muscles by 57.6% and 40.9% and a decreased vial by 76.9% and 76.5%, respectively ($p < 0.05$), as well as in reducing the fluorescent oxygen intake in the skin and muscles by 25.7% and 51.8% and a complex indicator of effective oxygen exchange by 81.1% and 91.9%, respectively ($p < 0.05$). During the experiment, the microcirculation and metabolism were gradually restored, which is more pronounced in the skin, except for the repeated deterioration of the non-vascular regulation of microcirculation in the muscle (a decreased vial by 29.3% of the norm, $p < 0.05$). Changes in the main indicators of microcirculation and metabolism indicate normal skin defect healing and unsatisfactory muscle defect repair (decreased volume of the injured limb (68% of the norm, $p < 0.05$)), accompanied by the recurrence of extravascular disorders in the muscle. Developing new and improved existing methods of delivering biologically active drugs and drugs to the area of muscular damage in the early days after the injury, which strengthen the local blood flow and create conditions for damaged muscle regeneration, reduce the wound healing time without forming pathological scars.

Keywords: explosive damage, Doppler flowmetry, skin, metabolic status, microcirculation, soft tissues, skeletal muscles, local blood flow, wound healing time, regeneration of damaged muscles.

To cite this article:

Shperling IA, Rostovtsev SO, Shulepov AV, Kourov AS, Bazhenov MV. Features of microcirculation and metabolism in the skin and soft tissues of the injured area in experimental explosive trauma. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):101–110. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma71464>

Received: 10.06.2021

Accepted: 12.01.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество пострадавших с повреждениями и ранениями, полученными от воздействия взрывных устройств, имеет тенденцию к увеличению и в структуре санитарных потерь среди мирного населения составляет 69,9%, среди военнослужащих — 47% [1, 2]. Обязательным компонентом взрывного повреждения у пострадавших, находящихся в зоне прямого поражения взрывных устройств, являются повреждения конечностей [2, 3]. Большую часть (62%) взрывных повреждений конечностей составляют ранения мягких тканей, включающие повреждения сухожилий, мышц, фасций и кожи [4]. К повреждающим факторам в механизме возникновения взрывного повреждения относится действие ударной волны, высокое давление потока горячих газов, осколков и частиц взрывчатого вещества, специальные поражающие элементы механического действия (шарики, стержни), токсические продукты, термические факторы, вторичные снаряды и т. д. [6].

При взрывном повреждении (ВП) наблюдаются множественные очаговые микроразрывы мышц, стенок сосудов, что приводит к формированию сливных и очаговых кровоизлияний, сопровождающихся коагулопатией, спонтанным повышением гемостатической активности и тромбозом сосудов различного диаметра. Сужение мелких артерий вплоть до полной их обтурации приводит к значительному нарушению микроциркуляции, ишемии, метаболическим расстройствам, некрозу тканей в области ранения, а при тяжелых травмах — к полиорганной недостаточности [6–8].

Несмотря на доказанную патогенетическую значимость нарушений микроциркуляции при ВП, современные алгоритмы оказания медицинской помощи таким пострадавшим не предусматривают обязательной специальной коррекции специфическими препаратами, направленными на восстановление микроциркуляторных расстройств в области повреждения [9–11]. Вместе с тем улучшение микроциркуляции в поврежденных тканях ускоряет процесс заживления тканей, тем самым повышая долю положительных исходов лечения, что доказано в экспериментальных исследованиях на моделях огнестрельной раны [12], компрессионной травмы [13]. Становится очевидным, что разработка диагностических критериев, обеспечивающих получение объективной информации о состоянии микроциркуляции и метаболизма тканей при ВП, позволит хирургу адекватно оценить степень жизнеспособности тканей и объем оперативного вмешательства.

Однако результаты исследований микроциркуляции и метаболизма тканей при ВП, представленные в литературе, немногочисленны, а критерии их выраженности, заложенные в алгоритмы принятия решения на объем радикального хирургического лечения (некрэктомия, ампутация), основываются на внешних клинических признаках: боль, парестезия или анестезия, бледность кожи,

отсутствие активных движений, региональное снижение температуры [10, 11, 14]. Кроме того, отсутствуют единые подходы к методологии оценки микроциркуляции и окислительного метаболизма в области повреждения.

Анализ результатов патентного поиска в данном направлении показал, что большинство предложенных моделей частного вида взрывной травмы (ВТ) имеют чрезмерно высокую трудоемкость и рассчитаны на крупных животных (собаки, свиньи и т. д.). В то время как на мелких лабораторных животных отсутствуют простые, доступные и легко воспроизводимые способы моделирования ВТ, а это значительно сужает возможности для проведения исследований, в том числе скрининговых. Разработанная в Государственном научно-исследовательском испытательном институте военной медицины Минобороны России (патент RU № 274 1238 от 22.01.2021) модель частного вида ВТ обеспечивает доступность моделирования, а его воспроизводимость — возможность многократных экспериментов, перепроверок. Предложенная модель позволяет получить преимущественно изолированное ВП мягких тканей задней (тазовой) конечности крыс без переломов костей, сопоставимое по форме, площади и глубине раны с таковыми при истинном ВП путем организации взрыва с контактным (преимущественно бризантным и фугасным) воздействием взрыва на организм подопытных животных взрывного устройства для последующего изучения особенностей регенерации мягких тканей после применения перспективных биологически активных средств. Очевидно, что стандартизованная модель частного вида ВТ позволяет создать единые условия для оценки динамики раневого процесса и его компонентов, а также возможность влияния на них фармакологической коррекции.

Цель исследования — оценить сроки, характер и продолжительность изменений микроциркуляции и метаболизма в коже и мышечной ткани области повреждения на стандартизованной модели частного вида ВТ у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 40 половозрелых лабораторных крысах-самцах линии Вистар массой тела 395 ± 25 г и возрастом 4–4,5 мес, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). В течение 14 суток до начала эксперимента все животные проходили карантин с ежедневным осмотром при постоянной температуре 25 ± 2 °C и со свободным доступом к пище и воде.

Все животные были разделены на 2 группы: опытную ($n = 30$) и интактную ($n = 10$). За 15 мин до нанесения ВП крысы опытной группы наркотизировали внутримышечным введением смеси золетила фирмы Virbac (Франция) и ксилазина фирмы Pharmatagist Ltd. (Венгрия) по 10 мг/кг каждого [15]. С целью моделирования более выраженных местных повреждений на фоне минимально проявляющихся общих нарушений, использовалось взрывное устройство с малым бризантным действием, которое

помещалось в искусственно созданный в толще мягких тканей тазовой конечности крысы раневой канал, после чего активировалось. Разработанная модель позволила исключить переломы, обширные разрывы мягких тканей и гибель животных. Для устранения влияния врачебных манипуляций и медикаментозного эффекта животным, находящимся в эксперименте, не проводилось хирургическое и консервативное лечение. Результаты моделирования ВП представлены на рис. 1.

Через 3 ч, 1, 2, 3, 5, 7, 14 и 28 сут после нанесения ВП у крыс проводили оценку: общего состояния крыс, их активности, интереса к пище и воде; площади раны с расчетом характерного времени заживления раны; объема поврежденной тазовой конечности; микроциркуляции и метаболизма в коже и скелетных мышцах паравульнарной области.

Расчет площади раны осуществляли по формуле [16]:

$$S = L \times W \times 0,875, \quad (1)$$

где S — площадь раневого дефекта, см^2 ; L , W — два перпендикулярных максимальных размеры раны, см (рис. 2 а).

Уменьшение площади раны способствует заживлению раны и закрытию раневого дефекта. Характерное время заживления раны (τ) представляет собой время, за которое площадь раны уменьшается в 2,718... раз (число Эйлера) и рассчитывалось по формуле:

$$\tau = \frac{T}{\log_e \left(\frac{S_0}{S_t} \right)}, \quad (2)$$

где τ — характерное время заживления раны, сут; T — сроки от начала эксперимента, сут; e — число Эйлера, S_0 — начальная площадь раны, см^2 ; S_t — площадь раны, на T сутки наблюдения, см^2 .

Формула составлена на основании прогнозирования изменений площади раны во времени [17]. Использование показателя характерного времени заживления раны позволяет прогнозировать сроки закрытия раневого дефекта на основании изменения площади раны за предыдущий период, если эти процессы будут протекать с подобной интенсивностью. Уменьшение характерного времени заживления раны указывает на высокую активность регенераторных процессов в области повреждения.

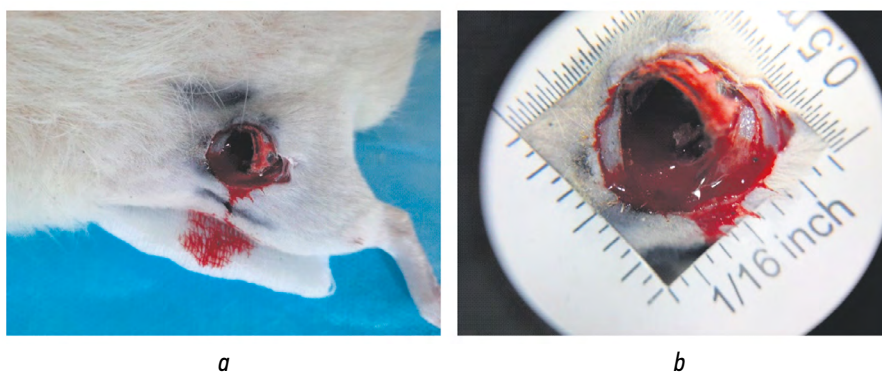


Рис. 1. Моделирование экспериментального взрывного повреждения: *a* — взрывная рана (макропрепарат); *b* — взрывная рана с миллиметровой линейкой

Fig. 1. Simulation of experimental explosive damage: *a* — explosive wound (macropreparation); *b* — explosive wound with a millimeter ruler

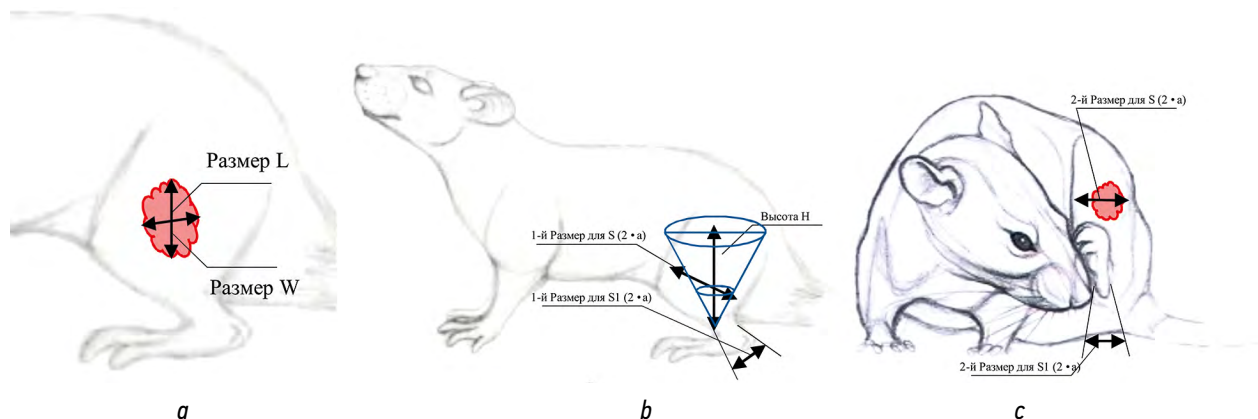


Рис. 2. Схема измерения раневого дефекта и объема поврежденной тазовой конечности крысы: *a* — размеры раневого дефекта; *b* — размеры тазовой конечности (вид сбоку); *c* — размеры тазовой конечности (вид спереди)

Fig. 2. The scheme of measuring the wound defect and the damaged pelvic limb volume of a rat: *a*—the wound defect size; *b*—the pelvic limb size (side view); *c*—the pelvic limb size (front view)

Объем тазовой конечности крысы рассчитывали по формуле для объема усеченного конуса с основанием в области таза (упрощенное представление тазовой конечности животного):

$$V = \frac{L(S + S_1 + \sqrt{S \times S_1})}{3}, \quad (3)$$

где V — объем тазовой конечности животного, см³; L — суммарная длина бедра и голени тазовой конечности крысы, см; S, S_1 — площади оснований, вычисляемые как $S = \pi \times a \times b$, см²; π — число 3,14159; a — ½ размера конечности во фронтальной плоскости, см; b — ½ размера конечности в сагиттальной плоскости, см (см. рис. 2 б, с).

Увеличение объема тазовой конечности крысы свидетельствовало о наличии отека мягких тканей в области повреждения. Измерения размеров тазовой конечности животного и раневого дефекта проводились с использованием штангенциркуля цифрового DEKO GJ61 (Китай) с шагом измерения 0,1 мм.

Оценку микроциркуляции и метаболизма в коже и скелетных мышцах крыс в области повреждения проводили с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-М» научно-производственного предприятия лазерной медицинской аппаратуры «Лазма» (Россия), который включал в себя блок регистрации данных и блок их автоматического анализа со специальным программным обеспечением. Перед регистрацией исследуемых показателей животным внутримышечно вводили по 10 мг/кг золетила и ксилазина. Вначале измерительный зонд прибора устанавливали на кожу паравульнарно (0,5–0,6 мм от края раны). Затем удаляли лоскут кожи вокруг раны по всей окружности до слоя мышц, обрабатывали раневую поверхность стерильной салфеткой, смоченной 0,9% раствором натрия хлорида, и устанавливали измерительный зонд на мышцу, на расстоянии 0,5–0,6 мм от края мышечной раны, на хвосте фиксировали датчик пульсоксиметра.

Измерение производили в 5 случайных точках по периметру раневого дефекта (рис. 3). После исследования животные выводились из эксперимента.

В режиме прибора «ЛДФ» измеряли постоянную (M) и переменную (σ) в перфузионных единицах (пф. ед.), коэффициент вариации показателя микроциркуляции — K_v , который рассчитывался аппаратным способом по формуле: $K_v(\%) = \sigma/M \times 100$. Показатели перфузии (M, σ, K_v) отражают различные стороны микроциркуляции исследуемой ткани, а их повышение свидетельствует об увеличении тканевого кровотока.

В этом же режиме работы прибора измеряли показатель сатурации кислородом крови в микроциркуляторном русле (SO_2), %, зондируемой биоткани, показатель уровня кислородной сатурации артериальной крови — SpO_2 , %, с последующим расчетом в программе прибора индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (S_m), усл. ед., индекса удельного потребления кислорода в ткани (U), усл. ед. по формулам: $S_m = SO_2/M$ и $U = SpO_2/SO_2$ соответственно. Значения показателей SO_2 и S_m находятся в обратной зависимости от скорости потребления тканью кислорода и характеризует количество неиспользованного тканями кислорода. Увеличение SO_2 и S_m свидетельствует об уменьшении потребления кислорода тканями. Значение U отражает общее потребление кислорода на единицу объема циркулирующей крови, а его увеличение указывает на активность захвата кислорода тканью.

Для оценки метаболизма тканей в области повреждения в режиме прибора «Флуоресценция» получали данные амплитуды флуоресценции окислительного ($A_{Фад}$, усл. ед.) и восстановительного ($A_{Надн}$, усл. ед.) природных коферментов никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), которые играют ключевую роль в реакциях энергетического обмена, причем НАДН отражает выраженность преимущественно гликолиза, а ФАД — окислительного фосфорилирования [18, 19].

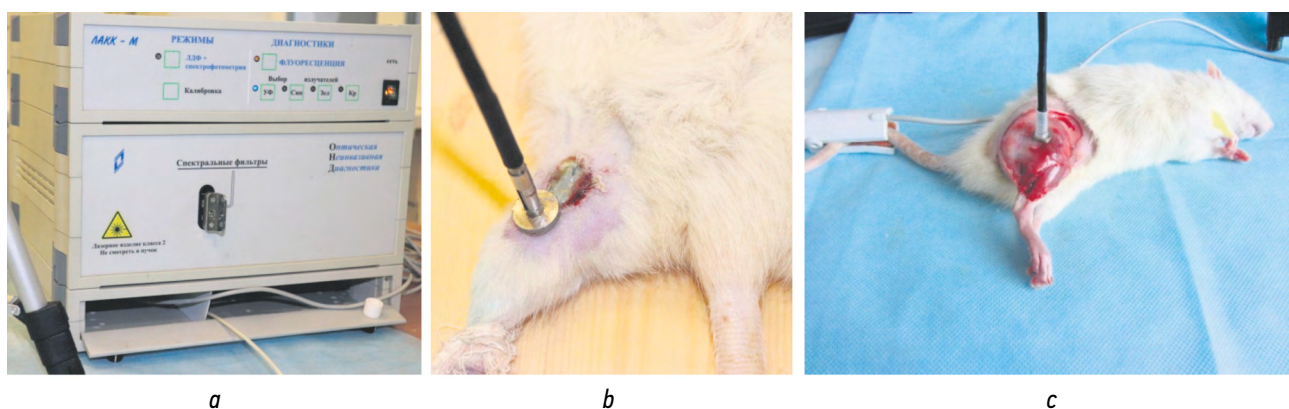


Рис. 3. Методика лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной диагностики у крыс: *a* — многофункциональный комплекс лазерной доплеровской флоуметрии «ЛАКК-М»; *b, c* — датчик прибора установлен на коже/мышце паравульнарной области

Fig. 3. Methods of laser Doppler flowmetry and fluorescence diagnostics in rats: *a* — multifunctional complex of laser Doppler flowmetry “LAKK-M”; *b, c* — the size of the pelvic limb (side view); *c* — the sensor of the device installed on the skin/muscle of the paravular region

Полученные данные использовали для расчета флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК), усл. ед.; $ФПК = A_{НАДН} / A_{ФАД}$ и показателя эффективного кислородного обмена (ЭКО), отн. ед.; $ЭКО = M \times U \times ФПК$. Комплексный показатель ЭКО свидетельствует о состоянии перфузии тканей, сатурации ее кислородом, отражает активность метаболических процессов. Повышение ФПК и ЭКО указывало на повышенную метаболическую активность тканей и усиленное потребление кислорода. В качестве значений нормы служили данные, полученные у интактных животных.

Полученные данные вносили в карты для статистической обработки материала. Анализ информации осуществлялся на персональном компьютере Intel® Core™ i3-4160. Цифровые данные формировались по группам и проводился математико-статистический анализ. С учетом поставленных задач использовались методы, применяемые в среде программы Statistica 10.0 для Windows. Различие между величинами считали статистически значимыми, если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных представлен в табличных формах, в которых применялись следующие условные обозначения: * — различия по сравнению с животными из интактной группы, $p < 0,05$; $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ — медиана (нижний и верхний квартили); n — количество животных в группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что ВП конечности приводит к повреждению кожи, подлежащей подкожно-жировой клетчатки

и мышц с формированием раневого дефекта, который при заживлении проходит все фазы раневого процесса. В течение 4 сут после травмы у животных имелось кровянистое отделяемое из раны, которое в дальнейшем сменялось обильным гнойным отделяемым. Закрытие раны наступало на 14–15-е сутки. Заживление раневого дефекта наступало к 27–30-м суткам после моделирования ВП (рис. 4).

Площадь раны уменьшалась и к 28-м суткам имела размеры 1,3 [1; 1,7] см². Прогноз сроков полного заживления раны, определяемый на 7-е сутки, составлял 28,3 сут, что подтверждалось наличием небольшого раневого дефекта к концу периода наблюдения.

Воспаление мягких тканей и характерный для воспалительной реакции отек поврежденной тазовой конечности вначале приводил к увеличению ее объема на 60–69% (Me — 67%), $p < 0,05$, с последующим уменьшением к 14-м суткам. К исходу 28-х суток объем поврежденной тазовой конечности составлял 61–75% (Me — 68%), $p < 0,05$, от исходных значений, что, возможно, обусловлено посттравматической дистрофией мышц и неполным восстановлением мышечной ткани (табл. 1).

Выявлено, что ВП мягких тканей конечности в течение первых 7 суток после нанесения повреждающего воздействия взрывным устройством приводило к нарушению микроциркуляции в области повреждения, что подтверждалось снижением показателя постоянной составляющей перфузии (M) в коже на 54,4–63,2% (Me — 57,6%), и в мышцах на 38,3–44,3% (Me — 40,9%), $p < 0,05$, и уменьшением флакса (σ) на 78,3–74,4% (Me — 76,9%) и 77,8–74,7% (Me — 76,5%), $p < 0,05$, соответственно в коже и мышцах относительно значений животных

Таблица 1. Динамика площади кожной раны и объема тазовой конечности у крыс при экспериментальном ВП, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$
Table 1. Dynamics of skin wound area and pelvic limb volume in rats with experimental explosive damage, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$

Группа	Показатель	Срок наблюдения после повреждения, сутки		
		7-е	14-е	28-е
Опытная	V , см ³	191,3* [181,9; 200,1]	139,1* [132,5; 146,2]	76,8* [69,1; 84,9]
	S , см ²	5,7 [5,3; 6,5]	3,9 [3,3; 4,5]	1,3 [1; 1,7]
	t , сут	28,3 [27,5; 29,4]	28,4 [27,2; 29,2]	28,8 [27,8; 29,5]
Интактная	V , см ³	113,4 [104,0; 122,2]		

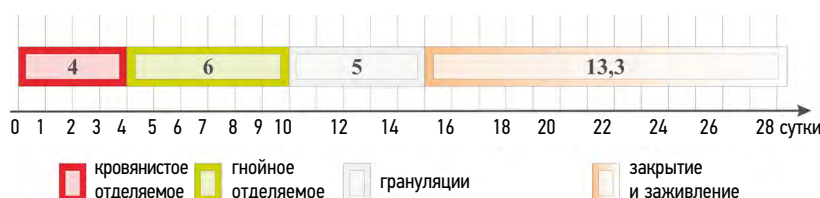


Рис. 4. Фазы раневого процесса у крыс при экспериментальном ВП мягких тканей (цифры в столбиках указывают среднюю продолжительность в сутках)

Fig. 4. Phases of wound process in rats with experimental explosive damage to soft tissues (the numbers in the columns indicate the average duration in days)

интактной группы. Коэффициент вариации (K_v), отражающий взаимосвязь указанных значений перфузии, статистически значимо снижался в коже/мышце паравульнарной области на 63,1–58,2% (Me — 60%) и 46,3–38,0% (Me — 42,6%), $p < 0,05$, относительно интактных животных (табл. 2).

Расстройство микроциркуляции приводило к уменьшению поступления кислорода к тканям. В крови микроциркуляторного русла кожи и мышц паравульнарной области увеличивалось количество неутрилизованного кислорода, что сопровождалось ростом значений показателя SO_2 в 2–2,3 и 2,2–2,4 раза соответственно ($p < 0,05$) и индекса перфузионной сатурации кислорода (S_m) более выраженное в мышцах (в 4,2–4,7 раза), чем в коже (в 3,5–3,9 раза), $p < 0,05$, по сравнению с животными интактной группы. Противоположно значениям показателя SO_2 наблюдалось снижение U в коже и мышцах области повреждения на 57,7–53,2% (Me — 55,8%) и 60,6–56,8% (Me — 59%), $p < 0,05$, относительно интактных животных, что способствовало развитию гипоксии. При отсутствии достаточного количества кислорода метаболизм в тканях снижался, в них усиливались процессы анаэробного субстратного гликолиза с малоэффективной энергетикой. ФПК, отражающий интенсивность окислительно-восстановительных процессов, снижался более выраженно в мышцах на 60–47,3% (Me — 51,8%), чем в коже на 27,8–21,1% (Me — 25,7%), $p < 0,05$, относительно животных интактной группы, что свидетельствовало о снижении интенсивности обменных процессов в тканях области повреждения. Комплексный показатель ЭКО к 7-м суткам снижался больше в мышцах, чем в коже на 92,9–90,6% (Me — 91,9%) и на 82,5–78,7% (Me — 81,1%) соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали о нарушении микроциркуляции, снижении сатурации тканей кислородом и интенсивности метаболизма в ранние сроки после травмы, более выраженные в скелетных мышцах области повреждения, чем в коже, что, вероятно, обусловлено низким пролиферативным потенциалом мышечной ткани и более длительным ее восстановлением по сравнению с эпителиальной тканью.

В последующие 14–28-е сутки в коже и мышцах паравульнарной области наблюдалось постепенное восстановление микрокровотока, что, возможно, было обусловлено активацией ангиогенеза в поврежденных тканях. Восстановление микроциркуляции в коже имело различия относительно его состояния в мышцах. В коже наблюдалось постепенное усиление микрокровотока, которое, по данным σ и K_v , достигало максимальных значений к концу периода наблюдения (28-е сутки), при этом оставалось сниженным на 59,4–54,8% (Me — 57,7%) и 32,4–27,6% (Me — 29,3%), $p < 0,05$, относительно интактных животных. В мышцах эти показатели имели максимальное значение на 14-е сутки, а к исходу периода наблюдения (28-е сут) умеренно снижались, что, возможно, обусловлено запустеванием незрелых вновь образованных сосудов в формирующейся рубцовой ткани мышечно-соединительнотканного регенерата. Снижение микрокровотока в мышцах крыс при ВП (σ и K_v) на 73,5–67,9% (Me — 71,6%) и 44,4–36,1% (Me — 40,7%), $p < 0,05$, по сравнению с животными интактной группы к исходу 28-х суток. Восстановление кровотока приводило к восстановлению сатурации тканей кислородом в коже и мышцах, что подтверждалось разнонаправленным снижением показателя SO_2 и S_m и повышением U . Полного восстановления кислородопотребления тканями в области повреждения к 28-м суткам не наблюдалось, показатель U в коже и мышцах был на 49,4–42,3% (Me — 45,3%) и 55,2–47,7% (Me — 52,3%), $p < 0,05$, ниже значений интактных животных (табл. 3).

Улучшение микроциркуляции и сатурации тканей кислородом способствовало увеличению интенсивности метаболических процессов в них, преимущественно за счет усиления процессов окислительного фосфорилирования. Это подтверждалось повышением показателя ФПК в коже и мышцах к исходу 28-х суток относительно предыдущих сроков наблюдения (табл. 4).

Полного восстановления метаболизма в мягких тканях области повреждения не обнаружено, показатель ФПК в коже и мышцах был снижен на 20,2–13,5% (Me — 16,2%) и 20,5–10% (Me — 14,1%) соответственно ($p < 0,05$),

Таблица 2. Показатель микроциркуляции в коже и мышцах паравульнарной области у крыс при экспериментальном ВП, Me [Q_{25} ; Q_{75}]
Table 2. Microcirculation indices in the skin and muscles of the paravulnar region in rats with experimental explosive damage, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Группа	Срок наблюдения, сут	Место измерения	M , пф. ед.	σ , пф. ед.	K_v , %
Интактная		Кожа	12,5 [11,7; 13,4]	2,81 [2,77; 2,88]	22,5 [21,9; 23,3]
		Мышца	14,9 [14,1; 15,8]	1,62 [1,56; 1,7]	10,8 [10; 11,4]
Опытная	7	Кожа	7,2* [6,8; 7,9]	0,65* [0,61; 0,72]	9* [8,3; 9,4]
		Мышца	6,1* [5,7; 6,6]	0,38* [0,36; 0,41]	6,2* [5,8; 6,7]
	14	Кожа	8* [7,6; 8,7]	0,97* [0,92; 1,06]	12,1* [11,6; 12,4]
		Мышца	7,5* [7,1; 8]	0,63* [0,59; 0,68]	8,4* [7,9; 9]
	28	Кожа	7,5* [7,1; 8,2]	1,19* [1,14; 1,27]	15,9* [15,2; 16,3]
		Мышца	7,2* [6,8; 7,8]	0,46* [0,43; 0,52]	6,4* [6; 6,9]

что свидетельствовало об активности регенераторных процессов больше выраженной в коже, чем в мышцах. Сходные изменения наблюдались при восстановлении обменных процессов по данным ЭКО. К концу 28-х суток этот показатель несколько увеличился относительно значений, полученных на 7–14-е сутки, но был значительно ниже, в 4,1–3,4 раза (Me — 3,6) и 4,3–3,5 раза (Me — 3,9) соответственно ($p < 0,05$) в коже и мышцах по сравнению с его значением у здоровых животных. Отсутствие полного восстановления кожи и мышц при экспериментальном ВП свидетельствовало о значительных повреждениях мягких тканей и отсутствии полной их реституции, а также замещении их соединительной тканью.

Таким образом, представленная стандартизованная модель ВП позволила сформулировать критерии нарушения микроциркуляции и метаболизма в тканях области повреждения при их аппаратной оценке путем лазерной доплеровской флоуметрии (прибор «ЛАКК-М») и может быть использована в оценке эффективности новых методик патогенетической коррекции локальных

микроциркуляторных и метаболических нарушений при ВП. При ВП у крыс отмечается нарушение микроциркуляции и метаболизма в коже и мышцах области повреждения, более выраженные на 7-е сутки после травмы, которое характеризуется снижением K_v на 63,1–58,2% (Me — 60%) в коже и 46,3–38% (Me — 42,6%) в мышцах ($p < 0,05$), U на 57,7–53,2% (Me — 55,8%) и 60,6–56,8% (Me — 59%) и ЭКО на 82,5–78,7% (Me — 81,1%) и 92,9–90,6% (Me — 91,9%) соответственно ($p < 0,05$), что отражается на продолжительности заживления раневого дефекта.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном ВП состояние микроциркуляции и обмена кислорода в коже и мышцах области повреждения являются важными факторами, влияющими на продолжительность заживления раневого дефекта.

2. Динамика изменений микроциркуляции и кислородного обмена в области повреждения, а именно их

Таблица 3. Показатель сатурации кислородом кожи и мышц паравульварной области у крыс при экспериментальном ВП, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Table 3. Indicators of oxygen saturation of the skin and muscles of the paravular region in rats with experimental explosive damage, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Группа	Срок наблюдения, сут	Место измерения	SO_2 , %	S_m , усл. ед.	U , усл. ед.
Интактная		Кожа	37 [35,2; 39,1]	3 [2,7; 3,2]	2,65 [2,61; 2,67]
		Мышца	31,5 [29,7; 33,6]	2,7 [2,5; 3]	3,1 [2,94; 3,41]
Опытная	7	Кожа	78,9* [73,6; 86,8]	10,9* [10,4; 11,6]	1,17* [1,12; 1,24]
		Мышца	72,5* [70,7; 74,9]	11,9* [11,3; 12,7]	1,27* [1,22; 1,34]
	14	Кожа	73,6* [69,8; 80,7]	9,2* [8,7; 10]	1,3* [1,24; 1,38]
		Мышца	68,5* [66,9; 70,6]	9,1* [8,6; 9,8]	1,4* [1,35; 1,48]
	28	Кожа	67,5* [50,6; 61]	9* [8,6; 9,7]	1,45* [1,34; 1,53]
		Мышца	66,1* [64,5; 69,1]	9,2* [8,6; 9,9]	1,48* [1,39; 1,62]

Таблица 4. Показатель метаболической активности кожи и мышц паравульварной области у крыс при экспериментальном ВП, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Table 4. Indicators of metabolic activity of the skin and muscles of the paravular region in rats with experimental explosive damage, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Группа	Срок наблюдения, сут	Место измерения	ФПК, усл. ед.	ЭКО, отн. ед.
Интактная		Кожа	3,27 [3,15; 3,36]	108,32 [99,17; 120,19]
		Мышца	2,2 [2,11; 2,26]	100,53 [87,47; 116,76]
Опытная	7	Кожа	2,43* [2,36; 2,58]	20,47* [18,97; 23,1]
		Мышца	1,06* [0,88; 1,16]	8,19* [7,12; 9,4]
	14	Кожа	2,69* [2,56; 2,77]	27,98* [25,51; 29,66]
		Мышца	1,48* [1,36; 1,57]	15,75* [13,32; 17,34]
	28	Кожа	2,74* [2,61; 2,83]	29,8* [26,71; 31,96]
		Мышца	1,89* [1,75; 1,98]	25,88* [23,45; 28,71]

максимальная выраженность в первые 7 сут после повреждения обосновывают необходимость разработки новых подходов к ранней локальной коррекции раневого процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисин А.В., Денисов А.В., Божченко А.П., и др. Особенности взрывной травмы нижних конечностей, защищенных обувью сапера // Судебно-медицинская экспертиза. 2020. Т. 63, № 5. С. 13–17. DOI: 10.17116/-SUDMED20206305113
2. Саввин Ю.Н., Шабанов В.Э., Петлах В.И. Структура санитарных потерь и особенности оказания медицинской помощи населению, пострадавшему при ведении боевых действий в зоне локального вооруженного конфликта // Медицина катастроф. 2019. № 3. С. 21–26. DOI: 10.33266/2070-1004-2019-3-21-26
3. Саввин Ю.Н., Кудрявцев Б.П. Организация оказания хирургической помощи при минно-взрывных повреждениях в чрезвычайных ситуациях: учебное пособие для врачей. Москва: Защита, 2016. 35 с.
4. Айдаров В.И., Малеев М.В., Красильников В.И., Хасанов Э.Р. Экстренная неотложная помощь пострадавшим от взрывных поражений // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 6-2. С. 6–9. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-6-9
5. Попов В.Л. Некоторые теоретические проблемы судебно-медицинской экспертизы взрывной травмы // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. Т. 58, № 4. С. 4–10. DOI: 10.17116/SUDMED20155844-10
6. Денисов А.В., Анисин А.В., Божченко А.П., и др. Повреждающие факторы боеприпасов взрывного действия // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 19, № 4. С. 180–185.
7. Нечаев Э.А., Грицанов А.И., Фомин Н.Ф. Минно-взрывная травма. Санкт-Петербург: Альд, 1994. 487 с.
8. Трухан А.П., Самохвалов И.М., Скакунова Т.Ю., Ряднов А.А. Структура повреждений у пострадавших со взрывной травмой мирного времени: террористический акт в метро Санкт-Петербурга 3 апреля 2017 г. // Медицина катастроф. 2020. № 2. С. 29–31. DOI: 10.33266/2070-1004-2020-2-29-31
9. Сорока В.В. Взрывная травма. Что делать? Санкт-Петербург: Береста, 2015. 488 с.
10. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство для врачей / под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 672 с.

3. Оригинальная методика моделирования ВП кожи и мягких тканей у крыс может быть использована в исследовании потенциальных подходов при поиске новых методик патогенетического лечения.

11. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 528 с.
12. Васягин С.Н., Шперлинг Н.В., Юдин А.Б., и др. Динамика микроциркуляторных нарушений в огнестрельной ране под влиянием экспериментального перевязочного материала с наноструктурированными медью и серебром (экспериментальное исследование) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. Т. 7, № 1. С. 4–10.
13. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., и др. Самогоенетические и фармакологические эффекты локального применения гиалуроновой кислоты при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т. 10, № 2. С. 53–60. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60
14. Fox C.J., Gillespie D.L., O'Donnell S.D., et al. Contemporary management of wartime vascular trauma // J Vasc Surg. 2005. Vol. 41. No. 4. P. 638–644. DOI: 10.1016/J.JVS.2005.01.010
15. Шперлинг И.А., Заргарова Н.И., Шулепов А.В., и др. Особенности обезболивания при моделировании взрывной травмы у крыс // Восьмая конференция Rus-LASA. 1–3 октября 2020 г. Пушино. С. 47–48.
16. Савченко Ю.П., Федосов С.Р. Методы определения размеров раневой поверхности // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. Т. 166, № 1. С. 102–105.
17. Аралова М.В., Глухов А.А., Остроушко А.П. Кинетика раневого процесса при различных методах стимуляции регенерации в ранах // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2018. Т. 11, № 3. С. 173–178. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-173-178
18. Лукина М.М., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф., Загайнова Е.В. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор) // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8, № 4. С. 113–128. DOI: 10.17691/STM2016.8.4.16
19. Cannon T.M., Shah A.T., Walsh A.J., Skala M.C. High-throughput measurements of the optical redox ratio using a commercial microplate reader // J Biomed Opt. 2015. Vol. 20. No. 1. P. 10–13. DOI: 10.1117/1.JBO.20.1.010503

REFERENCES

1. Anisin AV, Denisov AV, Bozhchenko AP, et al. Features of an explosive lower extremities injury protected by sapper shoes. *Forensic Medical Expertise*. 2020;63(5):13–17. (In Russ.). DOI: 10.17116/-SUDMED20206305113
2. Savvin YuN, Shabanov VEh, Petlakh VI. Structure of Sanitary Losses and Specifics of Medical Care to Population Affected by

- Hostilities in the Area of Local Armed Conflict. *Disaster Medicine*. 2019;(3):21–26. (In Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2019-3-21-26
3. Savvin YuN, Kudryavtsev BP. *Organizatsiya okazaniya khirurgicheskoi pomoshchi pri minno-vzryvnykh povrezhdeniyakh v chrezvychaynykh situatsiyakh: uchebnoe posobie dlya vrachei*. Moscow: Zashchita; 2016. 35 p. (In Russ.).

4. Aydarov VI, Maleev MV, Krasilnikov VI, Khasanov ER. Emergency care for victims of explosions. *Practical Medicine*. 2019;17(6-2):6–9. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-6-6-9
5. Popov VL. Certain theoretical-methodological problems of forensic medical expertise of the blast injury. *Forensic medical expertise*. 2015;58(4):4–10. (In Russ.). DOI: 10.17116/SUDMED20155844-10
6. Denisov AV, Anisin AV, Bozhchenko AP, et al. Damage factors of explosive munitions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;19(4):180–185. (In Russ.).
7. Nechaev EHa, Gritsanov AI, Fomin NF. *Minno-vzryvnaya travma*. Saint-Petersburg: Al'd; 1994. 487 p. (In Russ.).
8. Trukhan AP, Samokhvalov IM, Skakunova TYu, Ryadnov AA. Structure of Injuries in Victims with Peacetime Explosive Trauma: Terrorist Attack in Saint Petersburg metro on April 3, 2017. *Disaster Medicine*. 2020;(2):29–31. (In Russ.). DOI: 10.33266/2070-1004-2020-2-29-31
9. Soroka VV. *Vzryvnaya travma. Chto delat'?* Saint-Petersburg: Beresta; 2015. 488 p. (In Russ.).
10. Gumanenko EK, Samokhvalov IM, editors. *Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2011. 672 p. (In Russ.).
11. Kotel'nikov GP, Mironov SP, editors. *Travmatologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEHOTAR-Media; 2017. 528 p. (In Russ.).
12. Vasyagin SN, Shperling NV, Yudin AB, et al. Dinamika mikrotsirkulyatornykh narushenii v ognestrel'noi rane pod vliyaniem ehksperimental'nogo perevazochnogo materiala s nanostrukturirovannymi med'y u i serebrom (ehksperimental'noe issledovanie). *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2017;7(1):4–10. (In Russ.).
13. Shperling IA, Shulepov AV, Shperling NV, et al. Sanogenetic and pharmacological effects of local application of hyaluronic acid in experimental soft tissue compression trauma. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2020;10(2):53–60. (In Russ.). DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-53-60
14. Fox CJ, Gillespie DL, O'Donnell SD, et al. Contemporary management of wartime vascular trauma. *J Vasc Surg*. 2005;41(4):638–644. DOI: 10.1016/J.JVS.2005.01.010
15. Shperling IA, Zargarova NI, Shulepov AV, et al. Osobennosti obezbolivaniya pri modelirovanii vzryvnoi travmy u krysa. *8th science conference "Rus-LASA"*. 2020 Oct 1–3. Pushchino. P. 47–48. (In Russ.).
16. Savchenko YuP, Fedosov SR. Methods of determination of sizes of the wound surface. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007;166(1):102–105. (In Russ.).
17. Aralova MV, Glukhov AA, Ostroushko AP. Kinetics of wound process with various methods of stimulation of regeneration in wounds. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2018;11(3):173–178. (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-173-178
18. Lukina MM, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagaynova EV. Metabolic Imaging in the Study of Oncological Processes (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(4):113–128. (In Russ.). DOI: 10.17691/STM2016.8.4.16
19. Cannon TM, Shah AT, Walsh AJ, Skala MC. High-throughput measurements of the optical redox ratio using a commercial microplate reader. *J Biomed Opt*. 2015;20(1):10–13. DOI: 10.1117/1.JBO.20.1.010503

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Олегович Ростовцев**, соискатель;
e-mail: chitah_serge@live.com; ORCID: 0000-0002-1037-5848;
eLibrary SPIN: 7978-5734

Игорь Алексеевич Шперлинг, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gniiivm_2@mil.ru;
ORCID: 0000-0002-7029-8602; eLibrary SPIN: 7730-4120

Александр Васильевич Шулепов, кандидат медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-6134-809X;
eLibrary SPIN: 6197-0036

Антон Сергеевич Коуров, соискатель;
e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0001-6905-2501;
SPIN: 4833-8746

Михаил Васильевич Баженов, начальник госпиталя;
e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0003-2201-3948;
eLibrary SPIN: 5806-5250

AUTHORS INFO

***Sergey O. Rostovtsev**, applicant;
e-mail: chitah_serge@live.com; ORCID: 0000-0002-1037-5848;
eLibrary SPIN: 7978-5734

Igor A. Shperling, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-7029-8602;
eLibrary SPIN: 7730-4120

Alexander V. Shulepov, candidate of medical sciences;
e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-6134-809X;
eLibrary SPIN: 6197-0036

Anton S. Kourou, applicant; e-mail: gniiivm_2@mil.ru;
ORCID: 0000-0001-6905-2501; eLibrary SPIN: 4833-8746

Michail V. Bazhenov, head of hospital;
e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0003-2201-3948;
eLibrary SPIN: 5806-5250

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 575

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75680>

ПОДХОДЫ К ВЫДЕЛЕНИЮ И ОЧИСТКЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ КРОВИ ДЛЯ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АНТИГЕНА

О.А. Баранов, Д.А. Байран, И.В. Маркин, Е.С. Щелканова, Е.А. Журбин

Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

Резюме. Гистосовместимость донора и реципиента обусловлена наличием на мембране клеток главного белкового комплекса гистосовместимости и является ключевым условием успешной трансплантации клеток, тканей и органов. Для определения гистосовместимости проводят генотипирование человеческого лейкоцитарного антигена, точность которого значительно зависит от качества и количества полученных из биоматериала нуклеиновых кислот. В лабораторной практике наиболее чистую и интактную дезоксирибонуклеиновую и рибонуклеиновую кислоты извлекают из крови, однако выбор доступной, эффективной и в то же время экономически оправданной методики их получения по-прежнему остается трудной задачей. Рассмотрены методики выделения и очистки нуклеиновых кислот из крови: органическая экстракция, высаливание, с помощью спин-колонок и магнитных частиц («бидов»), сопоставлены преимущества и недостатки, показатели их эффективности, практичности и стоимости. Обоснован выбор периферической крови в качестве источника генетического материала для генотипирования человеческого лейкоцитарного антигена. Проанализированы экспериментальные данные, сравнивающие соотношение «цена — качество» коммерческих протоколов извлечения дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот из крови. Оценены перспективы модификации методик выделения и очистки нуклеиновых кислот из биоматериала для секвенирования генов человеческого лейкоцитарного антигена I и II классов с целью повышения эффективности оказания высокотехнологичной помощи. В целом потребность в доступных, недорогих и эффективных протоколах извлечения дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот из минимальных объемов биоматериала стимулирует оптимизацию и модификацию уже существующих протоколов и создание новых методик на новых физико-химических принципах.

Ключевые слова: генотипирование; человеческий лейкоцитарный антиген; нуклеиновые кислоты; выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты; выделение рибонуклеиновой кислоты; фенол-хлороформная экстракция; высаливание; спин-колонки; магнитные частицы.

Как цитировать:

Баранов О.А., Байран Д.А., Маркин И.В., Щелканова Е.С., Журбин Е.А. Подходы к выделению и очистке нуклеиновых кислот из крови для генотипирования человеческого лейкоцитарного антигена // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 111–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75680>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75680>

APPROACHES TO ISOLATING AND PURIFYING NUCLEIC ACIDS FROM BLOOD FOR GENOTYPING HUMAN LEUKOCYTIC ANTIGEN

O.A. Baranov, D.A. Bairan, I.V. Markin, E.S. Shchelkanova, E.A. Zhurbin

"ERA" Military Innovation Technopolis, Anapa, Russia

ABSTRACT: Donor–recipient histocompatibility results from the presence on cell membranes of the main protein complex of histocompatibility and is a key condition for successful transplantation of cells, tissues, and organs. To determine histocompatibility, human leukocyte antigen is genotyped, and its accuracy relied significantly on the quality and quantity of nucleic acids obtained from the biomaterial. In laboratory practice, the most pure and intact deoxyribonucleic and ribonucleic acids are extracted from the blood; however, the choice of an accessible, effective, time-efficient, and viable method for their production remains challenging. The methods of isolation and purification of nucleic acids from the blood include organic extraction, salting out, and use of spin columns and magnetic particles ("bidids"), and their advantages and disadvantages, efficiency indicators, practicality, and cost were compared. The selection of the peripheral blood as a source of genetic material for genotyping human leukocyte antigen is justified. Experimental data comparing the price–quality ratio of commercial protocols for the extraction of deoxyribonucleic and ribonucleic acids from blood were analyzed. Prospects of modification of procedures for isolation and purification of nucleic acids from biomaterial for sequencing of genes of human leukocyte antigen classes I and II to increase efficiency of high-tech care are evaluated. Generally, the need for affordable and effective protocols for the extraction of deoxyribonucleic and ribonucleic acids from minimal biomaterial volumes stimulates the optimization and modification of existing protocols and the creation of new methods on new physicochemical principles.

Keywords: genotyping; human leukocyte antigen; nucleic acids; isolation of genomic deoxyribonucleic acid; isolation of ribonucleic acid; phenol-chloroform extraction; salting out; spin columns; magnetic particles.

To cite this article:

Baranov OA, Bairan DA, Markin IV, Shchelkanova ES, Zhurbin EA. Approaches to isolating and purifying nucleic acids from blood for genotyping human leukocytic antigen. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):111–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75680>

Received: 27.01.2022

Accepted: 15.02.2022

Published: 25.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Актуальным вопросом в области иммуногенетики и трансплантологии остается модификация алгоритмов типирования человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) (от *англ.* Human Leukocyte Antigens) для повышения точности результатов скрининга гистосовместимости и обеспечения эффективного подбора пар «донор — реципиент». Несовпадение HLA-статуса донора и реципиента приводит к иммунному ответу и отторжению трансплантата — реакциям «хозяин против трансплантата» (РХПТ) и «трансплантат против хозяина» (РТПХ), поэтому при аллотрансплантации клеток, тканей, органов критически важна гистосовместимость донора и реципиента [1]. За тканевую совместимость отвечают высокополиморфные гены главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) (*major histocompatibility complex* — МНС), кодирующие специфические белки, которые презентуют антигены на поверхности мембран клеток лимфоцитам для распознавания и уничтожения собственных измененных и чужеродных клеток (у человека семейство генов МНС именуется как HLA).

Молекулярные методы анализа нуклеиновых кислот широко используются как в фундаментальных, так и в прикладных исследованиях. Одним из основных молекулярно-генетических методов анализа является генотипирование — выявление присутствующих в геномной последовательности организма генетических вариаций (полиморфизмов) посредством сравнения его генотипа с референтным геномом. Генотипирование нашло практическое применение в идентификации микроорганизмов, пренатальной диагностике, персонализированной медицине, при переливании крови, а также в трансплантологии [2–5]. Для эффективного подбора потенциального донора трансплантата проводят предтрансплантационный генетический скрининг — HLA-генотипирование [6, 7].

Высокое качество и достаточное количество нуклеиновых кислот — ключевые условия успешного проведения высокоточных молекулярно-биологических исследований. Однако научная и клиническая практика, как правило, требует значительных материальных и финансовых вложений, что вынуждает сотрудников подбирать метод получения нуклеиновых кислот, руководствуясь не только его эффективностью, но также время- и трудозатратностью, экономичностью и потребностью в дополнительном оборудовании и реагентах. Остается актуальной проблема разработки новых и оптимизации, модификации уже существующих методов выделения и очистки нуклеиновых кислот, адаптированных под конкретные задачи и возможности лабораторий.

Цель исследования — описать принцип действия наиболее распространенных методик получения нуклеиновых кислот из периферической крови, сравнить характеристики относительно друг друга исходя из практического и экономического критериев для установления

оптимального протокола выделения и очистки дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой кислот (РНК) для HLA-генотипирования и дать рекомендации исследователям по выбору наиболее эффективных методик и протоколов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выделение и очистка нуклеиновых кислот осуществляется на основе физико-химических методик, позволяющих отделить ДНК и РНК от балластных биомолекул и клеточного дебриса [8]. Первый этап любого протокола выделения заключается в механическом, химическом или ферментативном лизисе биоматериала, целью которого является максимально полное извлечение нуклеиновых кислот из образцов [9]. Высокая степень очистки нуклеиновых кислот обеспечивает их стабильность в течение продолжительного времени, поэтому полученный необработанный лизат необходимо подвергнуть физико-химической и ферментативной очистке от клеточных компонентов и химических соединений, препятствующих длительному хранению нуклеиновых кислот и их дальнейшему использованию в молекулярно-биологических исследованиях: рестрикционном анализе, ПЦР, молекулярном клонировании, секвенировании и т. д. Методики очистки нуклеиновых кислот подразделяют на жидкофазные (органическая экстракция и высаливание) и твердофазные (на спин-колонках и магнитных частицах) [10–12].

Качественный и количественный анализы препарата нуклеиновой кислоты осуществляются широко распространенными и хорошо зарекомендовавшими себя методиками спектрофотометрии (Nano Drop, Nano Photometer P-Class), флуориметрии (Qubit, Quantus™ Fluorometer) и гель-электрофореза. Спектрофотометрически концентрацию нуклеиновой кислоты определяют по величине поглощенного излучения определенной длины волны (пик абсорбции ~ 260 нм, A₂₆₀), а качество — по отношению A₂₆₀/A₂₈₀, которое при значении < 1,8 для ДНК и < 2 для РНК указывает на недостаточную степень очистки от белков [8]. Флуориметрическая методика основана на специфическом связывании нуклеиновой кислоты с флуоресцентным зондом и флуоресценции образованного комплекса, интенсивность свечения которого пропорциональна концентрации нуклеиновой кислоты [13, 14].

Методика органической экстракции основана на фазовом разделении раствора нуклеиновых кислот и фенол-хлороформной смеси. При классической фенол-хлороформной очистке геномной ДНК к лизату клеток добавляют смесь фенола и хлороформа, затем центрифугируют для разделения двух фаз (рис. 1, а). После расслаивания нуклеиновые кислоты распределяются в верхней водной фазе; липиды, углеводы и клеточный дебрис попадают в более плотную органическую фазу, денатурированные белки — в интерфазу. Водную фазу аккуратно отбирают, повторяют процедуру при более низком pH

(4–6) и отбирают органическую фазу. ДНК из полученного экстракта осаждают этанолом и растворяют в буфере TE или деионизированной воде (mQ) [15, 16].

Для предотвращения пенообразования и улучшения разделения водной и органической фаз в фенол-хлороформную смесь добавляют изоамиловый спирт до объемного соотношения 25 : 24 : 1 соответственно, что способствует повышению эффективности очистки нуклеиновых кислот. Существуют готовые наборы реагентов — так называемые «киты» для органической экстракции, гидролизующие РНК и позволяющие избирательно выделять и очищать ДНК из клеточного лизата [17].

Методика органической экстракции РНК аналогична экстракции геномной ДНК (см. рис. 1, *b*). Биоматериал лизируют в феноле или тризоле (TRIzol Reagent), поддерживающих целостность РНК, добавляют хлороформ и разделяют фазы центрифугированием [18, 19]. Верхнюю водную фазу отбирают и повторяют процедуру при необходимости получить особо чистый препарат РНК. На финальной стадии РНК осаждают из водной фазы изопропанолом и растворяют в mQ [18–20].

Основными преимуществами классической фенол-хлороформной методики экстракции нуклеиновых кислот и ее модификаций являются относительно низкая стоимость, пригодность для основных типов биоматериала (кровь, моча, волосы, слюна и буккальный эпителий, ткани) и эффективность лизиса клеток. Несмотря на трудоемкость процесса очистки, варьированность выхода нуклеиновых кислот и токсичность используемых реагентов, органическая экстракция не потеряла своей актуальности, удобна при получении нуклеиновых кислот из сложных гетерогенных образцов и служит ориентиром при оценке эффективности новых методик.

Выделение и очистка геномной ДНК способом высаливания основана на ее экстракции из клеточного лизата и преципитации белков под действием осаждающих реагентов или высокой концентрации солей [21, 22]. Методика применяется для получения геномной ДНК из растительных и животных клеток и особенно часто из клеток цельной крови (рис. 2) [21–24].

Современные методики выделения и очистки геномной ДНК из клеток крови состоят из трех последовательных стадий: 1) лизис безъядерных клеток (эритроцитов), центрифугирование и удаление супернатанта, содержащего клеточный дебрис; 2) лизис ядерных клеток (лейкоцитов), осаждение белков и высвобождение ДНК насыщенным раствором NaCl в водную фазу, которую переносят в новую пробирку; и 3) осаждение ДНК из водной фазы этанолом или изопропанолом, очистка от примесей и растворение полученной ДНК в TE-буфере или mQ [23]. Альтернативный протокол содержит незначительные отличия, такие как предварительная промывка цельной крови от плазмы, термический лизис лейкоцитов и осаждение белков не только насыщенным раствором NaCl, но и хлороформом [24].

Методики высаливания привлекают внимание исследователей благодаря простоте исполнения, низкой стоимости реагентов и отсутствию потребности в дополнительном оборудовании, а полученная ДНК пригодна для ПЦР, клонирования, рестрикционного анализа и саузерн-блоттинга.

В основе колоночной методики очистки нуклеиновых кислот лежит высокая аффинность их отрицательно заряженного остова к положительно заряженным частицам мембраны. В условиях высокой ионной силы и наличия хаотропных солей (тиоцианата гуанидина) нуклеиновые кислоты избирательно связываются с мембраной и элюируются при низкой ионной силе раствора. Тиоцианат гуанидина дестабилизирует водородные связи, ван-дер-ваальсовы и гидрофобные взаимодействия, облегчает иммобилизацию нуклеиновых кислот на носителе и инактивирует нуклеазы. В качестве материала для мембраны используют силикатные носители (силикагель, силику), стеклянные частицы, диатомит и анионообменные носители. Пропускание клеточного экстракта через спин-колонок, промывку и элюирование нуклеиновых кислот проводят в центрифуге или посредством подключения к вакуумному насосу [25–27].

При выделении и очистке геномной ДНК на спин-колонках клетки лизируют в буфере, содержащем додецилсульфат натрия (SDS), протеиназу К (для удаления белковых примесей и инактивации нуклеаз) и РНКазу А (для очистки от РНК). Полученный экстракт пропускают через колонку, и геномная ДНК связывается фильтрующей мембраной, которую затем промывают от остаточных белков и солей, далее ДНК элюируют с поверхности мембраны (рис. 3 *a*). Геномная ДНК, полученная с помощью спин-колонок, отличается хорошим качеством и отсутствием ингибиторов ферментативных реакций и балластных примесей, что способствует получению воспроизводимых результатов анализов [26]. Колоночная методика выделения и очистки РНК в целом аналогична протоколу экстракции ДНК (рис. 3, *b*) и позволяет получать тотальную РНК — как мРНК, так и некодирующие РНК. Важным фактором является использование реагентов и колонок, не содержащих РНКаз [28].

Методика выделения и очистки нуклеиновых кислот на спин-колонках считается одной из лучших среди доступных вариантов и широко распространена благодаря своей универсальности, простоте выполнения и эффективности очистки от ингибиторов ферментативных реакций и примесей. Однако методика имеет существенные ограничения, связанные с высокой стоимостью анализа большого количества образцов и поэтому малоприменяема для лабораторий с ограниченным бюджетом. В практическом плане возможности колоночной методики лимитированы пропускной способностью мембраны колонки, склонной к засорению пор вязкими образцами.

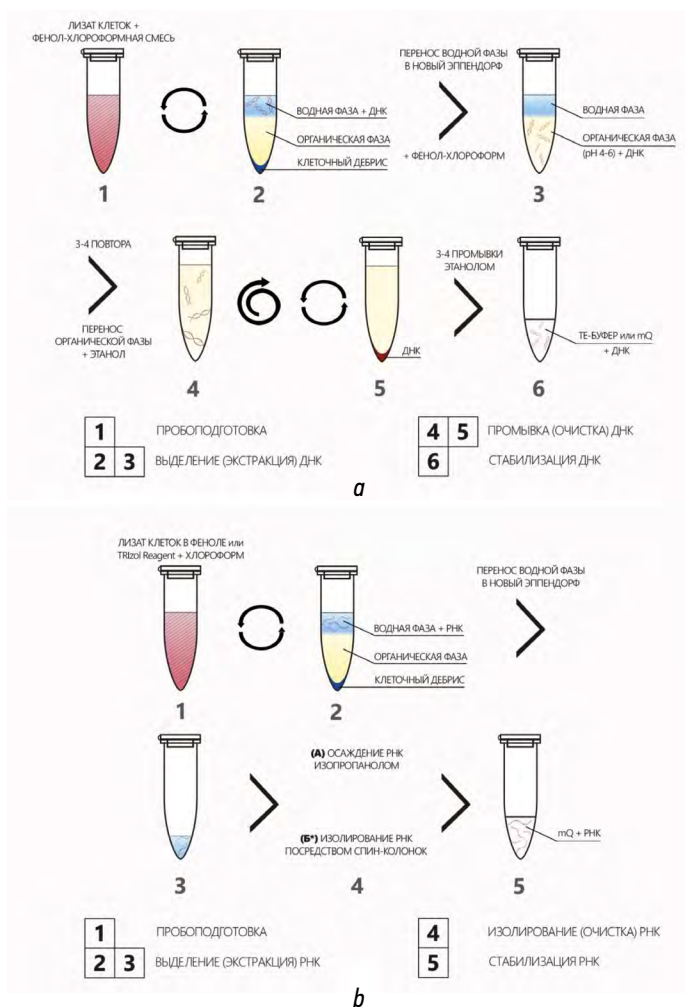


Рис. 1. Органическая (фенол-хлороформная) экстракция нуклеиновых кислот: *a* — геномной ДНК; *b* — РНК
Fig. 1. Organic (phenol-chloroform) extraction of nucleic acids: *a* — genomic deoxyribonucleic acid; *b* — ribonucleic acid

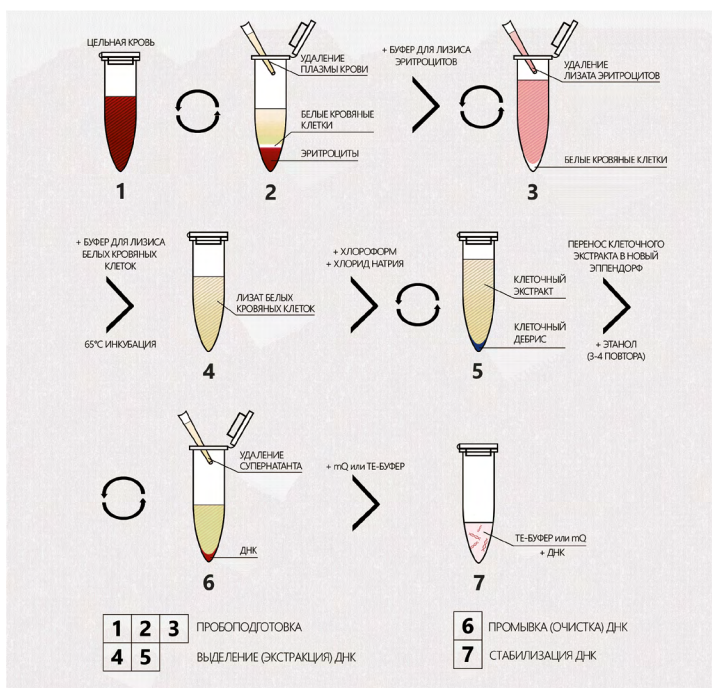


Рис. 2. Выделение геномной ДНК путем высаливания
Fig. 2. Isolation of genomic deoxyribonucleic acid by salting out

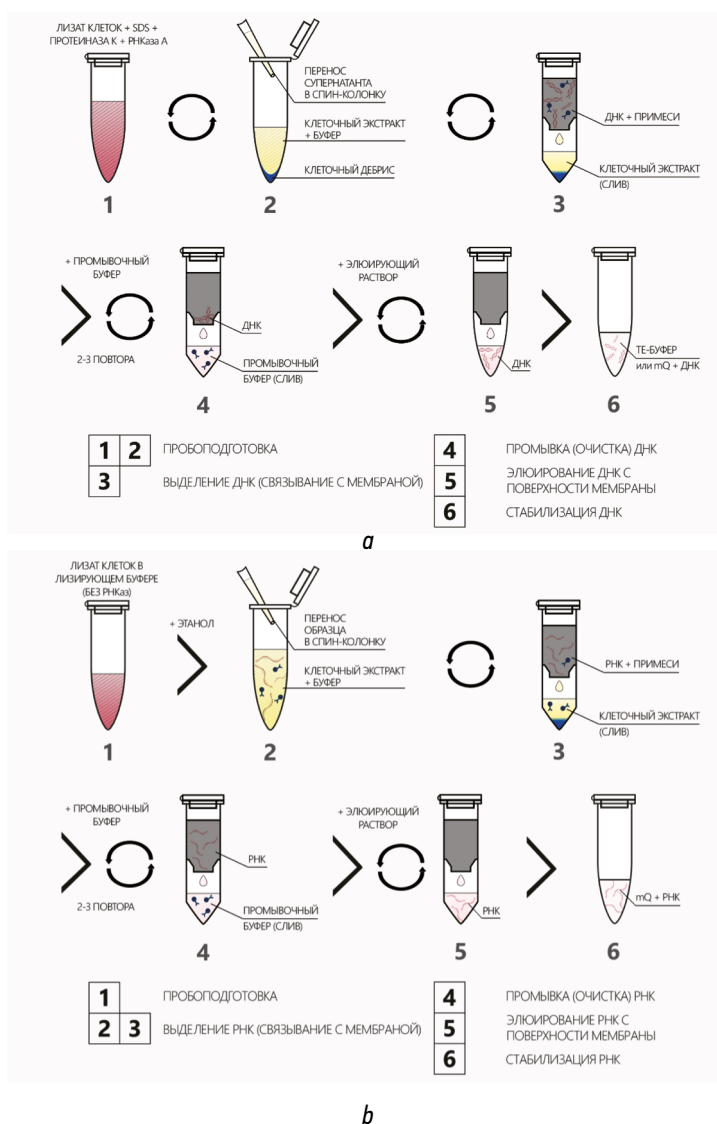


Рис. 3. Выделение нуклеиновых кислот с использованием спин-колонок: *a* — геномной ДНК; *b* — РНК
Fig. 3. Isolation of nucleic acids using spin columns: *a* — genomic deoxyribonucleic acid; *b* — ribonucleic acid

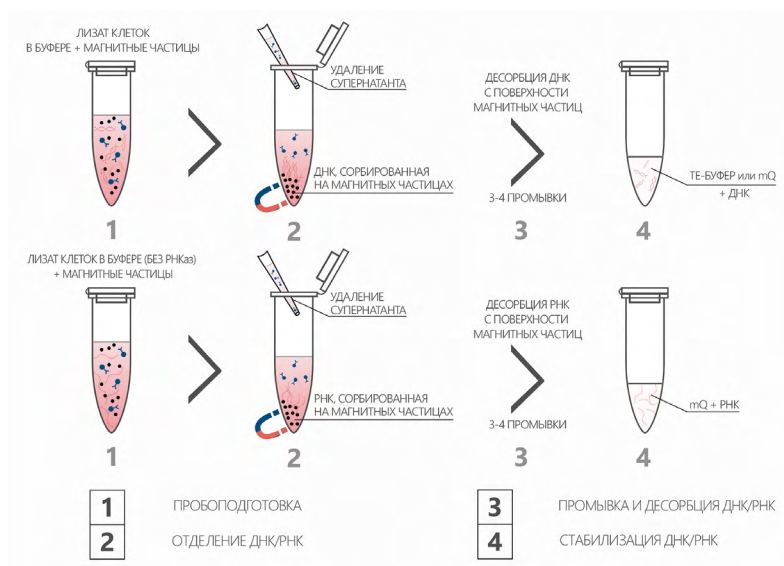


Рис. 4. Выделение нуклеиновых кислот на магнитных частицах: *a* — геномной ДНК; *b* — РНК
Fig. 4. Isolation of nucleic acids on magnetic particles: *a* — genomic deoxyribonucleic acid; *b* — ribonucleic acid

Принцип выделения и очистки нуклеиновых кислот на магнитных частицах («магнитных бидрах» — от *англ.* magnetic beads) заключается в обратимом связывании нуклеиновых кислот на поверхности магнитных частиц [29, 30]. Современные магнитные частицы покрывают разным материалом: пористым стеклом, диоксидом кремния, неорганическими магнитными материалами, полистиролом, целлюлозой [31].

Эффективность выделения и очистки нуклеиновых кислот на магнитных частицах повышают путем иммобилизации олигонуклеотидов, нуклеотидная последовательность которых комплементарна последовательности целевых нуклеиновых кислот, например, поли(Т)-олигонуклеотидов для селективного связывания мРНК [32, 33].

Клетки лизируют в буфере и вносят в пробирку магнитные частицы, сорбирующие нуклеиновые кислоты из клеточного экстракта. Пробирку ставят на магнитный штатив, который притягивает магнитные частицы к стенке. Удаление супернатанта и промывка позволяют быстро очистить притянутые магнитные частицы от несвязанных примесей, в том числе от нуклеиновых кислот, не содержащих целевую последовательность (рис. 4) [29, 30].

Наборы на основе магнитных частиц предназначены для быстрого и эффективного получения нуклеиновых кислот и удобны при одновременном выделении из большого количества образцов. Метод сочетает в себе высокий выход ДНК и РНК хорошего качества и воспроизводимость получаемых результатов.

К основным типам биоматериала человека, применимых для генетических исследований, относят периферическую кровь, слюну, буккальный эпителий, мочу и волосы. Несмотря на инвазивность процедуры забора периферической крови, а также необходимость наличия квалифицированного медицинского персонала для проведения процедуры, получаемые из нее нуклеиновые кислоты превосходят по качественным и количественным показателям нуклеиновые кислоты из другого биоматериала, что делает кровь главным источником геномной ДНК и РНК в диагностических и эпидемиологических исследованиях [34–36]. В современной практике генотипирование проводится с использованием следующих методик: полиморфизм длин рестриционных фрагментов (RFLP), случайно амплифицируемая полиморфная ДНК (RAPD), полиморфизм длин амплифицированных фрагментов ДНК (AFLPD), аллель-специфические олигонуклеотиды (ASO), секвенирование, ДНК-микрочипы. В зависимости от выбранной методики генотипирования для создания библиотек в качестве матрицы используют геномную ДНК или РНК. В геномных библиотеках, получаемых из геномной ДНК, заключена информация о полной нуклеотидной последовательности генома, что делает возможным выявление однонуклеотидных полиморфизмов интронных областей. Напротив, из РНК создают библиотеки кДНК, несущие в себе нуклеотидные последовательности экзонов.

Сравнение методик получения геномной ДНК. Лаборатории с недостаточным финансированием имеют ограниченные возможности использования дорогих коммерческих наборов для извлечения геномной ДНК из крови. Авторами работ [37–40] произведен поиск более дешевой альтернативы наборам со спин-колонками и сформулированы предложения по использованию имеющихся протоколов жидкофазных методик получения ДНК и разработке новых, чтобы снизить стоимость процедуры в пересчете на один образец при сохранении эффективности выделения и очистки ДНК.

Показано, что классическая фенол-хлороформная экстракция благодаря длительной обработке ядерных клеток крови (лейкоцитов) в лизирующем буфере с SDS и протеиназой К позволяет извлекать из крови геномную ДНК, пригодную для ПЦР-анализа [38]. Тем не менее, из-за вариабельного качества ДНК, полученной с помощью данной методики, она не может быть использована для создания ДНК-библиотек и генотипирования [39]. Исследователи отмечают непрактичность фенол-хлороформной экстракции в условиях проведения высокопроизводительных многоканальных и потоковых исследований, так как данная методика включает большое число сложных длительных процедур и манипуляций [38, 39].

В работе D. Chacon-Cortes et al. [37] обращено внимание на перспективы оптимизации протоколов выделения и очистки геномной ДНК способом высаливания и разработан менее дорогой и времязатратный протокол. В более поздних работах [40] указывается на то, что повышение эффективности очистки обеспечивается благодаря отделению безъядерных клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов) от ядерных клеток (лейкоцитов) и лизису полученного осадка лейкоцитов при повышенной температуре в большем объеме лизирующего буфера и SDS [38, 39]. Разработанные протоколы позволяют извлекать качественную высокомолекулярную геномную ДНК и использовать ее для ПЦР [38, 40] и гибридизационного анализа на ДНК-микрочипах, таргетного секвенирования и секвенирования *de novo* [39].

Стандартные протоколы коммерческих наборов со спин-колонками («Nucleospin» («Macherey-Nagel», «Duren», Германия) и наборов с магнитными частицами («ChargeSwitch gDNA Tissue Mini» («Invitrogen», США)), как показано в работе A. Psifidi et al. [41], не обеспечивают необходимого качества получаемой из крови геномной ДНК для проведения NGS секвенирования, создания и скрининга библиотек ДНК, вследствие чего отмечается острая необходимость в модификации стандартных протоколов, в том числе посредством введения дополнительных этапов пробоподготовки биоматериала и очистки ДНК. Кроме того, авторы предлагают 2 экспериментально подтвержденных решения данной проблемы: а) предварительное отделение ДНК-содержащих ядерных клеток (лейкоцитов) от белков плазмы крови и безъядерных

клеток (эритроцитов и тромбоцитов); б) повышение эффективности лизиса лейкоцитов за счет увеличения температуры инкубации (56 °С), ее длительности и использования больших объемов лизирующего буфера и протеиназы К. Предложенные меры позволяют улучшить качество и увеличить выход геномной ДНК, пригодной для длительного хранения и удовлетворяющей требованиям чувствительных молекулярных методик анализа [41]. Так, для проведения гибридационного анализа ДНК с использованием ДНК-микрочипов достаточно 2,5–3 мкг ДНК, для таргентного ресеквенирования ДНК — 3–6 мкг, для секвенирования *de novo* — 10–20 мкг [42]. Помимо эффективности разработанных протоколов, авторы оценили их стоимость и времязатратность, признав адекватным решение увеличить стоимость (с 3 до 4€ на один образец) и длительность процедуры получения ДНК для увеличения ее выхода и повышения качества [41].

Наибольшей эффективностью выделения и очистки геномной ДНК из малых объемов крови обладают коммерческие наборы, используемые в криминалистических лабораториях. Стандартные протоколы наборов со спин-колонками («DNA Investigator» («QIAGEN», США) и магнитными частицами («PrepFiler® BTA» («Life Technologies™», США), «DNA IQ™» («Promega», США) позволяют удалять ингибиторы ПЦР и создавать библиотеки ДНК для NGS-платформ «Ion S5™» и «MiSeq FGx™» [43]. Данные наборы не нашли повсеместного спроса из-за высокой себестоимости процедуры (от 6 до 10 \$ и дороже за 1 выделенный образец геномной ДНК).

В таблице 1 приведены экспериментальные данные об основных характеристиках геномной ДНК, которая была получена из крови путем органической экстракции, высаливания, на спин-колонках и магнитных частицах [37–41, 43].

Примечание: М. Metzker [42] указывает, что минимальная концентрация ДНК для проведения NGS секвенирования соответствует 50 нг/мкл; Х. Zeng et al. [43] не приводят данных о концентрации полученной геномной ДНК и соотношении A260/280, однако ее качество позволило провести STR-генотипирование и секвенирование на платформах «Ion S5™» и «MiSeq FGx™».

Для проведения HLA-генотипирования допустимо получать геномную ДНК из периферической крови не только коммерческими наборами со спин-колонками и магнитными частицами, но также недорогими протоколами высаливания. Заметим, что модифицированные лабораторные протоколы высаливания способны конкурировать по эффективности с готовыми «китами» [38–40], а доработка протокола со спин-колонками Nucleospin позволяет значительно улучшить выход и чистоту геномной ДНК [41].

Сравнение методик получения РНК. Лаборатории, занимающиеся разработкой и оптимизацией протоколов экстракции нуклеиновых кислот из крови, в случае с РНК отдают предпочтение коммерческим наборам со спин-колонками и магнитными частицами. В отличие от геномной

ДНК, получать которую допустимо с использованием более дешевых жидкофазных методик, РНК извлекается в ущерб экономической составляющей, чтобы компенсировать недостаток опыта персонала при сохранении качественных и количественных показателей препарата РНК [44–48]. Подобная тенденция возникает из-за высоких требований к качеству РНК и сложности работы с ней, что опосредовано химической нестабильностью и восприимчивостью к РНКазам. Широко распространенным инструментом оценки целостности (интактности) выделенной РНК является «Agilent 2100 Bioanalyzer». Значения RIN (RNA integrity number) ≥ 7 свидетельствуют об интактном состоянии РНК, тогда как при значениях < 7 наблюдается ее деградация, что приводит к искажению результатов анализа уровня экспрессии генов путем количественного ОТ-ПЦР и РНК-секвенирования (RNA-seq) [49, 50].

По данным D. Schwochow et al. [48], полученные с использованием набора «TRIzol LS reagent» образцы РНК демонстрировали большой разброс значений RIN, а в работе J. Kim et al. [46] — низкие значения A260/A280 ($\leq 1,7$) и завышенные значения концентрации, поскольку авторы не обрабатывали полученные образцы РНК ДНКазой, что привело к их контаминации геномной ДНК.

Наивысшие качественные и количественные показатели были установлены у РНК, извлеченной коммерческим набором с магнитными частицами «MagMAX» [45, 47], аналогичный набор «easyMAG» был признан худшим из анализируемых по причине низкого выхода РНК, обусловленного ее большими потерями из клеточной пеллеты в супернатант [44]. Ручной и автоматизированный протоколы «MagMAX» дали сравнимые результаты по выходу тотальной РНК, A260/A280, целостности РНК, выходу малых РНК и соотношению мРНК/микроРНК. Автоматизированный протокол более предпочтителен, поскольку отличается меньшими трудозатратами и исключает разброс качественных и количественных показателей из-за человеческого фактора [45, 47].

Методики выделения и очистки РНК на основе спин-колонок представлены несколькими коммерческими наборами — «Tempus», «Norgen», «Nucleospin», «RiboPure», «LeukoLOCK», «PAXgene», «RNeasy» и др. У РНК, полученной из крови наборами «Tempus» и «Norgen», путем количественной ОТ-ПЦР были установлены уровни целевых мРНК, сравнимые с лидирующим по характеристикам набором «MagMAX» [45, 47]. Выводы и рекомендации по использованию наборов со спин-колонками RNeasy и RiboPure противоречивы: в работе A. Rodríguez et al. [44] при использовании этих наборов с совместимыми буферами для лизиса была получена РНК с высоким выходом и значениями RIN, однако в работе D. Schwochow et al. [48] эти же протоколы оказались в числе худших по количественным показателям и целостности очищенной РНК.

В таблице 2 приведены основные характеристики РНК, которая была получена из крови с помощью органической экстракции, на спин-колонках и магнитных

частицах. Установлены функционально значимые особенности наиболее результативных протоколов: 1) использование расходных материалов, не содержащих РНКаз (RNase-free); 2) обработка полученной РНК ДНКазой; 3) отделение ретикулоцитов от лейкоцитов. При этом отделение лейкоцитов от остальных клеток крови признано целесообразным при получении геномной ДНК, в случае с РНК удаление ретикулоцитов оказывает позитивное влияние на качество РНК-препарата, а также облегчает

последующее секвенирование. Так, за счет отделения ретикулоцитов снижается количество прочтений («ридов») мРНК-транскриптов гемоглобина, что позволяет секвенировать более редкие транскрипты [48].

Для выделения и очистки РНК из крови мы рекомендуем использовать коммерческие наборы со спин-колонками «LeukoLOCK», «Nucleospin», «Tempus», «Norgen» и «PAXgene» и набор с магнитными частицами «MagMAX».

Таблица 1. Концентрация и чистота ДНК, полученной из крови разными методиками
Table 1. Concentration and purity of deoxyribonucleic acid obtained from blood by different methods

Протокол	Средние значения концентраций ДНК, нг/мкл	Средние значения A260/280
Органическая экстракция		
Фенол-хлороформная экстракция [38]	302	1,83
Фенол-хлороформная экстракция с добавлением изоамилового спирта [39]	68	1,71
Фенол-хлороформная экстракция [41]	260	1,67
Высаливание		
Традиционный протокол высаливания [37]	32	1,75
Модифицированный протокол высаливания [37]	40	1,75
Стандартный протокол высаливания [38]	21	1,93
Модифицированный протокол высаливания [38]	368	1,84
Модифицированный протокол высаливания [39]	347	1,73
Традиционный протокол высаливания [40]	86	1,77
Протокол двойного высаливания [40]	122	1,80
Выделение на спин-колонках		
Протокол со спин-колонками QIAamp DNA Blood Maxi Kit [37]	103	2,02
Протокол со спин-колонками Roche Diagnostics GmbH Kit [38]	24	1,86
Протокол со спин-колонками Origin Blood DNA Kit [39]	67	1,58
Протокол со спин-колонками QIAamp DNA Blood Mini Kit [40]	7	1,79
Стандартный протокол со спин-колонками Nucleospin [41]	55	1,76
Модифицированные протоколы со спин-колонками Nucleospin Blood, Tissue и Dx [41]	218–310	1,85–1,90
Протокол со спин-колонками DNA Investigator [43]		N/A
Выделение на магнитных частицах		
Протокол с магнитными частицами Charge-Switch gDNA Tissue Mini kit [41]	7	1,47
Модифицированный протокол In-house с магнитными частицами PMSi-H1.0–5 [41]	207	1,85
Протокол с магнитными частицами PrepFiler BTA [43]		N/A
Протокол с магнитными частицами DNA IQ [43]		N/A

Таблица 2. Выход, чистота и целостность (RIN) РНК, полученной из крови с помощью разных методик
Table 2. Yield, purity, and integrity (RIN) of ribonucleic acid derived from blood by various methods

Протокол	Выход РНК, мкг	Средние значения A260/280	Средние значения RIN
Органическая экстракция			
Фенол-хлороформная экстракция с TRI reagent [46]	0,60	1,70	3,20
Фенол-хлороформная экстракция с TRIzol™ LS Reagent [48]	0,2–15,1	1,90	6,20
Выделение на спин-колонках			
Протокол со спин-колонками RNeasy Mini Kit [44]	0,90	2,10	8,80
Протокол со спин-колонками RiboPure RNA Purification Kit-Blood [44]	3,30	2,00	8,60
Протокол со спин-колонками Norgen Preserved Blood RNA Purification Kit I [45]	12,04	2,09	8,63
Протокол со спин-колонками Tempus Spin RNA Isolation Kit [45]	10,14	2,05	8,70
Протокол со спин-колонками PAXgene Blood RNA system [46]	0,10	2,00	6,00
Протокол со спин-колонками NucleoSpin RNA Blood Kit [46]	0,40	2,00	6,40
Протокол со спин-колонками Norgen Preserved Blood RNA Purification Kit I [47]	15,40	2,12	7,36
Протокол со спин-колонками Tempus™ Spin RNA Isolation Kit [47]	15,40	2,09	8,97
Протокол со спин-колонками Tempus™ 6-Port RNA Isolation Kit [47]	15,40	2,20	8,38
Протокол со спин-колонками RiboPure™ RNA Purification Kit [48]	5,0–43,9	1,90	4,60
Протокол со спин-колонками RNeasy Mini Kit [48]	0,0–6,20	2,10	6,90
Протокол со спин-колонками PAXgene Blood RNA Kit [48]	0,10–10,2	2,10	7,70
Протокол со спин-колонками LeukoLOCK™ Fractionation & Stabilization Kit [48]	0,10–3,70	2,00	7,60
Выделение на магнитных частицах			
Протокол с магнитными частицами NucliSENS easyMAG [44]	0,60	2,10	1,00
Протокол с магнитными частицами MagMAX™ for Stabilized Blood Tubes RNA Isolation Kit [45]	8,34	2,09	6,68
Ручной протокол с магнитными частицами MagMAX™ for Stabilized Blood Tubes RNA Isolation Kit [47]	15,40	2,12	7,20
Автоматизированный протокол с магнитными частицами MagMAX™ for Stabilized Blood Tubes RNA Isolation Kit [47]	15,40	2,09	7,85

Примечание: необходимое количество РНК для синтеза кДНК — 0,5 нг [52]; рекомендуемое количество РНК для РНК-секвенирования — 100 нг [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня лаборатории имеют на вооружении достаточно большой набор проверенных методик для выделения (экстракции) и очистки нуклеиновых кислот — фенол-хлороформную экстракцию, высаливание, выделение на спин-колонках и магнитных частицах. Существуют универсальные

методики выделения и очистки ДНК и РНК из типового биоматериала — культур прокариотических и эукариотических клеток, растений, вирусных частиц, сред и т. д., однако при получении нуклеиновых кислот из неоднородных, комплексных образцов — таких как периферическая кровь, следует учитывать фактор гетерогенности и вводить

дополнительные меры на этапе очистки нуклеиновых кислот от примесей и биомолекул, чтобы предотвратить ингибирование протекающих при анализе процессов и искажение получаемых данных. Потребность в доступных, недорогих и эффективных протоколах извлечения ДНК и РНК из минимальных объемов биоматериала стимулирует оптимизацию и модификацию уже существующих протоколов и создание новых методик на новых физико-химических принципах. Мы находим целесообразными разработки в направлении автоматизации и масштабирования методик экстракции и очистки, уменьшения продолжительности и трудоемкости выполнения процедуры, снижению финансово-материальных затрат, а также их адаптации к применению с конкретными источниками нуклеиновых кислот. Кроме того, многообразие протоколов получения нуклеиновых кислот ставит исследователя

в затруднительное положение, вынуждая самостоятельно выбирать стратегию на основе имеющегося собственного опыта в этой области. При этом эффективность выделения и очистки нуклеиновых кислот с помощью коммерческих наборов варьируется даже в руках опытных лабораторных сотрудников, в том числе по объективным причинам, таким как различия в составе используемых буферных растворов и наборе расходных материалов у разных производителей. Именно поэтому остаются востребованными как экспериментальные, так и обзорные статьи, сравнивающие характеристики коммерческих и оригинальных протоколов, что позволит исследователям лучше ориентироваться при их выборе, а руководителям научных и медицинских учреждений внедрять эти методики в лабораторную и клиническую практику для решения важных практических задач, таких как HLA-генотипирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Williams R., Opelz G., Weil E., et al. The risk of transplant failure with HLA mismatch in recent times // *Transplantation*. 2016. Vol. 100. No. 9. P. e52–e53. DOI: 10.1097/tp.0000000000001365
- Ochoa-Díaz M.M., Daza-Giovanetty S., Gómez-Camargo D. Bacterial genotyping methods: from the basics to modern. *Host-Pathogen Interactions* // Humana Press. 2018. P. 13–20. DOI: 10.1007/978-1-4939-7604-1_2
- Westhoff C.M. Blood group genotyping // *Blood*. 2019. Vol. 133. No. 17. P. 1814–1820. DOI: 10.1182/blood-2018-11-833954
- Jackson S.E., Chester J.D. Personalised cancer medicine // *Int J Cancer*. 2014. Vol. 137. No. 2. P. 262–266. DOI: 10.1002/ijc.28940
- Shendure J., Findlay G.M., Snyder M.W. Genomic Medicine—Progress, Pitfalls, and Promise // *Cell*. 2019. Vol. 177. No. 1. P. 45–57. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.003
- Osoegawa K., Vayntrub T.A., Wenda S., et al. Quality control project of NGS HLA genotyping for the 17th International HLA and Immunogenetics Workshop // *Hum Immunol*. 2019. Vol. 80. No. 4. P. 228–236. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.01.009
- Madden K., Chabot-Richards D. HLA testing in the molecular diagnostic laboratory // *Virchows Archiv*. 2018. Vol. 474. No. 2. P. 139–147. DOI: 10.1007/s00428-018-2501-3
- Gupta N. DNA extraction and polymerase chain reaction // *J Cytol*. 2019. Vol. 36. No. 2. P. 116–117. DOI: 10.4103/joc.joc_110_18
- Shehadul Islam M., Aryasomayajula A., Selvaganapathy P.R. A Review on Macroscale and Microscale Cell Lysis Methods // *Micromachines* (Basel). 2017. Vol. 8. No. 3. P. 83. DOI: 10.3390/mi8030083
- Mullegama S.V., Alberti M.O., Au C., et al. Nucleic Acid Extraction from Human Biological Samples // *Biobanking: Methods and Protocols*. 2018. P. 359–383. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_30
- Tan S.C., Yip B.C. DNA, RNA, and Protein Extraction: The Past and The Present // *J Biomed Biotechnol*. 2009. Vol. 2009. P. 1–10. DOI: 10.1155/2009/574398
- Greathouse K.L., Sinha R., Vogtmann E. DNA extraction for human microbiome studies: the issue of standardization // *Genome Biol*. 2019. Vol. 20. ID 212. DOI: 10.1186/s13059-019-1843-8
- Singer V.L., Jones L.J., Yue S.T., Haugland R.P. Characterization of PicoGreen Reagent and Development of a Fluorescence-Based Solution Assay for Double-Stranded DNA Quantitation // *Anal Biochem*. 1997. Vol. 249. No. 2. P. 228–238. DOI: 10.1006/abio.1997.2177
- Georgiou C.D., Papapostolou I. Assay for the quantification of intact/fragmented genomic DNA // *Anal Biochem*. 2006. Vol. 358. No. 2. P. 247–256. DOI: 10.1016/j.ab.2006.07.035
- Sambrook J. *Molecular cloning: a laboratory manual*. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- Buckingham L. *Molecular Diagnostics*. 3 edition. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2019. 576 p.
- Chomczynski P., Mackey K., Drews R., Wilfinger W. DNAzol®: A Reagent for the Rapid Isolation of Genomic DNA // *Biotechniques*. 1997. Vol. 22. No. 3. P. 550–553. DOI: 10.2144/97223pf01
- Chomczynski P., Sacchi N. Single-Step Method of RNA Isolation by Acid Guanidinium Thiocyanate-Phenol-Chloroform Extraction // *Anal Biochem*. 1987. Vol. 162. No. 1. P. 156–159. DOI: 10.1006/abio.1987.9999
- Simms D., Cizdziel P., Chomczynski P., et al. TRIzol: A new reagent for optimal single-step isolation of RNA // *Focus*. 1993. Vol. 15. No. 4. P. 532–535.
- Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on // *Nat Protoc*. 2006. Vol. 1. No. 2. P. 581–585. DOI: 10.1038/nprot.2006.83
- Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucleic Acids Res*. 1988. Vol. 16. No. 3. P. 1215–1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215
- Aljanabi S.M., Martinez I. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques // *Nucleic Acids Res*. 1997. Vol. 25. No. 22. P. 4692–4693. DOI: 10.1093/nar/25.22.4692
- Suguna S., Nandal D., Kamble S., et al. Genomic DNA isolation from human whole blood samples by non-enzymatic salting out method // *Int J pharm sci*. 2014. Vol. 6. No. 6. P. 198–199.

24. Moradi M., Yari K., Khodarahmi R. A novel, efficient, fast and inexpensive DNA extraction protocol from whole blood applicable for studying drug-DNA interaction // *J Rep Pharm Sci*. 2014. Vol. 3. No. 1. P. 80–84.
25. Padhye V.V., York C., Burkiewicz A. Nucleic acid purification on silica gel and glass mixtures. United States patent US 5658548. 1997 Aug 19.
26. Kojima K., Ozawa S. Method for isolating and purifying nucleic acids. United States patent US 6905825. 2005.
27. Woodard D.L., Howard A.J., Down J.A. Process for purifying DNA on hydrated silica. United States patent US 5342931. 1994 Aug 30.
28. Gjerde D.T., Hoang L., Hornby D. RNA Purification and Analysis: Sample Preparation, Extraction, Chromatography // *RNA Purification and Analysis*. 2009. P. 1–16. DOI: 10.1002/9783527627196
29. Nargessi R.D. Magnetic isolation and purification of nucleic acids. United States patent US 6855499B1. 2005.
30. Berensmeier S. Magnetic particles for the separation and purification of nucleic acids // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006. Vol. 73. No. 3. P. 495–504. DOI: 10.1007/s00253-006-0675-0
31. Barbosa C., Nogueira S., Gadanho M., Chaves S. DNA extraction: finding the most suitable method // *Molecular Microbial Diagnostic Methods*. 2016. P. 135–154. DOI: 10.1016/b978-0-12-416999-9.00007-1
32. Albretsen C., Kalland K.-H., Haukanes B.-I., et al. Applications of magnetic beads with covalently attached oligonucleotides in hybridization: Isolation and detection of specific measles virus mRNA from a crude cell lysate // *Anal Biochem*. 1990. Vol. 189. No. 1. P. 40–50. DOI: 10.1016/0003-2697(90)90041-7
33. Bosnes M., Breivold E., Jobert L., et al. Solid-phase in vitro transcription and mRNA purification using Dynabeads™, superparamagnetic beads // 5th International mRNA Health Conference. 2017.
34. Philibert R.A., Zadorozhnyaya O., Beach S.R.H., Brody G.H. Comparison of the genotyping results using DNA obtained from blood and saliva // *Psychiatr Genet*. 2008. Vol. 18. No. 6. P. 275–281. DOI: 10.1097/ypg.0b013e3283060f81
35. Godderis L., Schouteden C., Tabish A., et al. Global Methylation and Hydroxymethylation in DNA from Blood and Saliva in Healthy Volunteers // *Biomed Res Int*. 2015. Vol. 2015. ID 845041. DOI: 10.1155/2015/845041
36. Elliott P., Peakman T. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine // *Int J Epidemiol*. 2008. Vol. 37. No. 2. P. 234–244. DOI: 10.1093/ije/dym276
37. Chacon-Cortes D., Haupt L.M., Lea R.A., Griffiths L.R. Comparison of genomic DNA extraction techniques from whole blood samples: a time, cost and quality evaluation study // *Mol Biol Rep*. 2012. Vol. 39. No. 5. P. 5961–5966. DOI: 10.1007/s11033-011-1408-8
38. Ghaheri M., Kahrizi D., Yari K., et al. A comparative evaluation of four DNA extraction protocols from whole blood sample // *Cell Mol Biol*. 2016. Vol. 62. No. 3. P. 120–124.
39. Koshy L., Anju A.L., Hari Krishnan S., et al. Evaluating genomic DNA extraction methods from human whole blood using endpoint and real-time PCR assays // *Mol Biol Rep*. 2016. Vol. 44. No. 1. P. 97–108. DOI: 10.1007/s11033-016-4085-9
40. Sakyi S.A., Kumi B., Ephraim R.K.D., et al. Modified DNA extraction technique for use in resource-limited settings: comparison of salting out methods versus QIAamp blood mini kit // *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2017. Vol. 7. No. 3. P. 131–136.
41. Psifidi A., Dovas C.I., Bramis G., et al. Comparison of Eleven Methods for Genomic DNA Extraction Suitable for Large-Scale Whole-Genome Genotyping and Long-Term DNA Banking Using Blood Samples // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No. 1. ID e0115960. DOI: 10.1371/journal.pone.0115960
42. Metzker M.L. Sequencing technologies – the next generation // *Nat Rev Genet*. 2009. Vol. 11. No. 1. P. 31–46. DOI: 10.1038/nrg2626
43. Zeng X., Elwick K., Mayes C., et al. Assessment of impact of DNA extraction methods on analysis of human remain samples on massively parallel sequencing success // *Int J Legal Med*. 2018. Vol. 133. No. 1. P. 51–58. DOI: 10.1007/s00414-018-1955-9
44. Rodríguez A., Duyvejonck H., Van Belleghem J.D., et al. Comparison of procedures for RNA-extraction from peripheral blood mononuclear cells // *PLoS One*. 2020. Vol. 15. No. 2. ID e0229423. DOI: 10.1371/journal.pone.0229423
45. Richards J., Unger E.R., Rajeevan M.S. Simultaneous extraction of mRNA and microRNA from whole blood stabilized in tempus tubes // *BMC Res Notes*. 2019. Vol. 12. No. 1. ID 39. DOI: 10.1186/s13104-019-4087-5
46. Kim J.-H., Jin H.-O., Park J.-A., et al. Comparison of three different kits for extraction of high-quality RNA from frozen blood // *Springerplus*. 2014. Vol. 3. No. 1. ID 76. DOI: 10.1186/2193-1801-3-76
47. Aarem J., Brunborg G., Aas K.K., et al. Comparison of blood RNA isolation methods from samples stabilized in Tempus tubes and stored at a large human biobank // *BMC Res Notes*. 2016. Vol. 9. No. 1. ID 430. DOI: 10.1186/s13104-016-2224-y
48. Schwochow D., Serieys L.E.K., Wayne R.K., Thalmann O. Efficient recovery of whole blood RNA – a comparison of commercial RNA extraction protocols for high-throughput applications in wildlife species // *BMC Biotechnol*. 2012. Vol. 12. No. 1. ID 33. DOI: 10.1186/1472-6750-12-33
49. Fleige S., Pfaffl M.W. RNA integrity and the effect on the real-time qRT-PCR performance // *Mol Aspects Med*. 2006. Vol. 27. No. 2-3. P. 126–139. DOI: 10.1016/j.mam.2005.12.003
50. Fleige S., Walf V., Huch S., et al. Comparison of relative mRNA quantification models and the impact of RNA integrity in quantitative real-time RT-PCR // *Biotechnol Lett*. 2006. Vol. 28. No. 19. P. 1601–1613. DOI: 10.1007/s10529-006-9127-2

REFERENCES

1. Williams R, Opelz G, Weil E, et al. The risk of transplant failure with HLA mismatch in recent times. *Transplantation*. 2016;100(9):e52–e53. DOI: 10.1097/tp.0000000000001365
2. Ochoa-Diaz MM, Daza-Giovanetty S, Gómez-Camargo D. Bacterial genotyping methods: from the basics to modern. *Host-Pathogen Interactions. Humana Press*. 2018;13–20. DOI: 10.1007/978-1-4939-7604-1_2
3. Westhoff CM. Blood group genotyping. *Blood*. 2019;133(17):1814–1820. DOI: 10.1182/blood-2018-11-833954
4. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer*. 2014;137(2):262–266. DOI: 10.1002/ijc.28940
5. Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic Medicine—Progress, Pitfalls, and Promise. *Cell*. 2019;177(1):45–57. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.003

6. Osoegawa K, Vayntrub TA, Wenda S, et al. Quality control project of NGS HLA genotyping for the 17th International HLA and Immunogenetics Workshop. *Hum Immunol.* 2019;80(4):228–236. DOI: 10.1016/j.humimm.2019.01.009
7. Madden K, Chabot-Richards D. HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. *Virchows Archiv.* 2018;474(2):139–147. DOI: 10.1007/s00428-018-2501-3
8. Gupta N. DNA extraction and polymerase chain reaction. *J Cytol.* 2019;36(2):116–117. DOI: 10.4103/joc.joc_110_18
9. Shehadul Islam M, Aryasomayajula A, Selvaganapathy PR. A Review on Macroscale and Microscale Cell Lysis Methods. *Micromachines (Basel).* 2017;8(3):83. DOI: 10.3390/mi8030083
10. Mullegama SV, Alberti MO, Au C, et al. Nucleic Acid Extraction from Human Biological Samples. *Biobanking: Methods and Protocols.* 2018:359–383. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_30
11. Tan SC, Yiap BC. DNA, RNA, and Protein Extraction: The Past and The Present. *J Biomed Biotechnol.* 2009;2009:1–10. DOI: 10.1155/2009/574398
12. Greathouse KL, Sinha R, Vogtmann E. DNA extraction for human microbiome studies: the issue of standardization. *Genome Biol.* 2019;20:212. DOI: 10.1186/s13059-019-1843-8
13. Singer VL, Jones LJ, Yue ST, Haugland RP. Characterization of PicoGreen Reagent and Development of a Fluorescence-Based Solution Assay for Double-Stranded DNA Quantitation. *Anal Biochem.* 1997;249(2):228–238. DOI: 10.1006/abio.1997.2177
14. Georgiou CD, Papapostolou I. Assay for the quantification of intact/fragmented genomic DNA. *Anal Biochem.* 2006;358(2):247–256. DOI: 10.1016/j.ab.2006.07.035
15. Sambrook J. *Molecular cloning: a laboratory manual.* NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
16. Buckingham L. *Molecular Diagnostics. 3 edition.* Philadelphia: F.A. Davis Company; 2019. 576 p.
17. Chomczynski P, Mackey K, Drews R, Wilfinger W. DNAzol®: A Reagent for the Rapid Isolation of Genomic DNA. *Biotechniques.* 1997;22(3):550–553. DOI:10.2144/97223pf01
18. Chomczynski P, Sacchi N. Single-Step Method of RNA Isolation by Acid Guanidinium Thiocyanate-Phenol-Chloroform Extraction. *Anal Biochem.* 1987;162(1):156–159. DOI: 10.1006/abio.1987.9999
19. Simms D, Cizdziel P, Chomczynski P, et al. TRIzol: A new reagent for optimal single-step isolation of RNA. *Focus.* 1993;15(4):532–535.
20. Chomczynski P, Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat Protoc.* 2006;1(2):581–585. DOI: 10.1038/nprot.2006.83
21. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215–1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215
22. Aljanabi SM, Martinez I. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR- based techniques. *Nucleic Acids Res.* 1997;25(22):4692–4693. DOI: 10.1093/nar/25.22.4692
23. Suguna S, Nandal D, Kamble S, et al. Genomic DNA isolation from human whole blood samples by non-enzymatic salting out method. *Int J pharm pharm sci.* 2014;6(6):198–199.
24. Moradi M, Yari K, Khodarahmi R. A novel, efficient, fast and inexpensive DNA extraction protocol from whole blood applicable for studying drug-DNA interaction. *J Rep Pharm Sci.* 2014;3(1):80–84.
25. Padhye VV, York C, Burkiewicz A. *Nucleic acid purification on silica gel and glass mixtures.* United States patent US 5658548. 1997 Aug 19.
26. Kojima K, Ozawa S. *Method for isolating and purifying nucleic acids.* United States patent US 6905825. 2005.
27. Woodard DL, Howard AJ, Down JA. *Process for purifying DNA on hydrated silica.* United States patent US 5342931. 1994 Aug 30.
28. Gjerde DT, Hoang L, Hornby D. RNA Purification and Analysis: Sample Preparation, Extraction, Chromatography. *RNA Purification and Analysis.* 2009:1–16. DOI: 10.1002/9783527627196
29. Nargessi RD. *Magnetic isolation and purification of nucleic acids.* United States patent US 6855499B1. 2005.
30. Berensmeier S. Magnetic particles for the separation and purification of nucleic acids. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006;73(3):495–504. DOI: 10.1007/s00253-006-0675-0
31. Barbosa C, Nogueira S, Gadanho M, Chaves S. DNA extraction: finding the most suitable method. *Molecular Microbial Diagnostic Methods.* 2016:135–154. DOI:10.1016/b978-0-12-416999-9.00007-1
32. Albreten C, Kalland K-H, Haukanes B-I, et al. Applications of magnetic beads with covalently attached oligonucleotides in hybridization: Isolation and detection of specific measles virus mRNA from a crude cell lysate. *Anal Biochem.* 1990;189(1):40–50. DOI: 10.1016/0003-2697(90)90041-7
33. Bosnes M, Breivold E, Jobert L, et al. Solid-phase in vitro transcription and mRNA purification using Dynabeads™, superparamagnetic beads. *5th International mRNA Health Conference.* 2017.
34. Philibert RA, Zadorozhnyaya O, Beach SRH, Brody GH. Comparison of the genotyping results using DNA obtained from blood and saliva. *Psychiatr Genet.* 2008;18(6):275–281. DOI: 10.1097/ypg.0b013e3283060f81
35. Godderis L, Schouteden C, Tabish A, et al. Global Methylation and Hydroxymethylation in DNA from Blood and Saliva in Healthy Volunteers. *Biomed Res Int.* 2015;2015:845041. DOI: 10.1155/2015/845041
36. Elliott P, Peakman T. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):234–244. DOI:10.1093/ije/dym276
37. Chacon-Cortes D, Haupt LM, Lea RA, Griffiths LR. Comparison of genomic DNA extraction techniques from whole blood samples: a time, cost and quality evaluation study. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5961–5966. DOI: 10.1007/s11033-011-1408-8
38. Ghaheri M, Kahrizi D, Yari K, et al. A comparative evaluation of four DNA extraction protocols from whole blood sample. *Cell Mol Biol.* 2016;62(3):120–124.
39. Koshy L, Anju AL, Harikrishnan S, et al. Evaluating genomic DNA extraction methods from human whole blood using endpoint and real-time PCR assays. *Mol Biol Rep.* 2016;44(1):97–08. DOI: 10.1007/s11033-016-4085-9
40. Sakyi SA, Kumi B, Ephraim RKD, et al. Modified DNA extraction technique for use in resource-limited settings: comparison of salting out methods versus QIAamp blood mini kit. *Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2017;7(3):131–136.
41. Psifidi A, Dovas CI, Bramis G, et al. Comparison of Eleven Methods for Genomic DNA Extraction Suitable for Large-Scale Whole-Genome Genotyping and Long-Term DNA Banking Using Blood Samples. *PLoS One.* 2015;10(1):e0115960. DOI: 10.1371/journal.pone.0115960
42. Metzker ML. Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet.* 2009;11(1):31–46. DOI: 10.1038/nrg2626

- 43.** Zeng X, Elwick K, Mayes C, et al. Assessment of impact of DNA extraction methods on analysis of human remain samples on massively parallel sequencing success. *Int J Legal Med.* 2018;133(1):51–58. DOI: 10.1007/s00414-018-1955-9
- 44.** Rodríguez A, Duyvejonck H, Van Belleghem JD, et al. Comparison of procedures for RNA-extraction from peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229423. DOI: 10.1371/journal.pone.0229423
- 45.** Richards J, Unger ER, Rajeevan MS. Simultaneous extraction of mRNA and microRNA from whole blood stabilized in tempus tubes. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):39. DOI: 10.1186/s13104-019-4087-5
- 46.** Kim J-H, Jin H-O, Park J-A, et al. Comparison of three different kits for extraction of high-quality RNA from frozen blood. *Springerplus.* 2014;3(1):76. DOI: 10.1186/2193-1801-3-76
- 47.** Aarem J, Brunborg G, Aas KK, et al. Comparison of blood RNA isolation methods from samples stabilized in Tempus tubes and stored at a large human biobank. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):430. DOI: 10.1186/s13104-016-2224-y
- 48.** Schwochow D, Serieys LEK, Wayne RK, Thalmann O. Efficient recovery of whole blood RNA – a comparison of commercial RNA extraction protocols for high-throughput applications in wildlife species. *BMC Biotechnol.* 2012;12(1):33. DOI: 10.1186/1472-6750-12-33
- 49.** Fleige S, Pfaffl MW. RNA integrity and the effect on the real-time qRT-PCR performance. *Mol Aspects Med.* 2006;27(2-3):126–139. DOI: 10.1016/j.mam.2005.12.003
- 50.** Fleige S, Walf V, Huch S, et al. Comparison of relative mRNA quantification models and the impact of RNA integrity in quantitative real-time RT-PCR. *Biotechnol Lett.* 2006;28(19):1601–1613. DOI: 10.1007/s10529-006-9127-2

ОБ АВТОРАХ

***Илья Владимирович Маркин**, кандидат технических наук; e-mail: ilya.markin.92@bk.ru; eLibrary SPIN: 6021-7645

Олег Александрович Баранов, старший оператор

Дмитрий Алексеевич Байран, старший оператор; e-mail: dima.bayran@mail.ru

Елена Сергеевна Щелканова, кандидат биологических наук; e-mail: shchelkanova_el@mail.ru; eLibrary SPIN: 8396-0602

Евгений Александрович Журбин, кандидат медицинских наук; e-mail: zhurbin-90@mail.ru; eLibrary SPIN: 8426-1354

AUTHORS INFO

***Il'ya V. Markin**, candidate of technical sciences; e-mail: ilya.markin.92@bk.ru; eLibrary SPIN: 6021-7645

Oleg A. Baranov, senior operator

Dmitry A. Bayran, senior operator; e-mail: dima.bayran@mail.ru

Elena S. Shchelkanova, candidate of biological sciences; e-mail: shchelkanova_el@mail.ru; eLibrary SPIN: 8396-0602

Evgeny A. Zhurbin, candidate of medical sciences; e-mail: zhurbin-90@mail.ru; eLibrary SPIN: 8426-1354

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-08-039.73

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75997>

ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫЕ ДОРСОПАТИИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

С.А. Живолупов, Е.Ю. Кожевников, И.Н. Самарцев, Н.А. Рашидов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Дорсопатия пояснично-крестцовой локализации — самый распространенный диагноз у пациентов, сопровождающийся болью в нижней части спины. Рассматриваются актуальные вопросы консервативного лечения дорсопатий пояснично-крестцовой локализации на основании анализа научных материалов, содержащихся в крупнейших базах, таких как PubMed, Cochrane library, Medline, eLibrary. Из всех публикаций были отобраны и детально рассмотрены 40 наиболее актуальных работ; ключевые цифры и краткие выводы по каждой из них отображены в таблице. Симптомы пояснично-крестцовых дорсопатий нередко крайне негативно сказываются на трудоспособности и качестве жизни пациента; в связи с этим очень важно своевременно назначить эффективное лечение. Ввиду сложного и многофакторного патогенеза, а также множества вариантов течения пояснично-крестцовых дорсопатий, консервативное лечение должно быть комплексным и индивидуализированным, а используемые препараты — обладать высоким профилем безопасности, особенно те, которые применяются при лечении хронических форм заболевания. Таким требованиям отвечают некоторые нестероидные противовоспалительные препараты и ко-анальгетики, такие как хондропротекторы и витамины группы В. Для лечения острых форм и обострений пояснично-крестцовых дорсопатий возможно локальное применение гормональных препаратов, антиконвульсантов, антидепрессантов, миорелаксантов и др., при этом дозировка и длительность лечения должны быть строго ограничены. Локальное применение гормональных препаратов и хондропротекторов в виде лечебно-диагностических блокад оправдано при отсутствии противопоказаний и наличии возможностей, что помогает снизить вероятность системных нежелательных реакций и обеспечивает высокую биодоступность.

Ключевые слова: дорсопатия; боль в спине; хондропротекторы; нестероидные противовоспалительные средства; витамины группы В; антидепрессанты; миорелаксанты; антиконвульсанты.

Как цитировать:

Живолупов С.А., Кожевников Е.Ю., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Пояснично-крестцовые дорсопатии: современные аспекты консервативного лечения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 125–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75997>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75997>

LUMBOSACRAL DORSOPATHIES: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT

S.A. Zhivolupov, E.Yu. Kozhevnikov, I.N. Samarczev, N.A. Rashidov

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Lumbosacral dorsopathy is the most common diagnosis in patients with lower back pain. Issues of conservative treatment of lumbosacral dorsopathies are considered based on the analysis of scientific materials contained in large databases such as PubMed, Cochrane library, MEDLINE, and eLibrary. From all publications, 40 of the most relevant works were selected and considered in detail, and key figures and short conclusions for each work are displayed in a table. Symptoms of lumbosacral dorsopathies often have an extremely negative effect on the patient's ability to work and quality of life; therefore, effective and prompt treatment is important. Given the complex and multifactorial pathogenesis and multitudes of options for lumbosacral dorsopathies, conservative treatment should be complex and individualized, and drugs should have a high safety profile, especially those used in the treatment of chronic diseases. These requirements are met by some nonsteroidal anti-inflammatory drugs and co-analgesics, such as chondroprotectors and B vitamins. For the treatment of acute and exacerbated lumbosacral dorsopathies, the local use of hormonal drugs, anticonvulsants, antidepressants, muscle relaxants, etc., is possible, while treatment dosage and duration should be strictly limited. The local use of hormonal drugs and hydroprotectors such as therapeutic and diagnostic blockades is justified in the absence of contraindications and availability of opportunities, which helps reduce the likelihood of systemic adverse reactions and provides greater bioavailability.

Keywords: dorsopathy; back pain; chondroprotectors; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; B vitamins; antidepressants; muscle relaxants; anticonvulsants.

To cite this article:

Zhivolupov SA, Kozhevnikov EYu, Samarczev IN, Rashidov NA. Lumbosacral dorsopathies: modern aspects of diagnosis and pharmacological treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):125–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75997>

Received: 05.10.2021

Accepted: 15.12.2021

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема боли в нижней части спины является одной из наиболее актуальных в мировой и отечественной медицине, а также невероятно значима для экономики и благосостояния общества в любом государстве. Это связано, во-первых, с крайне высокой распространенностью данной патологии среди лиц молодого и среднего возраста (пик заболеваемости приходится на возраст от 40 до 50 лет у мужчин и от 50 до 60 лет у женщин; до 10% взрослого населения Земли одновременно можно поставить диагноз пояснично-крестцовая дорсопатия (ПКД), а вероятность индивида заболеть в течение жизни колеблется в диапазоне от 1,2 до 43%), а во-вторых, с тем, что ПКД являются причиной 70% случаев временной утраты трудоспособности [1–3]. Действительно, такие симптомы ПКД, как боль внизу спины, снижение функции мышц ног, нарушение различных видов чувствительности в нижних конечностях и другие могут значительно ухудшить качество жизни человека [4, 5].

Цель исследования — поиск и анализ актуальных клинических исследований консервативной терапии пояснично-крестцовых дорсопатий, а также обобщение полученных данных для определения оптимального подхода к лечению данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После поиска по базам данных PubMed, Cochrane library, Medline, elibrary были отобраны и детально рассмотрены 40 наиболее актуальных работ. При анализе данных особое внимание уделялось оценке эффективности и безопасности основных групп препаратов, а также определению возможности их применения в различных клинических ситуациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Не всегда удается прийти к единому мнению в вопросе консервативного лечения ПКД. Данные разногласия возникают как из-за сложного патогенеза и разнообразия механизмов повреждения позвонков, межпозвонковых дисков, суставно-связочного аппарата позвоночника, так и ввиду отсутствия лекарственных препаратов, которые могли бы в полной мере соответствовать всем требованиям эффективности и безопасности [4, 6, 7].

На сегодняшний день существуют разные подходы к консервативному лечению ПКД; большинство из них подразумевает комплексность и многонаправленность терапии, что закономерно ввиду сложного и полифакторного патогенеза данного заболевания. Для определения тактики и выбора методов лечения опираются на период течения ПКД: острый, подострый и хронический. В острый и подострый периоды основными задачами терапии являются снижение интенсивного болевого синдрома,

скорейшее улучшение качества жизни, возвращение пациента к сбалансированной двигательной активности, борьба с воздействием этиологического фактора (предупреждение дальнейшего морфологического повреждения структур), а также недопущение развития хронической боли. В хронический период заболевания терапия в большей степени направлена на восстановление поврежденных структур, а также на борьбу с вероятно уже возникшей хронической болью. На фоне проведения эффективной консервативной терапии симптомы ПКД могут регрессировать вплоть до полного исчезновения на длительный срок [1, 2].

Рациональная терапия ПКД начинается с определения режима повседневной физической активности; на сегодняшний день назначение палатного, постельного или другого охранительного режима всем больным ПКД считается неверным, поскольку длительное ограничение двигательной активности препятствует скорейшему регрессу симптомов, а также в большем количестве случаев приводит к хронизации боли. Неоднозначно распределены мнения ученых насчет назначения комплексов специальных физических упражнений. Ряд исследователей не выделяют зависимость между улучшением состояния и выполнением подобных рекомендаций; вполне достаточно сохранять повседневную двигательную активность без особых физических нагрузок [3, 8].

Однако многие пациенты с выраженным болевым синдромом сообщают о значительном снижении двигательной активности вследствие страха усиления боли. По статистике, больные ПКД в ряде случаев более склонны к снижению активных действий, даже чем пациенты, страдающие остеоартритом коленного или тазобедренного суставов, поэтому борьба с болью является первостепенной задачей, решить ее помогает сбалансированное фармакологическое лечение [7].

Ряд препаратов первой линии может использоваться в любом периоде ПКД. Например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются в современной медицинской практике, когда заболевание сопровождается болью и воспалением. При ПКД назначение препаратов данной группы также целесообразно, о чем свидетельствует большое количество исследований и практических рекомендаций. Однако существует ряд побочных эффектов, ограничивающих применение НПВС; нежелательные последствия при использовании данных препаратов преимущественно связаны с системами пищеварения и кровообращения, причем выраженность побочных эффектов определяется способностью НПВС к блокированию одного из ферментов — циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) или ЦОГ-2 [4]. Селективность НПВС к ЦОГ-1 или ЦОГ-2 определяется показателем концентрации полумаксимального ингибирования (IC 50) и степенью абсолютного избирательного воздействия препарата отдельно на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (последний параметр устанавливается *in vivo* на добровольцах) [9–11].

В связи с этим при подборе терапии ПКД с помощью НПВС необходимо учитывать сопутствующие заболевания пациента и взвешивать риски возникновения нежелательных последствий, опираясь при выборе препарата на вышеупомянутые показатели [12–14]. Кроме того, целесообразно ограничить прием НПВС по длительности: назначать или непосредственно при остром течении ПКД, или для лечения хронической формы на ограниченный период (максимально — до 15 сут) [15–17].

За рубежом для лечения ПКД широко применяют наркотические анальгетики [18, 19]. Данные препараты эффективно снижают боль, однако очень быстро вызывают зависимость, поэтому часто возникают сложности с расчетом дозы и определением длительности приема лекарства [20, 21].

Кортикостероиды зарекомендовали себя как крайне эффективное противовоспалительное средство [22, 23]. Данные препараты снижают активность воспалительных процессов в организме, в том числе и локальных, наблюдающихся при ПКД в зоне повреждения. Кроме этого, кортикостероиды снижают активность местных деструктивных биохимических процессов, а также, уменьшая отек, разрывают порочный круг патогенеза, связанный с компрессией корешков спинномозговых нервов. Однако им присущи значимые недостатки; например, данная группа препаратов обладает огромным числом противопоказаний и опасных для здоровья побочных эффектов, проявляющихся особенно при длительном приеме [24–26]. Во многих исследованиях безопасности кортикостероидов отмечаются такие нежелательные последствия, как симптомокомплекс Иценко — Кушинга, гипергликемия (в некоторых случаях развитие сахарного диабета), замедление процессов регенерации тканей, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, понижение сопротивляемости организма к инфекциям, гиперкоагуляция с риском тромбоза, ожирение и многие другие. Поэтому желательно отказаться от применения гормональных средств, но если это необходимо, стоит ограничиться коротким курсом в строгих дозировках или использовать локальное инъекционное введение препарата [27–29].

К препаратам второй линии (ко-анальгетикам) относятся антиконвульсанты, миорелаксанты, витамины группы В, хондропротекторы и антидепрессанты. Антиконвульсанты применяются для лечения боли с середины XX века; их эффект основан на сходстве химического строения с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), молекула действующего вещества связывается с $\alpha 2\delta$ субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов и снижает их активность. Также, опосредованно, антиконвульсанты могут стимулировать синтез ГАМК клетками [30].

Однако прием антиконвульсантов может сопровождаться головокружением, заторможенностью, сонливостью, что создает препятствия для выполнения каких-либо видов деятельности (например, управление транспортным

средством). Также могут появиться нарушения функции печени или почек ввиду достаточно высокой нагрузки на эти органы при приеме антиконвульсантов [31–33].

Миорелаксанты позволяют снять патологическое напряжение паравертебральных мышц, что является немаловажным компонентом, улучшающим прогноз выздоровления. На современном этапе используют такие препараты, как тизанидин, толперизон, циклобензаприн, баклофен, каризопродол. Прием миорелаксантов, также как и антиконвульсантов, сопряжен с риском развития довольно большого спектра побочных эффектов, таких как мышечная слабость, боль в мышцах, астения, артериальная гипотония, нарушение сна. Это говорит о том, что назначать данные препараты необходимо с осторожностью и далеко не каждому больному, страдающему ПКД [34, 35].

Лечебное действие витаминов группы В при ПКД патогенетически обосновано: например, тиамин (витамин В₁) оказывает положительное влияние на регенерацию поврежденных нервных волокон, способствует оптимизации течения обменных процессов в нервных клетках и нормальному функционированию аксоплазматического тока; пиридоксин (витамин В₆) обладает антиоксидантной активностью, способствует синтезу ряда транспортных белков и медиаторов, а также улучшает эндоневральный кровоток посредством угнетения агрегации тромбоцитов; кобаламин (витамин В₁₂) участвует в процессах восстановления миелина у поврежденных нервных волокон. Все вышеперечисленное обеспечивает анальгетический эффект витаминов группы В: снижение как невропатической боли (обусловлено основным механизмом действия данных веществ), так и ноцицептивной за счет усиления действия противоболовых медиаторов — серотонина и норадреналина. В связи с этим витамины группы В, также как и другие ко-анальгетики, способны потенцировать эффект НПВС. Несомненно, это может быть полезно, так как позволит снизить дозировку НПВС и, как следствие, уменьшить риск возникновения их побочных эффектов [36–38].

Хондропротекторы относятся к группе симптоматических препаратов пролонгированного действия. Длительное время считалось, что лечебное действие хондропротекторов обусловлено только структурно-модифицирующим эффектом. Однако в ходе недавних исследований было выявлено, что данные препараты способны не только обеспечивать восстановление хрящевой ткани, но и оказывать достаточно мощное ингибирующее влияние на воспаление, блокируя выработку и действие провоспалительных цитокинов, в этом заключается болезнь-модифицирующее действие хондропротекторов, так как именно воспалительный процесс является причиной симптомов, крайне снижающих уровень здоровья и качество жизни пациента [39–41].

Некоторые исследования сообщают о достаточно быстром улучшении состояния пациента на фоне приема

данных препаратов (симптоматика начинала значительно регрессировать уже спустя 2 нед от начала лечения), поэтому хондропротекторы можно рассматривать как компонент комплексного лечения больных на любой стадии ПКД [42, 43]. Нежелательные эффекты, связанные с применением данных препаратов, проявляются достаточно редко и в основном обусловлены индивидуальной непереносимостью отдельных компонентов в составе лекарства [44–46].

Для лечения хронических форм ПКД широко используются такие антидепрессанты, как дулоксетин, пароксетин, рекситин, циталопрам, amitриптилин. При их назначении стоит очень тщательно подходить к определению дозировки и длительности курса ввиду нежелательных эффектов (возникновение зависимости) [47–49].

Непрерывно идет поиск новых методов лечения ПКД; например, недавно был предложен препарат «Артемин», который является нейротрофическим фактором, способствующим повышению выживаемости нейронов при повреждении. Результаты уже проведенных исследований говорят о перспективности данного метода лечения, однако необходимо дальнейшее изучение этого препарата [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении ПКД необходим комплексный подход, учитывающий индивидуальные особенности пациента

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О.С. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия: современные подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 23. С. 40–49.
2. Одинак М.М., Живолупов С.А. Заболевания и травмы периферической нервной системы. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2009. 384 с.
3. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10, № 2. С. 4–11. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-2-5-14-20
4. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Нажмуудинов Р.З., Яковлев Е.В. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения ацеклофенака и мелоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями // Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2018. № 3. С. 38–49. DOI: 10.32863/1682-7392-2018-3-63-36-38
5. Титова Н.В. Пациент с неспецифической болью в нижней части спины: алгоритм диагностики и терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2016. Т. 24, № 12. С. 775–781.
6. Backonja M., Williams L., Miao X., et al. Safety and efficacy of neublastin in painful lumbosacral radiculopathy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial using Bayesian adaptive design (the SPRINT trial) // Pain. 2017. Vol. 158. No. 9. P. 1802–1812. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000983

и форму заболевания: например, в случаях, когда симптомы существуют в течение продолжительного времени, целесообразно использовать хондропротекторы, антидепрессанты или витамины группы В, а для лечения острых форм ПКД хорошо подходят кортикостероиды и НПВС. Миорелаксанты необходимо применять в составе комплексной терапии в случае наличия у пациента мышечно-тонического синдрома.

При назначении фармакологического лечения нужно уделять достаточное внимание не только эффективности лекарственных средств, но и возможным побочным эффектам, так как неверная дозировка или неграмотно подобранный препарат могут привести к крайне тяжелым последствиям для здоровья пациента. Антидепрессанты, кортикостероиды и некоторые НПВС подходят только для краткосрочного применения, так как обладают рядом нежелательных побочных эффектов, риск возникновения которых увеличивается с каждым последующим приемом препаратов данных групп. Напротив, назначение хондропротекторов и витаминов группы В на длительный срок позволяет достичь нужного лечебного эффекта. Антikonвульсанты и миорелаксанты стоит применять всегда с осторожностью, так как препараты данных групп могут вызвать у некоторых пациентов тяжелые нежелательные явления. Значительно увеличить безопасность терапии позволяет местное инъекционное введение препарата (хондропротекторы и/или глюкокортикоиды): вещество в меньшей степени попадает в кровоток и практически не оказывает системного действия.

7. Lin J.H., Chiang Y.H., Chen C.C. Lumbar radiculopathy and its neurobiological basis // World J Anesthesiol. 2014. Vol. 3. No. 2. P. 162–173. DOI: 10.5313/wja.v3.i2.162
8. Dahm K.T., Brurberg K.G., Jamtvedt G., Hagen K.B. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica // Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 6. ID CD007612. DOI: 10.1002/14651858.CD007612.pub2
9. Hinz B., Renner B., Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors—a critical appraisal // Nat Clin Pract Rheumatol. 2007. Vol. 3. No. 10. P. 552–589. DOI: 10.1038/ncprheum0619
10. Hunter T.S., Robison C., Gerbino P.P. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection // Am J Manag Care. 2015. Vol. 21. No. 7. P. 139–147.
11. Miki K., Ikemoto T., Hayashi K., et al. Randomized open-label [corrected] non-inferiority trial of acetaminophen or loxoprofen for patients with acute low back pain // J Orthop Sci. 2018. Vol. 23. No. 3. P. 483–487. Corrected and republished from: J Orthop Sci. 2019. Vol. 24. No. 1. P. 192. DOI: 10.1016/j.jos.2018.02.007
12. Plapler P.G., Scheinberg M.A., Ecclesato Cda C., et al. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain // Drug Des Devel Ther. 2016. Vol. 10. P. 1987–1993. DOI: 10.2147/DDDT.S97756
13. Schwartz J.I., Dallob A.L., Larson P.J., et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2

- versus COX-1 in healthy subjects // *J Clin Pharmacol*. 2008. Vol. 48. No. 6. P. 745–754. DOI: 10.1177/0091270008317590
- 14.** Shin J.S., Ha I.H., Lee J., et al. Effects of motion style acupuncture treatment in acute low back pain patients with severe disability: a multicenter, randomized, controlled, comparative effectiveness trial // *Pain*. 2013. Vol. 154. No. 7. P. 1030–1037. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.013
- 15.** von Heymann W.J., Schloemer P., Timm J., Muehlbauer B. Spinal high-velocity low amplitude manipulation in acute nonspecific low back pain: a double-blinded randomized controlled trial in comparison with diclofenac and placebo // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013. Vol. 38. No. 7. P. 540–548. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318275d09c
- 16.** Williams C.M., Maher C.G., Latimer J., et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial // *Lancet*. 2014. Vol. 384. No. 9954. P. 1586–1596. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9
- 17.** Ximenes A., Robles M., Sands G., Vinueza R. Valdecoxib is as efficacious as diclofenac in the treatment of acute low back pain // *Clin J Pain*. 2007. Vol. 23. No. 3. P. 244–250. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31802f67c6
- 18.** Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., et al. Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study // *Pain Res Manag*. 2013. Vol. 18. No. 2. P. 75–82. Corrected and republished from: *Pain Res Manag*. 2013. Vol. 18. No. 6. ID 328. DOI: 10.1155/2013/164609
- 19.** Lee J.H., Lee C.S., Ultracet ER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain // *Clin Ther*. 2013. Vol. 35. No. 11. P. 1830–1840. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.09.017
- 20.** Rauck R.L., Bookbinder S.A., Bunker T.R., et al. A randomized, open-label study of once-a-day AVINZA (morphine sulfate extended-release capsules) versus twice-a-day OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled-release tablets) for chronic low back pain: the extension phase of the ACTION trial // *J Opioid Manag*. 2006. Vol. 2. No. 6. P. 325–333. DOI: 10.5055/jom.2006.0048
- 21.** Schiphorst Preuper H.R., Geertzen J.H., van Wijhe M., et al. Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT // *Eur Spine J*. 2014. Vol. 23. No. 4. P. 800–806. DOI: 10.1007/s00586-014-3229-7
- 22.** Иванова М.А., Парфенов В.А., Исайкин А.И. Консервативное лечение пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (результаты проспективного наблюдения) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. Т. 10, № 3. С. 59–65. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65
- 23.** Cohen S.P., Hanling S., Bicket M.C., et al. Epidural steroid injections compared with gabapentin for lumbosacral radicular pain: multicenter randomized double blind comparative efficacy study // *Br Med J*. 2015. Vol. 350. ID h1748. DOI: 10.1136/bmj.h1748
- 24.** Kennedy D.J., Zheng P.Z., Smuck M., et al. A minimum of 5-year follow-up after lumbar transforaminal epidural steroid injections in patients with lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation // *Spine J*. 2018. Vol. 18. No. 1. P. 29–35. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.08.264
- 25.** Eskin B., Shih R.D., Fiesseler F.W., et al. Prednisone for emergency department low back pain: a randomized controlled trial // *J Emerg Med*. 2014. Vol. 47. No. 1. P. 65–70. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.02.010
- 26.** Goldberg H., Firtch W., Tyburski M., et al. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2015. Vol. 313. No. 19. P. 1915–1923. DOI: 10.1001/jama.2015.4468
- 27.** Manchikanti L., Singh V., Cash K.A., et al. Effect of fluoroscopically guided caudal epidural steroid or local anesthetic injections in the treatment of lumbar disc herniation and radiculitis: a randomized, controlled, double blind trial with a two-year follow-up // *Pain Physician*. 2012. Vol. 15. No. 4. P. 273–286. DOI: 10.36076/ppj.2012/15/273
- 28.** Park C.H., Lee S.H., Park H.S. Lumbar retrodiscal versus post-ganglionic transforaminal epidural steroid injection for the treatment of lumbar intervertebral disc herniations // *Pain Physician*. 2011. Vol. 14. No. 4. P. 353–360. DOI: 10.36076/ppj.2011/14/353
- 29.** Singh J.R., Cardozo E., Christolias G.C. The Clinical Efficacy for Two-Level Transforaminal Epidural Steroid Injections // *PM and R*. 2017. Vol. 9. No. 4. P. 377–382. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.08.030
- 30.** Baron R., Martin-Mola E., Müller M., et al. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study // *Pain Pract*. 2015. Vol. 15. No. 5. P. 455–470. DOI: 10.1111/papr.12200
- 31.** Baron R., Freynhagen R., Tölle T.R., et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy // *Pain*. 2010. Vol. 150. No. 3. P. 420–427. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.013
- 32.** Kalita J., Kohat A.K., Misra U.K., Bhoi S.K. An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache // *J Neurol Sci*. 2014. Vol. 342. No. 1-2. P. 127–132. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.002
- 33.** Markman J.D., Frazer M.E., Rast S.A., et al. Double-blind, randomized, controlled, crossover trial of pregabalin for neurogenic claudication // *Neurology*. 2015. Vol. 84. No. 3. P. 265–272. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001168
- 34.** Br Brötz D., Maschke E., Burkard S., et al. Is there a role for benzodiazepines in the management of lumbar disc prolapse with acute sciatica? // *Pain*. 2010. Vol. 149. No. 3. P. 470–475. DOI: 10.1016/j.pain.2010.02.015
- 35.** Friedman B.W., Cisewski D., Irizarry E., et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain // *Ann Emerg Med*. 2018. Vol. 71. No. 3. P. 348–356.e5. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.09.031
- 36.** Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? // *Русский медицинский журнал*. 2010. № 0. С. 35–43.
- 37.** Chiu C.K., Low T.H., Tey Y.S., et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial // *Singapore Med J*. 2011. Vol. 52. No. 12. P. 868–873.
- 38.** Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // *Curr Med Res Opin*. 2009. Vol. 25. No. 11. P. 2589–2599. DOI: 10.3111/13696990903246911
- 39.** Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине // *Трудный пациент*. 2014. Т. 12, № 3. С. 35–38.

40. Беляев Р.А. Эффективность хондропротекторной терапии вертеброгенных дорсопатий // Вестник КазНМУ. 2010. № 3. С. 135–139.

41. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium medicum. 2010. № 2. С. 56–59.

42. Кайшибаева Г.С. Эффективность препарата Алфлутоп у пациентов с вертеброгенной патологией // Вестник АГИУВ. 2012. № 4. С. 59–62.

43. Ковальчук В.В. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 10. С. 777–781.

44. Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 10. С. 49–54. DOI: 10.17116/jnevro2017111710149-54

45. Морозова О.Г., Ярошевский А.А., Липинская Я.В. Эффективность препарата Артрида® при боли в нижней части спи-

ны // Международный неврологический журнал. 2018. № 6. С. 37–43.

46. Ярошевский А.А. Анализ использования хондропротекторов в комплексной терапии вертеброгенной дорсалгии // Международный неврологический журнал. 2014. № 1. С. 75–81. DOI: 10.22141/2224-0713.1.63.2014.80447

47. Farajirad S., Behdani F., Hebrani P., Farajirad M. Comparison Between the Effects of Amitriptyline and Bupropione on the Quality of Life and the Reduction in the Severity of Pain in Patients With Chronic Low-Back Pain // Neurosurgery Quarterly. 2013. Vol. 23. No. 4. P. 227–229. DOI: 10.1097/WNQ.0b013e3182817d55

48. Mazza M., Mazza O., Pazzaglia C., et al. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain // Expert Opin Pharmacother. 2010. Vol. 11. No. 7. P. 1049–1052. DOI: 10.1517/14656561003730413

49. Skljarevski V., Zhang S., Desai D., et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial // J Pain. 2010. Vol. 11. No. 12. P. 1282–1290. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.03.002

REFERENCES

1. Levin OS. Vertebrogenic lumbosacral radiculopathy: modern approaches to diagnostics and treatment. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(23):40–49. (In Russ.).

2. Odinak MM, Zhivolupov SA. *Zabolevaniya i travmy perifericheskoi nervnoi sistemy*. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2009. 384 p. (In Russ.).

3. Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10:4–11. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2019-2-5-14-20

4. Samartsev IN, Zhivolupov SA, Nazhmudinov RZ, Yakovlev YeV. Study CAMELLIA: Comparative Evaluation of Safety and Efficacy of Aceclofenac and Meloxicam Short-Term Use in Patients with Vertebrogenic Dorsalgia. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2018;(3):38–49. (In Russ.). DOI: 10.32863/1682-7392-2018-3-63-36-38

5. Titova NV. Patsient s nespetsificheskoi bol'yu v nizhnei chasti spiny: algoritm diagnostiki i terapii. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2016;24(12):775–781. (In Russ.).

6. Backonja M, Williams L, Miao X, et al. Safety and efficacy of neublastin in painful lumbosacral radiculopathy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2 trial using Bayesian adaptive design (the SPRINT trial). *Pain*. 2017;158(9):1802–1812. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000983

7. Lin JH, Chiang YH, Chen CC. Lumbar radiculopathy and its neurobiological basis. *World J Anesthesiol*. 2014;3(2):162–173. DOI: 10.5313/wja.v3.i2.162

8. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007612. DOI: 10.1002/14651858.CD007612.pub2

9. Hinz B, Renner B, Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors—a critical appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(10):552–589. DOI: 10.1038/ncprheum0619

10. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. *Am J Manag Care*. 2015;21(7):139–147.

11. Miki K, Ikemoto T, Hayashi K, et al. Randomized open-label [corrected] non-inferiority trial of acetaminophen or loxoprofen for patients with acute low back pain. *J Orthop Sci*. 2018;23(3):483–487. Corrected and republished from: *J Orthop Sci*. 2019;24(1):192. DOI: 10.1016/j.jos.2018.02.007

12. Plapler PG, Scheinberg MA, Eccissato Cda C, et al. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1987–1993. DOI: 10.2147/DDDT.S97756

13. Schwartz JI, Dallob AL, Larson PJ, et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(6):745–754. DOI: 10.1177/0091270008317590

14. Shin JS, Ha IH, Lee J, et al. Effects of motion style acupuncture treatment in acute low back pain patients with severe disability: a multicenter, randomized, controlled, comparative effectiveness trial. *Pain*. 2013;154(7):1030–1037. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.013

15. von Heymann WJ, Schloemer P, Timm J, Muehlbauer B. Spinal high-velocity low amplitude manipulation in acute nonspecific low back pain: a double-blinded randomized controlled trial in comparison with diclofenac and placebo. *Spine*. 2013;38(7):540–548. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318275d09c

16. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1586–1596. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9

17. Ximenes A, Robles M, Sands G, Vinuesa R. Valdecobix is as efficacious as diclofenac in the treatment of acute low back pain. *Clin J Pain*. 2007;23(3):244–250. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31802f67c6

18. Cloutier C, Taliano J, O'Mahony W, et al. Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain Res Manag.* 2013;18(2):75–82. Corrected and republished from: *Pain Res Manag.* 2013;18(6):328. DOI: 10.1155/2013/164609
19. Lee JH, Lee CS, Ultracet ER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther.* 2013;35(11):1830–1840. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.09.017
20. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, et al. A randomized, open-label study of once-a-day AVINZA (morphine sulfate extended-release capsules) versus twice-a-day OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled-release tablets) for chronic low back pain: the extension phase of the ACTION trial. *J Opioid Manag.* 2006;2(6):325–333. DOI: 10.5055/jom.2006.0048
21. Schiphorst Preuper HR, Geertzen JH, van Wijhe M, et al. Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT. *Eur Spine J.* 2014;23(4):800–806. DOI: 10.1007/s00586-014-3229-7
22. Ivanova MA, Parfenov VA, Isaikin AI. Conservative treatment for patients with discogenic lumbosacral radiculopathy: results of a prospective follow-up. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(3):59–65. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-59-65
23. Cohen SP, Hanling S, Bicket MC, et al. Epidural steroid injections compared with gabapentin for lumbosacral radicular pain: multicenter randomized double blind comparative efficacy study. *Br Med J.* 2015;350:h1748. DOI: 10.1136/bmj.h1748
24. Kennedy DJ, Zheng PZ, Smuck M, et al. A minimum of 5-year follow-up after lumbar transforaminal epidural steroid injections in patients with lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation. *Spine J.* 2018;18(1):29–35. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.08.264
25. Eskin B, Shih RD, Fiessler FW, et al. Prednisone for emergency department low back pain: a randomized controlled trial. *J Emerg Med.* 2014;47(1):65–70. DOI: 10.1016/j.jemermed.2014.02.010
26. Goldberg H, Firtch W, Tyburski M, et al. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(19):1915–1923. DOI: 10.1001/jama.2015.4468
27. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, et al. Effect of fluoroscopically guided caudal epidural steroid or local anesthetic injections in the treatment of lumbar disc herniation and radiculitis: a randomized, controlled, double blind trial with a two-year follow-up. *Pain Physician.* 2012;15(4):273–286. DOI: 10.36076/ppj.2012/15/273
28. Park CH, Lee SH, Park HS. Lumbar retrodiscal versus post-ganglionic transforaminal epidural steroid injection for the treatment of lumbar intervertebral disc herniations. *Pain Physician.* 2011;14(4):353–360. DOI: 10.36076/ppj.2011/14/353
29. Singh JR, Cardozo E, Christolias GC. The Clinical Efficacy for Two-Level Transforaminal Epidural Steroid Injections. *PM and R.* 2017;9(4):377–382. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.08.030
30. Baron R, Martin-Mola E, Müller M, et al. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract.* 2015;15(5):455–470. DOI: 10.1111/papr.12200
31. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain.* 2010;150(3):420–427. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.013
32. Kalita J, Kohat AK, Misra UK, Bhoi SK. An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache. *J Neurol Sci.* 2014;342(1-2):127–132. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.002
33. Markman JD, Frazer ME, Rast SA, et al. Double-blind, randomized, controlled, crossover trial of pregabalin for neurogenic claudication. *Neurology.* 2015;84(3):265–272. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001168
34. Br Brötz D, Maschke E, Burkard S, et al. Is there a role for benzodiazepines in the management of lumbar disc prolapse with acute sciatica? *Pain.* 2010;149(3):470–475. DOI: 10.1016/j.pain.2010.02.015
35. Friedman BW, Cisewski D, Irizarry E, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Naproxen With or Without Orphenadrine or Methocarbamol for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med.* 2018;71(3):348–356.e5. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.09.031
36. Danilov AB. Lechenie ostroi boli v spine: vitaminy gruppy «B» ili NPVP? *Russian Medical Journal.* 2010;(0):35–43. (In Russ.).
37. Chiu CK, Low TH, Tey YS, et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52(12):868–873.
38. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2589–2599. DOI: 10.3111/13696990903246911
39. Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in complex treatment for back pain. *Difficult Patient.* 2014;12(3):35–38. (In Russ.).
40. Belyaev RA. Ehffektivnost' khondroprotektornoi terapii vertebrogennykh dorsopatii. *Vestnik KazNMU.* 2010;(3):135–139. (In Russ.).
41. Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetdzhanova LT. Anal'geticheskie svoistva preparata Alflutop v lechenii khronicheskoi boli v spine. *Prilozhenie k zhurnalu Consilium medicum.* 2010;(2):56–59. (In Russ.).
42. Kaishibayeva G. Effectiveness of the drug Alflutop in patients with vertebral pathology. *Herald of Almaty State Institute of Advanced Medical Education.* 2012;(4):59–62. (In Russ.).
43. Koval'chuk VV. Primenenie preparata Alflutop kak vozmozhnost' povysheniya ehffektivnosti traditsionnoi terapii bol'nykh, stradayushchikh bolyami v spine. *Russian Medical Journal.* 2014;22(10):777–781. (In Russ.).
44. Kurganova YuM, Danilov AB. Melatonin in the treatment of low back pain and predictors of its efficacy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(10):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711710149-54
45. Morozova OH, Yaroshevskiy OA, Lipinska YV. The effectiveness of Arthrida® in lower back pain. *International Neurological Journal.* 2018;(6):37–43. (In Russ.).
46. Yaroshevskiy AA. Analysis of the use of chondroprotectors in complex therapy of vertebrogenic dorsalgia. *International Neurological Journal.* 2014;(1):75–81. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0713.1.63.2014.80447
47. Farajirad S, Behdani F, Hebrani P, Farajirad M. Comparison Between the Effects of Amitriptyline and Bupropione on the Quality of Life and the Reduction in the Severity of Pain in Patients With Chronic Low-Back Pain. *Neurosurgery Quarterly.* 2013;23(4):227–229. DOI: 10.1097/WNQ.0b013e3182817d55

48. Mazza M, Mazza O, Pazzaglia C, et al. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(7):1049–1052. DOI: 10.1517/14656561003730413

49. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain.* 2010;11(12):1282–1290. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.03.002

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Юрьевич Кожевников**, слушатель ординатуры;
e-mail: kozh.evgeniy@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8016-0394;
eLibrary SPIN: 4402-6613

Сергей Анатольевич Живолупов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: peroslava@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0363-102X; Author ID: 321638;
eLibrary SPIN: 4627-8290

Игорь Николаевич Самарцев, доктор медицинских наук;
e-mail: alpinaigor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7659-9756;
eLibrary SPIN: 9857-4986

Нариман Абдурашидович Рашидов, кандидат медицинских наук; e-mail: info@honestmed.ru; eLibrary SPIN: 9793-4275

AUTHORS INFO

***Evgeny Yu. Kozhevnikov**, residency student;
e-mail: kozh.evgeniy@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8016-0394;
eLibrary SPIN: 4402-6613

Sergey A. Zhivolupov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: peroslava@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0363-102X;
Author ID: 321638; eLibrary SPIN: 4627-8290

Igor N. Samartsev, doctor of medical sciences;
e-mail: alpinaigor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7659-9756;
eLibrary SPIN: 9857-4986

Nariman A. Rashidov, candidate of medical sciences;
e-mail: info@honestmed.ru; eLibrary SPIN: 9793-4275

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 578.232:616.995.7 (045)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

АЛЬФАВИРУСЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А.В. Степанов, И.В. Юдников, А.В. Квардаков

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В настоящее время остается актуальной инфекционная заболеваемость альфавирусной этиологии. Рассмотрены особенности альфавирусов, включающие современные данные о строении вириона и его репликации; пространенности эпидемиологически значимых видов и потенциале расширения ареалов некоторых из них; патогенезе и клинике вызываемых заболеваний, их диагностике, профилактике и лечении; возможной угрозе применения в качестве патогенных биологических агентов. Шестнадцать видов альфавирусов представляют опасность для здоровья человека, а ряд из них способны нанести ущерб его хозяйственной деятельности. Ареалы альфавирусов характеризуются специфическими экологическими условиями, наличием переносчиков и восприимчивых хозяев. Альфавирусы преимущественно распространены в экваториальном и субэкваториальном поясах. Сообщается о циркуляции ряда альфавирусов на территории Российской Федерации. Имеются предпосылки активизации природных очагов альфавирусов, обусловленных расширением их существующих ареалов, в том числе на территории России. Для прогнозирования возникновения вспышек альфавирусов необходим мониторинг их популяций на наличие мутаций, способных значительно повысить их патогенные и вирулентные свойства. К большинству альфавирусов, в том числе регистрируемых на территории России, отсутствуют специфические препараты для диагностики, профилактики и лечения. Между тем вызываемые альфавирусами заболевания имеют важное военно-эпидемиологическое значение, поскольку могут явиться причиной природно-очаговой заболеваемости в определенных регионах мира, а также поражений гражданского населения и личного состава войск (сил) в результате применения в качестве патогенных биологических агентов.

Ключевые слова: адаптация; альфавирусы; ареал; комары; патогенные биологические агенты; переносчики; трансмиссивные инфекции; эпидемиологическая значимость.

Как цитировать:

Степанов А.В., Юдников И.В., Квардаков А.В. Альфавирусы: современный взгляд на проблему // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 135–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

ALPHAVIRUSES: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

A.V. Stepanov, I.V. Yudnikov, A.V. Kvardakov

The State Research and Testing Institute for Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: At present, infectious diseases of alphaviral etiology remain relevant. The study examined the characteristics of alphaviruses, including the present knowledge of the structure and replication of the virion; prevalence of epidemiologically significant species and potential distribution areas of some alphaviruses; pathogenesis and clinical presentation of causative diseases, diagnosis, prevention, and treatment; and their possible use as pathogenic biological agents. Sixteen strains of alphaviruses are hazardous to human health, and some of them can disrupt human activities. Areas with alphaviruses are characterized by specific ecological conditions, presence of vectors, and susceptible hosts. Alphaviruses are predominantly distributed in equatorial and subequatorial belts. Some alphaviruses have been reported in the Russian Federation. The natural foci of alphaviruses are reportedly altered because of the expansion of their existing localizations, including the Russian territory. To predict the occurrence of alphavirus outbreaks, it is necessary to monitor pathogenic populations for mutations that can significantly increase their pathogenicity and virulence. Most alphaviruses, including those registered in Russia, do not have specific products for diagnostics, prevention, and treatment. Meanwhile, alphaviral diseases have great military–epidemiological significance, as they can cause natural focal morbidity in certain regions of the world and injury to the civilian population and service personnel following their use as pathogenic biological agents.

Keywords: adaptation; alphaviruses; area; mosquitoes; pathogenic biological agents; vectors; arthropod-borne infections; epidemiological significance.

To cite this article:

Stepanov AV, Yudnikov IV, Kvardakov AV. Alphaviruses: a modern view on the problem. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):135–142. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma76901>

Received: 28.07.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 20.03.2022

Трансмиссивные инфекционные заболевания составляют более 17% от общей инфекционной заболеваемости. Данные болезни выявляются более чем в 100 странах, а риску заражения ими подвергается примерно 60% населения земного шара. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно регистрируется более 500 миллионов случаев трансмиссивных инфекций, около 700 тысяч из них заканчиваются летальными исходами.

Трансмиссивные инфекции продолжают оставаться значимой проблемой как для гражданского здравоохранения, так и военной медицины. Существенный «вклад» в структуру заболеваемости трансмиссивными инфекциями вносят возбудители, относящиеся к роду *Alphavirus*. Это обусловлено расширением ареала их обитания, патогенными свойствами, нередко приводящими к летальным исходам, а также возможностью применения в качестве патогенных биологических агентов (ПБА). Ситуация усугубляется тем, что в отношении большинства из них отсутствуют эффективные средства диагностики, профилактики и лечения.

Представители рода альфавирусов присутствуют на всех континентах, за исключением Антарктиды. Основными их резервуарами и переносчиками являются членистоногие, птицы, млекопитающие (в том числе человек); в отдельных случаях — земноводные и пресмыкающиеся [1]. Географическое распространение и циркуляция в природе отдельных видов альфавирусов ограничены специфическими экологическими условиями, наличием переносчиков и восприимчивых хозяев. Основным способом передачи альфавирусов является укус инфицированным комаром [1–3]. Возможен транс-континентальный перенос альфавирусов, обусловленный сезонной миграцией птиц. Для многих альфавирусных инфекций существуют предпосылки расширения сложившегося ареала [4].

Род *Alphavirus*, включающий 31 вид, относится к семейству *Togaviridae*. Внутри данного рода выделяют 10 антигенных комплексов вирусов: венесуэльского энцефалита лошадей, восточного энцефалита лошадей, западного энцефалита лошадей, леса Барма, леса Семлики, Миддельбург, Ндуму, панкреатита лососей, Трокара, южных морских слонов [1].

Большинство альфавирусов участвуют в трансмиссивном цикле между специфическими кровососущими комарами и восприимчивыми позвоночными хозяевами.

Альфавирусы представляют собой оболочечные вирусы размером 60–70 нм с геномом в виде одноцепочечной позитивной молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК) (42S, длина около 12 000 нуклеотидов), обладающей инфекционной активностью. Геномная РНК на 5'-конце имеет кэп-структуру с 7'-метилгуанозином и поли-А на 3'-конце (для защиты от клеточных экзорибонуклеаз и обеспечения трансляции в клетках эукариот соответственно). 5'-концевая область генома (длиной около 7500 нуклеотидов)

кодирует четыре неструктурных белка. Она заканчивается терминирующим участком и консервативной нуклеотидной последовательностью. За ними находится область, кодирующая структурные гены. Геномная РНК покрыта капсидом, состоящим из 240 молекул капсидного белка (С-белка). Поверх капсида располагается бислоенная липидная мембрана, в которую встроены трансмембранные гликопротеины. В их составе белки E1, E2, и у некоторых альфавирусов — E3. Взаимодействие белков мембраны и С-белка обеспечивает связывание капсида и вирусной мембраны. Гликозилированные части белков мембраны находятся на наружной стороне липидного бислоя; комплексы этих белков формируют гликопротеиновые шипы длиной около 10 нм.

После адсорбции вириона на клеточных рецепторах плазматической мембраны происходит рецептор-опосредованный эндоцитоз (в качестве рецепторов могут выступать VLA-1, молекулы главного комплекса гистосовместимости 1-го класса, $\alpha 1\beta 1$ -интегрин, гепарансульфат, лектиновые рецепторы типа С и др.) и последующее слияние вирусных и клеточных мембран [5]. В результате высвобождается нуклеокапсид, а затем и РНК, вступающая во взаимодействие с клеточными рибосомными системами. В ходе трансляции образуется вирусная РНК-полимераза. Транскрипция геномной РНК происходит следующим образом: первоначально синтезируется комплементарная негативная цепь РНК, а затем уже на ней синтезируется множество копий РНК двух размеров — вирионная РНК (42S) и субгеномная (26S). Синтез 42S РНК инициируется с 3'-конца, и транскрибируется полная цепь 42S РНК. 26S РНК продуцируется независимо, инициация ее транскрипции начинается со второго сайта инициации, находящегося на расстоянии примерно 8000 нуклеотидов от 3'-конца, и продолжается до 5'-конца молекулы матрицы. 42S РНК идет на сборку новых нуклеокапсидов, а также кодируется синтез неструктурных белков. 26S РНК служит матрицей для структурных белков С, E1, E2 и, у ряда альфавирусов, для E3. Каждая из этих РНК транслируется в большой полипептид, который последовательно подвергается каскадному расщеплению. Синтез белков оболочки происходит на мембраносвязанных рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума, а белок капсида синтезируется на свободных рибосомах цитоплазмы. Затем синтезированный капсидный белок, взаимодействуя с реплицированными копиями геномной РНК, образует нуклеокапсиды. Белки внешней оболочки включаются в мембрану эндоплазматического ретикулума, где происходит их гликозилирование. Далее они транспортируются к комплексу Гольджи, где подвергаются дополнительному гликозилированию, а затем переносятся к цитоплазматической мембране. Проходя через мембрану, нуклеокапсиды обволакиваются ее липидосодержащим участком, сильно обогащенным белками внешней оболочки, встроенными в липидную оболочку клетки-хозяина. Далее происходит отпочковывание новой

вирусной частицы [2, 6, 7]. Инфекционный цикл альфавирусов занимает 6–8 ч.

Наличие липидсодержащей оболочки обуславливает чувствительность альфавирусов к диэтиловому эфиру и детергентам. Они легко разрушаются при 56 °С, устойчивы к рН 6–9. Также они высоко чувствительны к ультрафиолетовому облучению, действию формалина и хлорсодержащих дезинфектантов. В то же время сообщается о сохранении инфекционной активности при замораживании.

Согласно принятой в Российской Федерации (РФ) классификации ПБА (СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), наиболее опасными среди альфавирусов (отнесены ко второй группе патогенности) считаются следующие возбудители: вирусы лошадиных энцефалитов (венесуэльского, восточного и западного), вирусы Чикунгунья, Синдбис, леса Семлики, Бибару, Евергладес, О'Ньонг-ньонг, реки Росс, Майяро, Мукамбо, Окельбо (в российских источниках часто используется название «вирус карельской лихорадки»), Сагиума (два последних следует рассматривать как варианты вирусов Синдбис и реки Росс соответственно). Результаты поиска информации об указанных, а также иных альфавирусах, представляющих угрозу для здоровья и хозяйственной деятельности человека, приведены в таблице [1, 2, 8, 9].

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что альфавирусы наиболее распространены в экваториальной и субэкваториальной климатических зонах, меньше — в тропиках и субтропиках. Отдельные виды альфавирусов выявляются в умеренной и субполярной климатической зонах. Такой территориальный охват обусловлен адаптацией вследствие эффективной мутационной изменчивости, обеспечивающей высокую экологическую пластичность альфавирусов.

В различных регионах РФ периодически возникают вспышки инфекционных заболеваний, обусловленные альфавирусами. В Карелии, Вологодской и Смоленской областях выделен один из вариантов вируса Синдбис — Окельбо [10]. Так, в августе-сентябре 1981 г. на территории Карельской автономной советской социалистической республики (АССР) были зафиксированы множественные лихорадочные заболевания с сыпью, артралгиями. В ряде случаев их течение стало хроническим с развитием артрозов и потерей трудоспособности. Был установлен трансмиссивный путь их передачи [11, 12]. Информация о наличии очагов вируса западного энцефалита лошадей на территории РФ носит противоречивый характер. Большинство специалистов отмечает распространение данного вируса только в западном полушарии и, соответственно, отсутствие эндемичных очагов инфекции на территории РФ и граничащих с ней стран [13]. Напротив, имеется информация о выделении в 1962 г. вируса западного энцефалита лошадей на территории Удмуртии (штамм Y62-33) [1]. В Приморском

крае встречается вирус леса Семлики, первоначально выделенный в Уганде в 1942 г. [14]. При обследовании комаров в 1987 г. в Магаданской области был выявлен вирус Гета [14]. Данный вирус, по имеющейся информации, не представляя угрозу непосредственно человеку, способен вызывать эпизоотии среди лошадей и свиней, хотя сведения о значимых вспышках на территории РФ, обусловленных данным этиологическим агентом, отсутствуют.

Таким образом, на территории РФ имеются условия для распространения опасных для человека альфавирусов, ряд из которых характеризуется значительным эпидемическим потенциалом.

Климатические изменения, расширение глобальных торговых и туристических связей способствуют распространению инвазивных комаров и появлению их популяций за пределами исторических ареалов. Данные обстоятельства, а также адаптационная изменчивость самих вирусов к новым переносчикам и позвоночным хозяевам, способствуют расширению вирусных ареалов. Так, случаи заболеваний, вызванные вирусом Синдбис — Окельбо, помимо Карельской АССР, регистрировались в тот же период в близких по экологическим условиям районах Финляндии (болезнь Погоста) и Швеции (болезнь Окельбо). Было установлено, что неожиданное возникновение эпидемической ситуации связано с заносом птицами популяции вируса Синдбис из Африки. Дальнейшая эволюция позволила вирусу адаптироваться к природным условиям приполярных областей Скандинавии, в результате чего и появился вирус Окельбо. Причина возникновения описанной эпидемически нештатной ситуации явилась миграция птиц — переносчиков вируса через Скандинавский регион. Этот пример свидетельствует о продолжающейся эволюции альфавирусов, что может привести к ухудшению эпидемической ситуации [11].

Анализ имеющейся информации показал, что появление отдельных точечных мутаций в геноме вируса венесуэльского энцефалита лошадей вызывает увеличение уровня виремии у лошадей, что, в свою очередь, обеспечивает возможность переноса вируса нехарактерными видами комаров, например, *Aedes taeniorhynchus*. Данное обстоятельство рассматривается как крайне значимый фактор возможного усиления эпидемического потенциала данного вируса [4].

Согласно данным литературы, имеется возможность мутационной адаптации вирусов Чикунгунья и Майяро к новым переносчикам. Так, незначительные мутации в геномах упомянутых вирусов обеспечили возможность эффективного переноса вируса Чикунгунья комарами *Ae. albopictus*, обитающими в более холодных условиях, и, как следствие, расширение ареала в сторону более холодных широт. Изучена и описана адаптация вируса Майяро к так называемым «городским» антропофильным видам комаров [4]. Подобная ситуация указывает на необходимость мониторинга вирусных популяций (внутри

Таблица. Характеристика эпидемиологически значимых альфавирусов
Table. Characterization of epidemiologically significant alphaviruses

Вирус	Резервуар возбудителя инфекции	Ареал распространения	Клинические проявления заболевания у человека	Родовая принадлежность комаров-переносчиков
Венесуэльского энцефалита лошадей	Грызуны, лошади	СА, ЮА	Л, Э	<i>Aedes, Anopheles, Coquillettidia, Culex, Psorophora</i>
Восточного энцефалита лошадей	Грызуны, лошади	СА, ЮА	Л, Э	<i>Aedes, Coquillettidia, Culex</i>
Евергладес	Грызуны	СА	Л, Э	<i>Culex</i>
Мукамбо	Приматы	ЮА	Л, Э	<i>Culex</i>
Западного энцефалита лошадей	Птицы, лошади	СА	А, Л, С, Э	<i>Aedes, Anopheles, Culex, Culiseta</i>
Леса Барма	Сумчатые	Ав	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Леса Семлики	Птицы	Аф	А, Л, С, Э	<i>Aedes, Anopheles, Culex</i>
Майяро	Приматы	ЮА	А, Л, С, единичные геморрагические случаи	<i>Aedes, Haemagogus</i>
О'Ньонг-ньонг	Приматы	Аф	А, Л, С	<i>Anopheles</i>
Пиксуна	Грызуны, лошади	ЮА	Л, миалгия	<i>Anopheles</i>
Реки Росс	Млекопитающие	Ав, острова южной части Тихого океана	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Синдбис	Птицы	Аз, Ав, Аф, Е	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Бабанки	Птицы	Аф	А, Л, С	<i>Culex</i>
Тонат	Птицы	ЮА	Л, Э	<i>Anopheles, Coquillettidia, Culex, Lutzomyia, Mansonia, Uranotaenia, Wyeomyia</i>
Уна	Приматы	ЮА	А, С	<i>Psorophora</i>
Чикунгунья	Приматы	Аф, Е, Латинская Америка	А, Л, С	<i>Aedes, Culex</i>
Бибару	Нет данных	Малайзия	Нет данных	<i>Culex</i>
Гета	Лошади, свиньи (предположительно безвреден для людей)	Ав, Аз, Е, острова южной части Тихого океана	Нет данных	<i>Aedes, Anopheles, Culex</i>

Примечание: А — артралгия; Л — лихорадка; С — сыпь; Э — энцефалит; Ав — Австралия; Аз — Азия; Аф — Африка; Е — Европа; СА — Северная Америка; ЮА — Южная Америка.

популяций комаров и позвоночных хозяев) на наличие мутаций, обуславливающих повышение эпидемического потенциала, что обеспечивает возможность прогнозирования возникновения крупных вспышек и планирования противоэпидемических мероприятий.

Наиболее эпидемиологически значимыми для человека группами альфавирусов являются вирусы Старого и Нового Света. Группа вирусов Старого Света: Синдбис, Окельбо, Чикунгунья, реки Росс, леса Барма, Майяро, О'Ньонг-ньонг — вызывают относительно легкое течение инфекции у человека, характеризующееся поражениями внутренних органов (печень, селезенка), артралгиями, лихорадкой и сыпью [1, 15]. Для вирусов Нового Света: венесуэльского, восточного и западного энцефалитов лошадей — характерны заболевания с более тяжелым течением, включая лихорадку и энцефалиты, иногда с летальным исходом. В ранней стадии инфекции размножение вирусов происходит вне нервной ткани, после чего они могут быть занесены с кровью в центральную нервную систему, где происходит их последующее размножение вследствие тропности возбудителей к нервным клеткам. Существует мнение, что инфицирование человека, даже наименее патогенными альфавирусами, может приводить к пожизненному снижению иммунитета и инвалидизации (до 20%) в результате хронического поражения суставов, а при обострении хронической инфекции — к стрессовым состояниям функциональных систем организма (иммунной, эндокринной, кроветворной) [1].

Таким образом, многие представители рода *Alphavirus* являются этиологическими факторами, представляющими угрозу здоровью человека.

Для диагностики альфавирусных инфекций исследуют ротоглоточные смывы, спинно-мозговую жидкость, сыворотку крови, мозговую ткань (в случае летального исхода). Традиционное выявление чистых альфавирусных культур связано с необходимостью селективного накопления в культуре клеток, организме лабораторного животного или куриного эмбриона. Данный подход, обладая рядом положительных моментов (в первую очередь возможность выделения чистой культуры), зачастую не может быть использован в обычной лабораторной практике ввиду дороговизны, сложности и длительности проведения. Большинство современных методик диагностики основаны либо на обнаружении специфических геномных маркеров (в основном с помощью полимеразной цепной реакции — ПЦР), либо на детекцию специфических маркеров иммунного ответа — иммуноглобулинов класса M и G [6]. В РФ разработаны флуоресцирующие иммуноглобулины, культуральные диагностикумы для реакций связывания комплемента и торможения гемагглютинации, иммуноферментные и ПЦР тест-системы для диагностики альфавирусных инфекций, но их производство не налажено из-за отсутствия спроса [6].

Среди профилактических мероприятий большое внимание уделяется контролю популяций специфических

антропофильных комаров — переносчиков альфавирусов. Также осуществляется контроль зараженности птиц (в том числе домашних), участвующих в поддержании природных популяций альфавирусов. В Соединенных Штатах Америки (США) и РФ разработаны вакцины против венесуэльского энцефалита лошадей для применения в медицинских и ветеринарных целях. Кроме того, в США для ветеринарии разработаны вакцины против восточного и западного энцефалитов лошадей. Имеются сообщения о проведении в настоящий момент в США клинических испытаний вакцины для человека против восточного и западного энцефалитов лошадей, а также лихорадки Чикунгунья. Противовирусные препараты, специфичные в отношении альфавирусов, в настоящий момент отсутствуют. В ряде исследований проводится поиск таких препаратов, мишенями которых выступают неструктурные белки альфавирусов. При этом в качестве эффективных и перспективных рассматриваются хлорохин, рибавирин, интерферон, карбодин, антисмысловые РНК [16].

Помимо естественной опасности, отдельные альфавирусы классифицируются как ПБА. Среди последних особое внимание специалистов в области биологического оружия привлекают виды, относящиеся к группе вирусов лошадиных энцефалитов:

- возможность производства в больших количествах недорогими и простыми способами;
- относительная стабильность и сохранение инфекционности в аэрозолях;
- возможность использования, в зависимости от штамма, либо для инкапситаии, либо для смертельного поражения;
- большое количество серотипов вирусов восточного и венесуэльского энцефалитов лошадей обуславливает проблемы при разработке средств иммунопрофилактики [17].

В связи с этим, согласно вышеприведенным данным, в настоящее время не исключается возможность использования отдельных видов альфавирусов в качестве потенциальных ПБА и агентов биотерроризма.

В целом в современных условиях альфавирусы имеют важное как общебиологическое, так и военно-эпидемиологическое значение, поскольку могут являться причиной как природно-очаговой заболеваемости в определенных регионах мира, так и поражений населения, в том числе личного состава войск (сил), в результате применения в качестве ПБА.

На сегодняшний день недостаточность арсенала, в том числе и в РФ, средств диагностики, профилактики и лечения большинства альфавирусных инфекций при возникновении заболевания обуславливает риск значительного ухудшения эпидемической ситуации. В этой связи очевидно, что контроль за альфавирусными инфекциями, особенно за случаями, регистрируемыми в эндемичных для них регионах, в том числе в местах

дислокации воинских контингентов, является важной задачей сохранения их боеспособности. По нашему мнению, основными направлениями решения данной проблемы являются:

- разработка новых и совершенствование существующих средств и систем контроля за численностью и распространенностью альфавирусов и их переносчиков в различных, в том числе, в неэндемичных, регионах;

- разработка экспрессных средств выявления альфавирусов, основанных на современных методах;
- создание эффективных иммунобиологических лекарственных препаратов против альфавирусов, прежде всего относящихся к ПБА;
- скрининг соединений, обладающих потенциальной широкой противовирусной активностью, в том числе в отношении альфавирусов, для создания на их основе средств экстренной профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Львова Д.К. Москва: Медицинское информационное агентство, 2013. 1200 с.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. Широкова В.П. Украина, Винница: Нова Книга, 2015. 856 с.
3. Allison B.A., Stallknecht D.E., Holmes E.C. Evolutionary Genetics and Vector Adaptation of Recombinant Viruses of the Western Equine Encephalitis Antigenic Complex Provides New Insights into Alphavirus Diversity and Host Switching // *Virology*. 2015. Vol. 474. P. 154–162. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.024
4. Azar S.R., Campos R.K., Bergren N.A., et al. Epidemic Alphaviruses: Ecology, Emergence and Outbreaks // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8. ID 1167. DOI: 10.3390/microorganisms8081167
5. Kielian M., Chanel-Vos C., Liao M. Alphavirus Entry and Membrane Fusion // *Viruses*. 2010. Vol. 2. No. 4. P. 796–825. DOI: 10.3390/v2040796
6. Неэндемические и экзотические вирусные инфекции: этиология, диагностика, индикация и профилактика / под ред. Борисевича С.В., Храмова Е.Н., Ковтуна А.Л. Москва: Комментарий, 2014. 236 с.
7. Go Y.Y., Balasuriya U.B.R., Lee C.-K. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses // *Clin Exp Vaccine Res*. 2014. Vol. 3. No. 1. P. 58–77. DOI: 10.7774/cerv.2014.3.1.58
8. Zuckerman A., Banatvala J., Schoub B.D., et al., editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 6th ed. USA, Hoboken: Wiley Blackwell, 2009. 1014 p. DOI: 10.1002/9780470741405
9. Johnson N., Voller K., Phipps L.P., et al. Rapid Molecular Detection Methods for Arboviruses of Livestock of Importance to

Northern Europe // *J Biomed Biotechnol*. 2012. Vol. 2012. ID 719402. DOI:10.1155/2012/719402

10. Черкасский Б.Л. Справочник по особо опасным инфекциям. Москва: Медицина, 1996. 160 с.
11. Русавская Е.А., Ионова К.С., Парасюк Н.П., и др. Выявление РНК вируса карельской лихорадки с помощью рекомбинантных плазмидных зондов. Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций: сборник научных трудов / под ред. Львова Д.К., Гайдамовича С.Я. Москва, 1989. С. 65–69.
12. Жданов В.М. Эволюция вирусов. Москва: Медицина, 1990. 376 с.
13. Гаршиц М.Г., Черкасский Б.Л. Болезни животных, опасные для человека. Москва: Колосс, 1997. 298 с.
14. Львов С.Д., Андреев В.П., Громашевский В.Л., и др. Изоляция в Магаданской области вируса Гета из антигенного комплекса леса Семлики (Тогавириде, Альфавирус) // Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций: сборник научных трудов / под ред. Львова Д.К., Гайдамовича С.Я. Москва, 1989. С. 36–43.
15. Wesula Olivia L., Obanda V., Bucht G., et al. Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans // *Infect Ecol Epidemiol*. 2015. Vol. 5. No. 1. P. 10. DOI: 10.3402/iee.v5.29853
16. Gould E.A., Coutard B., Malet H., et al. Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control // *Antiviral Res*. 2010. Vol. 87. No. 2. P. 114–124. DOI: 10/1016/j.antiviral.2009.07.007
17. Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологический поражений. Москва: Кафедра; Русская панорама, 2013. 1136 с.

REFERENCES

1. L'vov DK, editor. *Rukovodstvo po virusologii: Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. 1200 p. (In Russ.)
2. Shirobokov VP, editor *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya*. Ukraine, Vinnytsia: Nova Kniga, 2015. 856 p. (In Russ.)
3. Allison BA, Stallknecht DE, Holmes EC. Evolutionary Genetics and Vector Adaptation of Recombinant Viruses of the Western Equine Encephalitis Antigenic Complex Provides New Insights into

Alphavirus Diversity and Host Switching. *Virology*. 2015;474:154–162. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.024

4. Azar SR, Campos RK, Bergren NA, et al. Epidemic Alphaviruses: Ecology, Emergence and Outbreaks. *Microorganisms*. 2020;8(8):1167. DOI: 10.3390/microorganisms8081167
5. Kielian M, Chanel-Vos C, Liao M. Alphavirus Entry and Membrane Fusion. *Viruses*. 2010;2(4):796–825. DOI: 10.3390/v2040796
6. Borisevich SV, Khramov EN, Kovtun AL, editors. *Neendemicheskie i ehkzoticheskie virusnye infektsii: ehtiologiya,*

- diagnostika, indikatsiya i profilaktika*. Moscow: Kommentarii; 2014. 236 p. (In Russ.).
7. Go YY, Balasuriya UBR, Lee C-K. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3(1):58–77. DOI: 10.7774/cerv.2014.3.1.58
8. Zuckerman A, Banatvala J, Schoub BD, et al, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 6th ed. USA, Hoboken: Wiley Blackwell, 2009. 1014 p. DOI: 10.1002/9780470741405
9. Johnson N, Voller K, Phipps LP, et al. Rapid Molecular Detection Methods for Arboviruses of Livestock of Importance to Northern Europe. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:719402. DOI: 10.1155/2012/719402
10. Cherkasskii BL. *Spravochnik po osobo opasnym infektsiyam*. Moscow: Meditsina; 1996. 160 p. (In Russ.).
11. Rusavskaya EA, Ionova KS, Parasyuk NP, et al. Vyyavlenie RNK virusa karel'skoi likhoradki s pomoshch'yu rekombinantnykh plazmidnykh zondov. In: L'vov DK, Gaidamovich SYa, editors. *Ehkologiya virusov i diagnostika arbovirusnykh infektsii: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 1989. P. 65–69. (In Russ.).
12. Zhdanov VM. *Ehvolyutsiya virusov*. Moscow: Meditsina; 1990. 376 p. (In Russ.).
13. Tarshis MG, Cherkasskii BL. *Bolezni zhivotnykh, opasnye dlya cheloveka*. Moscow: Koloss; 1997. 298 p. (In Russ.).
14. L'vov SD, Andreev VP, Gromashevskii VL, et al. Izolyatsiya v Magadanskoi oblasti virusa Geta iz antigennogo kompleksa lesa Semliki (Togaviride, Al'favirus). In: L'vov DK, Gaidamovich SYa, editors. *Ehkologiya virusov i diagnostika arbovirusnykh infektsii: sbornik nauchnykh trudov*. Moscow; 1989. P. 36–43. (In Russ.).
15. Wesula Olivia L, Obanda V, Bucht G, et al. Global emergence of Alphaviruses that cause arthritis in humans. *Infect Ecol Epidemiol*. 2015;5(1):10. DOI: 10.3402/iee.v5.29853
16. Gould EA, Coutard B, Malet H, et al. Understanding the alphaviruses: Recent research on important emerging pathogens and progress towards their control. *Antiviral Res*. 2010;87(2):114–124. DOI: 10/1016/j.antiviral.2009.07.007
17. Supotnitskii MV. *Biologicheskaya voyna. Vvedenie v ehpidemiologiyu iskusstvennykh ehpidemicheskii protsessov i biologicheskii porazhenii*. Moscow: Kafedra; Russkaya panorama; 2013. 1136 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

*Илья Владимирович Юдников, старший научный сотрудник; e-mail: uiv3@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3392-9206

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Александр Владимирович Квардаков, кандидат медицинских наук; e-mail: kvardakov73@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1498-1316

AUTHORS INFO

*Ilya V. Yudnikov, senior researcher; e-mail: uiv3@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3392-9206

Aleksandr V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: alexander_58@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Aleksandr V. Kvardakov, candidate of medical sciences; e-mail: kvardakov73@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1498-1316

УДК 616-079

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87432>

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК И СРЕДСТВ ВЫЯВЛЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКРОБНЫХ ТОКСИНОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ СИНТЕЗ БЕЛКА В КЛЕТКЕ

О.А. Митева, Н.С. Юдина, В.А. Мясников, А.В. Степанов, С.В. Чепур

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Патогенные микроорганизмы и продукты их метаболизма, бактериальные белковые экзотоксины, относят к одним из основных источников биологической угрозы. Микробные токсины обладают высокой активностью и чрезвычайно опасны для человека. Задача быстрого определения следовых количеств таких соединений остается актуальной как в области здравоохранения, так и секторе биологической защиты. Своевременная качественная и количественная специфическая индикация биотоксинов представляет собой ключевую составляющую в постановке диагноза, а также проведении лечебных и профилактических мероприятий. Анализируется современное состояние и перспективы развития в области создания средств специфической индикации микробных токсинов, нарушающих в клетке процессы синтеза белка. Кратко излагаются современные представления о структуре и механизме действия указанных токсинов. Рассмотрены возможности, а также сравниваются преимущества и недостатки классических традиционных и современных инновационных методик идентификации бактериальных токсинов, ингибирующих синтез белка в клетке, и дана их классификация. Приведены примеры использования различных подходов для выявления наиболее значимых представителей данной группы как в клиническом материале, так и в объектах окружающей среды, включая регламентированные. Представлен перечень современных отечественных и зарубежных разработок в области специфической индикации микробных токсинов, ингибирующих синтез белка. В рамках обзора суммированы результаты исследований, определяющих выбор актуальных направлений в области разработки средств и методов быстрой специфической индикации микробных токсинов данной группы. Проанализированы основные тенденции в области создания новых средств токсикологического скрининга как части эффективной национальной системы мониторинга биологических угроз. Определены перспективы разработки и внедрения на рынок отечественных тест-систем и платформ автоматического анализа для выявления бактериальных токсинов в объектах окружающей среды и биологическом материале.

Ключевые слова: методики лабораторной диагностики; микробные токсины; специфическая индикация; токсикологический скрининг; синтез белка; биологический материал; мониторинг биологических угроз.

Как цитировать:

Митева О.А., Юдина Н.С., Мясников В.А., Степанов А.В., Чепур С.В. Анализ современных методик и средств выявления и идентификации микробных токсинов, ингибирующих синтез белка в клетке // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 24, № 1. С. 143–154. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87432>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87432>

MODERN METHODS OF DETECTION AND IDENTIFICATION OF MICROBIAL TOXINS THAT INHIBIT PROTEIN SYNTHESIS IN CELLS

O.A. Miteva, N.S. Yudina, V.A. Myasnikov, A.V. Stepanov, S.V. Chepur

State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Pathogenic microorganisms and products of their metabolism, namely, bacterial protein exotoxins, are considered one of the main sources of biological threat. Microbial toxins are highly active and extremely dangerous to humans. Determining trace amounts of such compounds remains relevant in healthcare and biological protection sector. Timely qualitative- and quantitative-specific indication of biotoxins is a key component in the diagnosis and implementation of therapeutic and preventive measures. Pathogenic microorganisms and products of their metabolism, bacterial protein exotoxins, are considered one of the main sources of biological threat. Microbial toxins are highly active and extremely dangerous to humans. Determining trace amounts of such compounds remains relevant in healthcare and biological protection sector. Timely qualitative- and quantitative-specific indication of biotoxins is a key component in the diagnosis and implementation of therapeutic and preventive measures. The current state and prospects of development in formulating specific indications of microbial toxins that disrupt protein synthesis in cells are analyzed. Modern ideas about the structure and mechanism of action of these toxins are briefly presented. Possibilities were considered, the advantages and disadvantages of classical traditional and modern innovative methods for identifying bacterial toxins that inhibit protein synthesis in cells were compared, and classifications were provided. Examples of the use of various approaches to identify the most significant representatives of this group in both clinical material and in environmental objects, including regulated ones, were given. The review also listed modern domestic and foreign developments in formulating specific indications of microbial toxins inhibiting protein synthesis. The review summarizes the results of studies to determine the current directions in the development of tools and methods for rapid specific indication of microbial toxins. The main trends in the creation of new methods of toxicological screening as part of an effective national system for monitoring biological threats were analyzed. Prospects for the development and introduction to the market of domestic test systems and automatic analysis platforms for the detection of bacterial toxins in environmental objects and biological material were determined.

Keywords: laboratory diagnostic techniques; microbial toxins; specific indication; toxicological screening; protein synthesis; biological material; monitoring of biological threats.

To cite this article:

Miteva OA, Yudina NS, Myasnikov VA, Stepanov AV, Chepur SV. Modern methods of detection and identification of microbial toxins that inhibit protein synthesis in cells. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):143–154. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma87432>

Received: 09.11.2021

Accepted: 28.02.2022

Published: 20.03.2022

Инфекционные заболевания с явно выраженным токсическим компонентом широко распространены в человеческой популяции. В этом случае токсин, как правило, определяет основные клинические симптомы, а также выраженность и тяжесть инфекции [1]. Основная масса известных на сегодняшний день биотоксинов представлена дериватами микроорганизмов, животных, растений, и других форм жизни. Вместе с тем их подлинная роль в природе изучена не до конца. Согласно биологическим мишеням воздействия выделяют нейротоксины, гепатотоксины, нефротоксины, гемотоксины и так далее. Кроме того, современные токсины классифицируют и по структуре, согласно которой их можно разделить на небелковые и белковые [2–4].

Общей характеристикой описанных белковых токсинов признается многообразие и тяжесть вызываемых ими патологических состояний при действии в ничтожно малых концентрациях [1, 5]. Клиническая картина поражения, как правило, развивается достаточно быстро, порой стремительно. Таким образом, мероприятия защиты должны формироваться либо заблаговременно, посредством введения средств иммунопрофилактики, либо экстренно, посредством использования специфических иммунных сывороток, а в случае отсутствия тех и других — паллиативными средствами (патогенетическими и симптоматическими) [6]. Вместе с тем применение патогенетических и симптоматических средств также не является панацеей в подобных ситуациях, поскольку в своем большинстве они неспецифичны и характеризуются формированием положительного эффекта только в случае раннего (возникновение первых симптомов поражения) введения [7]. В этой связи первостепенное значение приобретает создание новых и совершенствование имеющихся методик и средств быстрого выявления и идентификации токсинов в пробах из объектов окружающей среды и биологического материала.

Предлагаемый обзор посвящен сравнению классических способов детекции микробных токсинов с новыми направлениями в области токсикологического скрининга, занимающего одно из приоритетных мест в системе биологической защиты [8]. Особое внимание уделено методикам индикации и идентификации наиболее опасных токсинов бактериального происхождения, ингибирующих в эукариотической клетке процессы трансляции, так называемого синтеза белка.

В основе функциональной активности микробных токсинов, ингибирующих синтез белка в клетке, лежит блокирование роста полипептидной цепи за счет взаимодействия каталитической субъединицы с целевым субстратом — фактором элонгации 2 (ФЭ2) или рибосомальной рибонуклеиновой кислоты клетки-мишени. Способность модифицировать ФЭ2 описана для дифтерийного, холерного, синегнойного и коклюшного экзотоксинов [9]. И, хотя их транспортные субъединицы (субъединицы В) имеют сродство к разным рецепторам на поверхности

клеток-мишеней, каталитические субъединицы (субъединицы А) обладают общей для всех аденозиндифосфатрибозилтрансферазной активностью [10]. Механизм действия, определяющий функциональную активность шигатоксинов (веро-, Stx-токсинов) *Shigella dysenteriae* и шигаподобных токсинов STEC штаммов *Escherichia coli* (Shiga Toxin-producing *E. coli*), основан на депуринизации самих рибосом клетки-хозяина [11]. Все упомянутые соединения входят в те или иные перечни и списки наиболее значимых агентов биологической опасности.

С точки зрения решений, разработанных для поиска целевого вещества, аналитические методики можно разделить на две группы. Первая объединяет различные формы прямого анализа, подобно биопробе на моделях чувствительных лабораторных животных или токсикологическому скринингу *in vitro* с использованием перевиваемых клеточных линий. Второй блок представлен опосредованными, непрямыми методиками, направленными на выявление организма, продуцирующего токсин. Так, классическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) или ее модификации, позволяют детектировать в образце присутствие генетического материала токсинообразующих продуцентов, а не сам продукт метаболизма.

Биологическая проба на экспериментальных моделях лабораторных животных является классической методикой индикации токсинов. Данная методика специфической индикации продолжает использоваться и в настоящее время в отношении шигатоксинов, ботулинических, гангренозных, сибиреязвенного, дифтерийного токсина и ряда других [1, 2]. Кроме того, в последнее время всё активнее применяют скрининг с использованием клеточных линий. Так, например, *in vivo* скрининг шига- и шигаподобных токсинов *S. dysenteriae* и *E. coli* группы STEC принято осуществлять на лабораторных линиях белых мышей, а *in vitro* — заражением чувствительной культуры клеток линии Vero. Однако интерпретировать результаты этих исследований следует с большой осторожностью. Для *E. coli* характерно проявление нестабильности генов, отвечающих за продукцию шигатоксинов: при контакте с факторами иммунитета и антибиотиками или в процессе культивирования они могут спонтанно утрачивать их. Кроме того, встает вопрос специфичности пробы, так как шигатоксины способны продуцировать и другие бактерии: *Campylobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Edwardsiella* spp. [12]. Для обнаружения экзотоксина А (ExoA), продуцируемого *P. aeruginosa*, используют тест «дилатации кишечника» на мышцах-сосунках, плантарную и кожную пробы [13]. Вместе с тем эти методики не исключают возможности гибели экспериментальных животных от других, также секретируемых *P. aeruginosa*, факторов вирулентности. Другим примером использования описанных способов является выявление дифтерийного токсина у коринебактерий.

Использование классической методики нейтрализации трудоемко и требует длительного времени для постановки

анализа, как и все токсикологические исследования, проводимые на животных. Исследования, выполненные на культуре клеток Vero, дают результаты, сопоставимые с полученными при постановке кожной пробы на кроликах, но также требуют нескольких дней для получения достоверного заключения. Таким образом, при всей информативности и объективности вышеописанных методик их важнейшими недостатками являются: длительность получения результата, зависимость от определенного вида биологических моделей (чувствительной линии животных или линии клеток), обязательное подтверждение результатов биопробы исследованием клинического материала на наличие того или иного токсина или специфических патоморфологических изменений [14].

Микробиологические методики, относящиеся к категории косвенных аналитических методик индикации и идентификации токсинов, по-прежнему остаются «золотым стандартом» для обнаружения токсинопродуцирующих микроорганизмов, так как прежде всего направлены на выявление возбудителя, а не целевого соединения. К их недостаткам можно отнести сам процесс культивирования исследуемого материала, отличающийся трудоемкостью, продолжительностью по времени, эффективностью только в отношении жизнеспособных микроорганизмов в образце, а также определенным негативным влиянием нормальной микрофлоры на бактерии-продуценты биотоксинов, заключающимся в маскировке присутствия последних в исследуемой пробе. При интерпретации результатов клинического анализа необходимо учитывать способность нормальной микрофлоры эффективно маскировать присутствие болезнетворных штаммов, а также возможность обнаружения лишь жизнеспособных форм микроорганизмов.

Для нивелирования этих недостатков, как правило, используют обогащенные среды, состоящие из селективных добавок (новобиоцин, акрифлавин или комбинацию ванкомицина, цефсулодина и цефиксима; комбинацию ванкомицина с теллуридом калия, новобиоцин в комплексе с ванкомицином, теллуридом калия и цефиксимом). Использование обогащенных сред позволяет более эффективно выявлять STEC-штаммы кишечной палочки серотипов O111, O26 и др., поскольку они ферментируют сорбит, в результате чего колонии приобретают характерную цветовую окраску, отличающую их от других возбудителей [15]. Помимо обогащенных сред применяют дифференциально-диагностические среды (Unipath и др.), преимущественно для выявления энтерогемолитинов, продуцируемых 90% штаммов STEC. Использование хромогенных сред (Fluorocult *E. coli* O157, Rainbow O157 и др.) позволяет сократить время идентификации изолятов STEC по выявлению β -D-глюкуронидазы/ β -D-галактозидазы [16]. Вместе с тем, использование селективных сред для выявления и идентификации продуцентов токсинов также не решает всех негативных моментов микробиологического

индикационного подхода. В этом аспекте необходимо учитывать генетическую нестабильность продуцентов (в частности, энтеробактерий), определенную генотипическую и фенотипическую схожесть продуцентов, например, шигаподобных токсинов с комменсальными штаммами *E. coli*.

Микробиологический подход остается «золотым стандартом» при выявлении *P. aeruginosa* и продуктов ее жизнедеятельности, со всеми ограничениями и преимуществами, свойственными данной методике. Для идентификации, типирования и оценки патогенного потенциала упомянутого возбудителя с применением микробиологического анализа разработаны диагностические системы, основанные на детекции его биохимической активности «НЕФЕРМ-тест 12/24» фирмы «Lachema» (Чехия), API NPT/API 20 NE фирмы «BioMerieux» (Франция), RapID NF Plus фирмы «iDS» (США). Учет результатов осуществляют визуально либо с помощью специфических ридеров. Объективность микробиологического подхода при выявлении и идентификации продуцентов во многом зависит от состояния среды культивирования [17, 18].

Схемы бактериологической диагностики дифтерии, применяемые в России для выявления токсигенных штаммов коринебактерий, признаны достаточно эффективными и информативными. Их перечень включает постановку пробы на токсигенность, позволяющую выявить продукцию дифтерийного токсина возбудителем, и определение цистиназной активности, с последующей оценкой биохимических свойств. Специфические колонии возбудителя оценивают по культуральным, морфологическим и биохимическим признакам, руководствуясь действующими нормативными и методическими документами [19, 20]. С целью выявления различий между различными видами коринебактерий определяют интратрубекулярную и уреазную их активность. Максимально быстро результат может быть получен не ранее чем на 3-и сутки после постановки анализа, занимающего в среднем около 5 сут. Вместе с тем нельзя не признать, что объективность получаемого конечного результата зависит от качества питательной среды и других реагентов, условий их приготовления и хранения, квалификации персонала, что, в основном, проявляется в своевременности и правильности взятия материала на исследование и соблюдении сроков и требований его доставки в исследовательскую лабораторию.

Таким образом, при выявлении и идентификации токсинов микробного происхождения классическими микробиологическими методиками их нельзя признать в полной степени достаточными для получения объективных результатов анализа. Следовательно, в системе специфической индикации биотоксинов классические методики должны в обязательном порядке дополняться иммунологическими (в том числе серологическими) и/или молекулярно-генетическими.

Серологические методики индикации и идентификации токсинов микробного происхождения основаны на комплементарном взаимодействии специфических антител с соответствующим соединением, они общепризнаны, достаточно надежны и характеризуются удовлетворительной чувствительностью и специфичностью. Наиболее распространенными среди них являются реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с иммуноглобулиновыми эритроцитарными диагностикумами и радиоиммунный анализ (РИА). В 1960–1970 гг. вышеперечисленные методики широко использовались для индикации и идентификации биопатогенов и продуцируемых ими токсинов и ферментов [7, 21]. С появлением более современных диагностических приемов, отличающихся чувствительностью, специфичностью и экспрессностью в получении результатов, РНГА и РИА стали реже применяться в диагностической практике. Более того, РИА к настоящему времени полностью вытеснен более безопасным и не менее чувствительным твердофазным иммуноферментным анализом (ТИФА).

В Российской Федерации (РФ) по-прежнему используют реакцию латексной агглютинации, в частности при выявлении шига- и шигаподобных биотоксинов *S. dysenteriae* и *E. coli* из группы STEC, преимущественно серотипа O157:H7. Типирование ведется по соматическому и жгутиковому антигенам, что дает возможность дифференцировать возбудитель серотипа O157:H7 от возбудителей других серотипов группы. При этом, несмотря на высокую скорость выполнения анализа, методика не лишена недостатков, основным из которых является не высокая специфичность. При проведении реакции необходимо учитывать, что антиген H7 присутствует не только у микробов серотипа O157, но и групп O1, O18 и O55 *E. coli*. Кроме того, возможны перекрестные реакции между соматическими антигенами 50, 116 и 157. Следовательно, вероятность получения ложноположительных результатов обуславливает необходимость в дополнение к серологическим методикам использовать классический микробиологический подход для повышения объективности анализа.

Иммунологические подходы при индикации и идентификации токсинов микробного происхождения ограничиваются в основном иммунофлюоресцентным (МФА) и иммуноферментным (ИФА) анализами [1]. Первый преимущественно применяется для выявления продуцентов, второй — собственно токсина. В основе МФА лежит реакция искомого микроорганизма с люминесцирующим иммуноглобулином, меченным специфическими красителями — флуорохромами. Образующийся комплекс «антиген — флуоресцирующее антитело» приобретает способность светиться в синих и ультрафиолетовых лучах спектра. Основное преимущество МФА — возможность быстрого выявления, локализации и идентификации биопатогена-продуцента в препаратах, окрашенных гомологичными флуоресцирующими иммуноглобулинами.

Использование МФА в течение 1–2 ч позволяет обнаружить не только жизнеспособные клетки микроорганизма, но и нежизнеспособные клетки, содержащиеся в препарате. К недостаткам МФА следует отнести обязательное наличие в лаборатории высокоразрешающей оптической техники, а также определенных навыков у персонала, осуществляющего интерпретацию результатов.

ИФА рассматривают как высокоспецифичную и высокочувствительную методику, позволяющую выявлять как рекомбинантные, так и нативные экзотоксины (ботулинические, гангренозные, дифтерийные, столбнячный и др.). Первые иммунологические пробы для выявления токсигенных штаммов *P. aeruginosa*, с использованием поликлональных антител, предложены еще в 1980-х гг. Эритроцитарный диагностикум на основе формализированных эритроцитов кур и аффинноочищенных поликлональных иммуноглобулинов (Ig) G к экзотоксину A обеспечивал выявление его в концентрации 1,2 нг/мл [22].

Многие иммуноферментные диагностикумы основаны на поликлональных IgG кролика, сорбированных на твердую фазу или козьих поликлональных IgG, меченных пероксидазой хрена [23]. Помимо пероксидазы хрена в качестве метки используют биотин, дигоксигенин, наночастицы коллоидного золота и серебра [24]. Вместе с тем, использование в дизайне системы поликлональных антител влечет за собой проблему неспецифичности, тем самым приводя в результаты анализа определенную погрешность и вызывая ложноположительные результаты. Решение данной проблемы было найдено после создания гибридной технологии, обеспечивающей наработку моноклональных антител различной эпитопной направленности, что позволило создать более специфичные тест-системы. В качестве примеров реализации подобного подхода можно привести набор реагентов «Pseudomonas Exotoxin A, ELISA Kit» фирмы Cusabio Biotech (Китай) с пределом чувствительности 0,156 нг/мл и специфичностью 99%, позволяющий определять нативный ExoA в клинических материалах слюны, плазмы крови, а также других биологических жидкостях организма. Не менее чувствительным является набор реагентов «Immunotag™ Human PEA ELISA» фирмы «G Biosciences» (США).

До недавнего времени применение ИФА для выявления и идентификации различных подтипов шига- и шигаподобных токсинов было ограниченным ввиду наличия перекрестных реакций и получения в связи с этим ложноположительных и ложноотрицательных результатов [25]. Ситуацию удалось исправить за счет получения более аффинных антител ко всем известным подтипам шига-токсинов, использование которых в ИФА тест-системах позволило существенно повысить их специфичность при проведении индикационных мероприятий [26]. В качестве примера можно привести тест-системы «ELISA kit Shigatoxin1/Shigatoxin2» фирмы «R-biopharm» (Германия) и «Alere Shiga Toxin Quik Chek Assay» фирмы «Thermo Fisher Scientific» (США).

ИФА тест-системы активно используются при индикации дифтерийного токсина. Эти диагностикумы отличаются более высокой чувствительностью и специфичностью, чем иммунохроматографический тест (ICS-тест), иммунопреципитация в агаре (Elek-тест), РНГА и реакция латекс-агглютинации. Однако параметры чувствительности и специфичности данной методики, как правило, варьируют в широком диапазоне, что связано с настройкой калибраторов, поставляемых их производителями. В связи с этим в качестве общих рекомендаций в странах Европейского Союза был принят Международный стандарт, заменяющий собой разнообразные, не соотносящиеся между собой внутренние стандарты производителей коммерческих тест-систем [27].

Успешным направлением разработки иммунологических экспресс-тестов стало конструирование диагностикумов на основе иммунохроматографической методики, с использованием нитроцеллюлозных полосок (в качестве твердой фазы) и меченных коллоидным золотом моноклональных антител [2]. В настоящее время подобные тест-системы используются, в частности, при идентификации экзотоксинов типа А и В, выделяемых *C. difficile*, vomitоксина, афлатоксина, фумонизинов, зераленона и др. Предпринимаются попытки количественного определения соединений в различных видах проб с использованием данной платформы. Простота и скорость выполнения анализа, высокие чувствительность и специфичность, возможность мультиплексирования выдвинули эту методику в число приоритетных при выявлении токсинов микробного происхождения.

Кроме вышеописанных классических фенотипических подходов принадлежность изолятов к токсигенным штаммам устанавливают с помощью методик молекулярной диагностики. Преимущества их заключаются прежде всего в скорости и стоимости при потоковом анализе. Наибольшее распространение в практике получила ПЦР, которая позволяет достаточно надежно подтвердить присутствие в образце гена-мишени, отвечающего за продукцию токсина [28, 29]. Описаны разнообразные варианты ПЦР-анализа для обнаружения определенных вариантов гена токсигенности *stx*, свойственных клинически значимым серотипам дизентерийного микроба [31]. Более совершенным подходом в настоящее время является петлевая изотермическая полимеразная цепная реакция (изо-ПЦР), позволившая значительно повысить не только чувствительность и специфичность ПЦР-анализа, но и увеличить скорость проведения анализа [32]. Заметим, что изо-ПЦР менее чувствительна к присутствию ингибирующих веществ в исследуемом материале в сравнении со стандартной ПЦР и менее требовательна к техническому оснащению лаборатории. Ее основной недостаток — сложность подбора специфических петлевых праймеров, что существенно ограничивает практическое использование данного подхода.

«VT-screening kits» фирмы «Eiken Chemical» (Япония) является одной из первых разработанных

и зарегистрированных тест-систем на основе изо-ПЦР и предназначена для индикации токсинпродуцирующих STEC штаммов *E. coli* [33, 34]. В настоящее время этот набор реагентов подвергся значительной модификации и позволяет выявлять STEC штаммы как в объектах окружающей среды, так и клинических материалах [35, 36], а кроме того, способен выявить в пробах жизнеспособные, но лишенные способности к культивированию микроорганизмы-продуценты [37, 38].

ПЦР-анализ является надежной и эффективной методикой индикации *P. aeruginosa* и *Corynebacterium* spp., являющихся продуцентами экзотоксина А и дифтерийного токсина соответственно [39–41]. При этом в настоящее время приоритетными в плане разработки и использования являются тест-системы для постановки мультиплексной ПЦР [42, 43]. Использование данных тест-систем позволяет выявить детерминанты вирулентности *P. aeruginosa* и гены, отвечающие за продукцию дифтерийного токсина коринебактериями.

Помимо традиционного ПЦР-анализа применяется изо-ПЦР в виде автоматизированной системы детекции результатов с помощью биосенсора LFNAB, позволяющего выявить присутствие в пробе токсинпродуцирующих *P. aeruginosa* без сложного дорогостоящего оборудования и экспресс-тестов, особенностью которых является верификация токсигенных и атоксигенных штаммов *C. diphtheriae* в клиническом материале [44–46]. Разработаны и внедрены в практику клинических исследований методические приемы на основе «Taqman» и гибридных зондов «LightCycler», характеризующиеся выраженной специфичностью [47–49].

Отдельное положение занимают методики, основанные на детекции продуктов эндопептидазной активности токсинов, служащие для оценки их функциональности. Разработаны FRET-биосенсоры (fluorescence resonance energy transfer), в основе действия которых лежит методика индуктивно-резонансного переноса энергии [50]. Технология использует синтетические олигопептиды — аналоги субстратов, несущие в качестве доноров и акцепторов (гасителей) флуоресценции две метки с двух концов от сайта расщепления. При расщеплении субстрата акцептор флуоресценции отделяется от донора, флуоресценцию которого становится возможным количественно измерить. Существенно повысить чувствительность FRET-биосенсорного определения эндопептидазной активности и снизить помехи, вызванные присутствием примесей в анализе, стало возможным за счет введения этапа иммунной адсорбции [51]. В настоящее время регистрацию эндопептидазной активности токсинов чаще проводят с применением масс-спектрометрии (МС).

Высокодостоверные способы, использующие для определения и углубленной характеристики белковых токсинов технологию высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (Matrix-Assisted Laser Desorption

Ionization — MALDI), представляют собой средства прямого инструментального токсикологического анализа. Так, идентификацию субстанций с использованием времяпролетной масс-спектрометрии с МАЛДИ (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry — MALDI-Tof-MS) осуществляют на основании сравнительного анализа их белковых профилей. Собранные в процессе анализа спектры сравнивают с референтными, присутствующими в базе данных. Прямое белковое профилирование с MALDI-Tof-MS рассматривают в качестве альтернативного подхода, способного предложить быструю, автоматизированную и недорогую (без учета стоимости прибора) методику определения как известных, так и малоизученных биологически опасных соединений. Вместе с тем для MALDI-Tof-MS критическим и существенным фактором, ограничивающим эффективное внедрение данной технологии в повседневную практику, признается необходимость в наличии обширной базы данных, содержащей перечень референтных белковых спектров исследуемых токсинов или их продуцентов. Коммерчески доступные базы, в частности масс-спектрометрической платформы «BioTyper» фирмы «Bruker Daltonics» (Германия), поставляемой в РФ, не содержат спектров возбудителей особо опасных инфекций, что определяет необходимость в создании отечественных референтных баз данных. Кроме того, при детекции бинарных токсинов с применением МС значительные затруднения вызывает пробоподготовка исследуемого анализа. Этот процесс представляет собой наиболее существенный и трудоемкий этап, занимает большую часть времени проведения анализа, и включает в себя различные методы концентрирования и сепарации белка.

Разработаны протоколы, позволяющие использовать MALDI-Tof-MS для выявления, идентификации и количественного определения полноразмерного нативного Stx-токсина, и характеристики его изолированных А- и В-субъединиц [52]. Предложены схемы детекции шигаподобных токсинов на основе технологии ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) [53]. В последнем случае пробоподготовка включает в себя обработку культур токсигенных штаммов с применением митомицина С (ММС), стимулирующего продукцию шигаподобных токсинов.

Идентификацию Stx-токсинов проводят с использованием продуктов прямого гидролиза белков из лизатов или супернанатов бактериальных культур. С улучшением процедуры пробоподготовки и расширением баз данных подобные физико-химические методики смогут применяться в качестве способа быстрого целевого скрининга шига- и шигаподобных токсинов [54]. Также на основе MALDI-Tof-MS разрабатывают методики для идентификации токсигенных штаммов коринебактерий, включая *C. diphtheriae*. Доступны две системы, содержащие коммерческие базы данных, — «Bruker Biotyper» («Bruker Daltonics»), с использованием программного обеспечения

«Flex-control», и «VITEK® MS» (bioMérieux) — для определения представителей рода *Corynebacterium* до уровня вида [55–57]. Одиночные и множественные изоляты могут быть исследованы параллельно, что существенно влияет на сроки идентификации, сокращая его до 24–72 ч. При этом аналитическое время оборота пробы составляет около 3 мин на образец. Вместе с тем эта технология, за редкими исключениями, неприменима к пробам клинического материала, поскольку прямой анализ мазка не отработан, что сохраняет необходимость выращивания чистой культуры и дополнительной пробоподготовки [58, 59].

В целом токсикологический скрининг белковых токсинов бактериального происхождения предполагает применение различных подходов, поскольку не существует единой, эффективной, однозначно точной и экономически целесообразной методики для выявления всего спектра этих соединений. В арсенал современного исследователя входит множество методик, от классических микробиологических, фенотипических и серологических до иммуноферментных, молекулярно-генетических и физико-химических методик современной протеомики, различающихся по стоимости, сложности, чувствительности, скорости проведения анализа и специфичности.

На сегодняшний день золотым стандартом в области идентификации белковых токсинов и их продуцентов признается ИФА и молекулярные методики, основанные на амплификации генетического материала организма-продуцента. Одной из наиболее перспективных платформ для автоматизированного инструментального анализа рассматривают методику ВЭЖХ-МС-детектированием в режиме высокого разрешения, которая позволяет анализировать сложные биологические соединения в самых разных матрицах. При этом полного отказа одних методик в пользу других, как правило, не происходит, и специфическая индикация белковых токсинов бактериального происхождения идет по интегративному пути, объединяя все положительные стороны существующих методов, комбинируя и дополняя их в зависимости от определяемого анализа.

Таким образом, на современном этапе представляется оправданным параллельное существование и развитие одновременно двух стратегий в области исследований, посвященной разработке методик детекции и идентификации белковых токсинов. Один подход представлен трудоемкими высокотехнологичными методиками аналитической протеомики, второй обеспечивает создание быстрых скрининговых систем на основе синтеза иммуноферментных и молекулярно-биологических подходов, пригодных для работы в ограниченных условиях или предварительной диагностики. Иммунологические методы наиболее эффективны в рамках скрининговых мультианалитных исследований, тогда как для селективного определения токсичных соединений более перспективным представляется применение физико-химических способов детекции, основанных на электрофоретических, спектрографических и спектрометрических подходах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Магазов Р.Ш., Степанов А.В., Чепур С.В., Савельев А.П. Токсины биологического происхождения (природа, структура, биологические функции и диагностика). Уфа: Башкирская энциклопедия, 2019. С. 213–215.
2. Андриуков Б.Г., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., и др. Биологическое оружие и глобальная система биологической безопасности: практическое руководство. Владивосток: Дальнаука, 2017. С. 33–37.
3. Toczyska I., Płusa T. Shiga toxin and tetanus toxin as a potential biologic weapon // *Pol Merkur Lekarski*. 2015. Vol. 39. No. 231. P. 157–161. PMID: 26449578
4. Wesotowski A., Płusa T. Saxitoxins and tetrodotokxins as a new biological weapon // *Pol Merkur Lekarski*. 2015. Vol. 39. No. 231. P. 173–175. PMID: 26449582
5. Cao H., Baldini R.L., Rahme L.G. Common mechanisms for pathogens of plants and animals // *Annu Rev Phytopathol*. 2001. Vol. 39. No. 1. P. 259–284. DOI: 10.1146/annurev.phyto.39.1.259
6. Jamet A., Touchon M., Ribeiro-Gonçalves B., Carriço A. A widespread family of polymorphic toxins encoded by temperate phages // *BMC Biol*. 2017. Vol. 15. P. 1–12. DOI: 10.1186/s12915-017-0415-1
7. Магазов Р.Ш., Савельев А.П., Чепур, и др. Эпидемиология и профилактика управляемых инфекций. Уфа: Башкирская энциклопедия, 2017. 688 с.
8. do Vale A., Cabanes D., Sousa S. Bacterial toxins as pathogen weapons against phagocytes // *Front Microbiol*. 2016. Vol. 7. P. 42. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00042
9. Domenighini M., Rappuoli R. Three conserved consensus sequences identify the NAD-binding site of ADP-ribosylating enzymes, expressed by eukaryotes, bacteria and T-even bacteriophages // *Mol Microbiol*. 1996. Vol. 21. No. 4. P. 667–674. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1996.321396.x
10. Armstrong S., Yates S.P., Merrill A.R. Insight into the Catalytic Mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A studies of toxin interaction with eukaryotic elongation factor-2 // *J Biol Chem*. 2002. Vol. 277. No. 48. P. 46669–46675. DOI: 10.1074/jbc.M206916200
11. Audi J. Ricin poisoning. A comprehensive review // *JAMA*. 2005. Vol. 294. No. 18. P. 2343–2351. DOI: 10.1001/jama.294.18.2342
12. Шагинян И.А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000. Т. 2, № 3. С. 82–95.
13. Егорова О.Н. Эпидемиология и профилактика синегнойной инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014. С. 50–56.
14. Zhang X. Military potential of biological toxins // *J Appl Biomed*. 2014. Vol. 12. P. 63–77. DOI: 10.1016/j.jab.2014.02.005
15. O'Sullivan J., Bolton D.J., Duffy G. Methods for Detection and Molecular Characterization of Pathogenic *Escherichia coli*. Pathogenic *E. coli*. Network. Coordination action food. AFRC. Dublin: Ashtown Food Research Centre, 2007. 423 p.
16. Paton J.C., Paton A.W. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections // *Clin Microbiol Rev*. 1998. Vol. 11. No. 3. P. 450–479. DOI: 10.1128/CMR.11.3.450
17. Deng Q., Barbieri J.T. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of ADP-ribosylating toxins // *Annu Rev Microbiol*. 2008. Vol. 62. P. 271–288. DOI: 10.1146/annurev.micro.62.081307.162848
18. Davinic M., Carty N.L., Colmer-Hamood J.A., et al. Role of Vfr in regulating exotoxin A production by *Pseudomonas aeruginosa* // *Microbiology*. 2009. Vol. 155. No. 7. P. 2265–2273. DOI: 10.1099/mic.0.028373-0
19. Жданов К.В., Аминов Р.М., Белов А.Б., и др. Методические указания по диагностике, лечению и профилактике острого тонзиллита и дифтерии в Вооруженных силах Российской Федерации. Москва: ГВМУ МО РФ, 2019. С. 44–45.
20. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Кошкина Н.А., и др. Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции: методические указания МУК 4.2.3065-13. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. С. 23–31.
21. Дятлов И.А. Применение масс-спектрометрии для выявления и идентификации патогенных микроорганизмов и биотоксинов // *Бактериология*. 2020. Т. 5, № 3. С. 5–7.
22. Дерябин П.Н. Эритроцитарные диагностикумы для выявления экзотоксина А *Pseudomonas aeruginosa* // *Журнал микробиологии*. 1989. Т. 2. С. 32–36.
23. Jaffar-Bandjee M.C., Careere J., Bally M., et al. Immunoenzymometric assays for alkaline protease and exotoxin A from *Pseudomonas aeruginosa*: development and use in detecting exoproteins in clinical isolates // *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994. Vol. 32. P. 893–899. DOI: 10.1515/cclm.1994.32.12.893
24. Shigematsu T., Suda N., Okuda K., Fukushima J. Reliable enzyme-linked immunosorbent assay systems for pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* alkaline proteinase, elastase, and exotoxin A: a comparison of methods for labeling detection antibodies with horseradish peroxidase // *Microbiol Immunol*. 2007. Vol. 12. No. 51. P. 1149–1159. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb04010.x
25. Wu S.Y., Hulme J., An S.S. Recent trends in the detection of pathogenic *Escherichia coli* O157: H7 // *BioChip Journal*. 2015. Vol. 9. No. 3. P. 173–181. DOI: 10.1007/s13206-015-9208-9
26. He X., Kong Q., Patfield S., et al. A new immunoassay for detecting all subtypes of Shiga toxins produced by Shiga toxin-producing *E. coli* in ground beef // *PloS one*. 2016. Vol. 11. No. 1. ID e0148092. DOI: 10.1371/journal.pone.0148092
27. Zasada A.A., Rastawicki W., Smietanska K., et al. Comparison of seven commercial enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of anti-diphtheria toxin antibodies // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013. Vol. 32. No. 7. P. 891–897. DOI: 10.1007/s10096-013-1823-y
28. Anjum M.F., Jones E., Morrison V., et al. Use of virulence determinants and seropathotypes to distinguish high-and low-risk *Escherichia coli* O157 and non-O157 isolates from Europe // *Epidemiol Infect*. 2014. Vol. 142. No. 5. P. 1019–1028. DOI: 10.1017/S0950268813001635
29. Martínez-Castillo A., Muniesa M. Implications of free Shiga toxin-converting bacteriophages occurring outside bacteria for the evolution and the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* // *Front Cell Infect Microbiol*. 2014. Vol. 4. P. 46. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00046
30. Trevisani M., Mancusi R., Delle don D., et al. Detection of Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) in bovine dairy herds in Northern Italy // *Int J Food Microbiol*. 2014. Vol. 184. P. 45–49. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2013.12.033

31. Anjum M.F., Tucker J.D., Sprigings K.A., et al. Use of miniaturized protein arrays for *Escherichia coli* O serotyping // *CVI*. 2006. Vol. 13. No. 5. P. 561–567. DOI: 10.1128/CVI.13.5.561-567.2006
32. Diribe O., North S., Sawyer J., et al. Design and application of a loop-mediated isothermal amplification assay for the rapid detection of *Staphylococcus pseudintermedius* // *J Vet Diagn Invest*. 2014. Vol. 26. No. 1. P. 42–48. DOI: 10.1177/1040638713516758
33. Yano A., Ishimaru R., Hujikata R. Rapid and sensitive detection of heat-labile I and heat-stable I enterotoxin genes of enterotoxigenic *Escherichia coli* by loop-mediated isothermal amplification // *J Microbiol Methods*. 2007. Vol. 68. No. 2. P. 414–420. DOI: 10.1016/j.mimet.2006.09.024
34. Hill J., Beriwal S., Chandra I., et al. Loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of common strains of *Escherichia coli* // *J Clin Microbiol*. 2008. Vol. 46. No. 8. P. 2800–2804. DOI: 10.1128/JCM.00152-08
35. Dong H.J., Cho A.R., Hahn T.W., Cho S. Development of a multiplex loop-mediated isothermal amplification assay to detect shiga toxin-producing *Escherichia coli* in cattle // *J Vet Sci*. 2014. Vol. 15. No. 2. P. 317–325. DOI: 10.4142/jvs.2014.15.2.317
36. Wang F., Jiang L., Yang Q., et al. Rapid and specific detection of *Escherichia coli* serogroups O26, O45, O103, O111, O121, O145, and O157 in ground beef, beef trim, and produce by loop-mediated isothermal amplification // *Appl Environ Microbiol*. 2012. Vol. 78. No. 8. P. 2727–2736. DOI: 10.1128/AEM.07975-11
37. Yan M., Xu L., Jiang H., et al. PMA-LAMP for rapid detection of *Escherichia coli* and shiga toxins from viable but non-culturable state // *Microbial pathogenesis*. 2017. Vol. 105. P. 245–250. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.02.001
38. Ravan H., Amandadi M., Sanadgol N. A highly specific and sensitive loop-mediated isothermal amplification method for the detection of *Escherichia coli* O157: H7 // *Microbial pathogenesis*. 2016. Vol. 91. P. 161–165. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.12.011
39. Lavenir R., Jocktane D., Laurent F., et al. Improved reliability of *Pseudomonas aeruginosa* PCR detection by the use of the species-specific *ecfX* gene target // *J Microbiol Methods*. 2007. Vol. 70. No. 1. P. 20–29. DOI: 10.1016/j.mimet.2007.03.008
40. Motoshima M., Yanagihara K., Fukushima K., et al. Rapid and accurate detection of *Pseudomonas aeruginosa* by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis targeting *gyrB* gene // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007. Vol. 58. No. 1. P. 53–58. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.007
41. Spilker T., Coenye T., Vandamme P., LiPuma J.J. PCR-based assay for differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from other *Pseudomonas* species recovered from cystic fibrosis patients // *J Clin Microbiol*. 2004. Vol. 42. No. 5. P. 2074–2079. DOI: 10.1128/JCM.42.5.2074-2079.2004
42. Wolska K., Szveda P. Genetic features of clinical *Pseudomonas aeruginosa* strains // *Pol J Microbiol*. 2009. Vol. 58. No. 3. P. 255–260.
43. Shi H., Trinh Q., Xu W., et al. A universal primer multiplex PCR method for typing of toxinogenic *Pseudomonas aeruginosa* // *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012. Vol. 95. No. 6. P. 1579–1587. DOI: 10.1007/s00253-012-4277-8
44. Chen Y., Cheng N., Xu Y., et al. Point-of-care and visual detection of *P. aeruginosa* and its toxin genes by multiple LAMP and lateral flow nucleic acid biosensor // *Biosensors and Bioelectronics*. 2016. Vol. 81. P. 317–323. DOI: 10.1016/j.bios.2016.03.006
45. Torres L.D., Ribeiro D., Hirata R. Jr., et al. Multiplex polymerase chain reaction to identify and determine the toxigenicity of *Corynebacterium* spp with zoonotic potential and an overview of human and animal infections // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013. Vol. 108. No. 3. P. 272–279. DOI: 10.1590/S0074-02762013000300003
46. Berger A., Hogardt M., Konrad R., Sing A. Detection methods for laboratory diagnosis of diphtheria. In: Burkovski A., editor. *Corynebacterium diphtheriae* and related toxigenic species. Springer, Dordrecht, 2014. P. 171–205. DOI: 10.1007/978-94-007-7624-1_9
47. Mancini F., Monaco M., Pataracchia M., et al. Identification and molecular discrimination of toxigenic and nontoxigenic diphtheria *Corynebacterium* strains by combined real-time polymerase chain reaction assays // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012. Vol. 73. No. 2. P. 111–120. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.022
48. De Zoysa A., Efstratiou A., Mann G., et al. Development, validation and implementation of a quadruplex real-time PCR assay for identification of potentially toxigenic corynebacteria // *J Med Microbiol*. 2016. Vol. 65. No. 12. P. 1521–1527. DOI: 10.1099/jmm.0.000382
49. Борисова О.Ю., Пименова А.С., Чаплин А.В., и др. Ускоренный способ генодиагностики дифтерии на основе изотермальной амплификации для выявления ДНК возбудителя // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017. № 5. С. 24–32. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-24-32
50. Ruge D.R., Dunning M.F., Piazza T.M., et al. Detection of six serotypes of botulinum neurotoxin using fluorogenic reporters // *Anal Biochem*. 2011. Vol. 411. No. 2. P. 200–209. DOI: 10.1016/j.ab.2011.01.002
51. Bagranyan K., Barash J.R., Arnon S.S., Kalkum M. Attomolar detection of botulinum toxin type A in complex biological matrices // *PLoS one*. 2008. Vol. 3. No. 4. ID e2041. DOI: 10.1371/journal.pone.0002041
52. Martinović T., Anđelković U., Gajdošik M.Š., et al. Foodborne pathogens and their toxins // *J Proteomics*. 2016. Vol. 147. P. 226–235. DOI: 10.1016/j.jpro.2016.04.029
53. Cheng K., Sloan A., Li X., et al. Mass spectrometry-based Shiga toxin identification: An optimized approach // *J Proteomics*. 2018. Vol. 180. P. 36–40. DOI: 10.1016/j.jpro.2017.06.003
54. Silva C.J., Erickson-Beltran M.L., Skinner C.B., et al. Mass spectrometry-based method of detecting and distinguishing type 1 and type 2 Shiga-like toxins in human serum // *Toxins*. 2015. Vol. 7. No. 12. P. 5236–5253. DOI: 10.3390/toxins7124875
55. Vila J., Juiz P., Salas C., et al. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry // *J Clin Microbiol*. 2012. Vol. 50. No. 5. P. 1745–1747. DOI: 10.1128/JCM.05821-11
56. Alatoon A.A., Cazanave C.J., Cunningham S.A., et al. Identification of non-diphtheriae corynebacterium by use of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry // *J Clin Microbiol*. 2012. Vol. 50. No. 1. P. 160–163. DOI: 10.1128/JCM.05889-11
57. Patel R. MALDI-TOF mass spectrometry: transformative proteomics for clinical microbiology // *Clin Chem*. 2013. Vol. 59. No. 2. P. 340–342. DOI: 10.1373/clinchem.2012.183558
58. Croxatto A., Prod'hom G., Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology // *FEMS Microbiol Rev*. 2012. Vol. 36. No. 2. P. 380–407. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x
59. Oviaño M., Ingebretsen A., Steffensen A.K., et al. Evaluation of the rapidBACpro® II kit for the rapid identification of microorganisms directly from blood cultures using MALDI-TOF MS // *bioRxiv*. 2021. [preprint]. DOI: 10.1101/2021.01.25.428200

REFERENCES

1. Magazov RSh, Stepanov AV, Chepur SV, Savel'ev AP. *Toksiny biologicheskogo proiskhozhdeniya (priroda, struktura, biologicheskie funktsii i diagnostika)*. Ufa: Bashkirskaya ehntsiklopediya; 2019. P. 213–215. (In Russ.).
2. Andryukov BG, Besednova NN, Kalinin AV, et al. *Biologicheskoe oruzhie i global'naya sistema biologicheskoi bezopasnosti: prakticheskoe rukovodstvo*. Vladivostok: Dal'nauka; 2017. P. 33–37. (In Russ.).
3. Toczyska I, Plusa T. Shiga toxin and tetanus toxin as a potential biologic weapon. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(231):157–161. PMID: 26449578
4. Wesotowski A, Plusa T. Saxitoxins and tetrodotokxins as a new biological weapon. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(231):173–175. PMID: 26449582
5. Cao H, Baldini RL, Rahme LG. Common mechanisms for pathogens of plants and animals. *Annu Rev Phytopathol*. 2001;39(1):259–284. DOI: 10.1146/annurev.phyto.39.1.259
6. Jamet A, Touchon M, Ribeiro-Gonçalves B, Carriço A. A widespread family of polymorphic toxins encoded by temperate phages. *BMC Biol*. 2017;15:1–12. DOI: 10.1186/s12915-017-0415-1
7. Magazov RSh, Savel'ev AP, Chepur SV, et al. *Ehpidemiologiya i profilaktika upravlyaemykh infektsii*. Ufa: Bashkirskaya ehntsiklopediya; 2017. 688 p. (In Russ.).
8. do Vale A, Cabanes D, Sousa S. Bacterial toxins as pathogen weapons against phagocytes. *Front Microbiol*. 2016;7:42. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00042
9. Domenighini M, Rappuoli R. Three conserved consensus sequences identify the NAD-binding site of ADP-ribosylating enzymes, expressed by eukaryotes, bacteria and T-even bacteriophages. *Mol Microbiol*. 1996;21(4):667–674. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1996.321396.x
10. Armstrong S, Yates SP, Merrill AR. Insight into the Catalytic Mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A studies of toxin interaction with eukaryotic elongation factor-2. *J Biol Chem*. 2002;277(48):46669–46675. DOI: 10.1074/jbc.M206916200
11. Audi J. Ricin poisoning. A comprehensive review. *JAMA*. 2005;294(18):2343–2351. DOI: 10.1001/jama.294.18.2342
12. Shaginyan IA. Role and Significance of Molecular Methods in Epidemiological Analysis of Nosocomial Infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;2(3):82–95. (In Russ.).
13. Egorova ON. *Ehpidemiologiya i profilaktika sinegnoinoi infektsii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2014. P. 50–56. (In Russ.).
14. Zhang X. Military potential of biological toxins. *J Appl Biomed*. 2014;12:63–77. DOI: 10.1016/j.jab.2014.02.005
15. O'Sullivan J, Bolton DJ, Duffy G. *Methods for Detection and Molecular Characterization of Pathogenic Escherichia coli*. Pathogenic *E. coli*. Network. Coordination action food. AFRC. Dublin: Ashtown Food Research Centre; 2007. 423 p.
16. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):450–479. DOI: 10.1128/CMR.11.3.450
17. Deng Q, Barbieri JT. Molecular mechanisms of the cytotoxicity of ADP-ribosylating toxins. *Annu Rev Microbiol*. 2008;62:271–288. DOI: 10.1146/annurev.micro.62.081307.162848
18. Davinic M, Carty NL, Colmer-Hamood JA, et al. Role of Vfr in regulating exotoxin A production by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*. 2009;155(7):2265–2273. DOI: 10.1099/mic.0.028373-0
19. Zhdanov KV, Aminev RM, Belov AB, et al. *Metodicheskie ukazaniya po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ostrogo tonzillita i difterii v Vooruzhennykh silah Rossiiskoi Federatsii*. Moscow: GVMU MO RF; 2019. P. 44–45. (In Russ.).
20. Ezhlova EB, Mel'nikova AA, Koshkina NA, et al. *Laboratornaya diagnostika difteriinoi infektsii: metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3065-13*. Moscow: Federal'nyi tsentr gigieny i ehpidemiologii Rospotrebnadzora; 2013. P. 23–31. (In Russ.).
21. Dyatlov IA. Primenenie mass-spektrometrii dlya vyyavleniya i identifikatsii patogennykh mikroorganizmov i biotoksinov. *Bacteriology*. 2020;5(3):5–7. (In Russ.).
22. Deryabin PN. Ehritrotsitarnye diagnostikumy dlya vyyavleniya ehkzotoksina A *Pseudomonas aeruginosa*. *Zhurnal mikrobiologii*. 1989;2:32–36. (In Russ.).
23. Jaffar-Bandjee MC, Careere J, Bally M, et al. Immunoenzymometric assays for alkaline protease and exotoxin A from *Pseudomonas aeruginosa*: development and use in detecting exoproteins in clinical isolates. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1994;32:893–899. DOI: 10.1515/cclm.1994.32.12.893
24. Shigematsu T, Suda N, Okuda K, Fukushima J. Reliable enzyme-linked immunosorbent assay systems for pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* alkaline proteinase, elastase, and exotoxin A: a comparison of methods for labeling detection antibodies with horseradish peroxidase. *Microbiol Immunol*. 2007;12(51):1149–1159. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb04010.x
25. Wu SY, Hulme J, An SS. Recent trends in the detection of pathogenic *Escherichia coli* O157: H7. *BioChip Journal*. 2015;9(3): 173–181. DOI: 10.1007/s13206-015-9208-9
26. He X, Kong Q, Patfield S, et al. A new immunoassay for detecting all subtypes of Shiga toxins produced by Shiga toxin-producing *E. coli* in ground beef. *PLoS one*. 2016;11(1):e0148092. DOI: 10.1371/journal.pone.0148092
27. Zasada AA, Rastawicki W, Smietanska K, et al. Comparison of seven commercial enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of anti-diphtheria toxin antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):891–897. DOI: 10.1007/s10096-013-1823-y
28. Anjum MF, Jones E, Morrison V, et al. Use of virulence determinants and seropathotypes to distinguish high-and low-risk *Escherichia coli* O157 and non-O157 isolates from Europe. *Epidemiol Infect*. 2014;142(5):1019–1028. DOI: 10.1017/S0950268813001635
29. Martínez-Castillo A, Muniesa M. Implications of free Shiga toxin-converting bacteriophages occurring outside bacteria for the evolution and the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:46. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00046
30. Trevisani M, Mancusi R, Delle don D, et al. Detection of Shiga toxin (Stx)-producing *Escherichia coli* (STEC) in bovine dairy herds in Northern Italy. *Int J Food Microbiol*. 2014;184:45–49. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2013.12.033
31. Anjum MF, Tucker JD, Sprigings KA, et al. Use of miniaturized protein arrays for *Escherichia coli* O serotyping. *CVI*. 2006;13(5): 561–567. DOI: 10.1128/VI.13.5.561-567.2006

- 32.** Diribe O, North S, Sawyer J, et al. Design and application of a loop-mediated isothermal amplification assay for the rapid detection of *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Vet Diagn Invest*. 2014;26(1):42–48. DOI: 10.1177/1040638713516758
- 33.** Yano A, Ishimaru R, Hujikata R. Rapid and sensitive detection of heat-labile I and heat-stable I enterotoxin genes of enterotoxigenic *Escherichia coli* by loop-mediated isothermal amplification. *J Microbiol Methods*. 2007;68(2):414–420. DOI: 10.1016/j.mimet.2006.09.024
- 34.** Hill J, Beriwal S, Chandra I, et al. Loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of common strains of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2008;46(8):2800–2804. DOI: 10.1128/JCM.00152-08
- 35.** Dong HJ, Cho AR, Hahn TW, Cho S. Development of a multiplex loop-mediated isothermal amplification assay to detect shiga toxin-producing *Escherichia coli* in cattle. *J Vet Sci*. 2014;15(2):317–325. DOI: 10.4142/jvs.2014.15.2.317
- 36.** Wang F, Jiang L, Yang Q, et al. Rapid and specific detection of *Escherichia coli* serogroups O26, O45, O103, O111, O121, O145, and O157 in ground beef, beef trim, and produce by loop-mediated isothermal amplification. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(8):2727–2736. DOI: 10.1128/AEM.07975-11
- 37.** Yan M, Xu L, Jiang H, et al. PMA-LAMP for rapid detection of *Escherichia coli* and shiga toxins from viable but non-culturable state. *Microbial pathogenesis*. 2017;105:245–250. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.02.001
- 38.** Ravan H, Amandadi M, Sanadgol N. A highly specific and sensitive loop-mediated isothermal amplification method for the detection of *Escherichia coli* O157: H7. *Microbial pathogenesis*. 2016;91:161–165. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.12.011
- 39.** Lavenir R, Jocktane D, Laurent F, et al. Improved reliability of *Pseudomonas aeruginosa* PCR detection by the use of the species-specific *ecfX* gene target. *J Microbiol Methods*. 2007;70(1):20–29. DOI: 10.1016/j.mimet.2007.03.008
- 40.** Motoshima M, Yanagihara K, Fukushima K, et al. Rapid and accurate detection of *Pseudomonas aeruginosa* by real-time polymerase chain reaction with melting curve analysis targeting *gyrB* gene. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(1):53–58. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.007
- 41.** Spilker T, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. PCR-based assay for differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from other *Pseudomonas* species recovered from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2074–2079. DOI: 10.1128/JCM.42.5.2074-2079.2004
- 42.** Wolska K, Szweida P. Genetic features of clinical *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Pol J Microbiol*. 2009;58(3):255–260.
- 43.** Shi H, Trinh Q, Xu W, et al. A universal primer multiplex PCR method for typing of toxinogenic *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;95(6):1579–1587. DOI: 10.1007/s00253-012-4277-8
- 44.** Chen Y, Cheng N, Xu Y, et al. Point-of-care and visual detection of *P. aeruginosa* and its toxin genes by multiple LAMP and lateral flow nucleic acid biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*. 2016;81:317–323. DOI: 10.1016/j.bios.2016.03.006
- 45.** Torres LD, Ribeiro D, Hirata R Jr, et al. Multiplex polymerase chain reaction to identify and determine the toxigenicity of *Corynebacterium* spp with zoonotic potential and an overview of human and animal infections. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(3):272–279. DOI: 10.1590/S0074-02762013000300003
- 46.** Berger A, Hogardt M, Konrad R, Sing A. Detection methods for laboratory diagnosis of diphtheria. Burkovski A., editor. *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species*. Springer, Dordrecht; 2014. P. 171–205. DOI: 10.1007/978-94-007-7624-1_9
- 47.** Mancini F, Monaco M, Pataracchia M, et al. Identification and molecular discrimination of toxigenic and nontoxigenic diphtheria *Corynebacterium* strains by combined real-time polymerase chain reaction assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(2):111–120. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.022
- 48.** De Zoysa A, Efstratiou A, Mann G, et al. Development, validation and implementation of a quadruplex real-time PCR assay for identification of potentially toxigenic corynebacteria. *J Med Microbiol*. 2016;65(12):1521–1527. DOI: 10.1099/jmm.0.000382
- 49.** Borisova OYu, Pimenova AS, Chaplin AV, et al. An accelerated method of diphtheria gene diagnostics based on isothermal amplification to detect DNA of the causative agent. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;(5):24–32. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-24-32
- 50.** Ruge DR, Dunning MF, Piazza TM, et al. Detection of six serotypes of botulinum neurotoxin using fluorogenic reporters. *Anal Biochem*. 2011;411(2):200–209. DOI: 10.1016/j.ab.2011.01.002
- 51.** Bagramyan K, Barash JR, Arnon SS, Kalkum M. Attomolar detection of botulinum toxin type A in complex biological matrices. *PLoS one*. 2008;3(4):e2041. DOI: 10.1371/journal.pone.0002041
- 52.** Martinović T, Andjelković U, Gajdošik MŠ, et al. Foodborne pathogens and their toxins. *J Proteomics*. 2016;147:226–235. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.04.029
- 53.** Cheng K, Sloan A, Li X, et al. Mass spectrometry-based Shiga toxin identification: An optimized approach. *J Proteomics*. 2018;180:36–40. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.06.003
- 54.** Silva CJ, Erickson-Beltran ML, Skinner CB, et al. Mass spectrometry-based method of detecting and distinguishing type 1 and type 2 Shiga-like toxins in human serum. *Toxins*. 2015;7(12):5236–5253. DOI: 10.3390/toxins7124875
- 55.** Vila J, Juiz P, Salas C, et al. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1745–1747. DOI: 10.1128/JCM.05821-11
- 56.** Alatoon AA, Cazanave CJ, Cunningham SA, et al. Identification of non-diphtheriae corynebacterium by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012;50(1):160–163. DOI: 10.1128/JCM.05889-11
- 57.** Patel R. MALDI-TOF mass spectrometry: transformative proteomics for clinical microbiology. *Clin Chem*. 2013;59(2):340–342. DOI: 10.1373/clinchem.2012.183558
- 58.** Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):380–407. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x
- 59.** Oviaño M, Ingebretsen A, Steffensen AK, et al. Evaluation of the rapidBACpro® II kit for the rapid identification of microorganisms directly from blood cultures using MALDI-TOF MS. *bioRxiv*. 2021. [preprint]. DOI: 10.1101/2021.01.25.428200

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Анатольевна Митева**, соискатель ученой степени;
e-mail: letto2004@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3874-6954;
SCOPUS: 551956853004; eLibrary SPIN: 2070-7250

Надежда Сергеевна Юдина, соискатель ученой степени;
eLibrary SPIN: 1915-2194

Вадим Александрович Мясников, кандидат медицинских наук;
eLibrary SPIN: 5084-2723

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук, профессор; eLibrary SPIN: 7279-7055

Сергей Викторович Чепур, доктор медицинских наук, профессор; eLibrary SPIN: 3828-6730

AUTHORS INFO

***Olga A. Miteva**, applicant for an academic degree;
e-mail: letto2004@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3874-6954;
SCOPUS: 551956853004; eLibrary SPIN: 2070-7250

Nadezhda S. Yudina, applicant for an academic degree;
eLibrary SPIN: 1915-2194

Vadim A. Myasnikov, candidate of medical sciences;
eLibrary SPIN: 5084-2723

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences, professor;
eLibrary SPIN: 7279-7055

Sergey V. Chepur, doctor of medical sciences, professor;
eLibrary SPIN: 3828-6730

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.8-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90966>

ВАРИАНТЫ НЕВРОТИЗАЦИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

А.И. Гайворонский^{1, 2}, Б.В. Скалийчук¹, В.В. Виноградов¹, Д.Е. Алексеев¹, Д.В. Свистов¹¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен распространенный способ хирургического лечения паралича мимической мускулатуры — невротизация лицевого нерва. Суть такого оперативного вмешательства заключается в подшивании к пораженному лицевому нерву ствола или порции отдельных волокон интактного нерва-невротизатора, в роли которого могут выступать подъязычный, жевательный, диафрагмальный, добавочный, языкоглоточный нервы, а также нисходящая ветвь подъязычного нерва и передние ветви С2–С3 шейных нервов. Зачастую нейрохирурги комбинируют использование различных нервов-доноров и аутовставок с целью достижения лучшего результата. Основные этапы невротизации лицевого нерва включают выделение и пересечение лицевого нерва, выделение и пересечение ствола или отдельных волокон невротизатора, выполнение шва нерва способом «конец-в-конец» или «конец-в-бок». Особого внимания заслуживает наиболее инновационный способ невротизации лицевого нерва — кросс-пластика лицевого нерва, в ходе которой с помощью аутовставок из икроножного нерва или свободного мышечного трансплантата, включающего нежную мышцу и переднюю ветвь запирающего нерва, производят анастомоз между поврежденным и интактным лицевыми нервами. Процесс восстановления функции лицевого нерва и регрессирование характерной симптоматики занимает длительный промежуток времени и требует проведения специализированного восстановительного лечения. В целом среди поражений черепных нервов повреждения и заболевания лицевого нерва занимают первое место и являются одной из наиболее часто встречающихся патологий периферической нервной системы. Клиническая картина повреждений лицевого нерва различного генеза довольно однообразна и проявляется стойким парезом или параличом мимической мускулатуры. Существует большой арсенал различных высокоэффективных методик, направленных на восстановление функции лицевого нерва и мимической мускулатуры. Современная литература располагает множеством консервативных и оперативных способов лечения невротизации лицевого нерва. Однако все способы невротизации лицевого нерва имеют ряд недостатков, среди которых ведущими являются невозможность достижения 100% эффективности и развитие той или иной степени неврологического дефицита.

Ключевые слова: лицевой нерв; невротизация лицевого нерва; невротизация; нерв-донор; нерв-невротизатор; кросс-пластика лицевого нерва; паралич мимических мышц; поражения черепных нервов.

Как цитировать:

Гайворонский А.И., Скалийчук Б.В., Виноградов В.В., Алексеев Д.Е., Свистов Д.В. Варианты невротизации лицевого нерва // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 155–164. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90966>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90966>

VARIANTS OF FACIAL NERVE NEUROTIZATION

A.I. Gaivoronsky^{1,2}, B.V. Skaliitchouk¹, V.V. Vinogradov¹, D.E. Alekseev¹, D.V. Svistov¹

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study presents facial nerve neurotization, a common method of surgical treatment of facial muscle paralysis. In this surgical procedure, a trunk or some portions of individual fibers are sewn to an intact nerve–neurotizer to the injured facial nerve that can act as sublingual, masseteric, phrenic, accessory, glossopharyngeal nerves, as well as the descending branch of the sublingual nerve and anterior branches of the C2–C3 cervical spinal nerves. Often, neurosurgeons combine various donor nerves and autotransplanting inserts for better results. The main stages of neurotization of the facial nerve includes isolation and transection of the facial nerve, isolation and transection of the trunk or separate fibers of the neurotizer, and nerve suturing in an “end-to-end” or “end-to-side” fashion. Facial cross-plasty, the most innovative method of facial nerve neurotization, should be carefully performed, during which an anastomosis is performed between the damaged and intact facial nerves using autotransplantation inserts from the calf nerve or from a free muscle graft, including a tender muscle and an anterior branch of the locking nerve. Recovery of facial nerve function and regression of characteristic symptoms takes time and specialized recovery treatment. Generally, among the lesions of the cranial nerves, injuries and diseases of the facial nerve rank first and are one of the most common pathologies of the peripheral nervous system. The clinical picture of facial nerve injuries in various origins is quite monotonous and manifested by persistent paralysis or paresis of the facial muscles. Various highly effective techniques are aimed at restoring the function of the facial nerve and facial muscles. Many conservative and operative methods of treating facial nerve neuropathy have been presented in the modern medical literature. However, all methods of facial nerve neurotization have several disadvantages, and the leading ones are the inability to achieve 100% efficiency and development of one degree or another neurological deficit.

Keywords: facial nerve; facial nerve neuropathy; neurotization; donor nerve; neurotic nerve; facial nerve crossplasty; facial muscle paralysis; cranial nerve lesions.

To cite this article:

Gaivoronsky AI, Skaliitchouk BV, Vinogradov VV, Alekseev DE, Svistov DV. Variants of facial nerve neurotization. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):155–164. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90966>

Received: 24.12.2021

Accepted: 07.02.2022

Published: 20.03.2022

Невропатия лицевого нерва (НЛН) — полиэтиологическое заболевание, которое проявляется парезом или параличом мимической мускулатуры и нарушением парасимпатической иннервации глаза, сопровождающимся значимым эстетическим дефектом и снижением качества жизни. Частота заболеваемости НЛН, по данным разных авторов, составляет 1,3–5,4 случая на 10 тыс. населения. Повреждения и заболевания лицевого нерва (ЛН) занимают первое место среди поражений черепных нервов и второе место в структуре всех поражений периферической нервной системы [1].

Этиологические факторы развития паралича мимической мускулатуры довольно разнообразны и представлены в классификации М. May, В.М. Schaitkin [2], в которой выделяют родовые, травматические, неврологические, инфекционные, метаболические, неопластические, токсические, ятрогенные и идиопатические причины.

Нейрохирурги осуществляют лечение преимущественно механических повреждений ЛН при черепно-мозговой, краниофациальной травме и ряде ятрогенных повреждений, связанных с удалением новообразований задней черепной ямки (наиболее часто — невриномы преддверно-улиткового нерва) и опухолей околоушной слюнной железы, а также при оперативных вмешательствах на периферической части слухового анализатора и среднем ухе [2–4]. По данным М.Н. Hofman, Т.А. Hadlock [5], в серии из 1989 больных в 10% случаев невропатия лицевого нерва являлась постоперационным осложнением резекции невриномы VIII черепного нерва на долю ятрогенных повреждений пришлось 7% случаев, а при переломах височной кости НЛН возникает в 7–10% случаев. Наиболее часто оценка тяжести нарушения функции ЛН и эффективности лечения НЛН проводится по шкалам J.W. House и D.E. Brackmann [6] и M. May, S.M. Sobol, S.J. Mester [7], а также по данным электронейромиографии.

При стойких нарушениях функции ЛН наиболее целесообразными и эффективными являются хирургические методики лечения. Принципиально хирургические пособия при поражении ЛН можно разделить на 2 группы: оперативные вмешательства на ЛН с целью восстановления его проводимости и пластические операции (статические и динамические), выполняющиеся на коже, мышцах, сухожилиях лица, направленные на уменьшение или устранение косметического дефекта и замещение функции парализованных мышц [2, 8, 9]. Наиболее полная схема хирургических методик лечения НЛН представлена в работах А.И. Неробеева [10] и Ц.М. Шургая [8], в которых отражены такие вмешательства, как декомпрессия и невролиз ЛН, невротизация, прямая нейрорафия, транспозиция ветвей лицевого нерва, замещение диастаза аутовставками, кросс-лицевая аутоотрансплантация нервов.

Невротизация ЛН — оперативный прием, при котором для восстановления функции денервированной лицевой мускулатуры, прежде всего для восстановления движений, в периферический конец лицевого нерва

вшивают центральный конец другого нервного ствола, расположенного вблизи или на удалении и считающегося функционально менее значимым нервом. Такой нерв в отечественной литературе получил описание «нерв-невротизатор» [11], в зарубежной — «нерв-донор» [5].

Заметим, что ЛН является нервом, на котором впервые была предпринята попытка реиннервации с целью восстановления его функции. В литературе представлено большое разнообразие нервов-доноров, применяющихся для невротизации ЛН, среди которых подъязычный, жевательный, добавочный, языкоглоточный, диафрагмальный нервы, нисходящая ветвь подъязычного нерва, а также передние ветви С2–С3 шейных нервов. Также описаны попытки подшивания ветви верхнего шейного узла *tr. sympathicus* (внутренний сонный нерв) к периферическому концу лицевого нерва. Данное оперативное вмешательство было признано малоэффективным, однако результат хирургического лечения повышался при выполнении симпатэктоми. Опыт применения такой методики, по данным В.И. Гребенюка [9], показал, что операция целесообразна лишь при парезах лицевых мышц. У больных несколько оживлялась функция мимической мускулатуры, отмечалось более плотное смыкание век, лицо становилось более симметричным. Некоторые вышеуказанные нервы-невротизаторы в современных подходах хирургического лечения НЛН не применяются, и интерес к ним имеет лишь историко-ознакомительный характер [12].

В 1949 г. отечественными хирургами Ф.А. Поемным и Ф.М. Хитровым был предложен вариант невротизации ЛН диафрагмальным. В ходе данного оперативного вмешательства у 5 из 6 пациентов авторы отмечали положительный результат, но у 1 пациента невротизация была невозможна в силу недостаточной длины нерва-невротизатора. Решение данной проблемы было предложено В.И. Гребенюком [9] в 1954 г. и заключалось в разработке специального инструмента — мобилизатора диафрагмального нерва. Таким способом было проведено хирургическое лечение паралича мимической мускулатуры 150 больным. Отдаленные исходы лечения оценены у 122 пациентов. Отличный результат, соответствующий полному восстановлению функций лицевых мышц с полным или частичным восстановлением эмоциональной мимики, наблюдался в 24 случаях, оценка «хорошо» (восстановление произвольных дифференцированных движений мышц лица) была достигнута у 73 пациентов. Появление содружественных или слабых произвольных общих движений (удовлетворительный результат) возникло у 17 больных, у 8 человек отдаленные исходы невротизации лицевого нерва диафрагмальным отмечены неудовлетворительными — эффекта от оперативного вмешательства не наблюдалось. Перерезка диафрагмального нерва обычно не сопровождается грубыми неврологическими нарушениями, однако при невротизации лицевого нерва влекла за собой содружественные с актами

дыхания движения мимической мускулатуры, что требует проведения длительной корригирующей терапии [13].

В настоящее время наиболее часто для невротизации ЛН применяются добавочный, подъязычный и жевательный нервы. В некоторых работах описаны варианты комбинированного подхода, заключающегося в использовании добавочного нерва и нисходящей ветви подъязычного нерва [3, 12, 14, 15].

Впервые попытка невротизации ЛН добавочным нервом была проведена Т. Drobnik в 1879 г. Позже данное вмешательство выполнил английский хирург Ch. Balance в 1895 г., однако результат лечения был малоутешительным. Описаны варианты использования как отдельной порции двигательных волокон добавочного нерва к *m. sternocleidomastoideus*, так и подшивание к ЛН его общего ствола. Доступ производится по переднему краю верхней трети кивательной мышцы, затем позади околушной слюнной железы в области шилососцевидного отверстия выделяют и пересекают ствол ЛН, после чего производят сшивание выделенных стволов по типу «конец-в-конец». Однако использование данной методики всегда приводит к последствиям, связанным с атрофическими изменениями трапецевидной и грудноключично-сосцевидной мышц. Восстановление функции ЛН после такого оперативного вмешательства будет проявляться содружественными движениями лицевой мускулатуры с движениями руки, что требует длительного переучивания и реабилитации [9, 13].

При использовании в качестве нерва-невротизатора нисходящей ветви подъязычного нерва доступ производят в латеральном треугольнике шеи, расширенном в направлении сосудисто-нервного пучка шеи, после чего мобилизуют и пересекают данную ветвь на уровне бифуркации общей сонной артерии. Зачастую нисходящая ветвь подъязычного нерва имеет малый диаметр и составляет 25% от диаметра всего нерва [16], что существенно уступает диаметру ствола лицевого нерва. Иногда для более эффективной невротизации предпринимаются попытки исключения из невротизируемого (лицевого) нерва функционально малозначимых пучков, направляя тем самым большее число волокон нерва-невротизатора к наиболее функционально значимым лицевым мышцам. В таких случаях производится реиннервация височных, скуловых, щечных ветвей, а также краевой ветви нижней челюсти и исключение из области нейрорафии пучков ЛН, иннервирующих подкожную мышцу шеи, шило-подъязычную и двубрюшную мышцы. По наблюдениям Ф.С. Говенько [11], такой прием давал лучшие результаты при невротизации ЛН нисходящей ветвью подъязычного.

Методика выполнения невротизации ЛН передними ветвями II–III шейных нервов заключается в выделении дистального участка ЛН, а также выполнении доступа к нервам-донорам по переднему краю верхней трети *m. sternocleidomastoideus*.

Все вышепредставленные методики были описаны в крупной серии исследований Я.В. Цымбалюка и соавт. [3], включающей 172 пациента. На момент оперативного вмешательства дисфункция ЛН достигала VI степени по шкале House — Brackman, что соответствует тотальному параличу мимической мускулатуры. По итогам невротизации ЛН удовлетворительный результат, соответствующий II–III степени по шкале House — Brackman [6], был достигнут в 85,4% случаев (147 пациентов), при этом в вариантах невротизации ЛН добавочным и комбинированным способами (с использованием нескольких невротизаторов) — в 89,7 и 96,8% наблюдений соответственно. При использовании передних двигательных ветвей II–III шейных нервов восстановления функции лицевого нерва не наблюдалось.

Отдельного упоминания требуют варианты невротизации ЛН подъязычным и жевательными нервами, так как случаи описания таких оперативных вмешательств наиболее часто встречаются в зарубежных литературных источниках [1, 14–16].

Впервые способ невротизации ЛН подъязычным был предложен хирургом Korte в 1903 г., после чего оригинальная методика неоднократно модернизировалась с целью сохранения функции языка [17]. М. Мау, S.M. Sobol, S.J. Mester [7] в 1991 г. была предложена методика «XII–VII jump-cable graft procedure», суть которой состояла в частичном пересечении подъязычного нерва и создании анастомоза по типу «конец-в-бок» с отдельными ветвями или общим стволом ЛН. Важной отличительной чертой данной методики является использование одного или нескольких аутоаутоаналогатомов (рис. 1), основой которых могут быть большой ушной, грудной или икроножный нервы. После выполнения хирургического лечения положительный результат восстановления функции ЛН, соответствующий I–II степени по шкале M. Мау, S.M. Sobol, S.J. Mester [7], наблюдался в 78% случаев при условии выполнения невротизации ЛН в течение 12 мес после повреждения.

В 1994 г. M.D. Cusimano, L. Sekhar [18] описана техника «longitudinal hypoglossal nerve technique», заключающаяся в частичном пересечении волокон подъязычного нерва и их продольном ретроградном расщеплении с целью дальнейшей невротизации ЛН. Следующим этапом развития вариантов невротизации ЛН стал предложенный в 1999 г. V. Darrouset, J. Guerin, J.P. Bebear [19] способ пересечения сосцевидного или барабанного отдела ЛН с дальнейшим швом нерва способом «конец-в-бок» к подъязычному нерву (техника «end-to-side»). Данная методика позволяет выполнить анастомоз между VII и XII нервами без натяжения и с лучшей сохранностью функции мышц языка.

Основной проблемой использования в качестве нерва-донора *n. hypoglossus* является развитие гемиатрофии языка в 100% наблюдений, что приводит к нарушению функции речи и глотания. В связи с этим наиболее удачным для пересечения ствола подъязычного нерва

участком является точка после отхождения его нисходящей ветви, так как сохраняется иннервация мышц подъязычной кости. Учитывая данные особенности, хирурги прибегли к выполнению модифицированного оперативного вмешательства — невротизации лицевого нерва подъязычным с одномоментной реиннервацией XII черепного нерва его нисходящей ветвью [13, 20].

В 1994 г. А.М. Султанехь [21] описал вышеуказанный способ в исследовании, включавшем 35 пациентов с НЛН. У 27 (77%) пациентов было отмечено восстановление функции ЛН, соответствующее II–III степени по шкале House-Brackman [6], у 8 пациентов восстановление достигло IV–V степени. В сравнительном исследовании М. Samii [20] автор не выявил существенной разницы в восстановлении функции ЛН при его невротизации стволом подъязычного нерва с реиннервацией последнего нисходящей ветвью и без таковой.

Но использование первой методики, по данным автора, снижает риск развития таких осложнений, как расстройство речи (с 33 до 0%), гемиатрофия языка (с 100 до 5,8%) и нарушение функции глотания (с 55 до 11,7%). В работе А.С. Нечаевой и др. [17] после хирургического лечения данной методикой положительный результат был достигнут у 21 (80,7%) пациента из 26, что соответствует III–IV по шкале M. May, S.M. Sobol, S.J. Mester [7]. При этом признаки гемиатрофии мышц языка, проявляющейся дизартрией, наблюдались лишь у 7 (26%) больных и не влияли на качество жизни.

Многие авторы описывают важность своевременной проведенной невротизации ЛН подъязычным, так как выполненное оперативное вмешательство в кратчайшие сроки (1–12 мес) оказывает существенное влияние на качество реиннервации мимической мускулатуры [15, 21, 22].

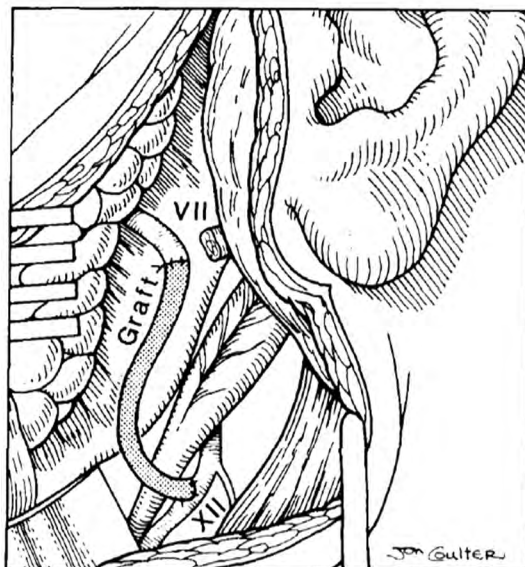


Рис. 1. Невротизация лицевого нерва подъязычным по М. May, S.M. Sobol, S.J. Mester (1991)
Fig. 1. Neurotization of the facial nerve by the sublingual approach according to M. May, S.M. Sobol, S.J. Mester (1991)

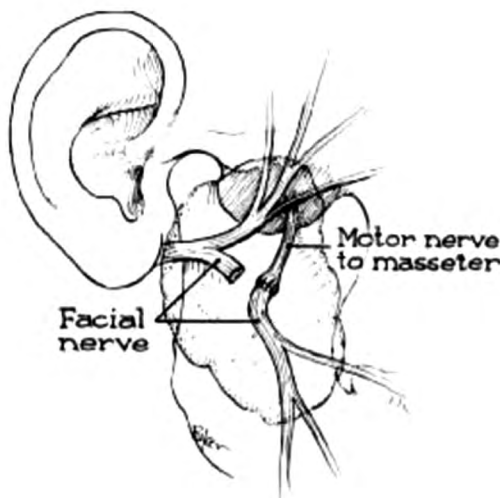


Рис. 2. Способ невротизации лицевого нерва жевательным по М. Spira (1978)
Fig. 2. Neurotization of the facial nerve by chewing according to M. Spira (1978)

Вторым наиболее популярным вариантом для невротизации ЛН является использование жевательного нерва. Данная методика известна как тригеминальная невротизация [13]. Впервые эта методика была описана М. Spira [23] в 1978 г. и заключалась в подшивании ствола жевательного нерва к периферическому участку лицевого нерва (рис. 2).

Такое оперативное вмешательство было выполнено у 3 пациентов, после чего наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся восстановлением функции ЛН и уменьшением эстетического дефекта.

Тригеминальная невротизация имеет ряд преимуществ в связи с особенностями топографо-анатомических отношений между жевательным и лицевым нервами. Диаметр жевательного нерва в субзигматическом треугольнике в среднем составляет 3 мм, за счет чего достигается наилучшая сопоставимость ствола или экстракраниальных ветвей лицевого нерва. По данным К. Voahenne [24], основным преимуществом тригеминальной невротизации является хирургическая доступность V и VII черепных нервов. В ходе оперативного вмешательства нейрорафия производится в точке естественного пересечения жевательного и лицевого нервов, однако различная глубина расположения в мягких тканях может приводить к незначительному натяжению после проведения невротизации.

В морфологическом исследовании Н.Д. Fournier et al. [25] доказали, что количество аксонов двигательных нейронов в жевательном нерве в 2 раза больше, чем в ЛН, что мы находим прогностически благоприятным фактором в скорости и качестве восстановления функции лицевого нерва. Также немаловажным фактом актуальности использования жевательного нерва является высокая саморегенераторная активность и мионевротизация собственной жевательной мышцы при повреждении его эпиневрия [26]. Считается, что V и VII черепные нервы имеют общее эмбриональное происхождение, что обуславливает близость расположения ядер данных нервов и, как следствие, существование центральных связей между *nucleus mesencephalicus n. trigemini* и *nucleus n. facialis*, а также наличие тригеминально-лицевых периферических связей между ветвями двух регионарных нервов [12, 13].

По данным А.В. Зотова и соавт. [13], оценка эффективности тригеминальной невротизации была проведена у 17 пациентов через 6 мес после выполнения данного хирургического вмешательства. Так, у 16 (94,1%) пациентов авторы отмечают восстановление функции ЛН до III–IV степени по шкале House — Brackman [6], в то время как у 1 (5,9%) больного восстановление не произошло. При этом наилучшие результаты описаны у больных, у которых длительность паралича от момента повреждения до проведения невротизации не превышала 2 мес. В серии исследований F. Bigliolli et al. [27] положительный результат тригеминальной невротизации отмечен у 31 (91,2%) пациента из 34. Первые признаки успешной реиннервации наблюдались в среднем через 6 мес после

операции и проявлялись восстановлением симметрии лица.

В. Hontanilla et al. [28] приводят данные о сравнении эффективности невротизации лицевого нерва подъязычным и жевательным нервами. Авторы отмечают сопоставимость данных методик, так как восстановление функции ЛН происходило в преобладающем большинстве случаев. Однако при использовании в качестве невротизатора жевательного нерва реиннервация ЛН происходила в более ранние сроки с лучшим эстетическим эффектом.

Наиболее инновационным способом хирургического лечения невротизации лицевого нерва является кросс-пластика ЛН (cross-face nerve grafting — перекрестно-лицевая трансплантация нервов, лице-лицевой анастомоз). Данная методика была предложена L. Scaramella в 1971 г., суть ее заключается в подшивании ветвей интактного ЛН к ветвям пораженного. Данная методика не получила широкого распространения в силу как недостаточной длины ветвей, так и ограниченности движений мимической мускулатуры после невротизации. В 1976 г. хирург К. Harii et al. [29] усовершенствовали вышеописанную методику и предложили использование свободного мышечного трансплантата, включающего *m. gracilis* и *r. anterior n. obturatorii*, с дальнейшим использованием данной ветви в качестве аутовставки между контралатеральными ветвями лицевых нервов. Отдаленные исходы применения такого способа невротизации лицевого нерва представлены у 2 пациентов. В первом случае наблюдалось восстановление функции *m. orbicularis oris* и *m. orbicularis oculi*, что проявлялось произвольным движением уголка рта и закрытием века на пораженной стороне лица. У второго пациента при параличе мимической мускулатуры произошло спонтанное восстановление функции круговой мышцы глаза, в связи с чем в постоперационном периоде оценивалось восстановление функции круговой мышцы рта. Восстановление функции данной мышцы, как и в первом случае, проявлялось движением угла рта.

Наиболее современной модификацией кросс-пластики ЛН является предложенный в 1992 г. F. Vitebro [30] способ нейрорафии по типу «конец-в-бок» без нарушения целостности донорского нерва. В ходе оперативного вмешательства производится сшивание аутоотрансплантата *n. suralis* с щечными и скуловыми ветвями ЛН на двух сторонах лица без их пересечения. В современной практике наиболее часто используют 3 аутовставки: для мышц глаза, щеки и окружности рта. Преимущество данного способа заключается в возможности использования нескольких аутоотрансплантатов для невротизации одновременно нескольких ветвей и возможности раннего применения техники, что, по мнению авторов, может уменьшить вероятность преждевременной мышечной атрофии. Однако в настоящее время кросс-пластика ЛН применяется редко. Важной морфофункциональной особенностью данной методики является однородность функции нерва-донора

и нерва-реципиента, в связи с чем после выполнения оперативного вмешательства разница в степени сокращения мышц может отсутствовать или быть малозаметной. Однако прорастание аксонов в аутотрансплантате занимает длительный промежуток времени, что может приводить к необратимой дегенерации мимических мышц.

В современной литературе описаны варианты комбинирования различных методик невротизации и кросс-пластики ЛН, а также проведение кросс-пластики в несколько этапов. Так, в работе J.M. Kim et al. [31] представлена серия наблюдений, включающая 49 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение двумя разными методиками. В 1-й группе (18 больных) было проведено двухэтапное оперативное вмешательство, суть которого состояла в кросс-пластике щечной ветви ЛН и трансплантации свободного лоскута *m. gracilis*. На первом этапе осуществляли кросс-пластику ветви поврежденного ЛН, путем формирования анастомоза между интактной и поврежденной щечными ветвями посредством использования аутотрансплантата из икроножного нерва. Выполнение второго этапа с имплантацией свободного сосудисто-мышечного лоскута из тонкой мышцы производилось в среднем через 10 мес после первого. Второй группе, в которую входил 31 пациент, провели одноэтапное хирургическое вмешательство техникой «double-innervated free gracilis muscle transfer». Данная техника включала формирование анастомоза между ветвью запирающего нерва мышечного лоскута и жевательного нерва по типу «конец-в-конец», после чего производили нейрорафию между *r. buccalis* интактного ЛН и нервом мышечного лоскута, при этом использовали аутовставку из икроножного нерва. По результатам проведенных операций 1-м способом авторы отмечают восстановление симметрии мышц окружности рта в покое, тогда как при выполнении 2-й методики

симметрия той же мышечной группы сохранялась и в покое, и при улыбке. Следует отметить, что основными недостатками выполнения таких оперативных вмешательств являются возможность восстановления функции лишь отдельной ветви ЛН и сложность хирургической техники. Таким образом, способы кросс-лицевой пластики, как перспективные варианты лечения НЛН, нуждаются в дальнейшей разработке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время невротизация ЛН является часто используемым способом хирургического лечения параличей и парезов мимической мускулатуры. Описано множество различных вариантов невротизации ЛН с использованием одного или нескольких нервов-невротизаторов, аутовставок, методов кросс-лицевой пластики, а также с применением свободных мышечных лоскутов. Разнообразие хирургических пособий при лечении невропатии лицевого нерва позволяет хирургу выбрать оптимальный вариант невротизации для конкретного пациента, что в свою очередь отражается на большей эффективности восстановления функции лицевого нерва. Однако все способы невротизации ЛН имеют ряд недостатков, среди которых ведущими являются невозможность достижения 100% эффективности и развитие той или иной степени неврологического дефицита, возникающего вследствие пересечения интактного нерва-невротизатора. В современной литературе представлено небольшое количество работ, содержащих сравнительный анализ эффективности различных методик невротизации ЛН. Таким образом, целесообразным является проведение анатомо-клинического исследования, направленного на сравнение основных способов невротизации лицевого нерва.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Danny J., Revenaugh P.C. Facial reanimation: an update on nerve transfers in facial paralysis // *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2019. Vol. 27. No. 4. P. 231–236. DOI: 10.1097/MO0.0000000000000543
2. May M., Schaitkin B.M. *Facial Paralysis Rehabilitation Techniques*. NY: Thieme, 2003. 289 p.
3. Цымбалюк Я.В., Цымбалюк В.И., Третьяк И.Б., и др. Сравнительный анализ различных видов невротизации как метода хирургического лечения периферического пареза лицевого нерва // *Новости хирургии*. 2020. Т. 28, № 3. С. 299–308. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.3.299
4. Гайворонский И.В., Мадай О.Д., Гайворонская М.Г., Кириллова М.П. Возможности оценки морфометрических параметров средней зоны лица по данным рентгенологического исследования // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. Т. 21, № 1. С. 171–174. DOI: 10.17816/brmma25916
5. Hohman M.H., Hadlock T.A. Etiology, Diagnosis, and Management of Facial Palsy: 2000 Patients at a Facial Nerve Center // *The Laryngoscope*. 2014. Vol. 124. No. 7. P. 283–293. DOI: 10.1002/lary.24542
6. House J.W., Brackmann D.E. Facial nerve grading system // *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 1985. Vol. 93. No. 2. P. 146–147. DOI: 10.1177/019459988509300202
7. May M., Sobol S.M., Mester S.J. Hypoglossal-facial nerve interpositional-jump graft for facial reanimation without tongue atrophy // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1991. Vol. 104. No. 6. P. 818–825. DOI: 10.1177/019459989110400609
8. Шургая Ц.М. Хирургический алгоритм лечения больных с лицевыми параличами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1996. 35 с.
9. Гребенюк В.И., Чуприна Ю.В. Хирургическое лечение параличей лицевых мышц. Ленинград: Медицина, 1964. 155 с.

10. Неробеев А.И., Дыдыкин С.С., Омерелли Э.Р., и др. Челюстно-подъязычный нерв как донор для восстановления лицевого нерва. Топографоанатомическое исследование. Ч. 1 // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2011. № 3. С. 17–23.
11. Говенько Ф.С. Хирургия повреждения периферических нервов. Санкт-Петербург: Феникс, 2010. 384 с.
12. Польшина В.И. Реиннервация мимических мышц с использованием жевательного нерва: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016. 130 с.
13. Зотов А.В., Рзаев Д.А., Дмитриев А.Б., и др. Оценка ближайших результатов хирургического лечения больных с лицевым параличом методом тригеминальной невротизации // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016. Т. 80, № 4. С. 31–39. DOI: 10.17116/neiro201680431-39
14. Matos Cruz A.J., De Jesus O. Facial Nerve Repair. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
15. Sánchez-Ocando M., Gavilán J., Penarrocha J., et al. Facial nerve repair: the impact of technical variations on the final outcome // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019. Vol. 276. No. 12. P. 3301–3308. DOI: 10.1007/s00405-019-05638-8
16. Amer T.A., El Kholy M.S. The split hypoglossal nerve versus the cross-face nerve graft to supply the free functional muscle transfer for facial reanimation: A comparative study // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018. Vol. 71. No. 5. P. 750–757. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.01.008
17. Нечаева А.С., Улитин А.Ю., Пустовой С.В., Тастанбеков М.М. Опыт реиннервации лицевого нерва подъязычным нервом для коррекции послеоперационной дисфункции лицевого нерва // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2019. Т. 11, № 3. С. 32–37.
18. Cusimano M.D., Sekhar L. Partial Hypoglossal to Facial Nerve Anastomosis for Reinnervation of the Paralyzed Face in Patients with Lower Cranial Nerve Palsies // *Neurosurgery*. 1994. Vol. 35. No. 3. P. 532–533. DOI: 10.1227/00006123-199409000-00027
19. Darrrouzet V., Guerin J., Bebear J.P. New technique of side-to-end hypoglossal-facial nerve attachment with translocation of the infratemporal facial nerve // *J Neurosurg*. 1999. Vol. 90. No. 1. P. 27–34. DOI: 10.3171/jns.1999.90.1.0027
20. Samii M., Alimohamadi M., Khouzani R.K., et al. Comparison of Direct Side-to-End and End-to-End Hypoglossal-Facial Anastomosis for Facial Nerve Repair // *World Neurosurgery*. 2015. Vol. 84. No. 2. P. 368–375. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.03.029
21. Султанехъ А.М. Пластика лицевого нерва стволом подъязычного нерва с реиннервацией подъязычного нерва его нисходящей ветвью: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 1994. 16 с.
22. Gao Z., Jia X., Xu J., et al. Neuroorrhaphy for Facial Reanimation with Interpositional Graft: Outcome in 23 Patients and the Impact of Timing on the Outcome // *World Neurosurgery*. 2019. Vol. 126. P. e688–e693. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.02.124
23. Spira M. Anastomosis of masseteric nerve to lower division of facial nerve for correction of lower facial paralysis. Preliminary Report // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1978. Vol. 61. No. 3. P. 330–334. DOI: 10.1097/00006534-197803000-00004
24. Boahene K. Reanimating the paralyzed face // *F1000Prime Reports*. 2013. Vol. 5. P. 49. DOI: 10.12703/p5-49
25. Fournier H.-D., Denis F., Papon X., et al. An anatomical study of the motor distribution of the mandibular nerve for a masseteric-facial anastomosis to restore facial function // *Surgical and Radiologic Anatomy*. 1997. Vol. 19. No. 4. P. 241–244. DOI: 10.1007/bf01627866
26. Гайворонский И.В., Родионов А.А., Гайворонская М.Г., и др. Роль жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава в реализации контрфорсной функции нижней челюсти // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017. Т. 19, № 4. С. 158–163.
27. Biglioli F., Colombo V., Rabbiosi D., et al. Masseteric-facial nerve neuroorrhaphy: results of a case series // *J Neurosurg*. 2017. Vol. 126. No. 1. P. 312–318. DOI: 10.3171/2015.12.jns14601
28. Hontanilla B., Marré D. Comparison of Hemihypoglossal Nerve versus Masseteric Nerve Transpositions in the Rehabilitation of Short-Term Facial Paralysis Using the Facial Clima Evaluating System // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012. Vol. 130. No. 5. P. 662e–672e. DOI: 10.1097/prs.0b013e318267d5e8
29. Harii K., Ohmori K., Torii S., et al. Free gracilis muscle transplantation, with microvascular anastomoses for the treatment of facial paralysis // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1976. Vol. 57. No. 2. P. 133–143. DOI: 10.1097/00006534-197602000-00001
30. Viterbo F. Secondary procedures in facial reanimation // *Reoperative aesthetic and reconstructive plastic surgery 2nd ed*. St. Louis, Missouri, 2007. P. 859–879.
31. Kim M.J., Kim H.B., Jeong W.S., et al. Comparative Study of 2 Different Innervation Techniques in Facial Reanimation // *Annals of Plastic Surgery*. 2019. Vol. 84, No. 2. P. 188–195. DOI: 10.1097/sap.0000000000002034

REFERENCES

1. Danny J, Revenaugh PC. Facial reanimation: an update on nerve transfers in facial paralysis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2019;27(4):231–236. DOI: 10.1097/MO0.0000000000000543
2. May M, Schaitkin BM. *Facial Paralysis Rehabilitation Techniques*. NY: Thieme, 2003. 289 p.
3. Tsymbaliuk IaV, Tsymbaliuk Vi, Tretyak IB, et al. Comparative Analysis of Various Types of Neurotization as a Method of Surgical Treatment of Peripheral Facial Paresis. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(3):299–308. (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2020.3.299
4. Gaivoronsky IV, Madaj OD, Gaivoronskaya MG, Kirillova MP. The possibility of assessing the midface morphometric parameters according to x-ray methods. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;21(1):171–174. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma25916
5. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, Diagnosis, and Management of Facial Palsy: 2000 Patients at a Facial Nerve Center. *The Laryngoscope*. 2014;124(7):283–293. DOI: 10.1002/lary.24542
6. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 1985;93(2):146–147. DOI: 10.1177/019459988509300202

7. May M, Sobol SM, Mester SJ. Hypoglossal-facial nerve interpositional-jump graft for facial reanimation without tongue atrophy. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 1991;104(6): 818–825. DOI: 10.1177/019459989110400609
8. Shurgaya TsM. *Khirurgicheskii algoritm lecheniya bol'nykh s litsevymi paralichami* [dissertation]. Moscow, 1996. 35 p. (In Russ.).
9. Grebenyuk VI, Chuprina YuV. *Khirurgicheskoe lechenie paralichei litsevyykh myshts*. Leningrad: Meditsina; 1964. 155 p. (In Russ.).
10. Nerobeev AI, Dydykin SS, Omerelli ER, et al. Mylohyoid nerve as a donor for facial nerve restoration. A topographic-anatomical study. Part I. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i ehsteticheskoi khirurgii*. 2011;(3):17–23. (In Russ.).
11. Goven'ko FS. *Khirurgiya povrezhdeniya perifericheskikh nervov*. Saint-Petersburg: Feniks; 2010. 384 p. (In Russ.).
12. Pol'shina VI. *Reinnervatsiya mimicheskikh myshts s ispol'zovaniem zhevatel'nogo nerva* [dissertation]. Moscow; 2016. 130 p. (In Russ.).
13. Zotov AV, Rzaev DA, Dmitriev AB, et al. Evaluation of short-term surgical outcomes in facial paralysis patients treated by trigeminal neurotization. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2016;80(4):31–39. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201680431-39
14. Matos Cruz AJ, De Jesus O. *Facial Nerve Repair*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
15. Sánchez-Ocando M, Gavilán J, Penarrocha J, et al. Facial nerve repair: the impact of technical variations on the final outcome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(12): 3301–3308. DOI: 10.1007/s00405-019-05638-8
16. Amer TA, El Kholi MS. The split hypoglossal nerve versus the cross-face nerve graft to supply the free functional muscle transfer for facial reanimation: A comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(5):750–757. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.01.008
17. Nechaeva AS, Ulitin AY, Pustovoy SV, Tastanbekov MM. Hypoglossal-facial nerve anastomosis for management of facial palsy. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2019;11(3):32–37. (In Russ.).
18. Cusimano MD, Sekhar L. Partial Hypoglossal to Facial Nerve Anastomosis for Reinnervation of the Paralyzed Face in Patients with Lower Cranial Nerve Palsies. *Neurosurgery*. 1994;35(3):532–533. DOI: 10.1227/00006123-199409000-00027
19. Darrouzet V, Guerin J, Bebear JP. New technique of side-to-end hypoglossal-facial nerve attachment with translocation of the infratemporal facial nerve. *J Neurosurg*. 1999;90(1):27–34. DOI: 10.3171/jns.1999.90.1.0027
20. Samii M, Alimohamadi M, Khouzani RK, et al. Comparison of Direct Side-to-End and End-to-End Hypoglossal-Facial Anastomosis for Facial Nerve Repair. *World Neurosurgery*. 2015;84(2):368–375. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.03.029
21. Sultanekh AM. *Plastika litsevogo nerva stvolom pod'yazychnogo nerva s reinnervatsiei pod'yazychnogo nerva ego niskhodyashchei vetv'yu* [dissertation]. Moscow; 1994. 16 p. (In Russ.).
22. Gao Z, Jia X, Xu J, et al. Neuroorrhaphy for Facial Reanimation with Interpositional Graft: Outcome in 23 Patients and the Impact of Timing on the Outcome. *World Neurosurgery*. 2019;126:e688–e693. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.02.124
23. Spira M. Anastomosis of masseteric nerve to lower division of facial nerve for correction of lower facial paralysis. Preliminary Report. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1978;61(3):330–334. DOI: 10.1097/00006534-197803000-00004
24. Boahene K. Reanimating the paralyzed face. *F1000Prime Reports*. 2013;5:49. DOI: 10.12703/p5-49
25. Fournier H-D, Denis F, Papon X, et al. An anatomical study of the motor distribution of the mandibular nerve for a masseteric-facial anastomosis to restore facial function. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 1997;19(4):241–244. DOI: 10.1007/bf01627866
26. Gayvoronsky IV, Rodionov AA, Gayvoronskaya MG, et al. Role of chewing muscles and temporomandibular joint in the realization of mandibula buttress function. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;19(4):158–163. (In Russ.).
27. Biglioli F, Colombo V, Rabbiosi D, et al. Masseteric-facial nerve neuroorrhaphy: results of a case series. *J Neurosurg*. 2017;126(1): 312–318. DOI: 10.3171/2015.12.jns14601
28. Hontanilla B, Marré D. Comparison of Hemihypoglossal Nerve versus Masseteric Nerve Transpositions in the Rehabilitation of Short-Term Facial Paralysis Using the Facial Clima Evaluating System. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012;130(5):662e–672e. DOI: 10.1097/prs.0b013e318267d5e8
29. Harii K, Ohmori K, Torii S, et al. Free gracilis muscle transplantation, with microneurovascular anastomoses for the treatment of facial paralysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1976;57(2):133–143. DOI: 10.1097/00006534-197602000-00001
30. Viterbo F. Secondary procedures in facial reanimation. *Reoperative aesthetic and reconstructive plastic surgery*. 2nd ed. St. Louis, Missouri; 2007. P. 859–879.
31. Kim MJ, Kim HB, Jeong WS, et al. Comparative Study of 2 Different Innervation Techniques in Facial Reanimation. *Annals of Plastic Surgery*. 2019;84(2):188–195. DOI: 10.1097/sap.0000000000002034

ОБ АВТОРАХ

*Богдан Валентинович Скалийчук, курсант;
e-mail: bogdan_skaliitchouk@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-6024-8142

Алексей Иванович Гайворонский, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: don-gaivoronsky@ya.ru;
ORCID: 0000-0003-1886-5486

AUTHORS INFO

*Bogdan V. Skaliitchouk, cadet;
e-mail: bogdan_skaliitchouk@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-6024-8142

Alexey I. Gaivoronsky, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: don-gaivoronsky@ya.ru; ORCID: 0000-0003-1886-5486

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вячеслав Вадимович Виноградов, курсант;
e-mail: ulytreack@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5930-3805

Дмитрий Евгеньевич Алексеев, кандидат медицинских наук;
e-mail: dealekseev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8685-3965

Дмитрий Владимирович Свистов, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: dvsvistov@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-3922-9887

Vyacheslav V. Vinogradov, cadet; e-mail: ulytreack@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5930-3805

Dmitriy E. Alekseev, candidate of medical sciences;
e-mail: dealekseev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8685-3965

Dmitriy V. Svistov, candidate of medical sciences, docent;
e-mail: dvsvistov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3922-9887

УДК 504.75.05:616-002

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Д.Б. Пономарев¹, А.В. Степанов¹, Е.В. Ивченко^{1,3}, А.Б. Селезнёв^{1,2}, В.Я. Апчел^{3,4}¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия⁴ Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Систематизированы знания о механизмах формирования воспалительной реакции при воздействии факторов биологической, физической и химической природы, отражены их сходства и различия, представлены сведения о возможных путях фармакологической коррекции патологических состояний, связанных с ее чрезмерной активацией. Известно, что воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды биологической, физической и химической природы вызывает системный ответ организма, который направлен на поддержание гомеостаза и обусловлен в том числе скоординированной реакцией иммунной системы. Важным аспектом действия флоготических агентов является активация и регуляция воспалительной реакции, которая формируется клеточными и гуморальными компонентами врожденного иммунитета. Реакции механизмов врожденного иммунитета способствуют элиминации «инородных» агентов или погибших собственных клеток и обеспечению восстановления поврежденных тканей. В зависимости от природы действующего фактора (биопатогены, аллергены, токсины, ионизирующие излучения и т. д.) механизмы активации иммунного ответа имеют свои особенности, обусловленные, главным образом, различиями в распознавании специфических молекулярных паттернов и «сигналов опасности» разными типами рецепторов. Однако медиаторы воспаления и закономерности формирования воспалительной реакции на системном уровне в значительной степени однотипны при действии самых различных триггеров. Воспаление, возникнув эволюционно как адаптивная реакция, направленная на формирование иммунного ответа, вследствие рассогласования механизмов его контроля может привести к развитию хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Проявлением «сбоя» в регуляции воспалительного процесса является его чрезмерная активация, проводящая к формированию синдрома высвобождения цитокинов (гиперцитокинемии, или «цитокинового шторма»), в результате которого могут возникать повреждения (разрушения) собственных тканей, полиорганная недостаточность, сепсис и даже гибель организма. Современные достижения в изучении патогенетических основ воспалительной реакции позволили предложить новые пути ее фармакологической коррекции, основанные на применении антагонистов рецепторов распознавания образов, ингибиторов провоспалительных цитокинов, блокировании ключевых контрольных генов, сигнальных путей и т. д.

Ключевые слова: биопатогены; воспаление; воспалительная реакция; ионизирующие излучения; новая коронавирусная инфекция; неблагоприятные факторы окружающей среды; токсины; цитокиновый шторм; цитокины.

Как цитировать:

Пономарев Д.Б., Степанов А.В., Ивченко Е.В., Селезнёв А.Б., Апчел В.Я. Воспалительная реакция и пути ее коррекции при формировании ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 165–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

INFLAMMATORY RESPONSE AND ITS CORRECTION IN FORMING A HOST RESPONSE TO EXPOSURE TO ADVERSE ENVIRONMENTAL FACTORS

D.B. Ponomarev¹, A.V. Stepanov¹, E.V. Ivchenko^{1,3}, A.B. Seleznyov^{1,2}, V.Ya. Apchel^{3,4}

¹ State scientific-research test Institute of military medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴ A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study systematically review knowledge about the mechanisms of formation of an inflammatory reaction under the influence of biological, physical, and chemical factors, their similarities and differences, and possible methods of pharmacological correction of pathological conditions associated with excessive activation. The effect of adverse environmental factors, such as biological, physical, and chemical factors, causes a systemic response, which is aimed at maintaining homeostasis and is caused, among other things, by a coordinated reaction of the immune system. Phlogogenic agents result in the activation and regulation of the inflammatory response, which is formed by cellular and humoral components of innate immunity. The activation of innate immunity is characterized by a rapid host response, which diminishes following the elimination of “foreign” invaders, endogenous killer cells, and neogenesis. Depending on the nature of the active factors (biopathogens, allergens, toxins, ionizing radiation, etc.), the mechanisms of immune response arousal have unique features mainly originating from the differences in the recognition of specific molecular patterns and “danger signals” by different receptors. However, inflammatory mediators and inflammatory response patterns at the systemic level are largely similar even under widely different triggers. Inflammation, having evolved as an adaptive reaction directed at the immune response, can lead to the development of chronic inflammation and autoimmune diseases due to a mismatch in mechanisms of its control. A “failure” in the regulation of the inflammatory process is the excessive activation of the immune system, which leads to the cytokine release syndrome (hypercytokinemia, or “cytokine storm”) and can cause self-damage (destruction) of tissues, multiple-organ failure, sepsis, and even death. Modern advances in the study of the pathogenetic bases of the inflammatory response are suggested, such as pharmacological correction using pattern recognition receptor antagonists, pro-inflammatory cytokine inhibitors, or blocking of key control genes or signaling pathways.

Keywords: biopathogens; inflammation; inflammatory reaction; ionizing radiation; new coronavirus infection; adverse environmental factors; toxins; cytokine storm; cytokines

To cite this article:

Ponomarev DB, Stepanov AV, Ivchenko EV, Seleznyov AB, Apchel VYa. Inflammatory response and its correction in forming a host response to exposure to adverse environmental factors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):165–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

Received: 14.10.2021

Accepted: 01.02.2022

Published: 20.03.2022

В процессе жизнедеятельности человек находится во взаимодействии с окружающей средой и контактирует с флоготгенными агентами различной природы: биологической, химической и физической. В результате ответной реакции организма на их действие активируются как адаптивные реакции, сопровождающиеся формированием необходимого уровня защиты к тому или иному воздействию, так и патологические процессы, приводящие к нарушению структуры и функции органов, гибели клеток и развитию заболеваний соматической, инфекционной, аллергической или иной природы.

Согласно имеющимся сведениям, предиктором или пусковым механизмом развития патологического процесса при воздействии на организм какого-либо фактора (группы факторов) окружающей среды, вне зависимости от его природы, является воспалительная реакция в виде местного и генерализованного патофизиологического процесса, возникающего в ответ на действие патогенного раздражителя или повреждение. Данный комплекс реакций направлен на поддержание гомеостаза, устранение продуктов, а если возможно, то и агентов повреждения, и восстановление тканей в зоне повреждения [1–3].

Несмотря на то, что воспалительный ответ (его интенсивность, уровень формирования, локализация) зависит от природы поражающего фактора, механизмы его формирования и развития во многом схожи, и могут быть представлены следующим алгоритмом: 1) рецепторы клеточной поверхности распознают воздействующие стимулы; 2) активируются воспалительные пути; 3) высвобождаются воспалительные маркеры; 4) рекрутируются воспалительные клетки [4].

Ключевыми факторами, обеспечивающими координацию процессов формирования воспалительной реакции, являются: индукторы, сенсоры, медиаторы и эффекторы воспаления, каждый из которых отвечает за свой компонент реакции. Индукторы инициируют воспалительную реакцию и активируют специализированные сенсоры (датчики), которые, в свою очередь, способствуют выработке соответствующих медиаторов. Медиаторы инициируют изменения функционального состояния тканей и органов эффекторов воспаления, тем самым способствуя их адаптации к условиям, предопределившим появление самих индукторов воспаления [5]. Вместе с тем в основе развития воспалительной реакции лежат альтерация, сосудистые реакции, экссудация, фагоцитоз и пролиферация [6].

Первичным звеном развития воспалительной реакции является распознавание действующего фактора, отдельных его компонентов или генерируемых ими сигналов, ассоциированных с вызываемым повреждением, способствующим активации врожденного иммунитета, и формированию адаптивного иммунитета [7–10]. Перечень таких сигнальных молекул постепенно уточняется и включает, в настоящее время, в себя антиген-ассоциированные молекулы (pathogen-associated molecular pattern — PAMPs)

и молекулы антигенов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular pattern — DAMPs).

К первой группе относятся высококонсервативные структуры, присущие биопатогенам, включая липиды, белки, нуклеиновые кислоты, в частности, липополисахариды (ЛПС), липотейхоевую кислоту (lipoteichoic acid — LTA), пептидогликаны, бактериальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК) вирусов, и т. д. [8]. Применительно к биологическому фактору распознавание антиген-связанных структур осуществляется преимущественно Toll-подобными рецепторами (TLRs). Так в распознавании ЛПС участвуют TLR 1, 2 и 4 типа, флагеллина — TLR 5 типа, одноцепочечных образований — TLR 7 и 8 типа, двуцепочечных РНК — TLR 3 типа и бактериальных ДНК (не метилированных CpG-динуклеотидов) — TLR 9 типа [8, 11, 12]. Упомянутые процессы осуществляются либо на поверхности клеток, либо внутри везикул, что составляет основу дифференцированного распознавания и реагирования на специфические лиганды и несет информацию о природе биопатогена и его «опасности» для организма [8, 11, 12].

Вторую группу составляют экзогенные молекулы, которые выделяются клетками при действии стресс-факторов или при повреждении, и являются продуктами жизнедеятельности клеток хозяина, а именно, белки теплового шока, кристаллы мочевой кислоты, амфотерин (high-mobility group protein B1 — HMGB1), белки S100, сывороточный амилоид А и продукты пуринового метаболизма. Они определяются такими рецепторами DAMPs как TLR, рецепторами конечных продуктов гликирования (receptor advanced glycation end products — RAGE) и пуринэргическими рецепторами [9, 10, 12, 13]. Распознавание PAMPs и DAMPs приводит к активации сигнальных путей и экспрессии факторов транскрипции — ядерного фактора-каппа В (NF-κB), AP-1, а также интерферонрегулирующих факторов (ИРФ), результатом чего является увеличение продукции цитокинов [12, 14].

Ключевыми провоспалительными цитокинами, выделяемыми при формировании воспалительной реакции, являются фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Они способствуют инициации миграционной активности иммунокомпетентных провоспалительных клеток (резидентных микро- и макрофагов), что играет существенную роль в прогрессировании воспалительной реакции, например, изменении клиренса биоагентов и развитии лихорадочной реакции [15]. Вместе с тем дисрегуляция продукции провоспалительных цитокинов достаточно часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) — макрофаги, дендритные клетки, моноциты являются основными провоспалительными иммунными клетками. Многочисленные подтипы этих клеток рассеяны по всем тканям организма, образуя своеобразную сеть, которая способствует

определению как самих патогенов, так и ассоциированных с ними повреждений [16]. В процессе развития воспалительной реакции в антигенпрезентирующих клетках индуцируются ко-стимулирующие лиганды и происходит экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов, необходимых для оптимальной активации Т-лимфоцитов и увеличения их миграционной способности в очаг воспаления. В последнее время стало понятным, что некоторые клетки врожденного иммунитета в процессе существования «перепрограммируются», следствием чего является изменение врожденной воспалительной реакции в сторону ее усугубления. При этом «перепрограммированию» подвергаются как клетки фагоцитарной системы, так и антиген-специфические Т- и В-клетки, обладающие иммунологической памятью [17, 18].

Механизмы врожденного иммунитета особенно важны на этапе инициации воспалительной реакции, а адаптивного иммунитета — на этапе ее прогрессирования. Разрешение воспаления осуществляется посредством объединения компонентов обеих вышеупомянутых систем. При этом эффективность разрешения воспаления во многом определяется функциональным состоянием фагоцитов и лимфоцитов, а также свойствами самого воздействующего фактора. Как было отмечено, несмотря на важную роль процессов воспаления в поддержании гомеостаза, в случае чрезмерной выраженности и/или длительности воспалительная реакция может приобретать характер патологического процесса. Так, при невозможности достигнуть полного разрешения, воспаление может перейти в хроническую стадию. Подобное явление может иметь место при хронических инфекциях, онкологических и аутоиммунных заболеваниях, а также иных хронических воспалительных патологиях. К настоящему времени установлено, что нарушение механизмов активации, поддержания и разрешения воспалительной реакции лежит в основе как синдрома системной воспалительной реакции, так и хронического системного воспаления, сопровождающего развитие сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа, нейродегенеративных заболеваний, атеросклероза, рака и др.

Персистенцией воздействующих факторов на организм обусловлено и постоянное стимулирование иммунных компонентов, прежде всего Т-лимфоцитов, поддерживающее их в состоянии синтеза и секреции провоспалительных цитокинов. Данная ситуация при определенных условиях может привести к истощению функционального статуса Т-клеток и их неэффективному ответу на повреждающий стимул, способствуя прогрессированию патологического процесса либо сопровождающей его воспалительной реакции. Подобные изменения характерны для периодически обостряющихся хронических заболеваний или патологических состояний, формирующихся у людей пожилого возраста [19].

Выраженность и уровень формирования воспалительной реакции в ответ на воздействие флогенного

фактора зависит от его биологической активности, сродства к тканям живого организма и реактивности самого организма. Существенная роль также отводится функциональному состоянию компонентов врожденного иммунитета, поскольку именно от него зависит быстрое перемещение иммунных клеток к местам антигенного повреждения и воспаления посредством продукции цитокинов и хемокинов (малых белковых молекул, вовлекаемых в межклеточное взаимодействие и перемещение) [7]. Именно фазность образования и экспрессии цитокинов, факторов хемотаксиса и молекул адгезии обуславливает хронобиологические закономерности развития воспалительного процесса [1].

Общеизвестно, что флогенные факторы (микрорганизмы, токсины, радионуклиды и др.) при взаимодействии с макроорганизмом дают толчок развитию ответной реакции, которая носит двухуровневый характер: местный и генерализованный. На местном уровне резидентные клетки активизируются к продукции биологически активных веществ, в том числе провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые с кровотоком распределяются по всему организму и способствуют формированию генерализованной реакции, следствием которой может быть либо прогрессирование воспалительной реакции в гипервоспаление, либо постепенное разрешение, связанное с прекращением воздействия неблагоприятного фактора. В этом аспекте ключевую роль играют компоненты гуморальной составляющей врожденного иммунитета. К их числу относят систему комплемента, лизоцим, дефензины, муцины, лектины, кателицидины и липокалин [20–22]. В частности, система комплемента, представляющая собой биохимический каскад, направлена на идентификацию и опсонизацию, в основном, факторов биологической природы (бактерий, вирусов, грибов, простейших и др.). В результате чего чувствительность вышеуказанных факторов к фагоцитозу повышается, они эффективно поглощаются АПК и в иммуногенной форме доставляются к иммунокомпетентным клеткам. Помимо этого, АПК выполняют роль «мусорщиков», удаляя апоптотические клетки организма, сами повреждающие агенты, а также напрямую пораженные ими клетки макроорганизма. Более того, некоторые из гуморальных факторов врожденного иммунитета (компоненты комплемента и липокалин-2) характеризуются полифункциональностью и способны усиливать воспалительный ответ, вызванный резидентными иммунными клетками под влиянием поражающих факторов [23, 24]. В течение определенного времени (от нескольких минут до нескольких часов) под воздействием патологического агента запускается воспалительная транскрипционная программа в клетках врожденного иммунитета (макрофагах и дендритных клетках), в результате чего они продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, хемокинов, биогенных аминов и эйкозаноидов, которые индуцируют аналогичное состояние в клетках окружающих

тканей. Провоспалительные цитокины и активированный комплемент продуцируются в ответ на антиген и способствуют задействию дополнительных иммунных клеток врожденного иммунитета, а именно, нейтрофилов, НК-клеток (natural killer cells, натуральные киллеры) и моноцитов. Привлекаемые в зону повреждения клетки воспаления окружают поврежденный участок или пораженные клетки и выделяют провоспалительные цитокины, включая ФНО, ИЛ-6, интерлейкин-12 (ИЛ-12) и интерфероны (ИФН) I и II типов. Нейтрофилы также выделяют ДНК-сети для ловушки свободных внеклеточных патогенов, а НК-клетки осуществляют лизис пораженных антигеном клеток хозяина. Активированные цитокинами АПК трансформируют патологический агент до иммуногенной формы и представляют его клеткам адаптивного иммунитета для формирования иммунного ответа, способствуя тем самым его удалению. Если перечисленные компоненты врожденного и адаптивного иммунитета эффективно осуществляют контроль развития биологического отклика на действие поражающего фактора (факторов), то вызванное повреждение будет устранено.

Таким образом, активация воспаления в процессе воздействия на организм биологического фактора в основном реализуется через непосредственное взаимодействие биоагента с клетками врожденного иммунитета и активацию синтеза и секреции ими гуморальных компонентов — основы воспалительной реакции. При взаимодействии с рецепторным аппаратом клеток, участвующих в формировании воспалительной реакции (в основном клетками фагоцитарной системы), биоагент инициирует ответную воспалительную реакцию, которая является защитной, но может приобрести патологический характер. Это во многом определяется активностью как самого биоагента, так и состоянием компонентов иммунной системы. Однако, вследствие дисрегуляции перечисленных процессов, носящих сложный патофизиологический характер, возможно развитие синдрома высвобождения цитокинов (гиперцитокинемии, или «цитокинового шторма»), синдрома системной воспалительной реакции и септического шока [25–28]. Среди цитокинов, вовлеченных в формирование указанных состояний, следует отметить: ИЛ-1, -6, -8, -10, ФНО и ИФН- γ . Первоначально явления гиперцитокинемии «цитокинового шторма» изучались как проявление неблагоприятного побочного эффекта иммунотерапии с использованием моноклональных антител [27–29]. Однако в настоящее время данный феномен занимает все больше внимания как фактор усугубления патологического процесса при вирусных инфекциях, в первую очередь гриппа, геморрагической лихорадки Эбола, ближневосточном респираторном синдроме и новой коронавирусной инфекции — COVID-19 [30–33]. Отмечено, что у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, уровень провоспалительных цитокинов положительно коррелирует с тяжестью заболевания, а «цитокиновый шторм» является одной из основных причин развития

острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и гибели пациентов [31–33].

Возникновение синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) отмечено и при воздействии ионизирующих излучений (ИИ) [34, 35]. При лучевой терапии проявления СВЦ характеризовались увеличением почти в 10 раз уровней ИЛ-6 и ФНО с возникновением таких клинически значимых симптомов, как лихорадка, тахикардия, гипотензия, одышка, сыпь и др. [34, 35]. Формированию постлучевой воспалительной реакции придается особое внимание в контексте неблагоприятных побочных эффектов радиотерапии, ее роли в радиационном канцерогенезе и радиационно-индуцированной нестабильности генома [36–38]. Широкое использование лучевой терапии и необходимость минимизации рисков возникновения неблагоприятных последствий облучения для здоровья человека обуславливают важность исследований по выявлению роли воспалительной реакции в повреждении здоровых тканей и радиорезистентности опухолей [1]. Вместе с тем в настоящее время интерес специалистов к механизмам развития воспалительной реакции при воздействии ИИ, а также путям ее коррекции обусловлен кроме всего прочего необходимостью разработки новых стратегий лечения COVID-19 и вызываемой ею полиорганной недостаточности. Сравнительный анализ клинической картины лучевого поражения и симптомов COVID-19, проведенный С. I. Rios et al. [39], позволил выявить их сходство, проявляющееся в развитии системной воспалительной реакции, нарушении кроветворения (в первую очередь снижении количества лимфоцитов), развитии диспепсических расстройств (тошноты, рвоты, диареи), повреждении сосудов, легких, почек и т. д. При этом авторами отмечено, что общие черты, присущие поражениям, вызванным COVID-19 и воздействием ИИ, проявляются не только на системном, но и на молекулярно-клеточном уровне.

Как известно, воздействие ИИ приводит к повреждению генетического аппарата клетки с формированием одно- и/или двуцепочечных разрывов ДНК, образованию активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), развитию оксидативного стресса и широкому спектру других структурных и функциональных изменений в клетке и организме в целом. Хотя в клетке существует высокоэффективная система репарации повреждений ДНК, а продолжительность радиационно-химических процессов составляет микросекунды, каскад реакций, запущенных данными событиями, носит долговременный характер [40]. Вместе с тем не все повреждения ДНК могут быть устранены, и в результате облучения часть клеток гибнет при невозможности завершить митоз («митотическая катастрофа») или в результате апоптоза, некроза, старения, аутофагии [41, 42]. Нарушение системы межклеточных взаимодействий, сопровождающее гибель клеток, выделение «сигнальных молекул», а также индуцированное облучением нарушение баланса активности про- и антиоксидантных систем (образование избыточного количества

свободных радикалов, в том числе активных форм кислорода) является значимым для иммунной системы событием, инициирующим увеличение числа макрофагов и Т-лимфоцитов [36–38, 42]. Дальнейшее развитие радиационно-индуцированной воспалительной реакции реализуется макрофагами через цитокиновые и хемокиновые сети с вовлечением в реализацию ответа других иммунных клеток [37]. Важное значение в данном процессе (впрочем, как и при воздействии биопатогенов) отводится цитокинам (ИЛ-1, -2, -6, -8, -33, ФНО- α , трансформирующему фактору роста- β (ТФР- β) и ИФН- γ) [38]. Кроме того, функционально активные макрофаги способствуют поддержанию высокого уровня АФК и АФА, про- и антиоксидантов, что, на фоне уже имеющегося дисбаланса окислительно-восстановительных процессов, способствует пролонгации воспалительной реакции и потенцированию цитогенетических нарушений [36, 37].

Таким образом, при всей схожести механизмов воспалительной реакции, развивающейся после воздействия биопатогенов (в том числе вируса SARS-CoV-2) и ИИ, имеются различия, которые в основном затрагивают процессы ее активации. Безусловно, природа воздействующего фактора имеет определяющее значение, однако ИИ влияют непосредственно на клетки организма, повреждая их и способствуя выделению «сигнальных» биологически активных веществ, инициирующих гибель других клеток. Далее развиваются аутоиммунные процессы, которые и дают толчок к инициации воспалительной реакции. В то же время, инфекционные агенты влияют на клетки через взаимодействие с их рецепторным аппаратом, давая толчок к формированию и активации реакции воспаления. Другими словами, биоагенты при попадании в организм практически сразу вызывают формирование воспалительной реакции, выраженность которой зависит от антигенных свойств биоагента.

При изучении провоспалительных эффектов токсинов отмечены их особенности по сравнению с действием ИИ или биопатогенов, в первую очередь в пусковых механизмах воспалительной реакции. При этом токсины первоначально, как и биопатогены, действуют на барьерные системы организма и его клеточные структуры, следствием чего является цитотоксический эффект, разрушение клеток, выход в окружающую среду биологически активных субстанций и последующий запуск воспалительной реакции. Среди патологических изменений, которые развиваются вслед за попаданием токсина в организм, отмечают в месте входных ворот массивную нейтрофильную инфильтрацию, периваскулярный отек и отек ткани, разрушение фибриновых волокон, геморрагии и диффузный массивный клеточный некроз, что в конечном итоге является пусковым механизмом специфического патологического процесса и выраженной воспалительной реакции [43].

Один из основных путей поступления токсикантов в организм — ингаляционный. Возникновение воспалительных процессов в легких инициируют вещества,

относящиеся к самым разным классам токсичных химических веществ, будь то сигаретный дым (содержащий в своем составе ацетальдегид, цианистый водород, ацетон и т. д.), микотоксины и/или высокотоксичные вещества типа рицина [44]. Так, экспериментально установлено, что при ингаляции рицина его цитотоксическое действие обусловлено провоспалительным «цитокиновым штормом» (вследствие массивной нейтрофильной инфильтрации), увеличением сосудистой проницаемости, ингибированием синтеза белка, повреждением рибосом, апоптозом и некрозом эпителиальных клеток дыхательных путей и макрофагов [44, 45]. При изучении механизмов рицин-опосредованной экспрессии провоспалительных цитокинов на культуре макрофагов мыши было выявлено, что данный процесс реализуется через связывание токсина с рецепторами TLR 4 и последующей активацией NF- κ B [46, 47].

Установлено, что эпителиальные клетки дыхательных путей выполняют как барьерную (за счет секреции слизи, задерживающей вредные вещества), так и иммуногенную функции (за счет выделения медиаторов воспаления и факторов роста). В острую фазу воспаления нейтрофилы мигрируют в легкие и продуцируют АФК, протеазы и ряд других ферментов, которые, с одной стороны, способствуют нейтрализации токсических веществ, а с другой — вызывают повреждение альвеол [44]. Воспалительная реакция, вызванная однократным воздействием токсикантов в низких дозах, будет разрешена с благоприятным исходом, тогда как в случае многократных повторов вероятно возникновение устойчивого воспалительного процесса, сопровождающегося развитием хронической обструктивной болезни легких [44].

При воздействии токсинов в формировании ответной реакции на антиген, равно как и воспалительной реакции другой этиологии, участвуют различные биомаркеры и клеточные механизмы стресс-реакции. В результате изменения функционального состояния формируются сигналы, которые участвуют в реализации нескольких клеточно-сигнальных путей, способствующих возникновению полиорганных ответов. Эти сигналы запускают процессы воспаления и повреждения клеток хозяина как следствие аутоиммунного ответа. Такими сигнальными путями являются:

- риботоксин-стрессорный путь (при воздействии токсинов происходит активация провоспалительного сигнального стрессового пути, именуемого *ribotoxic stress response*). Основа функционирования — активация протеинкиназы JNK (с-Jun N-terminal kinases, с-Jun N-концевая киназа) и p38, которые увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов и апоптоз-опосредованную клеточную гибель;
- путь, связанный с NF- κ B — дополнительный сигнальный путь в стрессорном ответе к токсинам, результатом которого также является активация провоспалительных генов;

– путь, ассоциированный с провоспалительными цитокинами и медиаторами повреждения, — при воздействии токсикантов, особенно при их ингаляции в легкие, происходит активация массивного воспалительного ответа в легочной ткани.

Посредством инфламмасом NALP3 увеличивается интенсивность процесса превращения про-ИЛ-1 β в активную форму ИЛ-1 β с задействованием каспазы-1, а также усиливается нейтрофильная инфильтрация и выраженность опосредованного воспалением процесса разрушения легочной ткани. В результате действия токсикантов, наряду с ИЛ-1 β , происходит выделение других провоспалительных медиаторов и цитокинов. В частности, имеет место выделение ФНО- α — основного медиатора нейтрофил-зависимой сосудистой гиперпроницаемости и ИЛ-6, индуцирующего острофазный ответ. При этом, особенно в первые 6 ч после воздействия, ИЛ-6 идентифицируется как ранний биомаркер повреждения тканей в месте воздействия токсиканта и как предиктор морбидности и смертности. Помимо провоспалительных цитокинов, в этих реакциях принимают участие секреторная фосфолипаза А2, сосудистый эндотелиальный фактор, матриксная металлопротеиназа-9 и ксантинооксидаза. Следствием их действия является отек поврежденной ткани, изменение клеточной структуры и апоптоз.

Таким образом, основанием для развития воспалительной реакции в условиях воздействия токсикантов (в отличие от биопатогенов) является их цитотоксическое действие, особенно в месте первичного контакта, предопределяющее дальнейшее развитие генерализованного процесса. Разрушение клеток является толчком к активации факторов воспаления, развитию воспалительной реакции и формированию патологического состояния. В определенной степени это может быть сходно с действием ИИ, поскольку облучению одновременно подвергаются различные ткани и органы макроорганизма, тем самым обеспечивая генерализацию процесса. В меньшей степени можно найти сходство в развитии воспаления с воздействием биопатогенов, однако и в этом случае развитие воспалительного процесса развивается с входных ворот инфекции, местных изменений, приводящих впоследствии к генерализации процесса, однако интенсивность изменений нарастает медленнее в сравнении с воздействием токсикантов.

В целом воспалительная реакция на любое антигенное воздействие имеет определенную программу реализации и характеризуется активацией воспалительных механизмов, синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов и медиаторов клеточного повреждения, которые воздействуют на клетки макроорганизма, приводя к изменению их структуры и, в конечном итоге, к апоптозу. Отличия в воспалительной реакции характеризуются преимущественно специфичностью начальных проявлений воздействия, что зависит от природы антигена, а именно от того, каким образом сигнал от места воздействия попадет к воспалительным клеткам. Что наиболее наглядно

демонстрируют механизмы взаимодействия с биопатогенами, которые могут непосредственно при попадании в организм взаимодействовать с клетками воспаления и инициировать воспалительную реакцию.

Общность механизмов развития воспалительной реакции при воздействии факторов различной природы дает основание полагать, что пути фармакологической профилактики и коррекции нарушений структуры и функций органов и (или) систем, вызванных воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды биологической, радиационной и химической природы, так же могут быть в определенной степени универсальны. Правомерность такого заключения подтверждается данными C.I. Rios et al. [39] о перспективности применения лекарственных средств, обладающих радиозащитными (радиомитигирующими) свойствами, при лечении пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2.

Номенклатура фармакологических препаратов, способных снизить чрезмерную выраженность воспалительной реакции, вызванной воздействием на человека различных антигенов и/или неблагоприятных факторов окружающей среды, достаточно обширен. Фактически, контроль воспалительной реакции возможен посредством воздействия на все ответственные за ее развитие компоненты: индукторы, сенсоры, медиаторы и эффекторы воспаления [5]. Так, наряду с традиционными противовоспалительными средствами (стероидные гормоны, нестероидные противовоспалительные средства и др.) все большее внимание уделяется изучению возможности применения фармакологически активных веществ, способных взаимодействовать непосредственно с рецепторами распознавания образов или блокировать патогенетические звенья развития чрезмерной воспалительной реакции. Действие этих средств направлено на ингибирование провоспалительных цитокинов, митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), медиаторов повреждения, риботоксичного стрессового ответа, редуктивной активации и проч. [1, 18, 39, 44, 48, 49].

В настоящее время применение кортикостероидов является широко используемым в клинической практике вариантом иммуномодулирующей терапии, доказавшей свою эффективность при коррекции воспалительных процессов различного генеза, в том числе синдрома высвобождения цитокинов, индуцированного вирусами гриппа, SARS-CoV-2 и Т-клеточной терапии рака [28, 31–33, 50]. Результаты исследований свидетельствуют, что применение кортикостероидов при лечении пациентов, страдающих COVID-19, способствовало снижению температуры, улучшению оксигенации крови, сокращению сроков выздоровления и смертности [28, 31–33]. Тем не менее врачи отмечают ряд сложностей с выбором тактики применения кортикостероидов (времени начала введения препаратов, продолжительность применения и используемые дозы), определявших угрозу возникновения вторичных бактериальных инфекций [31–33, 51].

Как указывалось, иммунопатогенез воспалительных реакций обусловлен высоким уровнем ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, поэтому объяснима клинически доказанная целесообразность использования при лечении воспалительных заболеваний препарата «Анакинра», ингибирующего процесс связывания ИЛ-1 α и ИЛ-1 β со своими рецепторами [52]. Установлено, что данный препарат эффективен при терапии целого ряда заболеваний: подагре, ревматоидном артрите (РА), диабете 2-го типа, атеросклерозе и, что крайне важно, способствует снижению смертности пациентов, страдающих цереброваскулярной болезнью, при сепсисе и тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [31–33, 52, 53]. Кроме того, результаты исследований, проведенных на мышах (на модели локального облучения верхней части груди и шеи в дозе 14 Гр), показали, что препарат при введении непосредственно после облучения и далее в течение 2 нед уменьшает выраженность радиационно-индуцированной воспалительной реакции в кровеносных сосудах через снижение уровня экспрессии таких медиаторов воспаления, как хемокины Ccl2 и Ccl5 [54]. Анализ результатов исследования позволил авторам сделать вывод о необходимости оценки эффективности применения антагонистов рецепторов ИЛ-1 как метода лечения вызванных лучевой терапией сосудистых осложнений и трудно поддающихся терапии хронических воспалительных процессов [54].

Перспективность использования ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО- α (наиболее ранних провоспалительных цитокинов) в целях направленного воздействия на воспалительные процессы подтверждена не только при терапии поражений, вызванных воздействием ИИ или биопатогенов, но и при моделировании интоксикации рицином [43, 44]. Применение антагониста ИЛ-1 — препарата «Анакинра» значительно снижало уровень экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО- α в легких мышей, подвергнутых интоксикации рицином в аэрозольной форме, а также способствовало уменьшению выраженности застойных явлений в сосудах, деструкции альвеол и накопления нейтрофилов в дыхательных путях [45].

Фармакологическим средством, препятствующим связыванию ИЛ-6 с рецепторами, является тоцилизумаб [28]. Он предназначен для лечения артрита, тем не менее опыт клинического применения выявил целесообразность его применения при тяжелых случаях цереброваскулярной болезни, в том числе при COVID-19 [31–33, 51]. Отмечено, что введение тоцилизумаба позволяло в течение нескольких дней нормализовать у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, температуру тела, уровень оксигенации крови и гематологические показатели [51].

Существенная роль в формировании и усугублении патологических процессов при развитии воспалительной реакции безусловно отводится ФНО — цитокину, обладающему плейотропным действием и экспрессируемому различными типами иммунных клеток. Данные различных

авторов свидетельствуют, что ингибиторы ФНО могут применяться при терапии воспалительных заболеваний кишечника, псориазе и РА, однако их влияние на течение септического процесса оказалось незначительным [27, 29].

Есть основания полагать, что ряд нежелательных эффектов, связанных с неспецифическим угнетением иммунитета при применении противовоспалительных средств, может быть устранен в случае направленного действия на механизмы формирования воспалительной реакции при применении антагонистов рецепторов распознавания образов, в частности, TLR. Данный эффект может достигаться 2 основными способами: ингибированием связывания лигандов с соответствующими TLR или блокирование внутриклеточных сигнальных путей. Хотя большинство антагонистов TLR находится только на стадии доклинического или клинического изучения, их дальнейшее применение для коррекции аутоиммунных и аутовоспалительных расстройств считается весьма перспективным [8, 55].

Среди многообещающих направлений в терапии воспалительных процессов и «цитокинового шторма» следует отметить результаты исследований, посвященных изучению путей снижения выработки цитокинов и хемокинов за счет активации рецепторов сфингозин-1-фосфата (sphingosine-1-phosphate — S1P) [27, 56–60]. В иммунной системе S1P обладают плейотропным действием, участвуя в реализации таких функций, как пролиферация и миграция клеток, перестройка цитоскелета, адгезия и регуляция воспалительных процессов [56]. Исследования, посвященные изучению иммунных реакций *in vivo*, опосредованных вирусом гриппа, позволили установить, что у животных применение аналога сфингозина (препарата «AAL-R») значительно ослабляло высвобождение цитокинов и хемокинов, в то время как выработка, кинетика и количество антител, а также активность Т-клеток не нарушались [57]. Кроме того, применение препарата значительно (более чем на 60%) увеличивало выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа, по сравнению с группой животных, которым вводили плацебо [58].

При изучении механизмов действия агонистов рецепторов сфингозин-1-фосфата-1 (S1P₁R) установлено, что угнетение процессов формирования «цитокинового шторма» при вирусной инфекции происходит за счет ингибирования каскада реакций, регулируемых молекулой-адаптером MyD88, и не зависит от TLR 3 или TLR 7 опосредованных сигнальных путей [59]. Характеризуя потенциальную роль агонистов S1P₁R как средств коррекции воспалительных процессов при формировании ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, следует отметить результаты исследований, полученные на модели облучения грудной клетки [60]. При гистологическом исследовании установлено, что профилактическое введение препаратов «FTY720» и «SEW-2871» мышам, подвергнутым однократному облучению

грудной клетки в дозе 20 Гр, значимо снижало у них выраженность радиационно-индуцированного повреждения легких. Это позволило сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения роли сфингозин-1-фосфата и его аналогов в развитии постлучевой патологии легких. Выявленные иммуномодулирующие свойства агонистов S1P₁R позволяют рассматривать их как потенциальные средства терапии осложнений и «цитокинового шторма» при воспалительных процессах [56], гриппе [50], COVID-19 [61]. Так, D.R. Tasat и J.S. Yakisich [62] предложили использовать при лечении пациентов, страдающих COVID-19, финголимод, являющийся аналогом сфингозина (S1P₁) и рекомендованный для лечения рассеянного склероза. При этом авторы отмечают, что финголимод, действуя как ингибитор «полицитоклинов — панцитоклинов», может оказывать более благоприятные эффекты на течение и исход заболевания по сравнению с селективными ингибиторами цитокинов.

Представленные стратегии коррекции процессов развития воспалительной реакции при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды являются лишь кратким изложением возможных путей иммуномодулирующей терапии, но позволяют в общих чертах охарактеризовать разнонаправленность исследований, проводимых в данной области. Вместе с тем следует признать, что воспалительная реакция организма на неблагоприятное воздействие

развивается еще до значимых патологических изменений, поэтому применение описанных средств, вероятно, следует начинать как можно в более ранние сроки от момента воздействия, с одномоментным использованием специфических для каждого из флоготических факторов средств профилактики и лечения (антибиотики, противовирусные средства, противопаразитарные средства и т. д.).

Таким образом, можно сформулировать следующие положения:

- механизмы формирования воспалительной реакции рассматриваются с позиции традиционных представлений о типовом патологическом процессе, однако существующие различия обусловлены особенностями ее инициации при распознавании сигналов экзогенного и эндогенного происхождения;
- дисрегуляция механизмов развития воспалительной реакции при воздействии факторов биологической, физической и химической природы может быть связана с процессами, не являющимися результатом непосредственного воздействия самих факторов;
- развитие структурно-функциональных нарушений, обусловленных различными по природе неблагоприятными факторами окружающей среды, может быть ослаблено путем воздействия на индукторы, сенсоры и медиаторы воспалительной реакции, а также эффекторы воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim J.H., Jenrow K.A., Brown S.L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials // *Radiat Oncol J*. 2014. Vol. 32. No. 3. P. 103–115. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.103
2. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 1–2. С. 9–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20
3. Chovatiya R., Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis // *Mol Cell*. 2014. Vol. 54. No. 2. P. 281–288. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.030
4. Chen L., Deng H., Cui H., et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9. No 6. P. 7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208
5. Medzhitov R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame // *Cell*. 2010. Vol. 140. No. 6. P. 771–776. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006
6. Литвицкий П.Ф. Воспаление // *Вопросы современной педиатрии*. 2006. Т. 5, № 3. С. 46–51.
7. Netea M.G., Balkwill F., Chonchol M., et al. A guiding map for inflammation // *Nat Immunol*. 2017. Vol. 18. No. 8. P. 826–831. DOI: 10.1038/ni.3790
8. Danyang L., Minghua W. Pattern recognition receptors in health and diseases // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6. No. 1. ID 291. DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0
9. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018. Vol. 44. No. 3. P. 301–316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3
10. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma // *Review Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020. Vol. 46. No. 4. P. 751–775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w
11. Takeuchi O., Akira Sh. Pattern Recognition Receptors and Inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140. No. 6. P. 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
12. Barton G.M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system // *J Clin Invest*. 2008. Vol. 118. No. 2. P. 413–420. DOI: 10.1172/JCI34431
13. Garg A.D., Galluzzi L., Apetoh L., et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death // *Front Immunol*. 2015. Vol. 6. ID 588. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00588
14. Tong A.-J., Liu X., Thomas B.J., et al. A stringent systems approach uncovers gene-specific mechanisms regulating inflammation // *Cell*. 2016. Vol. 165. No. 1. P. 165–179. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.020
15. Rivera A., Siracusa M.C., Yap G.S., Gause W.C. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity // *Nat Immunol*. 2016. Vol. 17. No 4. P. 356–363. DOI: 10.1038/ni.3375
16. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system // *Nat Immunol*. 2015. Vol. 16. No. 4. P. 343–353. DOI: 10.1038/ni.3123

17. Almeida L., Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation // *Semin Immunol.* 2016. Vol. 28. No. 5. P. 514–524. DOI:10.1016/j.smim.2016.10.009
18. Buck M.D., O'Sullivan D., Geltink R.I.K., et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming // *Cell.* 2016. Vol. 166. No. 1. P. 63–76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035
19. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging // *Immunity.* 2017. Vol. 46. No. 3. P. 364–378. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.010
20. Ageitos J.M., Sánchez-Pérez A., Calo-Mata P., Villa T.G. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria // *Biochem Pharmacol.* 2017. Vol. 133. P. 117–138. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.018
21. Chairatana Ph., Nolan E.M. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut // *Critical Rev Biochem Mol Biol.* 2017. Vol. 52. No. 1. P. 45–56. DOI: 10.1080/10409238.2016.1243654
22. Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R., et al. Lipocalin-2: A master mediator of intestinal and metabolic inflammation // *Trends Endocrinol Metabol.* 2017. Vol. 28. No. 5. P. 388–397. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003
23. Hajishengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., et al. Novel mechanisms and functions of complement // *Nat Immunol.* 2017. Vol. 18. No. 12. P. 1288–1298. DOI: 10.1038/ni.3858
24. Hau C.S., Kanda N., Tada Y., et al. Lipocalin-2 exacerbates psoriasis-like skin inflammation by augmenting T-helper 17 response // *J Dermatol.* 2016. Vol. 43. No. 7. P. 785–794. DOI: 10.1111/1346-8138.13227
25. Бакунина Л.С., Литвиненко И.В., Накатис Я.А., и др. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле: монография. В 3 частях. Часть I. Триггеры воспаления. Рецепция триггеров воспаления и сигнальная трансдукция / под ред. Н.Н. Плужникова, С.В. Чепура, О.Г. Хурцилава. Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 232 с.
26. Longo D.L., Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383. No. 23. P. 2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
27. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., et al. Into the Eye of the Cytokine Storm // *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012. Vol. 76. No. 1. P. 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
28. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome // *Blood.* 2014. Vol. 124. No. 2. P. 188–195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729
29. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel Ph., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome // *J Immunother Cancer.* 2018. Vol. 6. No. 1. P. 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
30. Wong J.P., Viswanathan S., Wang M. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia // *Future Med Chem.* 2017. Vol. 9. No. 2. P. 169–178. DOI: 10.4155/fmc-2016-0181
31. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect.* 2020. Vol. 80. No. 6. P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
32. Soy M., Keser G., Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Turk J Biol.* 2021. Vol. 45. No. 4. P. 372–389. DOI: 10.3906/biy-2105-37
33. Kim J.S., Lee J.Y., Yang J.W., et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Theranostics.* 2021. Vol. 11. No. 1. P. 316–329. DOI: 10.7150/thno.49713
34. Barker Ch.A., Kim S.K., Budhu S., et al. Cytokine release syndrome after radiation therapy: case report and review of the literature // *J Immunother Cancer.* 2018. Vol. 6. No. 1. ID 1. DOI: 10.1186/s40425-017-0311-9
35. Zhang Ch., Liang Zh., Ma Sh., et al. Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. ID 670464. DOI: 10.3389/fonc.2021.670464
36. Mukherjee D., Coates Ph.J., Lorimore S.A., Wright E.G. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms // *J Pathol.* 2014. Vol. 232. No. 3. P. 289–299. DOI: 10.1002/path.4299
37. Schaeue D., Micewicz E.D., Ratikan J.A., et al. Radiation and Inflammation // *Semin Radiat Oncol.* 2015. Vol. 25. No. 1. P. 4–10. DOI: 10.1016/j.semradonc.2014.07.007
38. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S., et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // *Mil Med Res.* 2018. Vol. 5. ID 9. DOI: 10.1186/s40779-018-0156-7
39. Rios C.I., Cassatt D.R., Hollingsworth B.A., et al. Commonalities between COVID-19 and radiation injury // *Radiat Res.* 2021. Vol. 195. No. 1. P. 1–24. DOI: 10.1667/RADE-20-00188.1
40. Gorbunov N.V., Sharma P. Protracted oxidative alterations in the mechanism of hematopoietic acute radiation syndrome // *Antioxidants (Basel).* 2015. Vol. 4. No. 1. P. 134–152. DOI: 10.3390/antiox4010134
41. Adjemian S., Oltean T., Martens S., et al. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death // *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11. No. 11. ID 1003. DOI: 10.1038/s41419-020-03209-y
42. Chen Y., Li Y., Huang L., et al. Antioxidative stress: inhibiting reactive oxygen species production as a cause of radioresistance and chemoresistance // *Oxid Med Cell Longev.* 2021. Vol. 8. ID 6620306. DOI: 10.1155/2021/6620306
43. Jandhyala D.M., Wong J., Mantis N.J., et al. A novel zak knockout mouse with a defective ribotoxic stress response // *Toxins (Basel).* 2016. Vol. 8. No. 9. ID 259. DOI: 10.3390/toxins8090259
44. Wong J., Magun B.E., Wood L.J. Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016. Vol. 11. No. 1. P. 1391–1401. DOI: 10.2147/COPD.S106009
45. Lindauer M.L., Wong J., Iwakura Y., Magun B.E. Pulmonary inflammation triggered by ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling // *J Immunol.* 2009. Vol. 183. No. 2. P. 1419–1426. DOI: 10.4049/jimmunol.0901119
46. Dong M., Yu H., Wang Y., et al. Critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) in ricin toxin-induced inflammatory responses in macrophages // *Toxicol Lett.* 2020. Vol. 321. P. 54–60. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.12.021
47. Xu N., Yu K., Yu H., et al. Recombinant ricin toxin binding subunit B (RTB) stimulates production of TNF- α by mouse macrophages through activation of TLR4 signaling pathway // *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 11. ID 526129. DOI: 10.3389/fphar.2020.526129
48. Chikuma Sh. CTLA-4, an essential immune-checkpoint for Tcell activation // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017. Vol. 410. P. 99–126. DOI: 10.1007/82_2017_61
49. Dimeloe S., Mehling M., Frick C., et al. The immune-metabolic basis of effector memory CD4+ Tcell function under hypoxic conditions // *J Immunol.* 2016. Vol. 196. No. 1. P. 106–114. DOI: 10.4049/jimmunol.1501766
50. Liu Q., Zhou Y., Yang Zh. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy // *Cell Mol Immunol.* 2016. Vol. 13. No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1038/cmi.2015.74

51. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // *Clin Immunol.* 2020. Vol. 214. ID 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393

52. Cavalli G., Dinarello Ch.A. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases // *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. ID 1157. DOI: 10.3389/fphar.2018.01157

53. Dinarello Ch.A. Treatment of inflammatory diseases with IL-1 blockade // *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2018. Vol. 6. No. 1. P. 1–14. DOI: 10.1007/s40136-018-0181-9

54. Christersdottir T., Pirault J., Gisterå A., et al. Prevention of radiotherapy-induced arterial inflammation by interleukin-1 blockade // *Eur Heart J.* 2019. Vol. 40. No. 30. P. 2495–2503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz206

55. Gao W., Xiong Y., Li Q., Yang H. Inhibition of Toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: A journey from molecular to nano therapeutics // *Front Physiol.* 2017. Vol. 8. ID 508. DOI: 10.3389/fphys.2017.00508

56. Obinata H., Hla T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation // *Int Immunol.* 2019. Vol. 31. No. 9. P. 617–625. DOI: 10.1093/intimm/dx037

57. Marsolais D., Hahm B., Kevin B., et al. A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. Vol. 106. No. 5. P. 1560–1565. DOI: 10.1073/pnas.0812689106

58. Walsh K.B., Teijaro J.R., Wilker P.R., et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. Vol. 108. No. 29. P. 12018–12023. DOI: 10.1073/pnas.1107024108

59. Teijaro J.R., Walsh K.B., Rice S., et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. Vol. 111. No. 10. P. 3799–3804. DOI: 10.1073/pnas.1400593111

60. Jacobson J.R. Sphingolipids as a novel therapeutic target in radiation-induced lung injury // *Cell Biochem Biophys.* 2021. Vol. 79. No. 3. P. 509–516. DOI: 10.1007/s12013-021-01022-8

61. Nazl F., Arish M. Battling COVID-19 Pandemic: Sphingosine-1-Phosphate Analogs as an Adjunctive Therapy? // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. ID 1102. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01102

62. Tasat D.R., Yakisich J.S. Rationale for the use of sphingosine analogues in COVID-19 patients // *Clin Med (Lond).* 2021. Vol. 21. No. 1. P. e84–e87. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0309

REFERENCES

1. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J.* 2014;32(3):103–115. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.103

2. Chereshev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia).* 2012;14(1-2):9–20. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

3. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell.* 2014;54(2):281–288. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.030

4. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018;9(6):7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208

5. Medzhitov R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140(6):771–776. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.006

6. Litvitsky PF. Inflammation. *Current Pediatrics.* 2006;5(3):46–51. (In Russ.).

7. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(8):826–831. DOI: 10.1038/ni.3790

8. Danyang L, Minghua W. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):291. DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0

9. Relja B, Mörs K, Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(3):301–316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3

10. Relja B, Land WG. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Review Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(4):751–775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w

11. Takeuchi O, Akira Sh. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022

12. Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest.* 2008;118(2):413–420. DOI: 10.1172/JCI34431

13. Garg AD, Galluzzi L, Apetoh L, et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death. *Front Immunol.* 2015;6:588. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00588

14. Tong A-J, Liu X, Thomas BJ, et al. A stringent systems approach uncovers gene-specific mechanisms regulating inflammation. *Cell.* 2016;165(1):165–179. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.020

15. Rivera A, Siracusa MC, Yap GS, Gause WC. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. *Nat Immunol.* 2016;17(4):356–363. DOI: 10.1038/ni.3375

16. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015;16(4):343–353. DOI: 10.1038/ni.3123

17. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016;28(5):514–524. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.009

18. Buck MD, O'Sullivan D, Geltink RIK, et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming. *Cell.* 2016;166(1):63–76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035

19. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity.* 2017;46(3):364–378. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.010

20. Ageitos JM, Sánchez-Pérez A, Calo-Mata P, Villa TG. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:117–138. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.018

21. Chairatana Ph, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Critical Rev Biochem Mol Biol.* 2017;52(1):45–56. DOI: 10.1080/10409238.2016.1243654

22. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, et al. Lipocalin-2: A master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends Endocrinol Metabol.* 2017;28(5):388–397. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003

23. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, et al. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol.* 2017;18(12):1288–1298. DOI: 10.1038/ni.3858
24. Hau CS, Kanda N, Tada Y, et al. Lipocalin-2 exacerbates psoriasisiform skin inflammation by augmenting T-helper 17 response. *J Dermatol.* 2016;43(7):785–794. DOI: 10.1111/1346-8138.13227
25. Bakunina LS, Litvinenko IV, Nakatis YaA, et al. *Sepsis: pozhar i bunt na tonushchem v shtorm korable: monografiya. In 3th parts. Part I. Triggery vospaleniya. Retseptsiya triggerov vospaleniya i signal'naya transduktsiya.* Pluzhnikov NN, Chepura SV, Khurtsilava OG, editors. Saint-Petersburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2018. 232 p. (In Russ.).
26. Longo DL, Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
27. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
28. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188–195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729
29. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel Ph, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
30. Wong JP, Viswanathan S, Wang M. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Med Chem.* 2017;9(2):169–178. DOI: 10.4155/fmc-2016-0181
31. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
32. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Turk J Biol.* 2021;45(4):372–389. DOI: 10.3906/biy-2105-37
33. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. DOI: 10.7150/thno.49713
34. Barker ChA, Kim SK, Budhu S, et al. Cytokine release syndrome after radiation therapy: case report and review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):1. DOI: 10.1186/s40425-017-0311-9
35. Zhang Ch, Liang Zh, Ma Sh, et al. Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism. *Front Oncol.* 2021;11:670464. DOI: 10.3389/fonc.2021.670464
36. Mukherjee D, Coates PhJ, Lorimore SA, Wright EG. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms. *J Pathol.* 2014;232(3):289–299. DOI: 10.1002/path.4299
37. Schaeue D, Micewicz ED, Ratikan JA, et al. Radiation and Inflammation. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(1):4–10. DOI: 10.1016/j.semradonc.2014.07.007
38. Yahyapour R, Amini P, Rezapour S, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Mil Med Res.* 2018;5:9. DOI: 10.1186/s40779-018-0156-7
39. Rios CI, Cassatt DR, Hollingsworth BA, et al. Commonalities between COVID-19 and radiation injury. *Radiat Res.* 2021;195(1):1–24. DOI: 10.1667/RADE-20-00188.1
40. Gorbunov NV, Sharma P. Protracted oxidative alterations in the mechanism of hematopoietic acute radiation syndrome. *Antioxidants (Basel).* 2015;4(1):134–152. DOI: 10.3390/antiox4010134
41. Adjemian S, Oltean T, Martens S, et al. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death. *Cell Death Dis.* 2020;11(11):1003. DOI: 10.1038/s41419-020-03209-y
42. Chen Y, Li Y, Huang L, et al. Antioxidative stress: inhibiting reactive oxygen species production as a cause of radioresistance and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;8:6620306. DOI: 10.1155/2021/6620306
43. Jandhyala DM, Wong J, Mantis NJ, et al. A novel zak knockout mouse with a defective ribotoxic stress response. *Toxins (Basel).* 2016;8(9):259. DOI: 10.3390/toxins8090259
44. Wong J, Magun BE, Wood LJ. Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):1391–1401. DOI: 10.2147/COPD.S106009
45. Lindauer ML, Wong J, Iwakura Y, Magun BE. Pulmonary inflammation triggered by ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling. *J Immunol.* 2009;183(2):1419–1426. DOI: 10.4049/jimmunol.0901119
46. Dong M, Yu H, Wang Y, et al. Critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) in ricin toxin-induced inflammatory responses in macrophages. *Toxicol Lett.* 2020;321:54–60. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.12.021
47. Xu N, Yu K, Yu H, et al. Recombinant ricin toxin binding subunit B (RTB) stimulates production of TNF- α by mouse macrophages through activation of TLR4 signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:526129. DOI: 10.3389/fphar.2020.526129
48. Chikuma Sh. CTLA-4, an essential immune-checkpoint for Tcell activation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;410:99–126. DOI: 10.1007/82_2017_61
49. Dimeloe S, Mehling M, Frick C, et al. The immune-metabolic basis of effector memory CD4+ Tcell function under hypoxic conditions. *J Immunol.* 2016;196(1):106–114. DOI: 10.4049/jimmunol.1501766
50. Liu Q, Zhou Y, Yang Zh. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(1):3–10. DOI: 10.1038/cmi.2015.74
51. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
52. Cavalli G, Dinarello ChA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157. DOI: 10.3389/fphar.2018.01157
53. Dinarello ChA. Treatment of inflammatory diseases with IL-1 blockade. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2018;6(1):1–14. DOI: 10.1007/s40136-018-0181-9
54. Christersdottir T, Pirault J, Gisterå A, et al. Prevention of radiotherapy-induced arterial inflammation by interleukin-1 blockade. *Eur Heart J.* 2019;40(30):2495–2503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz206
55. Gao W, Xiong Y, Li Q, Yang H. Inhibition of Toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: A journey from molecular to nano therapeutics. *Front Physiol.* 2017;8:508. DOI: 10.3389/fphys.2017.00508
56. Obinata H, Hla T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation. *Int Immunol.* 2019;31(9):617–625. DOI: 10.1093/intimm/dxz037
57. Marsolais D, Hahm B, Kevin B, et al. A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(5):1560–1565. DOI: 10.1073/pnas.0812689106
58. Walsh KB, Teijaro JR, Wilker PR, et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(29):12018–12023. DOI: 10.1073/pnas.1107024108

59. Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(10):3799–3804. DOI: 10.1073/pnas.1400593111

60. Jacobson JR. Sphingolipids as a novel therapeutic target in radiation-induced lung injury. *Cell Biochem Biophys*. 2021;79(3): 509–516. DOI: 10.1007/s12013-021-01022-8

61. Nazl F, Arish M. Battling COVID-19 Pandemic: Sphingosine-1-Phosphate Analogs as an Adjunctive Therapy? *Front Immunol*. 2020;11:1102. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01102

62. Tasat DR, Yakisich JS. Rationale for the use of sphingosine analogues in COVID-19 patients. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1): e84–e87. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0309

ОБ АВТОРАХ

***Денис Борисович Пономарев**, кандидат биологических наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; eLibrary SPIN: 3745-5748

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Алексей Борисович Селезнёв, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4014-3973; eLibrary SPIN: 5781-0083

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

AUTHORS INFO

***Denis B. Ponomarev**, candidate of biological sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ELIBRARY SPIN: 3745-5748

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; ELIBRARY SPIN: 7279-7055

Evgeny V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Alexey B. Seleznev, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4014-3973; eLibrary SPIN: 5781-0083

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101106>

PROSPECTIVE DIRECTIONS FOR INNOVATIVE DEVELOPMENT STRATEGIES IN PHARMACY IN THE MILITARY HEALTH SYSTEM OF THE RUSSIAN FEDERATION

Yu.V. Miroshnichenko¹, E.V. Ivchenko¹, V.N. Kononov¹, R.A. Golubenko¹, D.V. Ovchinnikov¹, R.A. Enikeeva¹, M.P. Shcherba¹, A.V. Merkulov¹, E.M. Mavrenkov²

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense, Moscow, Russia

ABSTRACT: Strengthening the readiness of the medical service system of the Armed Forces of the Russian Federation to fulfill given tasks is possible only with innovative development, which constitutes the scientific and methodological basis for the modernization of military healthcare. In this connection, researchers at the pharmacy department of the Kirov Military medical Academy considered the development of kits and equipment, medical equipment, mobile and special medical equipment, and pharmaceutical technologies as the absolute priority of their scientific development. The requirements for the equipment of different units and military medical organizations both at present conditions and in future wars include high level of mobility, shortened deployment (curtailment) terms, autonomy, increased operational efficiency of units, etc. The realization of these requirements is possible if certain issues are solved, primarily aimed at the digitalization of medical supply system of military forces, improvement of basic equipment, and entering new developments in the field of pharmaceutical technology into the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation. The article presents the perspective directions of the innovative development of the medical supply system of the Armed Forces, which is the most important element of military healthcare. Results of the activity such as creation and acceptance for the supply of mobile units for production, accumulation (storage), delivery, distribution of medical gaseous oxygen, registration of medicinal products ("medical oxygen, 93%"), and acceptance of the corresponding pharmacopoeial article are already represented. Still at the development stage, there are innovative sets of service equipment of airborne troops, sterilization, and distillation unit, allowing the use of water from natural surface sources of domestic and drinking water supply, etc.

Keywords: automation; military health care; innovation; basic equipment; drugs; medical care; medical gases; medical equipment; scientific research; pharmacy; digitalization.

To cite this article:

Miroshnichenko YuV, Ivchenko EV, Kononov VN, Golubenko RA, Ovchinnikov DV, Enikeeva RA, Shcherba MP, Merkulov AV, Mavrenkov EdM. Prospective directions for innovative development strategies in pharmacy in the military health system of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):179–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101106>

Received: 18.02.2022

Accepted: 01.03.2022

Published: 20.03.2022

УДК 615.15:615.47:355:061.12(470)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101106>

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ФАРМАЦИИ В ВОЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ РОССИИ

Ю.В. Мирошниченко¹, Е.В. Ивченко¹, В.Н. Кононов¹, Р.А. Голубенко¹, Д.В. Овчинников¹,
Р.А. Еникеева¹, М.П. Щерба¹, А.В. Меркулов¹, Э.М. Мавренков²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва, Россия

Резюме. Показано, что укрепление готовности медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации к выполнению задач по предназначению возможно только на основе инновационного развития, составляющего научно-методическую базу модернизации военного здравоохранения. В этой связи ученые и сотрудники академии в области фармации рассматривают разработку комплектно-табельного оснащения, медицинского оборудования, подвижной и специальной медицинской техники, а также фармацевтических технологий как безусловный приоритет своей научной деятельности. Представлены требования, предъявляемые к оснащению медицинских подразделений, частей и военно-медицинских организаций как в современных условиях, так и в войнах будущего, а именно: высокий уровень мобильности, сокращенные сроки развертывания (свертывания); автономность; повышение оперативности работы подразделений и др. Показано, что реализация этих требований возможна при условии решения ряда вопросов, в первую очередь направленных на цифровизацию системы медицинского снабжения войск (сил), совершенствование комплектно-табельного оснащения, внедрение в деятельность медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации перспективных разработок в области фармацевтической технологии. Рассматриваются перспективные направления инновационного развития системы медицинского снабжения войск (сил), представляющей собой важнейший элемент военного здравоохранения. Представлены такие результаты деятельности, как создание и принятие на снабжение мобильной установки для получения, накопления (хранения), доставки, распределения кислорода медицинского газообразного, регистрация лекарственного средства «Кислород медицинский, 93%» и принятие соответствующей фармакопейной статьи. На этапе разработки находятся инновационные комплекты табельного оснащения Воздушно-десантных войск, стерилизационно-дистилляционной установки, позволяющей использовать воду природных поверхностных источников хозяйственно-питьевого водоснабжения и др.

Ключевые слова: автоматизация; военное здравоохранение; инновации; комплектно-табельное оснащение; лекарственные средства; медицинская помощь; медицинские газы; медицинское имущество; научные исследования; фармация; цифровизация.

Как цитировать:

Мирошниченко Ю.В., Ивченко Е.В., Кононов В.Н., Голубенко Р.А., Овчинников Д.В., Еникеева Р.А., Щерба М.П., Меркулов А.В., Мавренков Э.М. Перспективные направления инновационного развития фармации в военном здравоохранении России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 179–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101106>

BACKGROUND

Innovative developments in the daily activities of medical units, formations, military units, and military medical organizations are important in promoting the scientific potential and expansion of the practical capabilities of Russian military healthcare (MH) [1–4]. Military pharmacy plays a significant role in this activity. It is entrusted to scientifically and methodologically support the medical supply system of troops (forces). Scientists and employees of the S.M. Kirov Military Medical Academy (MMA), in close collaboration with the specialists of the Chief Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation (CMMD MD RF), and other military authorities and leading scientific teams in Russia managed to conduct several fundamental and applied scientific studies on the priority problems of military pharmacy over a relatively short historical period [5, 6]. Initially, this refers to the formation of scientific foundations of the modern process of regulating medical stock (MS), development of a methodology for the legal regulation of activities of troops (forces), organization and implementation of advanced technologies for drug provision (DP), creation of several innovative models of technological equipment, etc.

Currently, in the interests of the Russian MH, breakthrough research is being conducted or planned in the near future, including within national projects, in various scientific pharmaceutical specialties. Thanks to their results, the efficiency of medical support for troops (forces) will increase, and the material and time costs for providing medical care to wounded (injured) troops will significantly reduce [7–11]. All this is aimed at achieving the general goal of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation (AFRF) to increase the availability and improve the quality of medical care for military personnel, military pensioners, and their families.

The study aimed to present promising areas of scientific research in the field of military pharmacy and demonstrate their contribution to the innovative development of the medical support system of the AFRF.

MATERIALS AND METHODS

This study used the legislative and regulatory legal acts of the RF and federal executive authorities, regulatory legal acts and official documents of the RF MD, regulating

the issues of organizing the provision of MS to the troops (forces), and scientific papers on promising areas of the innovative development of pharmacy in MH.

This study used systemic, process, situational, functional, and complex methodological approaches, which were implemented using content, structural-functional, systemic, historical, and logical analyses, comparisons, and descriptive methods.

RESULTS AND DISCUSSION

Digital innovations in the medical supply system of troops (forces). In 2020, the President of the RF announced the digital transformation of social and economic life as one of the national development priorities of the country, and the “digital maturity” of healthcare and public administration was included in its target indicators. In accordance with the datasheet of the federal project “Creation of a unified digital circuit in healthcare based on a unified state informational system in the field of healthcare (USISH)”, implemented in the course of the implementation of the national project “Healthcare”, the plan was to increase the efficiency of healthcare functioning by creating mechanisms for interaction between medical organizations based on USISH and the implementation of digital technologies and platform solutions that form a single digital circuit until 2024 [12].

At present, the medical service of the AFRF has accumulated some experience in creating automated workplaces for individual specialists and specialized software and hardware complexes to digitalize the management of the activities of military medical organizations (medical units) [13]. All this will enable in the future the generation of a single information space and electronic document management in MH. However, scientific and methodological approaches to the digitalization of MS resource management processes in formations, military units, and military medical organizations, providing intra- and interdepartmental interaction, have not been sufficiently developed to date.

Based on the specifics of MH and medical support of the troops (forces), structure and level of morbidity of the assigned contingents, DP financing mechanisms, and need for effective control over the expediency and efficiency of spending monetary and material resources, the promptness of making appropriate management decisions with a high level of “digital security” should be provided. Thus, with the active participation of scientists

and employees of the MMA, collaboratively with CMMD MD RF specialists, a single digital circuit of the medical service of the AFRF, which implies the presence of interacting functional subsystems (modules), is being developed [14]. One of the key tasks to be solved using these modules is to automate and digitalize the processes of MS provision to formations, military units, and military medical organizations, which is expected to be implemented as follows:

- Substantiation and development of a strategy for the digitalization of MS resource management, which determines priorities, goals, objectives, mechanisms, and indicators for achieving goals, resource provision, problems and challenges of digital transformation in the short, medium, and long term.
- Application of an architectural approach that involves design creation for a digital system for managing MS resources in MH.
- Development and implementation of information subsystems for managing MS resources at different levels of MH, which allow automation of processes according to the developed algorithms and digital transformation of information.
- Development and implementation of the automated system "Register of patients having right to DP at the expense of the MD RF budget" [15].
- Application of lean-manufacturing technologies in the management of MS resources.

These will enable monitoring of the movement of MS resources in real time and accordingly making informed management decisions both at the level of formations, military units, and military medical organizations and CMMD MD RF and the National Defense Operations Center of the RF. Automation and digitalization of processes for providing MS to troops (forces) will enhance the medical supply system to a whole new level, increase the efficiency of using budget funds allocated for the purchase of MS, help maintain and strengthen the health of military personnel, and increase the readiness of the medical service of the AFRF to fulfill tasks.

Over the past years, several advanced digital technologies have been successfully introduced into the Russian MH. Thus, artificial intelligence, machine vision, and processing arrays of big data can increase the range of tasks for MS provision to troops (forces) using unmanned aircraft to facilitate not only the urgent targeted delivery of MS to the wounded and injured troops in hard-to-reach areas but also the operational provision

of MS to units operating in isolation from the main forces during hostilities. The solution of tasks for the planned delivery of MS to hard-to-reach areas (Arctic zone, high mountains, etc.) will also be simplified. In addition, covert reconnaissance of routes for MS delivery and evacuation of medical equipment damaged in military conflicts and emergencies will be possible.

Improvement of complete and basic equipment (CBE). Considering the military, humanitarian, and other aspects of future wars and primarily the use of the latest means of armed struggle and weapons based on new physical principles, in the interests of medical support for troops (forces), high-tech MS models must be used predominantly. Thus, scientists and employees of the MMA, in collaboration with specialists from Russian industry enterprises, are conducting planned and initiative exploratory studies, the results of which enable the creation of qualitatively new samples of CBE. CBE occupies a special place among the extensive range of MS and forms the material basis of the medical supply system for troops (forces) in wartime. Despite the successes in the modernization of CBE for the military and ship units of the medical service, the problem of creating new sets of MS, medical equipment, and special medical devices for some branches of the AFRF and hospital units of the medical service remains unresolved [16].

In the absence of an airfield network, changing views on the use of medical units of formations and military units of Airborne Forces (ABF) predetermine the need to develop specialized MS sets that can be parachuted. The solution to this important task fully meets the requirements of the senior executives of the MD RF on improving the material and technical resources and equipment with weapons, military equipment, and special equipment of the ABF (September 2020). Based on this, on the joint initiative of the medical service of the ABF and the MMA, proposals have been prepared to conduct a set of research and development work starting in 2021. In their implementation, taking into account the medical support of the ABF in groupings of troops (forces) in strategic directions such as airborne assault forces of various compositions (operational and prestrategic) for personnel assets and medical units (medical company of the subdivision, medical detachment of the airborne assault [air assault] divisions), innovative models of first aid kits, medical bags, MS kits, and other CBE samples should be created. The implementation of the results will improve the efficiency of medical support for the ABF, based on the principles of equal survivability

and mobility with the existing elements of the combat order of units at the forefront of hostilities, and will maintain their high mobility when they are transferred in various ways, including by landing of airborne troops.

Based on the current challenges and threats, as well as views on the medical support of the troops (forces), hospital units have an exceptional role in providing specialized, including high-technology, medical care to wounded and injured patients. The existing models of CBE for military field hospitals were developed more than 30–40 years ago and are now physically and morally obsolete, as most medical interventions cannot be performed in these hospitals at the required quality level. To provide medical care at the hospital level based on advanced medical technologies, radical modernization of several MS sets, including those for operating rooms and hospital departments, special departments and offices, dentistry, laboratories and sanitary and epidemiological units, etc., is a priority. Modernizing MS kits for blood collection and processing units, pathoanatomical departments, etc., is also necessary. In the shortest possible time, it is necessary to create the most important samples of medical equipment and dual-use tools, such as devices for anesthesia and artificial lung ventilation and systems for monitoring metabolism during anesthesia, storing MS, including thermolabile drugs to provide a cold chain, evacuating and immobilizing the wounded, etc. As a result, not only the hospital level CBE nomenclature of the medical service will be optimized, but the following will also become possible:

- Providing specialized and high-tech medical care to the wounded and injured troops in military field hospitals and their high-quality preparation for evacuation.
- Maintenance of the established level of readiness of the medical service of the AFRF to perform tasks as intended.
- Unification and standardization of the norm of supply and resources of MS.
- Speed of deployment (phasing out) of functional units of military hospitals in the field.
- Prompt determination of the current and future need for MS and improvement of the provision of military hospitals with it.

Promising developments in the field of pharmaceutical technology. Over the past decades, MH has accumulated numerous problematic issues that require solutions from a pharmaceutical and technological point of view.

Considering the specifics of combat pathology, mass admission of wounded and injured troops to the chains of medical evacuation and military hospitals, scientists and specialists of the MMA resolve issues related to obtaining medical oxygen, water for pharmaceutical purposes, infusion solutions, etc., in the field.

The most highly sought drugs include medical oxygen, which is significant in the provision of medical care, especially in emergency and urgent situations because many standards governing the provision of medical care to wounded and injured troops, including those with combat pathology, prescribe respiratory gas mixtures, with medical oxygen as the main component. Over the years, scientific research has aimed at developing new and improving existing technologies for its production, establishing quality indicators that determine safety (standardization), and legitimization of circulation by creating corresponding pharmacopoeial monographs (PM) [17]. In 2019, the creation of a mobile unit for the production, accumulation (storage), delivery, distribution of medical gaseous oxygen MUPC-KBA-93 was successful. On September 30, 2021, it was accepted to supply the AFRF (Order of the MD RF No. 581). To date, the MUPC-KBA-93 unit is unequaled both in Russia and other countries [18].

In January 2021, the medicinal product “Medical Oxygen, 93%” was registered, obtained from air by short-cycle non-heating adsorption, and in October, the corresponding PM was adopted. In January 2022, at a meeting of the updated Council of the Ministry of Health of the RF on the State Pharmacopoeia, a new version of the specified PM was approved under the name “Gaseous Oxygen, 93%,” which was also developed with the direct participation of the MMA. The PMs “Medical Gases,” “Medical Oxygen Gas 99.5%,” and “Medical Liquid Oxygen 99.5%,” which were created with considerable participation of the MMA, were included in the State Pharmacopoeia of the XIV edition (2018), and several PMs were included in the pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union (2020).

Moreover, these achievements should be considered only as the beginning of subsequent research and development work related to the production, quality control, and use of other medical gases in MH [19]. Prospects for the development of this field are associated with the effective cooperation of the MMA with major scientific teams in Russia, such as the Scientific School of the Nobel Prize Winner in Physics, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary Doctor

of the MMA Zh.I. Alferov; Scientific Center for Medical Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, D. I. Mendeleev All-Russian Research Institute of Metrology, etc. Within this interaction, a complex of research works is being conducted to create a model range of multifunctional anesthesia and respiratory devices and medicines based on inert gases. Among such gases, xenon, which is currently used in medical practice as an anesthetic, is the focus of MH attention. However, considering the characteristics of its biotransformation, effect on lipid metabolism, duration of action after direct administration, and dependence of the pharmacotherapeutic effect on the concentration in the gas mixture, the indications for its use can potentially be significantly expanded. Thus, the creation of xenon-based drugs in the form of aerosols (in a portable canister), its standardization, and the study of efficacy and safety are relevant topics. The results of comprehensive research on the creation of multifunctional anesthesia and respiratory devices operating on inert gas mixtures, which can be supplied to the patient and/or generate gas-air mixtures in the gas-gas, gas-liquid, and gas-steam systems, will serve as the basis for their design and mastery of production.

Water used for pharmaceutical purposes (purified water and water for injection) is the main component (excipient) of many drugs manufactured in the field. To obtain it in the field, appropriate technical means should be developed based on advanced technological and design solutions. By using the existing scientific groundwork at the MMA, as part of the research and development work that started at the end of 2020, a modern sterilization and distillation unit is being developed, mounted on a two-axle trailer, SDP-4 (completion is scheduled for the end of 2022). This unit has several fundamental differences from the currently used SDP-3 unit, because its design takes into account current and advanced good pharmaceutical practices and aspects of operation in various climatic and geographical zones. Thus, the operation of SDP-4 will make it possible to use water from natural surface sources of drinking and household water supply in accordance with GOST 2761-84 "Sources of centralized drinking and household water supply. Hygienic, technical requirements and selection rules" (quality class 1). To purify such water and achieve the required quality indicators, an original multi-stage water treatment system is provided, manufactured using Russian components. In this system, the source water is successively purified from impurities starting from macrofiltration (inclusions with

a size of 1–100 microns such as mechanical suspensions and oxidized impurities), microfiltration (inclusions with a size of 0.1–100 microns such as bacteria, colloids, and fine suspensions), ultrafiltration (inclusions with a size of 0.002–0.1 microns, such as viruses and large molecules), to nanofiltration (inclusions with a size of 0.001–0.002 microns, such as multicharged ions, molecules, and viruses) and is also exposed to ultraviolet irradiation. The SDP-4 has a reverse-osmosis unit that cleans water from particles ranging in size from 0.001 to 0.0001 microns (ions). A single passage of prepared water through a reverse-osmosis membrane provides purified water, whereas a double passage provides water for injection. The apyrogenicity of the resulting water is ensured by further distillation, and the quality control of the permeate and distillate is ensured by the conductometric method using automatic online sensors. The progressive design and technological solutions used in the SDP-4 unit enable obtaining not "distilled water" but water for pharmaceutical purposes, which are suitable for the manufacture of drugs and meet the requirements of the State Pharmacopoeia. The SDP-4 unit, in addition to a significantly increased productivity for obtaining purified water (at least 50 L/h), makes it possible to store water in a volume of 100 L for at least 24 h. Based on the latest scientific and technological achievements, the SDP-4 unit provides a "circulation loop" in the tank for storing purified water, a "hot" storage mode at a temperature of 80°C, built-in systems for automatic washing of containers and pipelines with disinfectants, and their treatment with jet steam. Moreover, the SDP-4 unit will allow thermal sterilization with steam under pressure and dry air (the method is not available in the SDP-3 unit) of various objects (drugs and dressings, medical and surgical instruments, etc.). The innovative operational and technical solutions proposed by the MMA and implemented in the course of research and development work for the creation of the SDP-4 unit have convincing theoretical foundations. However, modern requirements for pharmaceutical development require the theory to be supported by empirical research. Since 2020, this work has been conducted in a scientific study on improving the processes of water treatment and sterilization in the field. The implementation of the proposed program for studying the stability of technological and microbiological indicators of the key elements of the pre-cleaning unit of SDP-4 and validation of sterilization processes will enable future implementation of science-based modernization of mobile technical means for obtaining water for

pharmaceutical purposes and sterilizing MS in the field. Thus, the SDP-4 unit, after its acceptance for supply by the AFRF, will create a reliable technical and technological foundation for conducting breakthrough research and development work in the near future to improve the production activities of military pharmacies in the field.

Nowadays, the Russian MH has an extensive range of effective drugs for providing medical care and treating wounded (injured) patients. According to experts, in future wars, the leading role in this arsenal will still belong to infusion solutions. With a sudden mass admission of wounded (injured) patients to the chains of medical evacuation and military hospitals, hemovolume correction will become even more significant. Its fastest implementation will be possible only in the case of rapid production of necessary infusion solutions in the field (sodium chloride 0.9%, dextrose [glucose] 5%, procaine [novocaine] of various concentrations [0.25% and 0.5%], Ringer, Ringer-Locke, etc.). Based on this, the issue of equipping military pharmacies with fundamentally new technological equipment having uniform design solutions must be addressed urgently, which will increase fundamentally the production capabilities for the manufacture of infusion solutions and, accordingly, increase their provision in medical evacuation chains and military field hospitals. Earlier, within the framework of the 2005–2008 research and development work conducted in accordance with the State Defense Order, UIR-A, an installation for the manufacture of injection solutions, was created (accepted for supply by the AFRF, 2011). However, nowadays, this installation requires serious reengineering of the medical support of troops (forces) in future wars. Thus, with all the advantages of the classical technology for the manufacture of infusion solutions, which provides for their primary packaging in glass containers (vials) sealed with an aluminum crimp cap, the expediency of using polymer bags or vials with one or more ports for additional administration of drugs and control devices for the first opening is becoming increasingly obvious. This is because the convenience of solution capping and packaging is one of the decisive conditions that determine the efficiency of infusion therapy in the provision of emergency medical care to wounded and injured patients directly on the battlefield (such as during an accident, catastrophe, and natural disaster) and at the military level of the medical service. Traditional capping and packaging means are known to have several drawbacks (e.g., glass containers are fragile and

do not withstand low temperatures), but most importantly, they make it difficult to perform infusion therapy directly at the site of injury or damage, which significantly decrease the efficiency of medical care and sometimes leads to lethal outcomes. Recently, for packaging and storage of drugs, including infusion solutions, instead of traditional glass, packaging made of various polymeric materials, which have several undeniable advantages, is increasingly being used. Polymeric materials have greater impact strength, significantly less weight, and are elastic. When using polymer containers, the contamination of injection solutions with foreign particles is reduced. Thus, the use of polymer containers for packaging infusion solutions produced in the field will improve not only the quality of solutions but, also increase the efficiency of infusion therapy. The answer to this problem has been time-tested during a complex of research and development works to create a pharmacy technology for packaging and sterilizing infusion solutions in packages made of polymeric materials. These considerations were reported at a meeting of the Bureau of the Preventive Medicine Section of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences and were approved (2019). In accordance with the decision of the coordinating scientific and technical council of the CMMD MD RF and taking into account the support of the Russian Academy of Sciences, existing scientific and technical reserve, and accumulated experience, within the framework of the state arms program, a mobile laboratory for the manufacture of infusion solutions in the field (productivity of 500–600 l/day) is being planned. The introduction into the practice of innovative technology for the manufacture of injection solutions in the field, products, and technical means for its implementation will increase significantly the production capabilities of military pharmacies and improve the quality of injection solutions and thus increase the efficiency of medical care for the wounded (injured) in military conflicts and emergencies.

CONCLUSION

A conceptual approach to the modernization of the medical supply system for troops is the focus of scientific efforts on the priority areas of military pharmaceuticals (forces) under current conditions and, most importantly, in future wars. The implementation of advanced pharmaceutical solutions and technologies into the MH is one of the promising fields of its innovative development.

REFERENCES

1. Miroshnichenko YuV, Golubenko RA, Ivchenko EV, Mustaev OZ. Application of innovative technologies in the field of health support of troops (forces). *Military Medical Journal*. 2016;337(12):75–77. (In Russ.).
2. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV. Organizatsiya nauchnoi raboty kak zalog uspeshnogo razvitiya voennoi meditsiny. *3rd ICMM Pan-Asia Pacific Congress on Military Medicine*. 2016 Aug 8–12. Saint Petersburg. P. 24–25.
3. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushchenko EG. Anniversary of the science regulatory body of the S.M. Kirov Military Medical Academy. *Military Medical Journal*. 2016;337(11):74–78. (In Russ.).
4. Ovchinnikov DV. Scientific research of military medicine and training of scientific staff in its interests (to the 90th anniversary of the Department of Organization of Scientific Work and Training of Scientific-Pedagogical Staff of the Military Medical Academy). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):5–12. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar76030
5. Belskikh AN. Capabilities of military medical academy in the implementation of advanced scientific research. *Military Medical Journal*. 2013;334(6):4–7. (In Russ.).
6. Miroshnichenko YuV, Bunin SA, Golubenko RA, et al. Itogi i perspektivy nauchnogo soprovozhdeniya sovershenstvovaniya sistemy meditsinskogo snabzheniya voisk (sil). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2014;(2):248–256. (In Russ.).
7. Kalachev OV, Kryukov EV, Krainyukov PE, et al. Ensuring the readiness of the medical service of the armed forces to work in a hybrid warfare. *Military Medical Journal*. 2021;342(12):15–22. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_12_15
8. Fisun AY, Kalachev OV, Redkin EE, et al. Prospective planning of activity of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation for 2016–2020. *Military Medical Journal*. 2016;337(4):4–9. (In Russ.).
9. Samokhvalov IM, Kryukov EV, Markevich VYu, et al. Military field surgery in 2031. *Military Medical Journal*. 2021;342(9):4–11. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_04
10. Trishkin DV, Fisun AY, Kryukov EV, Vertii BD. Voennaya meditsina i sovremennye voyny: opyt istorii i prognozy, chto zhdet' i k chemu gotovit'sya. In: *Sostoyanie i perspektivy razvitiya sovremennoi nauki po napravleniyu "Biotekhnicheskie sistemy i tekhnologii"*. *Sbornik statei III Vserossiiskoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii*. Anapa, 2021. P. 8–16. (In Russ.).
11. Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. The evolution of the concept of medical care for the wounded and injured with injuries of the musculoskeletal system. *Military Medical Journal*. 2020;341(2):4–11. (In Russ.).
12. Aksenova EI, Gorbatov SYu. *Tsifrovizatsiya zdravookhraneniya: opyt i primery transformatsii v sistemakh zdravookhraneniya v mire*. Moscow: GBU "NIOZMM DZM"; 2020. 46 p. (In Russ.).
13. Miroshnichenko YuV, Shcherba MP, Merkulov AV, Rodionov EO. Digital transformation of drug provision for patients in military healthcare. *Military Medical Journal*. 2021;342(11):67–69. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_11_67
14. Kuandykov MG, Krainyukov PE, Stolyar VP, Lim VS. Unified military medical information system of the medical service of the armed forces: opportunities for creation and development strategy. *Military Medical Journal*. 2020;341(12):4–19. (In Russ.).
15. Trishkin DV, Fisun AY, Makiev RG, Cherkashin DV. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya personalizirovannoi meditsiny, vysokotekhnologichnogo zdravookhraneniya i tekhnologii zdorov'esberezheniya v meditsinskoi sluzhbe Vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;(1):145–150. (In Russ.).
16. Miroshnichenko YuV, Bunin SA, Kononov VN, Rodionov EO. Sets of government-issued equipment for medical services of armed forces of russian federation to provide urgent and first-aid care to patients. *Kremlin Medicine Journal*. 2015;(2):64–68. (In Russ.).
17. Trishkin DV. Medical support of the armed forces of the russian federation in the context of a pandemic of a new coronavirus infection: results of activities and tasks for 2021. *Military Medical Journal*. 2021;343(1):4–19. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2022_343_1_04
18. Miroshnichenko YuV, Shchegolev AV, Enikeeva RA, Kassu EM. Use of high technology and modern technical means for production of medically pure oxygen under hospital and battlefield conditions. *Military Medical Journal*. 2017;338(11):62–65. (In Russ.).
19. Miroshnichenko YuV, Shchegolev AV, Enikeeva RA, Grachev IN. Identification of the nomenclature of gases for medical use and justification of proposals for regulating their circulation. *Military Medical Journal*. 2018;339(12):46–54. (In Russ.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирошниченко Ю.В., Голубенко Р.А., Ивченко Е.В., Мустаев О.З. Применение инновационных технологий в системе медицинского снабжения войск (сил) // *Военно-медицинский журнал*. 2016. Т. 337, № 12. С. 75–77.
2. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В. Организация научной работы как залог успешного развития военной медицины // *3-й Азиатско-Тихоокеанский конгресс по военной медицине*. Август 8–12, 2016. Санкт-Петербург. С. 24–25.
3. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г. Юбилей органа управления наукой Военно-медицинской академии // *Военно-медицинский журнал*. 2016. Т. 337, № 11. С. 74–78.
4. Овчинников Д.В. Научные исследования военной медицины и подготовка научных кадров в ее интересах (к 90-летию отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Военно-медицинской академии) // *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 40, № 3. С. 5–12. DOI: 10.17816/rmmar76030

5. Бельских А.Н. Возможности Военно-медицинской академии в выполнении перспективных научных исследований // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 6. С. 4–7.
6. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Голубенко Р.А., и др. Итоги и перспективы научного сопровождения совершенствования системы медицинского снабжения войск (сил) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 2. С. 248–256.
7. Калачев О.В., Крюков Е.В., Крайнюков П.Е., и др. Обеспечение готовности медицинской службы Вооруженных сил к работе в условиях гибридной войны // Военно-медицинский журнал. 2021. 342, № 12. С. 15–22. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_12_15
8. Фисун А.Я., Калачев О.В., Редькин Е.Е., и др. Перспективное планирование деятельности медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации на 2016–2020 годы // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 4. С. 4–9.
9. Самохвалов И.М., Крюков Е.В., Маркевич В.Ю., и др. Военно-полевая хирургия в 2031 году // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 4–11. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_04
10. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Крюков Е.В., Вертий Б.Д. Военная медицина и современные войны: опыт истории и прогнозы, что ждать и к чему готовиться. Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии» // Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. Анапа, 2021. С. 8–16.
11. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П., и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 2. С. 4–11.
12. Аксенова Е.И., Горбатов С.Ю. Цифровизация здравоохранения: опыт и примеры трансформации в системах здравоохранения в мире. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 46 с.
13. Мирошниченко Ю.В., Щерба М.П., Меркулов А.В., Родионов Е.О. Цифровая трансформация лекарственного обе-

- спечения пациентов в военном здравоохранении // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 11. С. 67–69. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_11_67
14. Куандыков М.Г., Крайнюков П.Е., Столяр В.П., Лим В.С. Единая военно-медицинская информационная система медицинской службы Вооруженных сил: возможности создания и стратегия развития // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 12. С. 4–19.
15. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Макиев Р.Г., Черкашин Д.В. Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1. С. 145–150.
16. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., Родионов Е.О. Использование комплектно-табельного оснащения медицинской службы ВС РФ для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015. № 2. С. 64–68.
17. Тришкин Д.В. Медицинское обеспечение Вооруженных сил Российской Федерации в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: итоги деятельности и задачи на 2021 год // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 1. С. 4–19. DOI: 10.52424/00269050_2022_343_1_04
18. Мирошниченко Ю.В., Щеголев А.В., Еникеева Р.А., Кассу Е.М. Применение передовых технологий и современных технических средств получения кислорода медицинского в стационарных и полевых условиях // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 11. С. 62–65.
19. Мирошниченко Ю.В., Щеголев А.В., Еникеева Р.А., Грачев И.Н. Выявление номенклатуры газов для применения в медицинских целях и обоснование предложений по регулированию их обращения // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 12. С. 46–54.

AUTORS INFO

***Yuri V. Miroshnichenko**, doctor of pharmaceutical sciences, professor; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 9723-1148

Evgeniy V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Vladimir N. Kononov, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: bob_kv@rambler.ru; eLibrary SPIN: 4040-1120

Roman A. Golubenko, doctor of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: pyatigra@inbox.ru; eLibrary SPIN: 2361-2561

Dmitrii V. Ovchinnikov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: 79112998764@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Владимирович Мирошниченко**, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 9723-1148

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Владимир Николаевич Кононов, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: bob_kv@rambler.ru; eLibrary SPIN: 4040-1120

Роман Александрович Голубенко, доктор фармацевтических наук, доцент; e-mail: pyatigra@inbox.ru; eLibrary SPIN: 2361-2561

Дмитрий Валерьевич Овчинников, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: 79112998764@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Rimma A. Enikeeva, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: rimmaspec@mail.ru; eLibrary SPIN: 4917-6516

Maria P. Shcherba, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: marya.scherba@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9840-4740

Andrey V. Merkulov, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: prowizzor@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1514-9910

Eduard M. Mavrenkov, doctor of medical sciences; e-mail: Ehd-Mavrenkov@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3720; eLibrary SPIN: 8574-8891

Римма Айратовна Еникеева, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: rimmaspec@mail.ru; eLibrary SPIN: 4917-6516

Мария Петровна Щерба, кандидат фармацевтических наук; e-mail: marya.scherba@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9840-4740

Андрей Владимирович Меркулов, кандидат фармацевтических наук; e-mail: prowizzor@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1514-9910

Эдуард Михайлович Мавренков, доктор медицинских наук; e-mail: Ehd-Mavrenkov@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3720; eLibrary SPIN: 8574-8891

УДК: 613.2-057.36

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90709>

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ В РАЦИОНАХ ПИТАНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Т.И. Субботина, Г.А. Смирнова, Е.В. Кравченко, А.И. Андриянов, А.Л. Сметанин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучены перспективы применения пробиотиков и пребиотиков в рационах питания военнослужащих в экстремальных условиях. В качестве материала исследования использованы отечественные и зарубежные публикации с использованием базы данных Национальной медицинской библиотеки Соединенных Штатов Америки (U.S. National Library of Medicine) Medline и поисковой системы PubMed. Показано, что питание военнослужащих в экстремальных условиях должно быть направлено на совершенствование рационов путем включения в их состав продуктов функционального питания, а именно про- и пребиотиков. Представлена современная концепция таргетных пробиотиков, показаны преимущества метаболитных пробиотиков (метабиотиков). Приведены результаты применения комбинированного пребиотика у военнослужащих в условиях эколого-профессионального перенапряжения, а также у членов экипажа замкнутого гермообъекта. Выявлено положительное влияние про- и пребиотиков у лиц опасных профессий на фоне чрезмерных физических нагрузок или имеющих пониженный статус питания. Изучение метабиотика «Бактистатин» показало его эффективность в качестве средства нутриционно-метаболической реабилитации военнослужащих с дефицитом массы тела. Включение в рационы средств, нормализующих микробиом, признано одним из направлений совершенствования питания военнослужащих стран Североатлантического альянса. Пробиотики и пребиотики в составе рационов армии Соединенных Штатов Америки способствовали профилактике кишечных инфекций и укреплению иммунитета, повышению выносливости, физической и умственной работоспособности в период боевого стресса, улучшению процессов адаптации в экстремальных условиях. Отечественный и зарубежный опыт использования пробиотиков и пребиотиков в рационах питания показал перспективность их применения в качестве средства, способствующего укреплению здоровья и повышению военно-профессиональной работоспособности военнослужащих в экстремальных условиях.

Ключевые слова: военнослужащие; метабиотики; пребиотики; пробиотики; рационы питания; синдром эколого-профессионального перенапряжения; экстремальные условия.

Как цитировать:

Субботина Т.И., Смирнова Г.А., Кравченко Е.В., Андриянов А.И., Сметанин А.Л. Перспективы применения пробиотиков и пребиотиков в рационах питания военнослужащих в экстремальных условиях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90709>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90709>

THE PROSPECTS OF PROBIOTICS AND PREBIOTICS IN THE DIET OF MILITARY PERSONNEL IN EXTREME CONDITIONS

T.I. Subbotina, G.A. Smirnova, E.V. Kravchenko, A.I. Andriyanov, A.L. Smetanin

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The prospects of using probiotics and prebiotics in the diets of military personnel in extreme conditions have been studied. Domestic and foreign publications were used as the research material using the database of the United States (US) National Library of Medicine, Medline, and PubMed search engine. The nutrition of military personnel in extreme conditions should aim to improve diets by including functional nutrition products in their composition, such as probiotics and prebiotics. Herein, presented the modern concept of targeted probiotics, as well as the advantages of metabolic probiotics (metabiotics). The study results of the combined prebiotic in military personnel under environmental and professional stress, as well as in crew members in a closed hermetic object, are presented. The positive effect of probiotics and prebiotics in persons of dangerous professions against the background of excessive physical exertion or having a reduced nutritional status was revealed. The study of the metabiotic "Bactistatin" confirmed its effectiveness as a means of nutritional and metabolic rehabilitation of military personnel with inadequate body weight. The inclusion in the diets of products that normalize the microbiom is recognized as one of the directions for improving the nutrition of the North Atlantic Treaty Organization military personnel. Probiotics and prebiotics in the US Army diets contributed to intestinal infection prevention and immune system strengthening, thereby increasing endurance, physical, and cognitive performance during combat stress, and thus improving adaptation in extreme conditions. Domestic and foreign experience in the use of probiotics and prebiotics in diets has shown the prospects of their use as a means to improve the health and the military-professional of military personnel in extreme conditions of life.

Keywords: military personnel, metabiotics, prebiotics, probiotics, rations of nutrition, syndrome of ecological and professional (adaptive) overstrain, extreme conditions.

To cite this article:

Subbotina TI, Smirnova GA, Kravchenko EV, Andriyanov AI, Smetanin AL. The prospects of probiotics and prebiotics in the diet of military personnel in extreme conditions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90709>

ВВЕДЕНИЕ

Военное присутствие в контрастных климатогеографических зонах является в настоящее время необходимым условием решения геополитических задач Российской Федерации. Одним из важнейших направлений разработки системы жизнеобеспечения в условиях экстремального воздействия «широтного фактора» является адекватное питание, которое должно иметь приоритетное значение в сохранении и укреплении здоровья военнослужащих и реализоваться путем как совершенствования рационов, продуктов и готовых к употреблению блюд, так и повышения их пищевой и биологической ценности [1, 2].

В настоящее время рационы питания (РП) предназначены для питания военнослужащих в случаях, когда приготовление горячей пищи не представляется возможным: в полевых условиях, на учениях, маневрах, полигонах, в учебных центрах и лагерях, подразделениях, действующих в отрыве от пункта дислокации воинской части, в районах стихийных бедствий и катастроф, в условиях чрезвычайного положения, при вооруженных конфликтах в миротворческих операциях, при бедствиях на море. Выполнение профессиональных обязанностей в этих условиях, также как и при воздействии «широтного фактора», приводит к возрастанию физических и психологических нагрузок, которые могут носить неблагоприятный для здоровья экстремальный характер, что определяет необходимость оптимизации существующих рационов питания за счет включенных в их состав биологически активных компонентов.

В соответствии с теорией адекватного питания, разработанной А.М. Уголевым [3], в снижении риска развития острых и хронических заболеваний и оптимизации физиологических показателей человека, наряду с обеспечением макронутриентами, важную роль играют множество пищевых компонентов. Установлено, что в реальных условиях организм существует как надорганизм, состоящий из доминирующего многоклеточного организма и специфической бактериальной поликультуры, между которыми есть обмен метаболитами, нутриентами и регуляторными гормоноподобными веществами, синтезируемыми нормальной микрофлорой [4, 5]. Исходя из этого положения, при составлении рекомендаций по питанию необходимо учитывать все потоки метаболитов из желудочно-кишечного тракта, при этом важнейшее значение приобретает поддержание оптимального функционирования микробиома — ведущего фактора регуляции иммунитета, нейрогуморальных и обменных процессов в макроорганизме.

Этим требованиям в наибольшей степени соответствует концепция функционального питания, которая предусматривает обеспечение организма в различных условиях жизнедеятельности, наряду с макронутриентами, всеми необходимыми биологически активными веществами — витаминами, минералами, а также средствами,

нормализующими микробиом — пробиотиками и пребиотиками [6–8].

В качестве частного примера выполнения профессиональных обязанностей в экстремальных условиях является осуществление деятельности военнослужащими в Арктике [9, 10]. Условия жизнедеятельности в этом регионе характеризуются суровым климатом, длительной полярной ночью, нарушением суточного биологического цикла, недостатком кислорода, повышенным уровнем радиации, возрастанием энергозатрат при выполнении физической работы, высоким нервно-психическим напряжением. Особенности медицинского обеспечения войск (Вооруженных сил), сезонность завоза продовольствия, использование консервированных и недостаток свежих растительных продуктов создают риск развития витаминной и минеральной недостаточности. Все эти факторы приводят к формированию синдрома «эколого-профессионального перенапряжения» [11, 12].

Одним из основных клинико-иммунологических проявлений этого синдрома, сопровождающегося угнетением антиоксидантной и иммунной систем, нарушением белкового обмена, угнетением синтетических процессов, снижением физической и умственной работоспособности, является нарушение функции желудочно-кишечного тракта и микробиома организма [13, 14]. По мнению О.Н. Минушкина, Г.А. Елизаветиной, М.Д. Ардатской [15], Ю.О. Шульпековой [16], с учетом концепции адекватного функционального питания, рационы военнослужащих должны предусматривать включение, наряду с другими нутриентами, средств коррекции микробиома. Так, проблема оптимизации состояния микробиома, являющаяся одной из наиболее актуальных в современной клинической и профилактической медицине, приобретает особое значение для проходящих военную службу в Арктике [17, 18].

Установлено, что у жителей Якутска имеет место снижение содержания бифидо- и лактобактерий на фоне активации условно-патогенной и патогенной флоры. Изучение микробиоты у военнослужащих срочной службы показало, что изменение характера и режима питания, адаптация к экстремальным условиям Крайнего Севера приводит к снижению уровня сапрофитной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, лактозоположительных *E. coli*) и достоверному нарастанию патогенных микроорганизмов (клостридий, гемолизирующих *E. coli*, золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов). Данные изменения сопровождаются метаболическими и клиническими (в виде абдоминального болевого и диспептического синдромов) нарушениями, а также снижением психологических показателей [19].

Основанием для рассмотрения вопроса о перспективности применения про- и пребиотиков у лиц, находящихся в экстремальных условиях, послужили полученные в последние годы данные, свидетельствующие о направленном влиянии пробиотических культур на колонизационную резистентность эндогенного микробиоценоза,

протективном влиянии в отношении патогенных микроорганизмов, стимуляции как местного, так и системного иммунного ответа, участия в синтезе необходимых в экстремальных условиях микронутриентов — витаминов С, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Н (биотин), РР, фолиевой кислоты, витаминов К и Е, создании благоприятных условий для всасывания железа, кальция, витамина D, регуляции ферментативных и метаболических процессов в тонком и толстом кишечнике [20–23]. Установлено, что пробиотики способствуют уменьшению окислительного стресса и коррекции психофизиологических расстройств через gut-brain axis — кишечно-мозговую ось [24].

Цель исследования — изучение перспектив применения пробиотиков и пребиотиков в рационах питания военнослужащих в экстремальных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования использованы отечественные и зарубежные публикации, касающиеся опыта применения про- и пребиотиков в рационах питания военнослужащих. Поиск и анализ публикаций проводили с использованием базы данных Национальной медицинской библиотеки Соединенных Штатов Америки (США) (U.S. National Library of Medicine) Medline и поисковой системы PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика и коррекция нарушений микробиома в настоящее время может осуществляться с помощью пробиотиков, пребиотиков, метаболических пробиотиков (метабиотиков) и комбинированных средств.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благоприятное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры.

В соответствии с современной концепцией, пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул) к таргетным точкам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (таргетных точек). Уникальность пробиотиков заключается в том, что микробная клетка является одновременно собственно транспортным контейнером, системой доставки с обеспечением специфического распределения в желудочно-кишечном тракте и фабрикой воспроизводства эффекторных молекул [25, 26]. В связи с этим ставится вопрос об использовании таргетных пробиотиков целенаправленного действия, работающих в каждом конкретном случае, в конкретной дозе и с определенным способом доставки. Примером таргетного пробиотика является «Симбиозис Альфлорекс», содержащий штамм *Bifidobacterium longum infantis* 35624®.

Симбиотики содержат несколько видов микроорганизмов-пробиотиков или несколько штаммов одного и того же типа бактерий.

Пребиотики — неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и и/или метаболической активности бактерий, обитающих в толстом кишечнике. К пребиотикам относят лактулозу, глюкозу, фруктоолигосахариды, полисахариды (инулин, хитозан), пищевые волокна, дрожжи и многие другие вещества.

Синбиотики содержат комбинацию из про- и пребиотиков. Сочетание живых микроорганизмов и стимуляторов их роста потенциально улучшает выживаемость и приживаемость пробиотиков в кишечнике, а также избирательно стимулирует рост и метаболизм лакто- и бифидобактерий. Кроме того, существуют еще пробиотические комплексы, которые содержат пробиотики, пребиотики, сорбенты, витамины, минералы, аминокислоты и другие вещества, положительно влияющие на микробиом.

Метабиотики (метаболические пробиотики) содержат продукты обмена микроорганизмов — низкомолекулярные метаболиты. Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, их метаболитов, или сигнальных молекул с определенной химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, транспортные или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты организма-хозяина [27]. Метабиотики не разрушаются под воздействием пищеварительных ферментов и не повреждаются в случае приема антибиотиков, а также позволяют значительно снизить антигенную и аллергизирующую нагрузку на организм. Наиболее распространенными являются метабиотики «Хилак Форте», «Закофальк», «Дайго», «Хелинор», отечественный метаболитный пробиотик «Бактистатин».

Условия применения пробиотиков определяются Глобальными практическими рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации «Пробиотики и пребиотики-2017» (WGO Global Guidelines Probiotics and Prebiotics 2017) и European Safety Food Authority (EFSA) [28].

Помимо коммерческих препаратов, в настоящее время широкое распространение получила продукция с пробиотическими свойствами, способная улучшать кишечную микрофлору, относящаяся к биологически активным добавкам к пище (БАД). Возможностью коррекции микробиома обладают также пробиотические пищевые продукты, обладающие научно обоснованными и подтвержденными свойствами, улучшающие здоровье за счет наличия в их составе функциональных пищевых ингредиентов. Эти пищевые продукты предназначены для систематического употребления всеми возрастными группами здорового населения [29].

Пробиотики, которым на протяжении 50 лет отводится определяющая роль в профилактике и лечении дисбиозов, обладают широким потенциалом возможностей, однако они должны иметь «адресное» использование и целенаправленное действие в связи с их низкой заселяемостью и выживаемостью в кишечнике, а также с учетом специфичности микробиома конкретного человека [30].

В последние годы особое внимание уделяется пробиотикам — специфическим стимуляторам роста и регуляторам метаболической активности собственных облигатных кишечных микроорганизмов [31]. Принципиальным преимуществом пробиотиков является их способность оптимизировать состояние микробиома за счет стимуляции эндогенной микрофлоры, что имеет особенно важное значение в экстремальных условиях, когда организм человека остро нуждается в эссенциальных нутриентах, поставляемых естественной микрофлорой.

Пребиотическими свойствами обладают пищевые волокна, являющиеся источником энергии и углерода для анаэробных микроорганизмов, не подвергающиеся воздействию пищеварительных ферментов и в неизменном виде достигающие толстой кишки. Кроме того, пищевые волокна эффективно удаляют из кишечника патогенные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности [32, 33].

Одним из первых отечественных детально изученных пробиотиков является комбинированный препарат, в состав которого входят инактивированная дрожжевая культура *Saccharomyces cerevisiae* (vini), сорбированная на пшеничные эструдированные отруби. Действующими веществами препарата являются биологически активные вещества (полисахариды, витамины, аминокислоты, ферменты), вырабатываемые дрожжевыми клетками в процессе ферментации. Пшеничные отруби являются источником пищевых волокон. В многочисленных исследованиях, проведенных В.Б. Гриневичем и соавт. [24], показана перспективность использования данного препарата при заболеваниях, в основе которых лежат нарушения микробиома. Авторы также обращают внимание на положительное влияние приема пробиотика на психофизиологические функции, такие как активность, настроение, скорость реакции, снижение проявлений социальной дезадаптации.

Имеется положительный опыт применения комбинированного препарата лицами, находящимися в условиях эколого-профессионального перенапряжения. Результаты обследования контингента работающих в Антарктиде на базах «Прогресс» и «Новолазоровское» показали, что использование наблюдаемыми в течение 9 мес пробиотического комплекса «Эубикор» приводило к улучшению показателей психофизиологических функций (активность, самочувствие, настроение, скорость реакции, внимание, кратковременная память и др.) и результатов психологического тестирования (снижение проявлений социальной дезадаптации, реактивной тревожности),

по сравнению с контрольной группой, в которой большинство указанных показателей имели отрицательную динамику.

Были выявлены положительные изменения микробиома, проявляющиеся в виде сохранения представительства бифидо- и лактобактерий, а также бактериоидов и лактозоположительных *E. coli*. При этом нивелировался рост гемолизующей *E. coli*, а также полностью было устранено представительство золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов. Отмечали также достоверное снижение уровня кортизола как маркера высокого уровня стрессорной напряженности, повышение уровня тестостерона на фоне снижения эстрадиола, тенденция к снижению уровня тиреотропного гормона.

Изучение эффективности пробиотического комплекса было проведено среди членов экипажа в экстремальных условиях обитания в замкнутом гермообъекте со стандартным пищевым рационом и питьевой водой, ограничением использования гигиенических процедур и замкнутой системой ревитализации воздуха. Было установлено, что на фоне приема данного препарата в течение 2 нед имели место активация облигатной флоры, снижение колебаний микробиоты кишечника и время элиминации патогенной флоры [34].

В.Г. Михайлов и соавт. [35] показали, что использование пробиотиков в сочетании с витаминно-минеральным комплексом и адаптогенами является эффективным средством повышения работоспособности у лиц опасных профессий на фоне чрезмерных физических нагрузок. Целесообразность применения аналогичного комплекса у военнослужащих, относящихся к IV группе физической активности (тяжелые физические нагрузки) или имеющих недостаточность или пониженный статус питания, показана также в ряде других наблюдений [36, 37].

В качестве новой технологии профилактики и лечения заболеваний, обусловленных нарушениями микробиома, предлагается использовать метабиотики (метаболитные пробиотики), содержащие продукты обмена микроорганизмов — низкомолекулярные метаболиты. Эффективность препаратов — метаболитов является более высокой, чем классических пробиотических препаратов [38].

Отечественными исследователями значительное внимание уделено изучению комбинированного метаболитного пробиотика «Бактистатин». В его состав включены сублимационно высушенные стерилизованные фугаты процесса культивирования бактерий *B. Subtilis*, штамм 3, цеолит (природный минерал из группы алюмосиликатов) и гидролизат соевой муки. Установлено, что эти компоненты обеспечивают нормализацию кишечной микробиоты на фоне лечения антибиотиками широкого спектра, обладают гипополипидемическими свойствами и позитивно влияют на метаболизм глюкозы и инсулина. Авторами показано также, что на фоне использования «Бактистатина» возрастает уровень ключевых антиоксидантных ферментов — каталазы

и супероксиддисмутазы. Опыт использования «Бактистатина» показал, что он, кроме того, является эффективным средством нутриционно-метаболической реабилитации военнослужащих с дефицитом массы тела, имеющих нарушения микробиоты кишечника. Изучение эффективности «Бактистатина» в сочетании с усиленным белково-энергетическим комплексом «Нутринор» показало регрессию клинических проявления желудочно-кишечной диспепсии, положительную динамику ряда соматометрических показателей. Исследование выявило рост кишечной микрофлоры, нормализацию числа условно-патогенных микроорганизмов, исчезновение грибов рода *Candida*. Установлено, что рост физической работоспособности, повышение адаптационных возможностей, снижение уровня личностной и реактивной тревожности были наиболее выраженными в группе наблюдаемых, получавших «Бактистатин» [39].

Изучение зарубежного опыта военно-прикладных разработок в области питания военнослужащих показало, что в США существует продовольственная программа, в которой наряду с использованием стандартных рационов имеется возможность их изменения с учетом географических и климатических условий [40]. Нормы довольствия и рационы в армиях Североатлантического альянса (НАТО) относительно стабильны, однако ведется постоянная работа по их совершенствованию. Целесообразность включения в рационы функциональных пищевых продуктов, в том числе средств, нормализующих микробиом, признана одним из направлений совершенствования питания военнослужащих стран НАТО. Изучение эффектов пробиотиков и пребиотиков в составе боевых рационов

армии США подтвердило перспективность их применения. В частности, было установлено, что про- и пребиотики способствуют сохранению здоровья посредством профилактики инфекций и нормализации иммунитета, являются средством предупреждения диареи, связанной с применением антибиотиков [41]. Другие преимущества этих препаратов заключаются в оптимизации функции кишечника за счет максимального использования питательных веществ при недостаточном питании, повышении выносливости, физической и умственной работоспособности в период боевого стресса, улучшении адаптации в экстремальных условиях [42]. Кроме того, использование пробиотиков или пребиотиков следует рекомендовать при энтеральном питании тяжелооболочных [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отечественный и зарубежный опыт использования про- и пребиотиков в качестве дополнительной составляющей рационов питания военнослужащих в экстремальных условиях показал перспективность этого направления, способствующего укреплению здоровья, повышению работо- и боеспособности, а также предупреждению заболеваний. Полученные данные соотносятся с новыми положениями, изложенными в Методических рекомендациях МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», впервые содержащими рекомендации по поддержанию микробиома с помощью долговременного потребления пробиотиков и пребиотиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Черников О.Г., Кульнев С.В., Куприянов С.А., и др. Особенности организации медицинского обеспечения группировок войск (сил) в Арктической зоне // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 4. С. 4–11.
2. Волченкова А.В., Келехсашвили Л.В., Соколова А.С., и др. Трофологический статус военнослужащих и населения, проживающих в условиях Крайнего Севера // II Международная научно-практическая конференция «Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Арктике». 2019. Санкт-Петербург. С. 22–25.
3. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. Санкт-Петербург: Наука, 1991. 271 с.
4. Ткаченко Е.И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 5. С. 4–8.
5. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., и др. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10040
6. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006. 590 с.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 2. С. 76–89. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35
8. Шаронов А.Н., Лопатин С.А., Шаронов Е.А., Новоселов С.А. О качестве рационов питания для Арктики // II Международная научно-практическая конференция «Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Арктике». Санкт-Петербург, 2019. С. 311–317.
9. Крюков Е.В., Новоженев В.Г. Изменения перекисного гомеостаза у военнослужащих в процессе адаптации к службе и кли-

- матогеографическим условиям региона пребывания // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 5. С. 28–34.
10. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические аспекты жизнедеятельности в Арктике // Арктика: экология и экономика. 2015. № 1. С. 70–75.
11. Апчел В.Я., Загородников Г.Г., Загородников Г.Н. Динамическое медицинское наблюдение за летным составом в условиях Крайнего Севера – основа первичной профилактики нарушений адаптации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 2 (70). С. 51–54.
12. Новицкий А.А. Профилактика и коррекция синдрома эколого-профессионального (адаптивного) перенапряжения у специалистов, работающих в Арктической зоне. Санкт-Петербург: Политехника-принт, 2015. 48 с.
13. Солонин Ю.Г. Широкий фактор в физиологии человека // Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2020. № 1-2. С. 65–68.
14. Крюков Е.В. Изменения перекисного окисления липидов и гемостаза у военнослужащих в процессе адаптации к военной службе // Военно-медицинский журнал. 2003. Т. 324, № 11. С. 72–73.
15. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Нарушение баланса микрофлоры и ее коррекция // Эффективная фармако-терапия. 2013. № 41. С. 16–20.
16. Шульпекова Ю.О. Пробиотики и продукты функционального питания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 3. С. 70–79.
17. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 2. С. 90–104.
18. Резолюция Экспертного совета по вопросам эффективности, безопасности и регуляторным аспектам применения пробиотиков в РФ и других странах // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13, № 4. С. 53–56.
19. Тихонов Д.Г. Арктическая медицина. Якутск: ЯНЦ СО РАН, 2010. 317 с.
20. Погожева А.В., Шевелева С.А., Маркова Ю.М. Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека // Лечащий врач. 2017. № 5. С. 67. DOI: 2017/05/15436730
21. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics // *Adva Nutr Sci*. 2019. Vol. 10. No. 1. P. 49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063
22. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications // *Foods*. 2019. Vol. 8. No. 3. ID 92. DOI: 10.3390/foods8030092
23. Андриянов А.И., Кириченко Н.Н., Субботина Т.И., и др. Витаминный статус военнослужащих и его коррекция // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3. С. 239–244.
24. Гриневиц В.Б., Сас Е.И., Богданов И.В., Дячук А.И. Коррекция микробиоценоза кишечника – базовая составляющая терапии внутренних болезней // Всеармейская научно-практическая конференция «Состояние и проблемы лечебного питания и основные направления его совершенствования в лечебных учреждениях Министерства обороны Российской Федерации». Санкт-Петербург, 2008. С. 7–14.
25. Захаренко С.М. Пробиотики – концепция старая или новая // Медицинский совет. 2018. № 14. С. 56–60. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-14-56-60
26. Shortt C., Hasselwander O., Meynier A., et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients // *Eur J Nutr*. 2018. Vol. 57. P. 25–49. DOI: 10.1007/s00394-017-1546-4
27. Шендеров Б.А., Синица А.И., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. Санкт-Петербург: ООО «Kraft», 2017. 80 с.
28. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Probiotics and prebiotics // *J Clin Gastroenterol*. 2017. Vol. 51. No. 9. P. 35. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000919
29. Марков Ю.М., Шевелев С.А. Пробиотики как функциональные пищевые продукты: производство и подходы к оценке эффективности // Вопросы питания. 2014. Т. 83, № 4. С. 5–14.
30. Усенко Д.В., Николаева С.В. Пробиотики и пробиотические продукты – дань моде или доказанная эффективность? // Лечащий врач. 2014. № 2. С. 52–55.
31. Xu Z., Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity // *Br J Nutr*. 2015. No. 113. No. 51. P. 1–5. DOI: 10.1017/S0007114514004127
32. Тутьельян В.А., Никитюк Д.Б., Батулин А.К., и др. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 24–34. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10039
33. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабитики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 94–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99
34. Смирнов С.К., Ильин В.К., Усанова Н.А., Орлов О.И. Влияние профилактики приема пребиотика «Эубикор» на состояние микрофлоры в эксперименте с изоляцией // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2016. Т. 50, № 2. С. 53–56.
35. Михайлов В.Г., Варлачев А.В., Чумаков Н.В. Исследование эффективности применения витаминно-минерально-аминокислотного комплекса для коррекции физической работоспособности лиц опасных профессий // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 4. С. 75–76.
36. Трофимов С.А. Оптимизация рациона питания военнослужащих по призыву на основе изучения особенностей военного труда: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2011. 124 с.
37. Коротунов Ю.В. Гигиенические особенности комплекса мероприятий по коррекции статуса питания военнослужащих, имеющих белково-энергетическую недостаточность: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2002. 132 с.
38. Волков М.Ю. Коррекция нарушений микробиоценоза комбинированным метаболитным пробиотиком Бактистатин // Международный конгресс «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты». Санкт-Петербург, 2007. С. 29.
39. Шабанова Г.Ф., Успенский Ю.П., Апечкина Е.И., и др. Современные подходы к реабилитации военнослужащих с дефицитом массы тела // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90, № 2. С. 119–124.
40. Агапитов А.Л., Алейников С.И., Болахан В.Н., и др. Научно-медицинские исследования в вооруженных силах США (обзор зарубежных интернет-публикаций) // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 10. С. 72–78.
41. Lavelle A., Hoffmann T.W., Pham H.P., et al. Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on

the gut microbiota and host // *Microbiome*. 2019. Vol. 7. ID 111. DOI: 10.1186/s40168-019-0725-3

42. Sanders M.E., Korzenic J. The Potential Impact of Probiotics and Prebiotics on Gastrointestinal and Immune Health of Combat Soldier // *Nutrient composition of ration for short-*

term, high-intensity combat operation. Washington, D.C., 2006. P. 341–361.

43. Anderson A.D., McNaught C.E., Jain P.K., MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut*. 2004. Vol. 53. No. 2. P. 241–245. DOI: 10.1136/gut.2003.024620

REFERENCES

1. Chernikov OG, Kulnev SV, Kupriyanov SA, et al. Features of the organization of medical support for troops (forces) in the arctic zone. *Military medical journal*. 2020;341(4):4–11. (In Russ.).

2. Volchenkova AV, Kelekhshashvili LV, Sokolova AS, et al. Trofologicheskii status voennosluzhashchikh i naseleniya, prozhivayushchikh v usloviyakh Krainego Severa. *IProceedings of the International science conference "Problemy sokhraneniya zdorov'ya i obespecheniya sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya v Arktike"*. Saint Petersburg; 2019. P. 22–25. (In Russ.).

3. Ugolev AM. *Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya*. Saint-Petersburg: Nauka; 1991. 271 p. (In Russ.).

4. Tkachenko EI. Paradigm of dysbiosis in the modern gastroenterology. The role of microbiota in the treatment and prevention of diseases in the XXI century. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2014;(5):4–8. (In Russ.).

5. Sheveleva SA, Kuvaeva IB, Efimochkina NR, et al. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Problems of nutrition*. 2020;89(4):35–51. (In Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10040

6. Tkachenko EI, Uspenskiy YuP. *Pitanie, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka*. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2006. 590 p. (In Russ.).

7. Uspenskiy YP, Fominykh YA, Nadzhafova KN, Polyushkin SV. Probiotics in the Modern World. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35

8. Sharonov AN, Lopatin SA, Sharonov EA, Novoselov SA. O kachestve ratsionov pitaniya dlya Arktiki. *II Proceedings of the International science conference «Problemy sokhraneniya zdorov'ya i obespecheniya sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya v Arktike»*. 2019. Saint-Petersburg. P. 311–317. (In Russ.).

9. Kryukov EV, Novozhenov VG. Izmeneniya perekisnogo gomeostaza u voennosluzhashchikh v protsesse adaptatsii k sluzhbe i klimatogeograficheskim usloviyam regiona prebyvaniya. *Military medical journal*. 2003;324(5):28–34. (In Russ.).

10. Solonin YuG, Boyko ER. Medical and physiological aspects of vital activity in the Arctic. *Arctic: ecology and economy*. 2015;(1):70–75. (In Russ.).

11. Apchel V.Ya., Zagorodnikov G.G., Zagorodnikov G.N. Dynamic medical observation of flight personnel in the conditions of the Far North - the basis of primary prevention of adaptation disorders. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;2(70):51–54. (In Russ.).

12. Novitskiy AA. *Profilaktika i korrektsiya sindroma ehkologo-professional'nogo (adaptivnogo) perenapryazheniya u spetsialistov,*

robotayushchikh v Arkticheskoi zone. Saint Petersburg: Politekhnikaprint; 2015. 48 p. (In Russ.).

13. Solonin IuG. Latitude factor in human physiology (review). *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020;(1-2):65–68. (In Russ.).

14. Kryukov EV. Izmeneniya perekisnogo okisleniya lipidov i gemostaza u voennosluzhashchikh v protsesse adaptatsii k voennoi sluzhbe. *Military medical journal*. 2003;324(11):72–73. (In Russ.).

15. Minushkin ON, Yelizavetina GA, Ardatskaya MD. Microbial dysbalance and its correction. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(4):4–8. (In Russ.).

16. Shul'pekova YuO. Probiotiki i produkty funktsional'nogo pitaniya. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(3):70–79. (In Russ.).

17. Bondarenko VM, Rybalchenko OV. Analysis of prophylactic and therapeutic effect of probiotic preparations from position of new scientific technologies. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015;(2):90–104. (In Russ.).

18. Rezolyutsiya Ehksperntnogo soveta po voprosam ehffektivnosti, bezopasnosti i regulatorynym aspektam primeneniya probiotikov v RF i drugikh stranakh. *Infectious diseases*. 2015;13(4):53–56. (In Russ.).

19. Tikhonov DG. *Arkticheskaya meditsina*. Yakutsk: YaNTs SO RAN; 2010. 317 p. (In Russ.).

20. Pogozheva AV, Sheveleva SA, Markova YuM. Role of probiotics in nutrition of healthy and ill person. *Lechaschi vrach*. 2017;(5):67. (In Russ.). DOI: 2017/05/15436730

21. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adva Nutr Sci*. 2019;10(1):49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063

22. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh M, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092

23. Andrianov AI, Kirichenko NN, Subbotina TI, et al. Vitamin status of soldiers and its correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(3):239–244. (In Russ.).

24. Grinevich VB, Sas EI, Bogdanov IV, Dyachuk AI. Korrektsiya mikrobiotsenoza kishchnitsy – bazovaya sostavlyayushchaya terapii vnutrennikh boleznei. *All-army proceedings science conference "Sostoyaniye i problemy lechebnogo pitaniya i osnovnye napravleniya ego sovershenstvovaniya v lechebnykh uchrezhdeniyakh Ministerstva oborony Rossiiskoi Federatsii"*. Saint Petersburg; 2008. P. 7–14. (In Russ.).

25. Zakharenko SM. Probiotics: a new or an old concept? *Medical Council*. 2018;(14):56–60. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-14-56–60
26. Shortt C, Hasselwander O, Meynier A, et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur J Nutr*. 2018;57:25–49. DOI: 10.1007/s00394-017-1546-4
27. Shenderov BA, Sinitisa AI, Zakharchenko MM. *Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra*. Saint-Petersburg: OOO "Kraft"; 2017. 80 p. (In Russ.).
28. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):35. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000919
29. Markova YuM, Sheveleva SA. Probiotics as functional foods: production and approaches to evaluating of the effectiveness. *Problems of Nutrition*. 2014;83(4):5–14. (In Russ.).
30. Usenko DV, Nikolaeva SV. Probiotiki i probioticheskie produkty – dan' mode ili dokazannaya ehffektivnost'? *Lechaschi vrach*. 2014;(2):52–55. (In Russ.).
31. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. 2015;113(51):1–5. DOI: 10.1017/S0007114514004127
32. Tutelyan VA, Nikityuk DB, Baturin AK, et al. Nutriome as the direction of the "main blow": determination of physiological needs in macroand micronutrients, minor biologically active substances. *Problems of Nutrition*. 2020. T. 89, № 4. C. 24–34. (In Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10039
33. Ardatskaya MD. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the management of microecological bowel disorders. *Medical Council*. 2015;(13):94–99. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99
34. Smirnov SK, Ilyin VK, Usanova NA, Orlov OI. Effect of prophylactic consumption of prebiotic "Eubikor" on microflora in an experiment with isolation. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2016;50(2):53–56. (In Russ.).
35. Mikhailov VG, Varlachev AV, Chumakov NV. Issledovanie ehffektivnosti primeneniya vitaminno-mineral'nogo-aminokislotochnogo kompleksa dlya korrektsii fizicheskoi rabotosposobnosti lits opasnykh professii. *Military Medical Journal*. 2012;333(4):75–76. (In Russ.).
36. Trofimov SA. *Optimizatsiya ratsiona pitaniya voennosluzhashchikh po prizyvu na osnove izucheniya osobennostei voennogo truda* [dissertation]. Nizhny Novgorod; 2011. 124 p. (In Russ.).
37. Korotunov YuV. *Gigienicheskie osobennosti kompleksa meropriyatii po korrektsii statusa pitaniya voennosluzhashchikh, imeyushchikh belkovo-ehnergeticheskuyu nedostatochnost'* [dissertation]. Nizhny Novgorod; 2002. 132 p. (In Russ.).
38. Volkov MYu. Korrektsiya narushenii mikrobiotsenoza kombinirovannym metabolitnym probiotikom Baktistatin. *International congress "Probiotiki, prebiotiki, sinbiotiki i funktsional'nye produkty pitaniya. Fundamental'nye i klinicheskie aspekty"*. Saint Petersburg; 2007. P. 29. (In Russ.).
39. Shabanova GJ, Uspenskij YuP, Apechkina EI, et al. Modern approaches to rehabilitation of military personnel with a body weight deficit. *Kazan Medical Journal*. 2009;90(2):119–124. (In Russ.).
40. Agapitov AA, Aleinikov SI, Bolekhan VN, et al. Medical research in the US armed forces (review of foreign internet-publications). *Military Medical Journal*. 2012;333(10):72–78. (In Russ.).
41. Lavelle A, Hoffmann TW, Pham HP, et al. Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host. *Microbiome*. 2019;7:111. DOI: 10.1186/s40168-019-0725-3
42. Sanders ME, Korzenic J. The Potential Impact of Probiotics and Prebiotics on Gastrointestinal and Immune Health of Combat Soldier. In: Nutrient composition of ration for short-term, high-intensity combat operation. Washington, D.C.; 2006. P. 341–361.
43. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut*. 2004;53(2):241–245. DOI: 10.1136/gut.2003.024620

ОБ АВТОРАХ

***Елена Владимировна Кравченко**, старший научный сотрудник; e-mail: helenkrav72@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6735-3466; eLibrary SPIN: 2746-7809

Татьяна Ивановна Субботина, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник; e-mail: Subbotina-vmeda.subbotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3217-8191; eLibrary SPIN: 9349-2880

Галина Алексеевна Смирнова, кандидат биологических наук; e-mail: smirnova2006@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9396-5474; eLibrary SPIN: 4976-3344

AUTHORS INFO

***Elena V. Kravchenko**, senior researcher; e-mail: helenkrav72@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6735-3466; eLibrary SPIN: 2746-7809

Tatyana I. Subbotina, doctor of medical sciences, senior scientific employee; e-mail: Subbotina-vmeda.subbotina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3217-8191; eLibrary SPIN: 9349-2880

Galina A. Smirnova, candidate of biological sciences; e-mail: smirnova2006@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9396-5474; eLibrary SPIN: 4976-3344

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Антон Игоревич Андриянов, кандидат медицинских наук;
e-mail: airdoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4127-414X;
eLibrary SPIN: 2291-0966

Александр Леонидович Сметанин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник;
e-mail: smet.alex1957@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0663-9369;
eLibrary SPIN: 9373-6123

Anton I. Andriyanov, candidate of medical sciences;
e-mail: airdoctor@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4127-414X;
eLibrary SPIN: 2291-0966.

Alexander L. Smetanin, candidate of medical sciences, senior scientific researcher; e-mail: smet.alex1957@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0663-9369; eLibrary SPIN: 9373-6123

УДК 616.981.21/.958.-06:616.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Н.Т. Мирзоев, Г.Г. Кутелев, М.И. Пугачев, Е.Б. Киреева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Анализируются данные современной литературы, описывающие отдалённые последствия инфицирования организма SARS-CoV-2 на систему кровообращения в рамках постковидного синдрома. К постковидному синдрому на сегодняшний день относится состояние, при котором симптомы продолжают сохраняться на протяжении более 12 недель с момента постановки диагноза COVID-19. Описываются различные жалобы пациентов, после перенесённой новой коронавирусной инфекции, отличительной чертой которых является их многогранность, где сердечно-сосудистым проявлениям отводится одна из ведущих ролей. Рассматриваются синдром постуральной ортостатической тахикардии, нарушение сердечного ритма и проводимости. Продемонстрирована роль SARS-CoV-2 в формировании *de novo* и декомпенсации ранее существующих сердечно-сосудистых заболеваний. Показана возможность развития сердечной недостаточности у переболевших COVID-19, как исхода воспаления сердечной мышцы. Особое внимание уделено анализу частоты встречаемости миокардитов спустя 3 месяца и более от постановки диагноза COVID-19, а также тромботических осложнений, в генезе которых основная роль принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции, являющейся результатом взаимодействия SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками сосудов. Также рассматривается аутоиммунный компонент патогенеза поражения системы кровообращения в результате формирования эндотелиальной дисфункции при COVID-19. Авторами представлен лабораторно-инструментальный алгоритм определения сердечно-сосудистых осложнений у лиц, перенесших COVID-19, включающий в себя определение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида В-типа, уровня антикардиальных антител, проведение электрокардиографии, эхокардиографии, а также магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; цитокиновый шторм; постковидный синдром; синдром постуральной ортостатической тахикардии; повреждение сердца; сердечно-сосудистые осложнения; миокардит; тромбоз.

Как цитировать:

Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И. Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 199–208. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER CORONAVIRUS DISEASE-2019

N.T. Mirzoev, G.G. Kutelev, M.I. Pugachev

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The data of the modern literature describing the long-term consequences of infection of the body with SARS-CoV-2 on the cardiovascular system in the framework of postcovid syndrome are analyzed. To date, postcovid syndrome refers to a condition in which symptoms continue to persist for more than 12 weeks from the moment of diagnosis of COVID-19. Various complaints of patients after undergoing a new coronavirus infection are described, the distinguishing feature of which is their versatility, where cardiovascular manifestations are assigned one of the leading roles. Postural orthostatic tachycardia syndrome, cardiac arrhythmia and conduction disorders are considered. The role of SARS-CoV-2 in the formation of de novo and decompensation of pre-existing cardiovascular diseases has been demonstrated. The possibility of developing heart failure in patients with COVID-19 as an outcome of inflammation of the heart muscle is shown. Particular attention is paid to the analysis of the incidence of myocarditis after 3 months or more from the diagnosis of COVID-19, as well as thrombotic complications, in the genesis of which the main role belongs to the formation of endothelial dysfunction resulting from the interaction of SARS-CoV-2 with vascular endothelial cells. The autoimmune component of the pathogenesis of damage to the cardiovascular system as a result of the formation of endothelial dysfunction in COVID-19 is also considered. The authors present a laboratory-instrumental algorithm for determining cardiovascular complications in people who have undergone COVID-19, including the determination of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide B-type prohormone, the level of anticardial antibodies, electrocardiography, echocardiography, as well as magnetic resonance imaging of the heart with contrast.

Keywords: new coronavirus infection; cytokine storm; postcovid syndrome; postural orthostatic tachycardia syndrome; heart damage; cardiovascular complications; myocarditis; thrombosis.

To cite this article:

Mirzoev NT, Kutelev GG, Pugachev MI. Cardiovascular complications in patients after coronavirus disease-2019. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):199–208. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma90733>

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). С момента начала пандемии прошло более года и с каждым днем заболеваемость неуклонно растет. По последним данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире зарегистрировано 332,1 млн случаев COVID-19 и 5,5 млн летальных случаев. В Российской Федерации данные показатели составляют 10,6 млн и 315,5 тыс соответственно [1]. SARS-CoV-2 характеризуется крайне высокой вирулентностью, которая связана с мутационной способностью данного вируса. В настоящее время врачи различных специальностей сталкиваются с многогранными последствиями перенесенного инфицирования SARS-CoV-2, среди которых грозными представляются сердечно-сосудистые последствия в виде декомпенсации ранее существовавших заболеваний или формирование их *de novo*. Согласно современным данным более половины пациентов спустя 3–6 мес после перенесенного COVID-19 по-прежнему продолжают предъявлять жалобы на симптомы, связанные с сердечно-сосудистой системой, у части из которых при обследовании обнаруживаются те или иные структурные и/или функциональные изменения. Например, сердечбиение сохраняется у 14% через 30 дней спустя перенесенного COVID-19, у 9% через 60 дней и 3% спустя 6 мес [2–4].

Цель исследования — проанализировать данные современной литературы, описывающие отдаленные последствия инфицирования организма SARS-CoV-2 на систему кровообращения в рамках постковидного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статью были включены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, а также

клинические случаи, описывающие сердечно-сосудистые осложнения после выздоровления от COVID-19 за период 2020–2021 гг. Поиск проводился в библиографических базах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary. Таким образом, для обзора были отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Стратегия поиска представляла из себя поисковый запрос по ключевым словам «сердечно-сосудистые осложнения», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «повреждение сердца», «постковидный синдром». Из полученного перечня данных выбирались статьи с наибольшим числом цитирований. Вручную рассматривались списки литературы всех опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров. Всего было просмотрено 2251 название, 127 полных статей, 44 из которых были включены в настоящий обзор (рис. 1).

Критерии включения: взрослые пациенты от 18 лет и старше; доказанность SARS-CoV-2 инфекции при помощи полимеразной цепной реакции; формирование сердечно-сосудистых осложнений спустя 1 и более мес после выздоровления.

Критерии исключения: лица моложе 18 лет; исследования, описывающие развитие сердечно-сосудистых событий в остром периоде COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Постковидным синдромом (ПКС) на сегодняшний день принято считать состояние, при котором симптомы продолжают сохраняться на протяжении более 12 нед после постановки диагноза COVID-19 [5]. Широкая распространенность остаточных явлений после COVID-19 заставила медицинское сообщество в 2020 г. внести ПКС в международный классификатор болезней 10-го пересмотра с присвоением отдельного кода — U09. В рамках



Рис. 1. Этапы и критерии отбора исследований, систематических обзоров и клинических случаев
Fig. 1. Stages and criteria for the selection of studies, systematic reviews, and clinical cases

рассматриваемого синдрома выделяются различные его варианты: респираторный, гастроинтестинальный, ренальный, неврологический и другие. В настоящем обзоре рассматривается кардиальный вариант ПКС, включающий синдром постуральной ортостатической тахикардии, миокардит, перикардит, нарушение сердечного ритма, сердечную недостаточность и тромбозы [5, 6].

Этиопатогенетические факторы в развитии отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, которые развиваются у людей после перенесенного COVID-19 на сегодняшний день продолжают активно обсуждаться. Предполагается, что определенная роль может принадлежать цитокиновому шторму, который является результатом массивного высвобождения провоспалительных факторов (интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 17 и 1 β ; моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферона гамма (ИФН γ) и других) в сосудистое русло при тяжелом течении заболевания [7]. В то же время заслуживает внимание активно обсуждающийся аутоиммунный компонент поражения сердечно-сосудистой системы в результате формирования эндотелиальной дисфункции, начинающейся в остром периоде COVID-19 и продолжающейся после выздоровления у некоторых лиц. Патогенез данного феномена включает следующие звенья: взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) эндотелия сосудов, в том числе сердечной мышцы \rightarrow проникновение возбудителя внутрь эндотелиоцита посредством эндоцитоза \rightarrow воспаление и дисфункция эндотелия с активацией провоспалительных факторов \rightarrow активация лейкоцитарной (нейтрофильной) фазы воспаления \rightarrow моноцитарная фаза воспаления \rightarrow выработка ФНО- α ; ИЛ-1,4,6; ИФН γ \rightarrow гибель эндотелия с высвобождением белковых клеток \rightarrow активация Т-лимфоцитарного звена и сенсибилизация к продуктам лизиса эндотелия \rightarrow аутоиммунная реакция (рис. 2) [8].

На данный момент в свободном доступе имеется ряд исследований, демонстрирующих, что результатом вирусемии SARS-CoV-2 может являться формирование

стойкой и длительной дисрегуляции симпатической нервной системы [9, 10]. В связи с этим важным видится синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС), который развивается у части пациентов в отдаленном периоде COVID-19. Данный синдром проявляется дисфункцией вегетативной нервной системы в результате повышения или снижения активности симпатических и/или парасимпатических компонентов. ПОТС — устойчивое увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 30 уд/мин при переходе из горизонтального положения в положение стоя, продолжающееся в течение 10 минут и более при отсутствии ортостатической гипотензии [11, 12]. Кроме тахикардии рассматриваемому синдрому часто сопутствуют головокружение, головная боль, тошнота, слабость, повышенная утомляемость, предобморочные состояния, синкопы и ряд других проявлений, которые появляются при переходе в вертикальное положение [13]. Согласно статистическим данным, у людей, перенесших острое вирусное заболевание ПОТС может развиваться в 2–7% случаев. У женщин рассматриваемый синдром встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин [14]. Этиология ПОТС неизвестна, однако существует ряд предрасполагающих факторов риска, среди которых выделяют предшествующую вирусную инфекцию, беременность, вакцинацию, травмы и психоэмоциональный стресс [15]. Основные патофизиологические механизмы, приводящие к вегетативной дисфункции при ПОТС, включают периферическую невропатию, повышенное содержание норэпинефрина в сыворотке крови, дисфункцию барорецепторов и гиповолемию. Аутоиммунно-опосредованный дисгомеостаз вегетативной нервной системы в ответ на SARS-CoV-2 инфицирование рассматривается в качестве одного из возможных механизмов развития ПОТС при COVID-19 [16]. Так, например, J. O'Sullivan et al. [11] сообщили о клиническом случае развития ПОТС у 22-летней женщины через 21 день после постановки диагноза COVID-19. При обследовании наблюдалась синусовая тахикардия в покое 100 уд/мин,

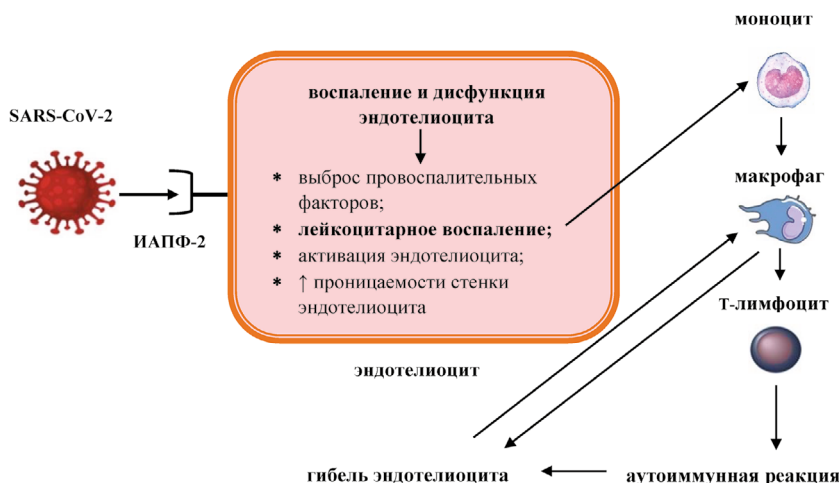


Рис. 2. Аутоиммунный компонент патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы в результате формирования эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Fig. 2. Autoimmune component of cardiovascular pathogenesis resulting from endothelial dysfunction at COVID-19

а при вертикализации наблюдалось увеличение ЧСС до 130–140 уд/мин, сохраняющееся в течение 10 минут. Через 24 ч после назначения ивабрадина состояние улучшилось, спустя 14 суток на фоне терапии ЧСС в покое составляла 82 уд/мин, а в положении стоя этот показатель составлял 96 уд/мин.

В последнее время начали появляться публикации, показывающие активно протекающее воспаление миокарда с вовлечением перикарда спустя месяцы после COVID-19, в подавляющем большинстве случаев характеризующегося отсутствием каких-либо симптомов [17, 18]. Миокардит является актуальной проблемой в современной кардиологической практике, особенно в настоящее время пандемии COVID-19. Как известно, в этиологии миокардитов ведущая роль принадлежит вирусам [19]. Механизмы повреждения сердечной мышцы при инфицировании SARS-CoV-2 до сих пор полностью не идентифицированы. Предполагается, что в процессе острого повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, одну из ключевых ролей играет АПФ-2, который экспрессируется не только в легких, но и в системе кровообращения, в частности в сердце. Другими возможными механизмами видятся: цитокиновый шторм; тяжелая гипоксемия, обусловленная респираторной дисфункцией; микрососудистое повреждение сердца, приводящее к развитию коронарного тромбоза, ангиоспазму, а также эндотелиит сосудов сердца [20, 21]. Вероятнее всего, миокардит, развивающийся в отдаленном периоде COVID-19, может быть следствием комбинированного действия вышеупомянутых механизмов на сердечную мышцу [22]. Вызывает опасение тот факт, что миокардит, связанный с SARS-CoV-2, может развиваться у людей в любом возрасте вне зависимости от наличия или отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [18]. J. Kim et al. [23] в проведенном метаанализе, включающий 890 пациентов после COVID-19, показали, что суммарная распространенность одного или нескольких аномальных результатов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастным усилением составляет 46,4%, среди которых распространенность МРТ-паттернов миокардита — 14%. N. Hassani et al. [24] провели анализ данных по МРТ сердца в общей сумме у 2954 пациентов в отдаленном периоде COVID-19, по результатам которого частота повышения T1 (МРТ-паттерн отека миокарда) составила до 73%, а увеличение значения T2 (МРТ-паттерн фиброза миокарда) наблюдалось в 2–60%. В проспективном исследовании V. Puntmann et al. [25], включающем 100 человек, выздоровевших после COVID-19, по результатам МРТ сердца было выявлено, что у 78% имелись те или иные аномальные результаты: повышение T1 миокарда наблюдалось у 73%, а T2 — у 60%; перикардиальный выпот наблюдался у 22%. В ходе данного исследования установлено, что обнаруженные изменения не имели корреляции с тяжестью течения COVID-19 в остром периоде и временем с момента постановки диагноза. В исследование L. Huang et al. [26] было включено 26 участников, среди которых у 15 (58%) были

обнаружены аномальные результаты МРТ сердца: отек миокарда был обнаружен у 14 (54%) пациентов. Кроме признаков миокардита, у обследованных лиц также было обнаружено наличие выпота в перикард. Интересной находкой в данном исследовании является локализация выявленных изменений: межжелудочковая перегородка, передняя, переднебоковая и нижняя стенка левого желудочка, которая отличается от локализации миокардитов, вызванных другими вирусами, при которых наиболее часто поражается нижняя и нижнебоковая стенки [27, 28]. В недавнем проспективном исследовании G. Joy et al. [29] была проведена оценка сердечно-сосудистых осложнений через 6 мес после легкого течения COVID-19 у 149 медицинских работников. Полученные результаты оказались противоположными вышеописанным, согласно которым сердечно-сосудистые осложнения встречаются не чаще у переболевших по сравнению с здоровой группой через 6 мес после заражения SARS-CoV-2.

Результатом перенесенного в остром периоде COVID-19 и/или продолжающегося после выздоровления миокардита является развитие сердечной недостаточности. SARS-CoV-2 вносит большой вклад в процесс ремоделирования сердца, включающий в себя гипертрофию и фиброз стенки левого желудочка, о чем косвенно можно судить по увеличению времени позднего накопления гадолиния при проведении МРТ сердца с контрастированием у лиц, перенесших COVID-19. В зависимости от времени возникновения выделяют острую сердечную недостаточность, которая может развиваться в остром периоде COVID-19 на фоне острого миокардита или инфаркта миокарда, и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), развивающуюся *de novo* в отдаленном периоде у некоторых лиц после выздоровления [30]. Недавно была предложена гипотеза, согласно которой в развитии ремоделирования сердца при инфицировании SARS-CoV-2 важную роль может играть трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), являющийся одним из основных профибротических цитокинов [31]. Фиброзирование миокарда ассоциировано с развитием различных нарушений сердечного ритма [32]. Заметим, что на сегодняшний день практически не существует исследований по оценке развития ХСН в отдаленном периоде COVID-19. В этой связи стоит вспомнить исследование C.-M. Yu et al. [33], посвященное оценке сердечно-сосудистых осложнений, связанных с SARS-CoV-1, в когорте из 121 пациентов. Кроме гипотонии, наблюдаемой у 50,4% пациентов и синусовой брадикардии у 14,9%, также выявлялись осложнения, включающие аритмии, фиброз и ремоделирование сердца с развитием ХСН, которые в большинстве случаев протекали бессимптомно. Учитывая тот факт, что молекулярно-генетическое сходство SARS-CoV-2 с SARS-CoV-1 составляет 79,6%, можно ожидать подобные сердечно-сосудистые осложнения у определенных групп в отдаленном периоде COVID-19 [32]. Отечественное исследование С.И. Гетман, А.И. Чепель, В.Ю. Терзы [34] продемонстрировало, что в условиях пандемии COVID-19 стоит ожидать рост заболеваемости вирусными миокардитами

и ассоциированными с ними нарушениями сердечного ритма. М.В. Чистякова и др. [35], оценивая сердечно-сосудистые осложнения спустя 3 мес после перенесенного COVID-19, с помощью суточного мониторирования ЭКГ выявили, что у данной группы лиц с различной частотой развиваются суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолии, фибрилляция предсердий, неустойчивая наджелудочковая тахикардия, удлинение интервала QT.

Отдельного внимания заслуживает частота развития тромбозов в отдаленном периоде COVID-19. Эндотелиальные клетки (ЭК) играют важную роль в поддержании динамического равновесия между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами свертывающей системы крови. SARS-CoV-2, проникая внутрь ЭК при помощи рецепторов АПФ-2, запускает каскад тромбообразования: экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 и высвобождение фактора Виллебранда. Активированные ЭК снижают активность тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, способствуя процессу тромбообразования [36, 37]. Кроме этого, иммунные медиаторы воспаления, образующиеся в больших количествах при COVID-19, усиливают тромбоцитический ответ путем образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, тем самым модулируя тромбоз [38]. Эти изменения, наряду с другими сложными регуляторными путями, приводят к эндотелиальной дисфункции, активации каскада свертывания крови и подавлению фибринолитических механизмов, в результате чего возрастает риск развития как микрососудистых, так и макрососудистых тромбоцитических осложнений у пациентов, инфицированных COVID-19. На основании ряда публикаций показан высокий риск развития тромбоцитических осложнений у пациентов с COVID-19 в остром периоде заболевания [39]. Однако на сегодняшний день фактическая распространенность тромбоцитических осложнений, вызванных инфекцией COVID-19, остается неизвестной. Тем не менее F. Rashidi et al. [40] описали частоту развития венозной тромбэмболии (ВТЭ) спустя 45 сут после COVID-19 у 0,2% пациентов. M. Vlachou et al. [41] наблюдали 4 случая острой тромбэмболии легочной артерии среди 370 человек спустя 28 сут после полного выздоровления от COVID-19. Roberts et al. [42] проанализировали частоту развития ВТЭ у 1877 пациентов после COVID-19, среди которых тромбозы наблюдались с частотой 4,8 на 1000 человек. В исследовании R. Patell et al. [43] с участием 163 пациентов с COVID-19 через 30 сут после выписки артериальные и венозные тромбозы составили 2,5%. От частоты тромбоцитических осложнений в постгоспитальном периоде COVID-19 зависит решение вопроса в необходимости назначения антикоагулянтной терапии данной группе лиц. Недавно проведенное исследование P. Li et al. [44], включающее когорту из 2832 взрослых лиц, перенесших COVID-19, продемонстрировало, что только в 1,3% случаев имелись венозные тромбэмболические события после выписки, а у 0,5% — артериальные, причем большая часть среди них имели факт тромбэмболии в анамнезе. Ими был сделан важный

вывод, что антикоагулянтная терапия в профилактических дозах после выписки может рекомендоваться лицам из группы высокого риска, у которых в анамнезе есть венозная тромбэмболия, пиковый уровень D-димера в остром периоде COVID-19 свыше 3000 нг/мл, а уровень С-реактивного белка на момент выписки составлял более 10 мг/дл. Можно предположить, что наблюдаемая невысокая частота тромбозов в отдаленном периоде COVID-19 не отражает действительность, поскольку большинство переболевших переносят инфицирование SARS-CoV-2 в бессимптомной или легкой форме, ввиду чего оценка состояния свертывающей системы у данной категории видится проблематичной. В связи с чем вопрос о необходимости в антикоагулянтной терапии у лиц, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, продолжает оставаться дискуссионным, требующим большее количество проспективных исследований по оценке частоты развития тромбоцитических событий в отдаленном периоде COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере неуклонного роста числа переболевших COVID-19 медицинское сообщество уже сегодня ежедневно сталкивается с отдаленными последствиями данного заболевания. Нами были рассмотрены клинические состояния в рамках кардиального варианта постковидного синдрома, серьезность которых не вызывает сомнений. Однако неясным остается прогноз у данной группы лиц ввиду отсутствия на сегодняшний день проспективных исследований по оценке течения сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде COVID-19. Смотри на современную тенденцию повсеместного распространения инфекции SARS-CoV-2, стоит констатировать, что мы вправе ожидать увеличения частоты развития разнообразных компонентов постковидного синдрома, в том числе и сердечно-сосудистых. Одной из проблем по определению точных данных по распространенности сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 в общей популяции видится то, что более 50% людей переносят заболевание в легкой или бессимптомной форме, не обращаясь за медицинской помощью и выпадая из поля зрения медицинских работников.

Таким образом, для улучшения современного понимания сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 в последующие исследования необходимо включать большое количество участников с проспективным серийным и долгосрочным наблюдением. Оценку последствий COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, на наш взгляд, следует проводить в течение нескольких месяцев после выздоровления, с помощью доступных на сегодняшний день клинико-лабораторных (тест с 6-минутной ходьбой, определения N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида, уровня антикардиальных антител) и визуализирующих (электрокардиография, эхокардиография, а также МРТ сердца с контрастированием) методик.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zheng C., Shao W., Chen X., et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* 2022. Vol. 114. P. 252–260. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.009
2. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA.* 2020. Vol. 324. No. 6. P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
3. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A., et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset // *Clin Microbiol Infect.* 2021. Vol. 27. No. 2. P. 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
4. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet.* 2021. Vol. 397. No. 10270. P. 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
5. Carod-Artal F. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved // *Revista de neurologia.* 2021. Vol. 72. No. 11. P. 384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
6. Romero-Duarte A., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández I. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study // *BMC Medicine.* 2021. Vol. 19. ID 129. DOI: 10.1186/s12916-021-02003-7
7. Oronsky B., Larson C., Hammond T., et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
8. Evans P., Rainger G., Mason J., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116. No. 14. P. 2177–2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
9. Zadourian A., Doherty T., Swiatkiewicz I., Taub P.R. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management // *Drugs.* 2018. Vol. 78. No. 10. P. 983–994. DOI: 10.1007/s40265-018-0931-5
10. Дупляков Д.В., Горбачева О.В., Головина Г.А. Синдром постуральной ортостатической тахикардии // *Вестник аритмологии.* 2011. № 66. С. 50–55.
11. O'Sullivan J., Lyne A., Vaughan C. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine // *BMJ case reports.* 2021. Vol. 14. No. 6. P. 52–57. DOI: 10.1136/bcr-2021-243585
12. Abdulla A., Rajeevan T. Reversible postural orthostatic tachycardia syndrome // *World J Clin Cases.* 2015. Vol. 3. No. 7. P. 655–660. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.655
13. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in long COVID: rationale, physiology and management strategies // *Clin Med.* 2021. Vol. 21. No. 1. P. 65–71. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
14. Puccioni-Sohler M., Rodrigues Poton A., Franklin M., et al. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated with COVID-19 // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020. ID 53. DOI: 10.1590/0037-8682-0477-2020
15. Goldstein D. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome // *Heart Rhythm.* 2021. Vol. 18. No. 4. P. 508–509. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007
16. Blitshtey S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients // *Immunol Res.* 2021. Vol. 69. P. 205–201. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5
17. Mitrani R., Dabas N., Goldberger J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors // *Heart Rhythm.* 2020. Vol. 17. No. 11. P. 1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026
18. Inciardi R., Lupi L., Zaccone G., et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology.* 2020. Vol. 5. No. 7. P. 819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
19. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA cardiology.* 2020. Vol. 5. No. 7. P. 811–817. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // *Вестник РАМН.* 2021. Т. 76, № 3. С. 287–297. DOI: 10.15690/vramn1474
21. Крюков Е.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., и др. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Санкт-Петербург: Веда Принт, 2021.
22. Samidurai A., Das A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21. No. 18. ID 6790. DOI: 10.3390/ijms21186790
23. Kim J., Han K., Suh Y. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021. Vol. 23. ID 100. DOI: 10.1186/s12968-021-00792-7
24. Hassani N., Talakoob H., Karim H., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 2954 COVID-19 Adult Survivors: A Comprehensive Systematic Review // *J Magn Reson Imaging.* 2021. Vol. 55. No. 3. P. 866–880. DOI: 10.1002/jmri.27852
25. Puntmann V., Carerj M., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiology.* 2020. Vol. 5. No. 11. P. 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
26. Huang L., Zhao P., Tang D., et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020. Vol. 13. No. 11. P. 2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
27. Luetkens J., Doerner J., Thomas D., et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging // *Radiology.* 2014. Vol. 273. No. 2. P. 383–392. DOI: 10.1148/radiol.14132540
28. Chaikriangkrai K., Abbasi M., Sarnari R., et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction and T2-mapping in heart transplant patients // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020. Vol. 13. No. 7. P. 1521–1530. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.01.014
29. Joy G., Artico J., Kurdi H., et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021. Vol. 14. No. 11. P. 2155–2166. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011

- 30.** Biernacka A., Frangogiannis N. Aging and Cardiac Fibrosis // *Aging and disease*. 2011. Vol. 2. No. 2. P. 158–173.
- 31.** Tan W., Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease // *Int J Cardiol*. 2020. Vol. 15. No. 309. P. 70–77. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
- 32.** Gupta S., Mitra A. Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 // *Heart Fail Rev*. 2021. Vol. 27. P. 239–249. DOI: 10.1007/s10741-021-10076-y
- 33.** Yu C.-M., Wong R.S.-M., Wu E.B., et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome // *Postgrad Med J*. 2006. Vol. 82. No. 964. P. 140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
- 34.** Гетман С.И., Чепель А.И., Терза В.Ю. Диагностика миокардита в условиях пандемии COVID-19 тахикардии // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021. № 9-2. С. 18–23. DOI: 10.23670/IRJ.2021.9.111.037
- 35.** Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., и др. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 7. С. 32–39. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
- 36.** Chaudhary R., Bliden K., Kreutz R., et al. Race-Related disparities in COVID-19 thrombotic outcomes: Beyond social and economic explanations // *EclinicalMedicine*. 2020. Vol. 29. ID 100647. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100647
- 37.** Wang M., Hao H., Leeper N., et al. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018. Vol. 38. No. 6. P. 90–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367
- 38.** Gómez-Moreno D., Adrover J., Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation // *Eur J Clin Invest*. 2018. Vol. 48. No. S2. ID e12940. DOI: 10.1111/eci.12940
- 39.** Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G., Loncon R. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection // *QJM*. 2021. Vol. 114. No. 9. P. 619–620. DOI: 10.1093/qjmed/hcab054
- 40.** Rashidi F., Barco S., Kamangar F., et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study // *Thromb Res*. 2021. Vol. 198. P. 135–138. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.001
- 41.** Vlachou M., Drebes A., Candilio L., et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission // *J Thromb Thrombolysis*. 2021. Vol. 51. P. 978–984. DOI: 10.1007/s11239-020-02370-7
- 42.** Roberts L., Whyte M., Georgiou L., et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19 // *Blood*. 2020. Vol. 136. No. 11. P. 1347–1350. DOI: 10.1182/blood.2020008086
- 43.** Patell R., Bogue T., Koshy A., et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 // *Blood*. 2020. Vol. 136. No. 11. P. 1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938
- 44.** Li P., Zhao W., Kaatz S., et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19 // *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 2. No. 11. ID e2135397. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397

REFERENCES

- 1.** Zheng C, Shao W, Chen X, et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252–260. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.0091
- 2.** Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- 3.** Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
- 4.** Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- 5.** Carod-Artal F. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de neurologia*. 2021;72(11):384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
- 6.** Romero-Duarte A, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández I. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Medicine*. 2021;19:129. DOI: 10.1186/s12916-021-02003-7
- 7.** Oronsky B, Larson C, Hammond T, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
- 8.** Evans P, Rainger G, Mason J, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–2184. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
- 9.** Zadourian A, Doherty T, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2018;78(10):983–994. DOI: 10.1007/s40265-018-0931-5
- 10.** Duplyakov DV, Gorbacheva OV, Golovina GA. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of Arrhythmology*. 2011;(66):50–55. (In Russ.).
- 11.** O'Sullivan J, Lyne A, Vaughan C. COVID-19-induced postural orthostatic tachycardia syndrome treated with ivabradine. *BMJ case reports*. 2021;14(6):52–57. DOI: 10.1136/bcr-2021-243585
- 12.** Abdulla A, Rajeevan T. Reversible postural orthostatic tachycardia syndrome. *World J Clin Cases*. 2015;3(7):655–660. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i7.655
- 13.** Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in long COVID: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*. 2021;21(1):65–71. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
- 14.** Puccioni-Sohler M, Rodrigues Poton A, Franklin M, et al. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis

- associated with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53. DOI: 10.1590/0037-8682-0477-2020
15. Goldstein D. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):508–509. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007
16. Blitshtey S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69: 205–201. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5
17. Mitrani R, Dabas N, Goldberger J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026
18. Inciardi R, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology.* 2020;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
19. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology.* 2020;5(7):811–817. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
20. Fisun AY, Lobzin YV, Cherkashin DV, et al. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(3):287–297. (In Russ.). DOI:10.15690/vramn1474
21. Kryukov EV, Shulenin KS, Cherkashin DV, et al. *Patogenez i klinicheskie proyavleniya porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19).* Saint Petersburg: Veda Print; 2021. (In Russ.).
22. Samidurai A, Das A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6790. DOI: 10.3390/ijms21186790
23. Kim J, Han K, Suh Y. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23:100. DOI: 10.1186/s12968-021-00792-7
24. Hassani N, Talakoob H, Karim H, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 2954 COVID-19 Adult Survivors: A Comprehensive Systematic Review. *J Magn Reson Imaging.* 2021;55(3):866–880. DOI: 10.1002/jmri.27852
25. Puntmann V, Carerj M, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
26. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
27. Luetkens J, Doerner J, Thomas D, et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology.* 2014;273(2): 383–392. DOI: 10.1148/radiol.14132540
28. Chaikriangkrai K, Abbasi M, Sarnari R, et al. Prognostic value of myocardial extracellular volume fraction and T2-mapping in heart transplant patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(7):1521–1530. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.01.014
29. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(11): 2155–2166. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011
30. Biernacka A, Frangogiannis N. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging and Disease.* 2011;2(2):158–173.
31. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020;15(309):70–77. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
32. Gupta S, Mitra A. Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Heart Fail Rev.* 2021;27:239–249. DOI: 10.1007/s10741-021-10076-y
33. Yu C-M, Wong RS-M, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
34. Getman SI, Chepel AI, Tegza VYU. Diagnosis of myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. *International Research Journal.* 2021;(9-2):18–23. (In Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2021.9.111.037
35. Chistyakova MV, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):32–39. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
36. Chaudhary R, Bliden K, Kreutz R, et al. Race-Related disparities in COVID-19 thrombotic outcomes: Beyond social and economic explanations. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100647. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100647
37. Wang M, Hao H, Leeper N, et al. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):90–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310367
38. Gómez-Moreno D, Adrover J, Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(S2):e12940. DOI: 10.1111/eci.12940
39. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Loncon R. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection. *QJM.* 2021;114(9):619–620. DOI: 10.1093/qjmed/hcab054
40. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study. *Thromb Res.* 2021;198:135–138. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.12.001
41. Vlachou M, Drebes A, Candilio L, et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:978–984. DOI: 10.1007/s11239-020-02370-7
42. Roberts L, Whyte M, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11):1347–1350. DOI: 10.1182/blood.2020008086
43. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136(11): 1342–1346. DOI: 10.1182/blood.2020007938
44. Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19. *JAMA Network Open.* 2021;2(11):e2135397. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

***Никита Тагирович Мирзоев**, слушатель ординатуры;
e-mail: mirsoev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9232-6459;
eLibrary SPIN: 9826-5624;

Геннадий Геннадьевич Кутелев, кандидат медицинских наук; e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938;
eLibrary SPIN: 5139-8511;

Максим Игоревич Пугачев, кандидат медицинских наук;
e-mail: kenig.max@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5523-8233;
eLibrary SPIN: 1549-6552.

Киреева Елена Борисовна, кандидат медицинских наук;
e-mail: kirr72@mail.ru, eLibrary SPIN: 8954-1927.

AUTHORS INFO

***Nikita T. Mirzoev**, resident;
e-mail: mirsoev@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9232-6459; eLibrary SPIN: 9826-5624;

Gennady G. Kutelev, candidate of medical sciences;
e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938,
eLibrary SPIN: 5139-8511;

Maxim I. Pugachev, candidate of medical sciences;
e-mail: kenig.max@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5523-8233;
eLibrary SPIN: 1549-6552

Elena B. Kireeva, candidate of medical sciences;
e-mail: kirr72@mail.ru, eLibrary SPIN: 8954-1927.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.092.18

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А.А. Михайлов, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук, Ю.Е. Рубцов, Е.Б. Киреева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматривается роль специфических адипокинов в формировании дисфункции жировой ткани. Известно, что ожирение — это мультифакторное заболевание, характеризующееся излишним накоплением жировой ткани в организме и являющееся фактором риска развития ряда других заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольную жировую болезнь печени. Проблема ожирения является одной из основных причин хронических заболеваний и инвалидности в современном обществе. Жировая ткань не только хранит энергию, но и активно участвует в клеточных реакциях и метаболическом гомеостазе. При ожирении чрезмерное накопление висцерального жира вызывает дисфункцию жировой ткани, что в значительной степени способствует возникновению сопутствующих заболеваний. Жировая ткань способна синтезировать и высвобождать большое количество гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса, факторов роста и вазоактивных факторов, которые в совокупности называются адипокинами, влияющими на различные физиологические и патофизиологические процессы в организме. Периваскулярная жировая ткань продуцирует цитокины, влияющие на ангиогенез и периферическое сосудистое сопротивление. Адипонектин подавляет выработку глюкозы в печени и усиливает окисление жирных кислот в скелетных мышцах, что вместе способствует благоприятному метаболическому действию в энергетическом гомеостазе, защищает клетки от апоптоза и уменьшает воспаление в различных типах клеток посредством рецептор-зависимых механизмов. Лептин модулирует вазоконстрикцию, зависящую от симпатической активности. Резистин участвует в инсулинорезистентности, вызванной воспалением, высокий уровень резистина определяет метаболически нездоровое ожирение. Висфатин играет важную роль в патогенезе воспаления сосудов при ожирении и сахарном диабете. Остеопонтин регулирует выработку иммунными клетками медиаторов воспаления. Оментин играет важную противовоспалительную и инсулинсенсбилизирующую роль. Продукция большинства медиаторов воспаления при дисфункции жировой ткани повышается и способствует прогрессированию ожирения и связанных с ним метаболических и сосудистых расстройств. Необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

Ключевые слова: адипонектин; ожирение; адипокины; дисфункция жировой ткани; адипоциты; резистин; лептин; висфатин; остеопонтин; оментин-1.

Как цитировать:

Михайлов А.А., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Рубцов Ю.Е., Киреева Е.Б. Роль адипокинов в развитии дисфункции жировой ткани и других метаболических нарушений // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 209–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

THE ROLE OF ADIPOKINES IN THE DEVELOPMENT OF ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION AND OTHER METABOLIC DISORDERS

A.A. Mikhailov, Yu.Sh. Khalimov, S.V Gaiduk, Yu.E. Rubtsov, E.B. Kireeva

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The role of specific adipokines in the formation of adipose tissue dysfunction is considered. Obesity is a multifactorial disease that is characterized by excessive adipose tissue accumulation in the body and is a risk factor for the development of several other diseases, including type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and non-alcoholic fatty liver disease. Obesity is one of the main causes of chronic diseases and disability in modern society. Adipose tissue takes an active part in cellular reactions and metabolic homeostasis and does not represent inert tissue only for energy storage. In obesity, excessive accumulation of visceral fat causes adipose tissue dysfunction, which greatly contributes to the occurrence of concomitant diseases. Adipose tissue is capable of synthesizing and releasing a large number of hormones, cytokines, extracellular matrix proteins, growth factors, and vasoactive factors, which are collectively called adipokines, affecting various physiological and pathophysiological processes in the body. Perivascular adipose tissue produces cytokines that affect angiogenesis and peripheral vascular resistance. Adiponectin suppresses the production of glucose in the liver and enhances fatty acid oxidation in the skeletal muscles, which together contribute to a favorable metabolic effect in energy homeostasis, protect cells from apoptosis, and reduce inflammation in various cell types through receptor-dependent mechanisms. Leptin modulates vasoconstriction depending on sympathetic activity while resistin is involved in insulin resistance due to inflammation, wherein its high level determines metabolically unhealthy obesity. Additionally, visfatin plays an important role in the pathogenesis of vascular inflammation in obesity and diabetes mellitus while osteopontin regulates the production of inflammatory mediators by immune cells and omentin plays an important anti-inflammatory and insulin-sensitizing role. The production of most inflammatory mediators in adipose tissue dysfunction increases and contributes to the progression of obesity and related metabolic and vascular disorders. Considering adipokines as biological markers of pathological processes is necessary since their study will create prerequisites for preventive measures and will contribute to the positive treatment process.

Keywords: adiponectin; obesity; adipokines; adipose tissue dysfunction; adipocytes; resistin; leptin; visfatin; osteopontin; omentin-1.

To cite this article:

Mikhailov AA, Khalimov YuSh, Gaiduk SV, Rubtsov YuE, Kireeva EB. The role of adipokines in the development of adipose tissue dysfunction and other metabolic disorders. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):209–218. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103946>

ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. ожирение является серьезной проблемой и основой развития большинства хронических неинфекционных заболеваний, наличие избыточной массы тела существенно влияет на уровень смертности во многих странах. Распространенность ожирения (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) возрастает с каждым годом. К 2030 г. около 58% взрослого населения будет иметь избыточную массу тела или ожирение [1, 2]. Проблема ожирения актуальна не только для гражданского населения, но и для силовых структур. Так, в Вооруженных силах Российской Федерации в 2017 г. показатель первичной заболеваемости ожирением и другими видами избыточного питания среди военнослужащих по призыву составил 1,854‰, среди военнослужащих контрактной службы — 2,644‰. В Соединенных Штатах Америки до 70% лиц молодого возраста по состоянию здоровья не могут рассматриваться кандидатами для набора в американскую армию, до 30% из их числа — по причине ожирения [3, 4].

При ожирении чрезмерное накопление висцерального жира вызывает дисфункцию жировой ткани, в основе которой лежат гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, которые запускают каскад патологических процессов — воспаление, нарушение межклеточных структур, фиброз и изменения в секреции адипокинов. В дальнейшем данные нарушения будут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклеротическими изменениями, и метаболического синдрома, включающего в себя диабет, дислипидемию и артериальную гипертензию [2, 5, 6]. По данным Е.В. Крюкова и др. [3], R. Costa et al. [5], избыточная масса тела и ожирение в 17% случаев обуславливают развитие артериальной гипертензии, в 44–57% — сахарного диабета (СД) 2-го типа, в 17–23% — ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель исследования — проанализировать роль специфических адипокинов в формировании дисфункции жировой ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что жировая ткань представляет собой тип рыхлой соединительной ткани, состоящей из заполненных липидами клеток (адипоцитов), окруженных матрицей коллагеновых волокон, кровеносных сосудов, фибробластов и иммунных клеток. В теле человека существуют две жировые ткани с разными функциями: белая жировая ткань (БЖТ) и бурая жировая ткань (БурЖТ). БЖТ хранит энергию в форме триглицеридов и холестерина в виде одной большой липидной капли. БурЖТ представлена мелкими липидными тканями и выполняет функцию термогенеза [7]. БЖТ образует в организме несколько жировых депо, которые представлены подкожно-жировой клетчаткой, висцеральными накоплениями (в брюшной полости). У мужчин висцеральная жировая ткань составляет

10–20%, у женщин на ее долю приходится всего 5–8% [8]. Между подкожной и висцеральной БЖТ существуют определенные физиологические различия. Адипоциты висцеральной БЖТ обладают более высокой способностью к развитию инсулинорезистентности, их метаболическая и липолитическая активность в разы выше. У лиц с избыточным накоплением висцерального жира повышен риск развития метаболического синдрома и СД 2-го типа [9]. Подкожный жир в свою очередь отличается более низким уровнем патологических эффектов, он состоит в основном из адипоцитов, незначительного количества преадипоцитов, фибробластов, иммунных и сосудистых клеток, которые составляют в совокупности стромальную фракцию. Вид и количество данных клеток зависит от месторасположения жирового депо в организме, а также от конституциональных особенностей человека [10].

Жировая ткань секретирует множество биологически активных молекул, циркулирующих в кровотоке, называемых адипокинами, которые не только регулируют метаболизм, но также участвуют в ряде патофизиологических процессов. Небольшая часть адипокинов секретируется в адипоцитах абдоминальной жировой ткани, но адипокины продуцируются и в других тканях. При ожирении повышенное накопление липидов приводит к гипертрофии адипоцитов, гипоксии и гибели клеток [11]. Дисфункция жировой ткани способствует состоянию, при котором клетки жировой ткани начинают продуцировать адипокины и провоспалительные цитокины, запуская каскад воспалительных реакций [12].

Сосудистый тонус, воспаление, миграция гладкомышечных клеток сосудов, функция эндотелия и окислительно-восстановительное состояние сосудов — все эти процессы регулируются адипокинами [13]. Жировая ткань влияет на вазоконстрикцию и регуляцию сосудистого тонуса путем высвобождения метилового эфира пальмитиновой кислоты, сероводорода и адипонектина [14]. Снижение титра этих медиаторов при ожирении, метаболическом синдроме и инсулинорезистентности может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции [15]. Жировая периваскулярная ткань влияет на продукцию ангиотензиногена, который имеет ключевое значение для циркадной регуляции артериального давления [16]. Мощным источником супероксидного анион-радикала пероксида водорода является гиперактивность никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФН)-оксидазы. Данное состояние индуцирует сдвиг в сторону связанного с ожирением прооксидантного состояния и усиливает повреждение сосудов [17]. Активность изоформ НАДФН-оксидазы ингибируется антиоксидантными адипокинами, представленными адипонектином и оментин-1 [18], но стимулируется прооксидантными адипокинами, такими как лептин, резистин, что способствует прооксидантному состоянию, дисфункции эндотелия и ускоренному биологическому старению [19]. При этом соотношение адипонектина и лептина

является перспективным показателем для оценки кардиометаболического риска, связанного с ожирением [20]. Воспалению эндотелия сосудов способствует экспрессия молекул адгезии эндотелиальных клеток, индуцируемых адипокинами, такими как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-32, висфатин, и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [13, 21]. Остеопонтин и лептин способствуют развитию фиброза сердца, индуцируя синтез внеклеточного матрикса в сердечных фибробластах [22].

В настоящее время идентифицировано более 600 адипокинов, не считая жирных кислот и других метаболитов [23]. Идея о том, что жировая ткань секретует гормональные факторы, была высказана в 1950-х гг. Г. Кеннеди, который отметил, что существует «липостатический» фактор, действующий в мозге крыс для контроля потребления пищи [24]. Эта гипотеза была подтверждена серией исследований в лаборатории Джексона в 1970-х гг. с использованием 2 моделей животных, страдающих ожирением: мыши *ob/ob* и мыши *db/db*. Было обнаружено, что эксперименты по парабризу *ob/ob* мыши с мышью дикого типа улучшили метаболизм глюкозы и инсулина и уменьшили потребление пищи у *ob/ob* мыши. Парабриз мыши *db/db* с мышью дикого типа приводил к увеличению ожирения и массы тела. На основе этих экспериментов был сделан вывод, что мыши *ob/ob* не вырабатывают фактор, необходимый для регуляции массы тела и потребления пищи, в то время как у мышей *db/db* отсутствует рецептор, необходимый для реакции на этот фактор [25]. В настоящее время этот фактор идентифицирован как лептин [2].

Адипонектин, циркулирующий белок адипоцитов, является типичным представителем адипокинов и обладает уникальными свойствами, концентрация которого обратно коррелирует с массой жира в организме [15]. Адипонектин представляет собой белок из 244 аминокислот, секретруемый в основном жировой тканью. Ранее считалось, что адипонектин вырабатывается исключительно жировой тканью, позже различными исследовательскими группами было доказано, что адипонектин экспрессируется в других тканях, включая остеобласты, клетки паренхимы печени, ткань плаценты, эпителиальные клетки и миоциты [15, 26].

Адипонектин был впервые описан как гормон жировой ткани, регуляция которого нарушается при ожирении. Доказано, что адипонектин способен модулировать экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и влияет на ключевые механизмы, участвующие в атерогенезе. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях была детально изучена роль адипонектина в сосудистом гомеостазе и его значение как клинического биомаркера ССЗ [15].

Эффект адипонектина обусловлен через активацию рецепторов AdipoR1 и AdipoR2. Первый (AdipoR1) находится преимущественно в поперечно-полосатой мускулатуре и действует как высокоаффинный рецептор

для трехмерного адипонектина и как низкоаффинный — для высокомолекулярной формы адипонектина. AdipoR2 расположен в эндотелиальных клетках, а также в печени, функционирует как низкоаффинный рецептор для высокомолекулярного изомера [5, 27].

А.А. Хорлампенко [28], определяя уровень адипонектина у пациентов, страдающих ИБС, отметил важную роль адипонектина в регуляции эндотелиальной функции, что способствует увеличению продукции оксида азота и стимулирует ангиогенез. Также была подчеркнута необходимость определять уровень адипонектина у пациентов, страдающих ССЗ, ожирением и СД в связи с имеющимися у него противовоспалительными, антиатерогенными и кардиопротективными эффектами.

Е.Г. Учасова [29] предлагает использовать рецепторы адипонектина в качестве терапевтической мишени при ССЗ и СД 2-го типа. Уровень адипонектина может быть повышен путем внутривенного введения экзогенного адипонектина либо путем увеличения эндогенного адипонектина при лечении. Отмечается, что актуальным вариантом является использование фармакологических препаратов с целью повышения уровня эндогенного адипонектина. К ним относят группу тиазолидионов, ингибиторы системы ренин-ангиотензин, блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины. Заблаговременное применение препаратов из группы статинов у пациентов, страдающих инфарктом миокарда, способствует повышению уровня адипонектина, что в свою очередь улучшает прогноз.

По мнению Г.А. Балсана [26] основная роль адипонектина в эндотелиальной функции сосудов заключается в модулировании поперечных связей между эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, лейкоцитами и тромбоцитами, а также в защите их от атерогенеза. Протекция обеспечивается различными действиями адипонектина, включая противовоспалительные эффекты, стимуляцию выработки оксида азота, ослабление проатерогенных медиаторов и модуляцию уязвимости коронарных бляшек.

По данным А.С. Аметова [1], жировая ткань выделяет гамму различных веществ, определяющих метаболический гомеостаз. К ним относят лептин, адипонектин, резистин, ФНО- α , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 — MCP-1), ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген, сывороточный амилоид А, ретинол-связывающий белок-4 и другие факторы.

Норикадзу Маэда [7] показал, что адипонектин связывается и покрывает клеточные поверхности Т-кадгерином, закрепленным за гликозилфосфатидилинозитом. Комплекс адипонектин/Т-кадгерин усиливает продукцию и высвобождение экзосом, выводя токсичные для клеток продукты из клеток, особенно в сосудистой сети [30].

Адипонектин играет важную роль в регуляции метаболизма и поддержании энергетического гомеостаза всего тела. Основными органами-мишенями являются

печень и скелетные мышцы. За последние два десятилетия многочисленные исследования показали, что адипонектин оказывает различное воздействие на другие органы в разных контекстах. Адипонектин защищает подоциты почек от гибели клеток и, следовательно, участвует в защите функции почек у пациентов, страдающих СД 2-го типа. Кроме того, адипонектин предотвращает гибель макрофагов и таким образом может уменьшать образование повреждений в кровеносных сосудах. Адипонектин обнаружен в головном мозге, где он влияет на регуляцию потребления пищи [15].

Лептин — это ключевой гормон в энергетическом гомеостазе, он регулирует потребление пищи и расход энергии [2]. У здоровых людей лептин оказывает влияние на регуляцию артериального давления, модулирует вазоконстрикцию, зависящую от симпатической активности. Лептин влияет на высвобождение эндотелием оксида азота, тем самым воздействует на вазоконстрикцию, зависящую от ангиотензина II [31]. Этот гормон уменьшает вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином-2. Лептин ингибирует базальную пролиферацию гладкомышечных клеток аорты и рост клеток гладкой мускулатуры. Активация рецепторов лептина связана со способностью эндотелия к ауторегуляции, зависящей от оксида азота. Кроме того, лептин уменьшает периферическое сопротивление сосудов и вазоконстрикцию за счет усиления активности, индуцируемой синтазой оксида азота (изоформа iNOS, участвующая в иммунном ответе) через пути JAK2/STAT3 и PI3K/Akt в гладкомышечных клетках сосудов. Разнонаправленные эффекты на различные типы клеток описаны при оценке физиологических эффектов

лептина у здоровых лиц и при хронических болезнях [32], так как ожирение вызывает состояние резистентности к лептину, специфичное для конкретного органа. Несмотря на высокие уровни циркуляции лептина, ранее упомянутые сосудистые эффекты ослабляются. В то время как эндотелиальная сигнализация лептина считается защитной от образования неointимы в здоровом состоянии, резистентность к лептину, вызванная ожирением, может изменить этот баланс в сторону атерогенного фенотипа. Кроме этого, влияние резистентности к лептину на репродуктивный гомеостаз влечет за собой гипогонадизм, который еще больше усугубляет фенотип ожирения за счет изменения состава тела и резистентности к инсулину с сопутствующим превышением сердечно-сосудистого риска [20].

В клинической практике актуальность высокого титра лептина как изолированного маркера сердечно-сосудистых рисков невелика [15] или даже отсутствует из-за доступных проспективных исследований. Отмечено, что лептин последовательно снижается после бариатрической операции, что связано с уменьшением сердечно-сосудистых факторов риска, описанных после операции [33]. Влияние адипонектинов на атерогенез включает 5 последовательных процессов (рис.).

1. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и миграция частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальное пространство могут усугубляться лептином и ФНО-α. Адипонектин, который снижается при ожирении, восстанавливает функцию эндотелия.

2. Попадая в субэндотелиальное пространство, ЛПНП окисляются, что связано с количеством MCP-1. Лептин,

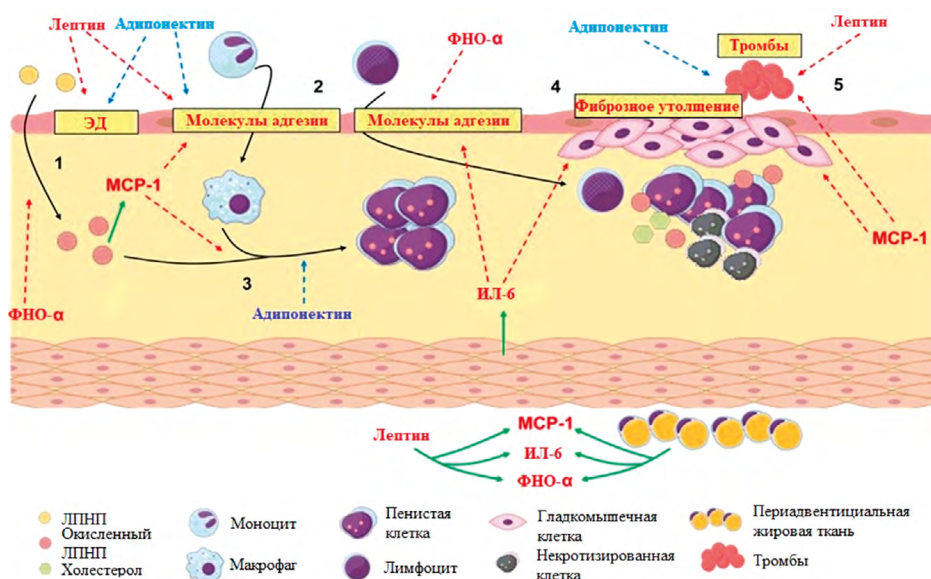


Рис. Влияние адипонектинов на атерогенез (по L. Freitas et al. [34]). Красные стрелки представляют провоспалительные пути, которые стимулируются во время ожирения и способствуют атерогенезу. Синие стрелки обозначают противовоспалительные пути, которые подавляются при ожирении, поскольку уровень адипонектина низкий. Зеленые стрелки обозначают выработку или стимуляцию секреции адипокина

Fig. The effects of adiponectin on atherogenesis. The red arrows represent pro-inflammatory pathways that are stimulated during obesity and contribute to atherogenesis. The blue arrows indicate anti-inflammatory pathways that are suppressed in obesity because the level of adiponectin is low. Green arrows indicate the production or stimulation of adipokine secretion

ИЛ-6, MCP-1 и ФНО- α увеличивают экспрессию молекул адгезии в эндотелии и увеличивают трансмиграцию лейкоцитов.

3. Под воздействием MCP-1 и ингибированием адипонектином моноциты превращаются в макрофаги, а окисленные ЛПНП превращаются в пенные клетки.

4. ИЛ-6 может продуцироваться местными гладкомышечными клетками под воздействием ангиотензина-II. Наряду с MCP-1 он увеличивает рекрутирование и пролиферацию гладкомышечных клеток и отложение внеклеточного матрикса с фиброзным утолщением.

5. Благодаря стимуляции матриксных металлопротеиназ и протромботических молекул, MCP-1 и лептин способствуют разрыву бляшек и образованию тромбов, в то время как адипонектин ингибирует тромбоз.

Резистин — это полипептид, который секретируется резидентными макрофагами жировой ткани [35]. Концентрация резистина повышается при ожирении из-за того, что он участвует в инсулинорезистентности, вызванной воспалением. Эта связь была подтверждена проспективными исследованиями, которые выявили повышенный риск развития СД 2-го типа у субъектов с повышенным исходным уровнем резистина. I.P. Doulamis [36] указывает на наличие корреляции резистина с гипертензией, атерогенной дислипидемией путем модуляции путей SREBP1-SREBP2 и с пропротеиновой конвертазой субтилизин/кексин типа 9. Резистин также играет важную регулируемую роль в воспалительной реакции. Резистин координирует экспрессию цитокинов провоспалительного пула, включающего ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , MCP-1 в моноцитах, макрофагах и звездчатых клетках печени через путь транскрипционного фактора κ B (NF- κ B). Избыток резистина относится к состоянию, определяющее метаболически нездоровое ожирение, о чем свидетельствует снижение уровня циркулирующего резистина после бариатрической операции.

Висфатин — это провоспалительный гормон, секретруемый макрофагами, адипоцитами и эндотелиальной тканью. Продуцируемый висцеральной жировой тканью цитокин повышен при ожирении, резистентности к инсулину и СД 2-го типа. Как провоспалительный медиатор, он индуцирует матриксную металлопротеиназу (MMP-9) и транскрипционный фактор- κ B в эндотелиальных клетках и моноцитах. Запускаемый им каскад реакций играет важную роль в патогенезе воспаления сосудов при ожирении и СД 2-го типа и приводит к нестабильности атеросклеротических бляшек. Титр висфатина в плазме постепенно снижается после бариатрической операции [37].

Остеопонтин представляет собой матричный гликопротеин [38]. В жировой ткани остеопонтин продуцируется адипоцитами и периваскулярными клетками, представленными эндотелиальными клетками, лимфоцитами и макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов и мезенхимальными стволовыми клетками. Экспрессия остеопонтина в макрофагах регулируется

различными провоспалительными цитокинами, включая ИЛ-6, ФНО- α , и окисленные ЛПНП, которые повышены при ожирении, СД 2-го типа и ССЗ [39]. Остеопонтин, являясь провоспалительным цитокином, является основным компонентом активации фагоцитов. Костный сиалопротейн действует как важная прикрепляющая молекула, обладающая способностью взаимодействовать с поверхностными рецепторами интегрина, внутриклеточными сигнальными молекулами [40]. Механизмы влияния остеопонтина на ангиогенез не ясны. Остеопонтин посредством активации факторов транскрипции AP-1 и NF- κ B регулирует выработку иммунными клетками медиаторов воспаления. Одним из возможных механизмов является гипотеза повышения данным цитокином риска атеросклероза за счет увеличения миграции эндотелиальных клеток через лиганд AV β 3. Другие возможные механизмы включают активацию макрофагов, которая влечет за собой воспалительные процессы и кальцификацию, связанные с ИБС [41]. Остеопонтин высвобождается и экспрессируется в кровоток из клеток Купфера, звездчатых клеток, макрофагов и гепатоцитов и может способствовать повышению риска кардиометаболических заболеваний, наблюдаемых при неалкогольной жировой болезни печени [42]. Высокий уровень остеопонтина связан с повышенной жесткостью левого желудочка и систолической дисфункцией у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью [43]. Остеопонтин также экспрессируется в атеросклеротических бляшках сосудов.

Оментин — гормон жировой ткани с противовоспалительным эффектом. Он кодируется генами оментин-1 и оментин-2. Висцеральная жировая ткань продуцирует данный адипоцитокин, играя важную антиоксидантную, противовоспалительную и инсулинсенсibiliзирующую роль [44]. При избыточной массе тела титр оментина-1 снижается и обратно коррелирует с окружностью талии и бедра, индексом массы тела и маркерами метаболического синдрома. Оментин-1 снижается у пациентов, страдающих ИБС. При снижении массы тела, вызванной диетой, уровень оментина-1 со временем повышается [45]. *In vitro* оментин-1 усиливает стимулированное инсулином поглощение глюкозы в адипоцитах человека путем активации сигнальных путей Akt. Кроме того, циркуляция оментина-1 связана с дисфункцией эндотелия у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе путем ингибирования активности НАДФН-оксидазы и усиления экспрессии молекулы адгезии сосудистых клеток-1, индуцированной ФНО- α [44]. Бариатрическая хирургия вызывает изменение уровня оментина-1. У большинства пациентов в ближайшем послеоперационном периоде наблюдается увеличение уровня оментина-1, вплоть до одного года после бариатрического вмешательства. Однако не у всех больных после бариатрической операции отмечается увеличение оментина-1, у 20% пациентов уровень оментина-1 снижается [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня адипокинов позволяет диагностировать раннее развитие дисфункции жировой ткани при ССЗ и СД 2-го типа. Продукция большинства медиаторов воспаления при дисфункции жировой ткани повышается

и способствует прогрессированию ожирения и связанных с ним метаболических и сосудистых расстройств. Необходимо рассматривать адипокины как биологические маркеры патологических процессов, их изучение создаст предпосылки для профилактических мероприятий и будет способствовать положительному течению лечебного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Рубцов Ю.Е., Салухов В.В., и др. Устранение дисфункции жировой ткани как главный фактор снижения кардио-метаболических рисков при ожирении // *Терапия*. 2019. № 6. С. 66–74. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.66-74
2. Xia N., Li H. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Obesity-Induced Vascular Dysfunction // *Br J Pharm*. 2017. Vol. 174. No. 20. P. 3425–3442. DOI: 10.1111/bph.13650
3. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов // *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94, № 1. С. 52–56. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56
4. Кузьмич В.Г., Халимов Ю.Ш., Салухов В.В., и др. Актуальные проблемы профилактики и лечения ожирения у военнослужащих // *Актуальные проблемы и перспективы развития физической подготовки. Материалы межвузовской научно-практической конференции*. 2018. № 1. С. 39–50.
5. Costa R., Toster R., Neves K., et al. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. ID 253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253
6. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов // *Российский кардиологический журнал*. 2019. № 9. С. 44–51. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
7. Maeda N., Funahashi T., Matsuzawa Y., et al. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 292. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021
8. Liang W., Ye D.D. The Potential of Adipokines as Biomarkers and Therapeutic Agents for Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019. Vol. 48. P. 32–39. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.06.002
9. Stefan N., Haring H.U., Cusi K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019. Vol. 7. No. 4. P. 313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
10. Han M.S., White A., Perry R.J., et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6 // *PNAS USA*. 2020. Vol. 117. No. 6. P. 2751–2760. DOI: 10.1073/pnas.1920004117
11. Плетень А.П., Вавилова Т.П., Михеев П.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 2. С. 5–13.
12. Hassnain Waqas S.F., Noble A., Hoang A.C., et al. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse // *J Leukoc Biol*. 2017. Vol. 102. No. 3. P. 845–855. DOI: 10.1189/jlb.1A0317-082RR
13. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking Resistin, Inflammation, and Cardiometabolic Diseases // *Korean J Intern Med*. 2017. Vol. 32. No. 2. P. 239–247. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
14. Fruhbeck G., Kiortsis D.N., Catalan V. Precision medicine: Diagnosis and Management of Obesity // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. Vol. 6. No. 3. P. 164–166. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30312-1
15. Zhang T.-P., Li H.-M., Leng R.-X., et al. Plasma levels of adipokines in systemic lupus erythematosus patients // *Cytokine*. 2016. Vol. 86. P. 15–20. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.008
16. Chang L., Xiong W., Zhao X., et al. Bmal1 in Perivascular Adipose Tissue Regulates Resting-Phase Blood Pressure Through Transcriptional Regulation of Angiotensinogen // *Circulation*. 2018. Vol. 138. No. 1. P. 67–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972
17. Narumi T., Watanabe T., Kadowaki S., et al. Impact of Serum Omentin-1 Levels on Cardiac Prognosis in Patients with Heart Failure // *Cardiovasc Diabetol*. 2014. Vol. 13. ID 84. DOI: 10.1186/1475-2840-13-84
18. Antonopoulos A.S., Margaritis M., Coutinho P., et al. Adiponectin as a Link Between Type 2 Diabetes and Vascular NADPH Oxidase Activity in the Human Arterial Wall: The Regulatory Role of Perivascular Adipose Tissue // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. No. 6. P. 2207–2219. DOI: 10.2337/db14-1011
19. Belouqui O., Moreno M.U., San Jose G., et al. Increased Phagocytic NADPH Oxidase Activity Associates with Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Men // *Free Radic Res*. 2017. Vol. 51. No. 4. P. 389–396. DOI: 10.1080/10715762.2017.1321745
20. Fruhbeck G., Catalan V., Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J. Adiponectin-Leptin Ratio: A Promising Index to Estimate Adipose Tissue Dysfunction. Relation with Obesity-Associated Cardiometabolic Risk // *Adipocyte*. 2018. Vol. 7. No. 1. P. 57–62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151
21. Wang X., Qiao Y., Yang L., et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency // *Lupus*. 2017. Vol. 26. No. 13. P. 1401–1406. DOI: 10.1177/0961203317703497
22. Shim K., Begum R., Yang C., Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus // *World J Diabetes*. 2020. Vol. 11. No. 1. P. 1–12. DOI: 10.4239/wjd.v11.i1.1
23. Sawaki D., Czibik G., Pini M., et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production // *Circulation*. 2018. Vol. 138. No. 8. P. 809–822. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358
24. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat // *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953. Vol. 140. No. 901. P. 578–596. DOI: 10.1098/rspb.1953.0009

- 25.** Fruhbeck G., Catalan V., Rodriguez A., et al. Normalization of Adiponectin Concentrations by Leptin Replacement in ob/ob Mice is Accompanied by Reductions in Systemic Oxidative Stress and Inflammation // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. ID 2752. DOI: 10.1038/s41598-017-02848-0
- 26.** Balsan G.A., Viera J.L., Oliveira A.M., et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance // *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2015. Vol. 61. P. 72–80. DOI: 10.1172/JCI29126
- 27.** Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина // *Педиатр.* 2019. № 2. С. 83–87. DOI: 10.17816/PED10283-87
- 28.** Хорлампенко А.А., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., и др. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020. Т. 19, № 3. С. 172–180. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2311
- 29.** Учасова Е.Г., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений // *Бюллетень сибирской медицины.* 2020. Т. 19, № 3. С. 188–197. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-188-197
- 30.** Gómez-Ambrosi J., Catalán V., Diez-Caballero A., et al. Gene Expression Profile of Omental Adipose Tissue in Human Obesity // *FASEB J.* 2004. Vol. 18. No. 1. P. 215–217. DOI: 10.1096/fj.03-0591fje
- 31.** Flier J.S., Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? // *Cell Metab.* 2017. Vol. 26. No. 1. P. 24–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.013
- 32.** Kwon O., Kim K.W., Kim M.-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons // *Cell Mol Life Sci.* 2016. Vol. 73. P. 1457–1477. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1
- 33.** Adams T.D., Davidson L.E., Litwin S.E., et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass // *NEJM.* 2017. Vol. 377. P. 1143–1155. DOI: 10.1056/NEJMoa1700459
- 34.** Freitas L., Braga V., Franca Silva M., et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association // *Front Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 304. DOI: 10.3389/fphys.2015.00061
- 35.** Rodriguez A., Becerril S., Ezquerro S., et al. Cross-Talk between Adipokines and Myokines in Fat Browning // *Acta Physiol.* 2017. Vol. 219. No. 2. P. 362–381. DOI: 10.1111/apha.12686
- 36.** Doulamis I.P., Konstantopoulos P., Tzani A., et al. Visceral white adipose tissue and serum proteomic alternations in metabolically healthy obese patients undergoing bariatric surgery // *Cytokine.* 2019. Vol. 115. P. 76–83. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.11.017
- 37.** Arica P.C., Aydin S., Zengin U., et al. The Effects on Obesity Related Peptides of Laparoscopic Gastric Band Applications in Morbidly Obese Patients // *J Investig Surg.* 2018. Vol. 31. No. 2. P. 89–95. DOI: 10.1080/08941939.2017.1280564
- 38.** Moreno M.U., San Jose G., Pejenante A., et al. Association of Phagocytic NADPH Oxidase Activity with Hypertensive Heart Disease: A Role for Cardiotrophin-1? // *Hypertension.* 2014. Vol. 63. No. 3. P. 468–474. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01470
- 39.** Lourenco E.V., Liu A., Matarese G., La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation // *PNAS USA.* 2016. Vol. 113. No. 38. P. 10637–10642. DOI: 10.1073/pnas.1607101113
- 40.** Carbone F., Montecucco F. Novel Cardiovascular Risk Biomarkers in Carotid Atherogenesis // *Biomark Med.* 2018. Vol. 12. No. 10. P. 1065–1067. DOI: 10.2217/bmm-2018-0198
- 41.** Icer M.A., Gezmen-Karadag M. The Multiple Functions and Mechanisms of Osteopontin // *Clin Biochem.* 2018. Vol. 59. P. 17–24. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003
- 42.** Unamuno X., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., et al. Adipokine Dysregulation and Adipose Tissue Inflammation in Human Obesity // *Eur J Clin Investig.* 2018. Vol. 48. No. 9. P. e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
- 43.** Lancha A., Moncada R., Valenti V., et al. Effect of sleeve gastrectomy on osteopontin circulating levels and expression in adipose tissue and liver in rats // *Obes Surg.* 2014. Vol. 24. P. 1702–1708. DOI: 10.1007/s11695-014-1240-z
- 44.** Lopez B., Gonzalez A., Lindner D., et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? // *Cardiovasc Res.* 2013. Vol. 99. No. 1. P. 111–120. DOI: 10.1093/cvr/cvt100
- 45.** Oikonomou E.K., Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease // *Nat Rev Cardiol.* 2018. Vol. 16. P. 83–99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6
- 46.** Lapointe M., Poirier P., Martin J., et al. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease // *Cardiovasc Diabetol.* 2014. Vol. 13. ID 124. DOI: 10.1186/s12933-014-0124-9

REFERENCES

- 1.** Ametov AS, Rubtsov YuE, Saluhov VV, et al. Elimination of adipose tissue dysfunction as a major factor in reducing cardiometabolic risks in obesity. *Therapy.* 2019;(6):66–74. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2019.6.66-74
- 2.** Xia N, Li H. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Obesity-Induced Vascular Dysfunction. *Br J Pharm.* 2017;174(20):3425–3442. DOI: 10.1111/bph.13650
- 3.** Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Hypertensive crisis: modern view of the problem and optimization of diagnostic and therapeutic modalities. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2016;94(1): 52–56. (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-52-56
- 4.** Kuz'mich VG, Khalimov YuSh, Salukhov VV, et al. Aktual'nye problemy profilaktiki i lecheniya ozhireniya u voennosluzhashchikh. Aktual'nye problemy i perspektivy razvitiya fizicheskoi podgotovki. *Materialy mezhdvuzovskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii.* 2018;(1):39–50. (In Russ.).
- 5.** Costa R, Toster R, Neves K, et al. Perivascular adipose tissue as a relevant fat depot for cardiovascular risk in obesity. *Front Physiol.* 2018;9:253. DOI: 10.3389/fphys.2018.00253
- 6.** Arutyunov GP, Boytsov SA, Voevoda MI, et al. Correction of hypertriglyceridemia in order to reduce the residual risk in atherosclerosis-related diseases. Expert Council Opinion.

- Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):44–51. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-9-44-51
7. Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*. 2019;292:1–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021
8. Liang W, Ye DD. The Potential of Adipokines as Biomarkers and Therapeutic Agents for Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48:32–39. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.06.002
9. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
10. Han MS, White A, Perry RJ, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *PNAS USA*. 2020;117(6):2751–2760. DOI: 10.1073/pnas.1920004117
11. Vavilova TP, Pleten' AP, Mikheev RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Problems of nutrition*. 2017;86(2):5–13. (In Russ.).
12. Hassnain Waqas SF, Noble A, Hoang AC, et al. Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):845–855. DOI: 10.1189/jlb.1A0317-082RR
13. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking Resistin, Inflammation, and Cardiometabolic Diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239–247. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
14. Fruhbeck G, Kiortsis DN, Catalan V. Precision medicine: Diagnosis and Management of Obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;6(3):164–166. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30312-1
15. Zhang T-P, Li H-M, Leng R-X, et al. Plasma levels of adipokines in systemic lupus erythematosus patients. *Cytokine*. 2016;86:15–20. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.07.008
16. Chang L, Xiong W, Zhao X, et al. Bmal1 in Perivascular Adipose Tissue Regulates Resting-Phase Blood Pressure Through Transcriptional Regulation of Angiotensinogen. *Circulation*. 2018;138(1):67–79. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029972
17. Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, et al. Impact of Serum Omentin-1 Levels on Cardiac Prognosis in Patients with Heart Failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:84. DOI: 10.1186/1475-2840-13-84
18. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, et al. Adiponectin as a Link Between Type 2 Diabetes and Vascular NADPH Oxidase Activity in the Human Arterial Wall: The Regulatory Role of Perivascular Adipose Tissue. *Diabetes*. 2015;64(6):2207–2219. DOI: 10.2337/db14-1011
19. Beloqui O, Moreno MU, San Jose G, et al. Increased Phagocytic NADPH Oxidase Activity Associates with Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Men. *Free Radic Res*. 2017;51(4):389–396. DOI: 10.1080/10715762.2017.1321745
20. Fruhbeck G, Catalan V, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J. Adiponectin-Leptin Ratio: A Promising Index to Estimate Adipose Tissue Dysfunction. Relation with Obesity-Associated Cardiometabolic Risk. *Adipocyte*. 2018;7(1):57–62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151
21. Wang X, Qiao Y, Yang L, et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency. *Lupus*. 2017;26(13):1401–1406. DOI: 10.1177/0961203317703497
22. Shim K, Begum R, Yang C, Wang H. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2020;11(1):1–12. DOI: 10.4239/wjd.v11.i1.1
23. Sawaki D, Czibik G, Pini M, et al. Visceral Adipose Tissue Drives Cardiac Aging Through Modulation of Fibroblast Senescence by Osteopontin Production. *Circulation*. 2018;138(8):809–822. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358
24. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953;140(901):578–596. DOI: 10.1098/rspb.1953.0009
25. Fruhbeck G, Catalan V, Rodriguez A, et al. Normalization of Adiponectin Concentrations by Leptin Replacement in ob/ob Mice is Accompanied by Reductions in Systemic Oxidative Stress and Inflammation. *Sci Rep*. 2017;7:2752. DOI: 10.1038/s41598-017-02848-0
26. Balsan GA, Viera JL, Oliveira AM, et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015;61:72–80. DOI: 10.1172/JCI29126
27. Petrenko YV, Gerasimova KS, Novikova VP. Biological and pathophysiological role of adiponectin. *Pediatr (Sankt-Peterburg)*. 2019;(2):83–87. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED10283-87
28. Khorlampenko AA, Karetnikova VN, Kochergina AM, et al. Visceral adiposity index in patients with coronary artery disease, obesity and type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):172–180. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2311
29. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva YuA. Adiponectin and insulin: molecular mechanisms of metabolic disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(3):188–197. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-188-197
30. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Diez-Caballero A, et al. Gene Expression Profile of Omental Adipose Tissue in Human Obesity. *FASEB J*. 2004;18(1):215–217. DOI: 10.1096/fj.03-0591fje
31. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab*. 2017;26(1):24–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.013
32. Kwon O, Kim KW, Kim M-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:1457–1477. DOI: 10.1007/s00018-016-2133-1
33. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *NEJM*. 2017;377:1143–1155. DOI: 10.1056/NEJMoa1700459
34. Freitas L, Braga V, Franca Silva M, et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol*. 2015;6:304. DOI: 10.3389/fphys.2015.00061
35. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, et al. Cross-Talk between Adipokines and Myokines in Fat Browning. *Acta Physiol*. 2017;219(2):362–381. DOI: 10.1111/apha.12686
36. Doulamis IP, Konstantopoulos P, Tzani A, et al. Visceral white adipose tissue and serum proteomic alternations in metabolically healthy obese patients undergoing bariatric surgery. *Cytokine*. 2019;115:76–83. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.11.017
37. Arica PC, Aydin S, Zengin U, et al. The Effects on Obesity Related Peptides of Laparoscopic Gastric Band Applications in Morbidly Obese Patients. *J Investig Surg*. 2018;31(2):89–95. DOI: 10.1080/08941939.2017.1280564
38. Moreno MU, San Jose G, Pejenaute A, et al. Association of Phagocytic NADPH Oxidase Activity with Hypertensive Heart Disease: A Role for Cardiotrophin-1? *Hypertension*. 2014;63(3):468–474. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01470
39. Lourenco EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production

and inhibiting immune regulation. *PNAS USA*. 2016;113(38):10637–10642. DOI: 10.1073/pnas.1607101113

40. Carbone F, Montecucco F. Novel Cardiovascular Risk Biomarkers in Carotid Atherogenesis. *Biomark Med*. 2018;12(10):1065–1067. DOI: 10.2217/bmm-2018-0198

41. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The Multiple Functions and Mechanisms of Osteopontin. *Clin Biochem*. 2018;59:17–24. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003

42. Unamuno X, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, et al. Adipokine Dysregulation and Adipose Tissue Inflammation in Human Obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997

43. Lancha A, Moncada R, Valenti V, et al. Effect of sleeve gastrectomy on osteopontin circulating levels and expression in

adipose tissue and liver in rats. *Obes Surg*. 2014;24:1702–1708. DOI: 10.1007/s11695-014-1240-z

44. Lopez B, Gonzalez A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):111–120. DOI: 10.1093/cvr/cvt100

45. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;16:83–99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6

46. Lapointe M, Poirier P, Martin J, et al. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:124. DOI: 10.1186/s12933-014-0124-9

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Анатольевич Михайлов**, адъюнкт;
e-mail: auri8@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5656-2764;
eLibrary SPIN: 3957-6107

Юрий Шавкатович Халимов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: yushkha@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-7755-7275; eLibrary SPIN: 7315-6746

Сергей Валентинович Гайдук, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gaiduksergey@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8602-4922

Юрий Евгеньевич Рубцов, кандидат медицинских наук;
e-mail: rubtsovyuri@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1865-4251;
eLibrary SPIN: 1096-5120

Елена Борисовна Киреева, кандидат медицинских наук;
e-mail: ekirreva@me.com; eLibrary SPIN: 8954-1927

AUTHORS INFO

***Alexey A. Mikhailov**, adjunct; e-mail: auri8@mail.ru;
ORCID: 0000-0001-5656-2764; eLibrary SPIN: 3957-6107

Yuri S. Khalimov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: yushkha@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7755-7275;
eLibrary SPIN: 7315-6746

Sergey V. Gaiduk, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gaiduksergey@mail.ru;
eLibrary SPIN: 8602-4922

Yuri E. Rubtsov, candidate of medical sciences;
e-mail: rubtsovyuri@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1865-4251;
eLibrary SPIN: 1096-5120

Elena B. Kireeva, candidate of medical sciences;
e-mail: ekirreva@me.com; eLibrary SPIN: 8954-1927

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.11:615.12: 615.45: 930.85

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89024>

ИСТОРИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАКОПЕИ

Ю.В. Мирошниченко, А.Б. Перфильев, Н.Л. Костенко, Р.А. Еникеева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен исторический анализ трудов древних авторов, связанных со стандартизацией и применением лечебных средств положенных в основу сборников их прописей, а затем «Антидотариев», «Диспенсаториев», «Рицеттариев» и других изданий, ставших основой современной фармакопеи. На основании результатов анализа литературных источников по истории медицины и фармации установлено, что вопросам стандартизации и регламентации получения лечебных средств всегда уделялось особое значение в различных обществах и культурах. Хронология сборников прописей лечебных средств, а затем и фармакопей свидетельствует о большой потребности в фармацевтической информации для здравоохранения, определяет этапы развития фармацевтической науки, производства, аптекарской и медицинской практики, а также развитие стандартизации и государственного регулирования медицинской и фармацевтической деятельности. Особое внимание уделено истории создания первых изданий российской фармакопеи. От лечебников, травников и зелейников, содержащих практические сведения по лечению заболеваний в России перешли к переводным, а затем и официальным изданиям фармакопеи, принятым на государственном уровне. Отражен значительный вклад отечественных ученых, благодаря которым отечественная фармакопея не только не уступала иностранным аналогам, но в ряде случаев и превосходила их, способствуя развитию здравоохранения страны. Подчеркнута роль сотрудников Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии, принявших активное участие в разработке многих изданий отечественной государственной фармакопеи на протяжении XIX–XXI вв.

Ключевые слова: фармация; фармакопея; лекарственные средства; аптека; антидотарий; фармакопейная статья; лекарственная форма.

Как цитировать:

Мирошниченко Ю.В., Перфильев А.Б., Костенко Н.Л., Еникеева Р.А. Исторические и медико-фармацевтические аспекты создания фармакопеи // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 219–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89024>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89024>

HISTORICAL AND MEDICAL-PHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE CREATION OF A PHARMACOPEIA

Yu.V. Miroshnichenko, A.B. Perfilev, N.L. Kostenko, R.A. Enikeeva

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article presents a historical analysis of the works of ancient authors related to the standardization and use of medicinal products underlying their prescriptions, as well as the “Antidotaria,” “Dispensatoria,” “Ricettaria,” and other publications that became the basis of modern pharmacopoeia. Based on the results of the analysis of literary sources on the history of medicine and pharmacy, issues of the standardization and regulation of prescription of medicinal products have always been given special importance in various societies and cultures. The chronology of the collections of prescriptions of medicinal products and then the establishment of a pharmacopoeia indicates the great need for pharmaceutical information for healthcare, determines the stages of development of pharmaceutical science, production, pharmaceutical and medical practice, and standardization and state regulation of medical and pharmaceutical activities. Particular attention is paid to the history of the creation of the first editions of the Russian pharmacopoeia. From physicians, herbalists, and greenery workers, practical information on the treatment of diseases in Russia was then translated, added to the official editions of the pharmacopoeia, and adopted at the state level. The significant contribution of domestic scientists is reflected, thanks to which the domestic pharmacopoeia not only did not yield to foreign counterparts but in some cases even surpassed them, contributing to the development of the country’s healthcare. The role of the staff of the Imperial Medical–Surgical (Military Medical) Academy, who actively participated in the development of various editions of the national state pharmacopoeia during the XIX–XXI centuries, is emphasized.

Keywords: pharmacy; pharmacopoeia; medicines; pharmacy; antidote; monograph; dosage form.

To cite this article:

Miroshnichenko YuV, Perfilev AB, Kostenko NL, Enikeeva RA. Historical and medical-pharmaceutical aspects of the creation of a pharmacopoeia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):219–230. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma89024>

Received: 25.11.2021

Accepted: 10.02.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

История фармакопеи уходит в глубину веков. Сам термин «фармакопея» укоренился в здравоохранении достаточно давно и буквально переводится как «изготовление лекарств» (от др.-греч. *φάρμακον* — лекарство, яд и др.-греч. *ποιῶ* — делаю, изготавливаю). Признание фармакопеи как документа государственного уровня, обязательного для всей системы национального здравоохранения, произошло только во второй половине XVIII столетия. До этого ее роль выполняли различные сочинения, представляющие собой своеобразные сборники прописей лечебных средств, применяемых для исцеления от всевозможных недугов, с указаниями о технологии их изготовления и способах применения.

Цель исследования — выявить и обобщить исторические и медико-фармацевтические аспекты создания фармакопеи и показать ее вклад в развитие здравоохранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение прообразов фармакопеи. Предтечи фармакопеи создаются с незапамятных времен и в том или ином виде встречаются практически во всех цивилизациях и культурах. Многие из дошедших до нас подобных сочинений представляют исторический интерес, а некоторые их положения остаются актуальными и поныне.

К старейшим прототипам фармакопеи относятся древнеегипетские «медицинские» папирусы, в которых излагались сведения о различных болезнях, а также методах и средствах избавления от них (сейчас известно порядка 10 подобных папирусов). Так, папирус Эдвина Смита (известен как «хирургический» папирус), датированный 1500-ми гг. до н. э. и предположительно являющийся неполной копией текста, созданного в 2686–2181 гг. до н. э., дает представления о диагностике, методиках, средствах лечения и прогнозируемых исходах 48 заболеваний травматического происхождения. Папирус Эберса, написанный приблизительно в XVI в. до н. э., а возможно и ранее, именуемый как «Книга приготовления лекарств для всех частей тела», полностью посвящен вопросам изготовления всевозможных лечебных средств. В нем содержится порядка 900 прописей препаратов для лечения заболеваний органов пищеварения, органов дыхания, уха, горла, носа, глаз, кожных покровов (всего описывается 250 заболеваний и 877 способов их лечения). Обращает на себя внимание четкая структуризация прописей с выделением заголовка, выполненного красной краской; состава с указанием дозы каждого ингредиента; предписания по изготовлению [1, 2].

В созданных древнеегипетскими целителями папирусах упоминается множество лечебных средств преимущественно растительного происхождения (среди них — хорошо знакомые нам лук, мак, финики, гранат,

алоэ, виноград и др.). Крайне интересны и другие исторические параллели. Так, в папирусе Э. Смита содержатся рекомендации о нанесении на гноящиеся раны присыпки из хлебной или древесной плесени. Спустя тысячелетия в 1920-х гг. английский бактериолог Александр Флеминг (Alexander Fleming) выделил из плесени пенициллин, за что в 1945 г. вместе с Говардом Уолтером Флори (Howard Walter Florey) и Эрнстом Борисом Чейни (Ernst Boris Chain) был удостоен Нобелевской премии.

В Древней Греции взгляды на врачевание болезней и применение лечебных средств складывались под влиянием философских учений — диалектики, материализма и др. Например, Гиппократ (около 460–370 гг. до н. э.), которого принято называть «отцом медицины», понимал организм и происходящие в нем процессы в единстве и целостности. Дошедшие до нас сочинения, объединенные в так называемый «*Corpus Hippocraticum*» («Сборник Гиппократа»), наряду с характеристикой многих заболеваний дают представления и о подходах к изготовлению лечебных средств в различных формах (твердых, жидких, мягких и др.), а также к их дозированию (зачастую весьма примечательному: «величиной в пятку оленя... с косточку барана» и т. д. Всего в «Сборнике...» упоминается порядка 250 лечебных средств растительного и 50 — животного происхождения. Среди твердых форм были популярны порошки (из растительного, животного и химического (минерального) сырья), «лепешки» (твердая дозированная форма, существовавшая еще многие столетия), пилюли и др. Из жидких форм наиболее часто использовались растворы, настои, отвары, взвеси. Отвары из растений рекомендовалось изготавливать на воде, вине, козьем молоке. Детализацией отличались и указания по изготовлению мягких форм для наружного применения — мазей, пластырей, суппозиториев, парок и др. Каждый целитель имел запасы ингредиентов, необходимых для изготовления лечебных средств, которые хранились в специально отведенном для этой цели помещении, именуемом *ἀποθήκη* или *apotheca* (то есть кладовая, амбар, хранилище). Отсюда и произошел термин «аптека» [3]. Сочинения Гиппократа наряду с трудами иных древнегреческих целителей, ученых и философов (Аристотеля, Демокрита, Платона, Сократа и др.) были сохранены в Александрийской библиотеке и дошли до потомков. Так, в России 13 октября 1813 г. в день «обновления» (то есть возобновления деятельности после возвращения из Нижнего Новгорода) медицинского факультета Московского университета профессор Матвей Яковлевич Мудров произнес речь «Слово о благочестии и нравственных качествах гиппократова врача» (издана в 1814 г.), в которой впервые на русском языке в систематизированном виде огласил основы учения Гиппократа.

Благодаря древнегреческой терминологии во многих языках, в том числе и в русском, люди, занимающиеся изготовлением лекарственных средств и обладающие соответствующей профессиональной подготовкой,

стали именоваться как «фармацевты» — от *φαρμακολοῦς* или *pharmakeutes*.

Распространенные в Древней Греции взгляды на изготовление и применение лечебных средств преемственно развивались в Древнем Риме. Например, Педаний Диоскорид (около 40–90 гг.), служивший врачом в римской армии и побывавший во многих странах, в трактате «*De materia medica*» («О лекарственных средствах») дал систематическое описание большинства популярных в то время лечебных средств растительного, животного и химического (минерального) происхождения (около 1000 наименований), изложил приемы их изготовления, а также способы технологической обработки (возгонка, перегонка, кристаллизация) соответствующих ингредиентов. В этом же сочинении он охарактеризовал порядка 600 растений, разделив их на 4 группы: благовонные, пищевые, целебные (медицинские) и винодельные. Многие века сочинения П. Диоскорида пользовались популярностью в средневековой Европе и неоднократно переиздавались.

Ряд фундаментальных трудов, которые по праву могут быть отнесены к предшественникам фармакопеи — «*De simplicium medicamentorum temperamentis et facultatibus*» («О простых лекарственных средствах и их применении»), «*De compositione medicamentorum secundum locos*» («О сложных лекарственных средствах»), «*De compositione medicamentorum secundum genera*» («О сложных медикаментах местного применения»), «*De Antidotis*» («Противоядия»), принадлежат выдающемуся древнеримскому врачу, философу и ученому-энциклопедисту греку по происхождению Галену (129–199 гг., по другим данным — 216 г.). Например, в трактате «*De simplicium medicamentorum...*» дается характеристика более чем 300 целебным растениям, которым придавалось 2 начала — одно позитивное, способствующее исцелению, а другое — бесполезное или даже вредное. Исходя из этого, предписывалось подвергать растительное сырье необходимой обработке для извлечения «полезных» действующих веществ (основными технологическими приемами являлись «изрезывание, толчение (измельчение), растирание, настаивание, отваривание, растапливание и др.»). Спустя века, уже в эпоху Возрождения, препараты из растительного и животного сырья, получаемые подобным образом, Парацельс назовет «галеновыми» («*medicamenta galenica*»), а в дальнейшем откроет пути к развитию фитохимии, фармацевтической химии и технологии фито- и органопрепаратов. Гален разделял лечебные средства по степени действия на организм. К первой группе он отнес средства, проявляющие едва заметное действие, ко второй — выражено действующие, к третьей — сильнодействующие и к четвертой — оказывающие вредоносное действие. Наиболее важным при использовании лечебных средств Гален считал умение воспользоваться этими тонкими различиями, назначая препараты в зависимости от имеющих показаний. Также он предложил во многом схожую с современной классификацию лечебных средств:

слабительные, мочегонные, вяжущие, смягчающие, кровогонные и кровоостанавливающие, болеутоляющие и др. Однако механизмы их действия Гален зачастую понимал идеалистически — слабительные действуют потому, что имеют «поносную силу», опий — «снотворную силу» и т. д. Владея аптекой, называемой «*officina*», Гален налажил изготовление препаратов по своим стандартизованным прописям, что позже послужило появлению термина «официнальные лекарственные препараты». Сочинения Галена вначале получили широкое распространение на Ближнем (Арабском) Востоке и в Средней Азии, а позже и в Европе, где были переведены на латынь, а впоследствии на другие языки и неоднократно переиздавались [4].

Прообразы фармакопеи создавались на Ближнем (Арабском) Востоке и в Средней Азии. Например, трактат «Грабаддин», который в 840 г. написал ближневосточный врачеватель Сабур-Ибн-Сахель (в некоторых источниках — Сабур-Бен-Саал или Сабур-Ибн-Заала). Прописи препаратов, представленных в этом сочинении, отличались чрезвычайной сложностью. Следует отметить, что арабские, ближневосточные и среднеазиатские врачеватели избегали применения сильнодействующих веществ, а для ослабления их действия рекомендовали добавлять в состав соответствующих препаратов лимонный сок, фиалковый корень и др. Лечебные средства предписывалось изготавливать в разнообразных формах. Зачастую для изготовления настоев, отваров, чаев использовалась в современном понимании «очищенная вода», получаемая дистилляцией. Впервые ее получение и применение описал Абу Мансур Мусаффах в «Книге основ об истинных свойствах лекарств» (X в.). Огромный вклад в создание базисных основ фармакопеи внес труд «Канон врачебной науки» (или «Канон медицины»), который написал один из выдающихся врачевателей Средней Азии — Абу Али Ал-Хусейн ибн Абдаллах ибн Ал-Хасан ибн Али ибн Сина (около 980–1037 гг.), знакомый нам как Абу Али ибн Сина или Авиценна (*Avicenna*). Вторая книга указанного сочинения посвящена описанию лечебных средств растительного и животного происхождения (хотя среди них встречались бесполезные и даже вредные: рога козы, моча собаки и др.), а пятая — так называемым сложным препаратам, ядам и противоядиям. В трактате приводятся сведения о лечебных средствах, в том числе обладающих наркотическим и болеутоляющим действием (белладонна, корица, мандрагора, опиум и др.), в различных формах (твердых, мягких, жидких и т. д.), технологии их изготовления и порядке применения. Помимо этого, характеризуются целебные свойства ртути, серебра, сулемы (считается, что идея применения препаратов ртути для лечения сифилиса заимствована у Авиценны).

В целом в «Каноне...» описывается порядка 800 лечебных средств растительного, животного и химического (минерального) происхождения, из которых порядка 150

используется до сих пор. Во всех сочинениях Авиценны упоминается приблизительно 2600 лечебных средств, из них не менее 1400 растительного происхождения. Немаловажно, что ему одному из первых принадлежит идея о предварительной проверке действия лечебных средств на животных (один из ключевых элементов современных доклинических испытаний лекарственных средств). Показательно, что «Канон...» неоднократно отсылает к опыту Галена. В XII в. «Канон...» был переведен на латинский язык, а позже — и на многие другие языки, в том числе на русский. В течение нескольких столетий он неоднократно переиздавался (по числу изданий соперничал с Библией) и был настоящей энциклопедией по различным проблемам здравоохранения, в том числе и фармации [2, 5].

К самобытным предтечам фармакопеи относятся произведения, созданные в Древней Индии. Например, в одной из самых старых и известных священных ведических книг, именуемой «Ригведа» (то есть «веда гимнов»), упоминается порядка 1000 лечебных средств. Во многих ведах излагался опыт использования целебных растений, действие которых понималось как животворная сила, противодействующая злым духам (в «Ригведе» приведено 67 видов целебных растений, в «Яджурведе» — 81, а в «Атхарваведе» — 296). Достаточно много сведений о лечебных средствах имеется в таких выдающихся письменных памятниках аюрведы («наука о долголетию», «знание жизни», «наука о счастливой жизни» и др.), как «Чарака-самхита» и «Сушрута-самхита». Например, в «Чарака-самхита» дана характеристика более чем 600 лечебным средствам, преимущественно растительного происхождения, наряду с которыми, хотя и в меньшем количестве, представлены препараты из животного и химического (минерального) сырья. Лечебные средства классифицировались по способу действия и включали противоядия, эликсиры против старческого одряхления, средства, повышающие половую активность и т. д. (всего насчитывалось порядка 50 групп). Применять их предлагалось в различных формах (порошках, пастах, отварах, пилюлях, ферментизированной воды, ингаляций и др.). Лечебные средства, описываемые в «Сушрута-самхита», разделялись на 2 класса. К первому относились возбуждающие и укрепляющие средства, а также слабительные и рвотные. Ко второму — препараты для уменьшения негативного действия «испорченных» жидкостей организма (желчи, воздуха, слизи) и восстановления их нормальных отношений. Различалось 39 средств для лечения болезней воздуха, 23 — слизи и 20 — желчи. В «Сушрута-самхита» описано порядка 760 целебных растений, некоторые из них до сих пор окончательно не изучены.

В Древней Индии широкое распространение получили прописи лечебных средств, в качестве основных компонентов которых были селитра (минералы, содержащие нитраты щелочных, щелочноземельных металлов, в том числе их кристаллогидратов, и аммония), едкий натр

(натрия гидроксид), черная соль (морская соль, обработанная углем), бура (натрия тетраборат), нашатырь (аммония хлорид), сера и др. Для избавления от сифилиса использовалась ртуть в виде «красной», «желтой» и «белой» солей. В одном из ведических сочинений имеется пропись мази из металлической ртути, серы и животного жира (почти полностью совпадает с современной рецептурой серной ртутной мази). Учитывая исключительную культурную и научную ценность древнеиндийских трудов, они были изданы на многих языках, включая русский [3, 6].

Китай с давних времен славится уникальными лечебными средствами, сведения о которых сохранились в дошедших до нас сочинениях. Так, в библиографическом справочнике «Ци люе» (III в. до н. э.), составителем которого был Лю Синь, отмечается, что уже в то время насчитывалось 30 соответствующих трактатов (к сожалению, до нас дошли не все из них).

Взгляды на избавление от болезней базировались на представлениях о том, что человек — это космос в миниатюре, в нем находятся в противоборстве и во взаимосвязи женское («инь») и мужское («ян») начала, на него, как и на все в природе, воздействует всепроникающая животворная энергия «ци». Эти воззрения подкреплялись одной из основополагающих философских категорий «у-син» о пяти «первоэлементах» (огонь, земля, вода, дерево, металл). Попадая в организм, они постепенно превращаются в «хилус» и по каналам (сосудам) через печень проникают в сердце и превращаются в кровь. До сих пор эти принципы продолжают играть ведущую роль в китайской медицине. Считающийся основоположником китайской медицины Бянь Цяо, живший в VI в. до н. э., в своем сочинении «Наньцзин» («Книга о трудном», «Канон трудных вопросов по медицине», «Трактат восьмидесяти одной трудности» и др.) упоминает достаточно большое количество лечебных средств на основе растительного сырья (преимущественно в форме отваров).

К наиболее знаменитым древнекитайским трактатам, содержащим сведения о лечебных средствах, относится книга легендарного правителя Древнего Китая Шэнь Нуна «Шэнь Нун бэнь-цао» («Травник Шэнь-нуна»), предположительно написанная в III в. до н. э. В дошедшей до нас версии содержатся сведения о 365 наименованиях лечебных средств, главным образом растительного происхождения, разделенных на 3 класса («высший», «средний» и «низший»): укрепляющие и омолаживающие (120 наименований), допускающие применение без ограничения и длительности; тонизирующие (120 наименований), требующие соблюдения предписанной дозировки; ядовитые (125 наименований), обладающие целебным действием только при строгом дозировании и кратковременном применении. В указанном «травнике» упоминаются и препараты химического происхождения (например, на основе ртути и мышьяка), а также приводятся данные о формах лечебных средств (твердых — порошки, пилюли и др.; мягких — мази, пластыри и др.; жидких — настойки,

отвары и др.). Со временем не только пополнялся арсенал лечебных средств, но и совершенствовались технологические приемы их изготовления, взгляды на заготовку необходимых компонентов и т. д. Так, уже в VI в. создаются специальные питомники для выращивания целебных растений (прототипы аптекарских «садов», «огородов», «ветроградов»), обсуживаемые квалифицированными работниками. Значительный вклад в развитие знаний о лечебных средствах из растительного сырья внес изданный в 502 г. под эгидой властей и составленный на основе более ранних «травников» и других подобных сочинений 7-томный труд «Шэнь Нун бэнь-цао цзин» («Канон корней и трав Шэнь-нуна», «Книга Шэнь-нуна о корнях и травах», «Materia medica Шэнь-нуна» и др.), содержащий характеристику 730 целебных растений. Составление окончательной редакции этого фундаментального сочинения приписывается Тоу Хун Цзину. Им же был подготовлен и своеобразный рецептурный справочник «Мин и бэй лу», включающий порядка 16 000 прописей лечебных средств (многие представленные в нем препараты и сейчас используются в китайской медицине). В сочинении Сюй Дзы Цая «Лэн гун яо дуй» (около 550 г.) предлагалось разделить лечебных средств по их действию на 10 групп: ветрогонные; мочегонные; укрепляющие; слабительные; вяжущие; расслабляющие; потогонные; смягчающие; успокаивающие и альтернативные.

К монументальным трудам, которые по праву считаются предтечами фармакопеи, относится 30-томное сочинение Сунь Сямья (581–673 гг., по другим данным — 682 г.) «Цянь Цзинь Яо Фан» («Тысяча золотых рецептов», «Рецепты, стоящие тысячу золотых монет» и др.). В этом трактате даются предписания по врачеванию и использованию для этого лечебных средств обширного перечня заболеваний (например, «женских болезней» (1–4 тома), «детских болезней» (5 том) и т. д.). Впоследствии Сунь Сямья написал еще 30-томное дополнение к основному сочинению, что в совокупности рассматривается как своеобразная китайская энциклопедия по методам и средствам лечения.

Традиция создания многотомных произведений, содержащих разнообразные сведения о лечебных средствах, сохранялась в Китае и в Средневековье. Например, в XI в. Ин Юн-хэ написал 8-томный труд «Цзи-шэн-фан» («Рецепты для спасения жизни»), включающий сведения о более чем 400 лечебных средствах, апробированных им на протяжении 30-летней практики. В XVI в. Ли Ши-чжэнь в течение 26 лет работал над своеобразной 52-томной энциклопедией лечебных средств «Бэнь Цао Гань му» («Полный травник с приложением к медицине»), включающей информацию о 1892 лечебных средствах (из них 1094 растительного (610 трав и 484 растения, относящихся к деревьям и кустарникам), 492 животного и 275 химического (минерального) происхождения, а также 31 средство из числа продуктов питания) и 11 896 рецептурных прописей. Сведения о лечебных средствах были четко

структурированы и содержали информацию о научном и тривиальном (народном) названиях, местонахождении в природе, способах заготовки и хранения, технологии изготовления соответствующих препаратов, действию на организм, а также показаниях к применению и противопоказаниях, допустимых и недопустимых комбинациях. Многие из описанных в этом трактате препаратов используются до настоящего времени, а само сочинение переведено на многие языки и неоднократно переиздавалось [7].

Таким образом, уже с глубокой древности человечество накапливало разнообразные сведения о лечебных средствах. Во многом благодаря их изучению, обобщению, переосмыслению и анализу в Средние века были созданы первые издания фармакопеи в современном понимании.

Создание первых европейских изданий фармакопеи. К одному из первых в Европе изданий неофициальной фармакопеи (то есть опубликованной не на государственном уровне) относится труд ректора медицинской школы в г. Салерно (Италия) Николая «Antidotarium» или «Antidotarium Nicolai Solarnitani» («Антидотарий», «Малый Антидотарий» или «Антидотарий Николая»), который также называли «Dispensatorium» и «Pharmacopea» (1140). В его первой редакции содержалось порядка 60 прописей лечебных средств, как предложенных самим Николаем, так и позаимствованных им из созданного ранее в стенах той же школы сочинения «Antidotarium Magnum» («Большой Антидотарий»).

Особая ценность «Антидотария» для фармации заключается в стандартизации изложения прописей лечебных средств, достаточно подробном описании технологических приемов и порядка контроля за их соблюдением, наличии указаний о дозировании препаратов и т. д. Помимо этого, в нем были унифицированы аптекарские единицы измерения и даны четкие характеристики грана, драхмы, унции, фунта и др. (устанавливалось, что гран приблизительно соответствует 0,06 г, драхм — 3,6 г, унция — 28,8 г, фунт — 345,6 г и т. д.). Позже они получили широкое распространение и стали известны как Нюрнбергские разновесы, так как приобрели статус законных аптекарских мер массы. С течением времени «Антидотарий» Николая дополнялся прописями лечебных средств в различных формах (воды, масла, сиропы, клизмы, суппозитории и др.). Известно, что к концу XII в. в нем уже содержалось около 140–150 прописей лечебных средств. Также многие положения «Антидотария» Николая уточнялись, корректировались и дополнялись. Например, на рубеже XI–XII вв. Маттеус Платеариус (Mattheus Platearius) в качестве дополнения к нему написал трактат «Circa instans» («О мгновенном»), известный как «Книга простых лекарств», где в алфавитном порядке привел сведения о многих популярных лечебных средствах. На протяжении столетий созданный Николаем «Антидотарий» фактически являлся общеевропейской фармакопеей и неоднократно переиздавался на многих языках (только с 1471 по 1500 гг.

выпускался на английском, голландском французском и других языках) [8].

В 1488 г. Саладин Ферро (Saladino Ferro) из г. Асколи (Италия) написал трактат «Compendium aromatariorum» («Сбережение специй»), опубликованный в кастильском переводе как «Compendio de los boticarios» (1515), где наряду с прописями лечебных средств, многие из которых были составлены арабскими врачевателями еще в XI в., приводились требования к деловым качествам аптекарей (фармацевтов), их квалификации и оценке знаний, а также излагались сведения о хранении лечебных средств.

Труды по рецептуре лечебных средств, их изготовлению и контролю, хранению, применению ложились в основу первых изданий фармакопеи, вначале принимаемых в отдельных городах или местностях.

Считается, что первая в Европе городская фармакопея появилась во Флоренции (Италия) в 1498 г. (написана на итальянском языке). Она именовалась «Nuovo Receptario Composto del Famossimo Chollegio Degli Eximii Doctori della Arte et Medicinæ della inclita cipta di Firenze», но более известна под сокращенным названием «Receptario» («Рецептарий»). «Рецептарий» состоял из 3 книг: первая содержала список городских аптек, перечень их оснащения и оборудования, вторая — прописи лечебных средств, а третья представляла собой расширенную и детализированную компиляцию первых двух. Это издание прослужило без малого 70 лет и в 1567 г. вышло в переработанном виде под названием «Ricettario Fiorentine», в котором уже приводились обязательные для выполнения стандартизованные прописи лечебных средств, а также устанавливался статут цеха (гильдии) флорентийских аптекарей. В дальнейшем «Рецептарий» неоднократно перерабатывался и переиздавался.

Одним из наиболее ярких представителей плеяды ученых средневековой Европы, взгляды которого оказали существенное влияние на развитие химии, фармакологии, медицины, фармации и некоторых других наук, был Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim), более известный под данным им самому себе именем Парацельс (Paracelsus), что в переводе с латыни означает «приблизившийся к Цельсу», древнеримскому ученому-энциклопедисту и знатоку медицины (1493–1541 гг.). Парацельс сформировал учение, гласившее, что организм представляет собой равновесное сочетание определенных химических элементов и нарушение этого баланса неизбежно приводит к возникновению болезни, а для ее излечения (достижения равновесия) необходимы соответствующие лечебные средства преимущественно химического происхождения. Парацельс изучил действие почти всех известных в то время химических веществ и ввел в медицинскую практику препараты на основе соединений свинца, меди, сурьмы, железа и ртути. Во многом благодаря ему были сформулированы основные положения так называемой ятрохимии (от др.-греч. ἰατρός — врач), ставившей своей главной

целью получение лечебных средств из ингредиентов химического происхождения. Эти взгляды распространялись и на растительное сырье — Парацельс вполне обоснованно считал, что не само растение, применяемое как лечебное средство, способствует достижению необходимого эффекта, а лишь содержащиеся в нем химические вещества. Квинтэссенция его воззрений на использование лечебных средств была сформулирована так: «Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift, allein die Dosis macht dass ein Ding kein Gift ist» (в дословном переводе — «Все вещи — это яд, и ничто не обходится без яда, одна только доза делает то, что вещь не является ядом»). Труды Парацельса («Парагранум», «Парамирум», «Лабиринт заблуждающихся медиков» и др.) широко использовались в Средние века при создании первых изданий фармакопеи, а также сочинений, посвященных применению лечебных средств. Препараты, изготавливаемые по его методикам, начали называться «medicamenta spagirica» (от слов *spao* — тяну и *ageiro* — собираю), а их технология отличалась от «галеновых». Под влиянием идей ятрохимии более активно стали проводиться опыты по выделению из природных объектов химически чистых веществ, разрабатываться аналитические методики контроля чистоты препаратов и т. д. Все это способствовало постепенной стандартизации рецептуры лечебных средств, что отражалось в различных изданиях фармакопеи [9].

В 1535 г. в г. Барселоне (Испания) был опубликован аптекарский кодекс «Concordantia pharmacopaeorum», который удостоился королевского утверждения (по сути, был принят на государственном уровне). Указанное сочинение в течение многих лет использовалось в качестве фармакопеи и в ряде городов Франции и Германии. В 1546 г. под эгидой Нюрнбергского муниципалитета (Германия) выходит написанный Валериусом Кордом (Valerius Cordus) трактат «Dispensatorium Norimbergense (Pharmacorum Conficiendorum ratio vulgo Dispensatorium)», ставший городской фармакопеей и впоследствии не раз переиздававшийся с измененными названиями.

Там же в 1565 г. публикуется сочинение «Dispensarium usuale pro pharmacopoeis inclytæ Reipublicæ Colonensis Reipub. Colonien: ex commissione ampliss. nobilium, atque prudentium & fortium procerum...», зачастую именуемое как Нюрнбергская фармакопея. Подобные издания фармакопеи на протяжении XVI в. выпускались во многих европейских городах, например Мантуе (1559), Антверпене (1560), Базеле (1561), Кельне (1565), Флоренции (1567), Бергамо (1580), Риме (1583), Саламанке (1588) и т. д. С XVII в. многие европейские страны начали принимать фармакопею на государственном уровне, а первым официальным изданием фармакопеи принято считать опубликованный в 1698 г. «Dispensatorium Brandenburgicum seu norma juxta quam in provinciis Marchionatus Brandenburgici medicamenta officinis familiaria dispensanda ac præparanda sunt» (известный как Бранденбургский диспенсаторий). Он был написан на латыни и включал перечисленных

в алфавитном порядке свыше 1000 прописей лечебных средств (из которых 906 были «составными», то есть сложными). В 1711 г. выходит фармакопея Португалии, в 1714 г. — Пруссии, в 1742 г. — Дании, в 1808 г. — Франции («Codex Medicamentorum Gallicum»), 1864 г. — Великобритании («British Pharmacopoeia»), в 1873 г. — Германии («Pharmacopoea Germanica» или «German Pharmacopoea») и т. д. [10].

В сферу нормативно-правового регулирования здравоохранения понятие фармакопеи как особого акта, представляющего собой сборник нормативных документов (фармакопейных статей), регламентирующих требования к качеству лекарственных средств, вводится позже, чем появляются ее первые издания. Так, термин «фармакопея» применяется с середины XVI в. европейскими авторами в названиях своих сочинений. Например, он встречается в трактате Якоба (Жака Дюбуа) Сильвия (Jacobus Sylvius) «Pharmacopoeae libri tres, qui artem medicam et pharmacopoeam triciani exercentque, maxime necessarii» (Лион (Франция), 1548), Позже его применил Ян (Иоганн) Бретшнейдер, именованный Плактомусом (Johann Bretschneider или Plactomus), в сочинении «Pharmacopoea in compendium redacta» (Амстердам (Голландия), 1560), а через год — Ануций Физий (Anutius Physius) в труде «Pharmacopoea Medimatrix» (Базель (Швейцария), 1561). С XVII в. определение «фармакопея» постепенно закрепляется за соответствующими нормативными правовыми актами. Хронология опубликования в Европе основных неофициальных и официальных изданий фармакопеи под различными названиями на протяжении XII–XIX вв. представлена в таблице.

Создание первых российских изданий фармакопеи. Процесс создания отечественной фармакопеи уходит вглубь веков. На Руси с древнейших времен в качестве своеобразных «справочников», содержащих сведения о различных лечебных средствах, применялись как переведенные с иностранных языков трактаты, так и сочинения наших целителей. Многие перечисленные в них средства на протяжении веков успешно использовались как в народной, так и профессиональной, в том числе и военной, медицине.

Одну из первых фармакопей в Россию привез Джеймс Френчем (James Frencham), позже прозванный Яков Астафьев, во времена создания первой «царской», или «государевой», аптеки (1581). В начале и середине XVIII в. среди отечественных лекарей и аптекарей наиболее популярными были «Бранденбургский диспенсаторий» и «Эдинбургская фармакопея», которые при всех позитивных сторонах включали много сложных в изготовлении и устаревших лечебных средств.

К прообразам отечественной фармакопеи можно отнести труды российских авторов по медицине и лекарствоведению. Так, в 1708 г. Даниилом Алексеевичем Гурчиным — «аптекарем его царского величества», в виде рукописи были составлены «Аптечка обозовая или служивая, собранная в кратце с разных книг аптекарских на пользу служиваго чина людей и их коней, которою егда лекаря нет

могут сами себе помощь дать во всяких своих и конских немощех. Собрана трудами и тщанием Его царского пресветлаго Величества царствующего града Москвы Аптекаря Данила Гурчина. 1708-го года» и «Аптека домовая болшая которою всяк человек егда лекаря нет может помощь дать не токмо себе но и всякой скотине во всяких немощах. Собрана со многих книг медыцких. В царствующем граде Москве 1708 году». Также следует отметить и другие сочинения (например, «Реестр дохтурских наук» архиепископа Афанасия, «Практический опыт, делающий полкового врача руководящим лицом в Московском войске» Блюментроста и др.), в которых приводились рецепты изготовления и применения различных лечебных средств.

Первое официальное издание российской фармакопеи «Pharmacopoea Rossica» («Фармакопея России») было выпущено в 1778 г. по существовавшей в тот период традиции на латыни (тираж составил 1800 экз.). При его составлении были учтены идеи и помыслы выдающихся отечественных ученых — М.В. Ломоносова, Н.М. Максимовича-Амбодика, И.И. Лепехина, В.М. Севергина и др. Именно они указывали на необходимость скорейшего освоения обширных природных богатств наших земель, создания лекарственных средств из отечественного сырья и освобождения страны от иностранной зависимости. Указанное издание фармакопеи описывало 770 наименований лекарственных средств, в том числе химического происхождения — 147, растительного — 316, животного — 29, а также «сложных» — 278. В нем приводились технологические приемы их изготовления и методы анализа, характеризовались лекарственные растения, в том числе, применявшиеся в народной медицине и т. д. При отборе лекарственных средств для включения в фармакопею особое внимание обращалось на рациональность их рецептуры, условия и сроки хранения. Интерес к первому изданию российской государственной фармакопеи был проявлен и за границей — оно было опубликовано в Копенгагене (1778) и Лейпциге (1830). Медицинская коллегия посвятила это издание фармакопеи императрице Екатерине II — на титульной странице она была изображена в образе древнегреческой богини Панацеи (рис. 1) [11].

В 1798 г. выходит второе издание российской государственной фармакопеи на латыни (в 1799 г. публикуется снова). Весомый вклад в его создание внес врач, генерал-штаб-доктор Никон Карпович Карпинский (в честь которого иногда именуется как «Фармакопея Карпинского»). Указанное издание состояло из двух частей и включало характеристику 305 «простых» и 183 «сложных» лекарственных средств. Фармакопейные статьи были четко структурированы и содержали информацию о латинском и русском наименовании лекарственного средства; вкусе и запахе; фармакологическом действии; показаниях к применению (при каких заболеваниях применяется); дозировке и т. д. Во второе издание фармакопеи не вошло порядка 140 лекарственных средств из первого издания (например, с 29 до 19 наименований сократилось число

Таблица. Хронологический перечень опубликованных в Европе основных изданий фармакопеи (XII–XIX вв.)
Table. Chronological list of the main publications of the pharmacopoeia published in Europe (12th–19th centuries)

Год создания и/или опубликования	Оригинальное название (неидентифицируемое название)	Автор, место опубликования (город, страна)
1140	Antidotarium (Antidotarium Nicolai Solarnitani, Dispensatorium, Pharmacopoea)	Николай, Салерно (Италия)
1488 (1515)	Compendium aromatariorum (в кастильском переводе — Compendio de los boticarios)	Саладин Ферро (Saladino Ferro), Болонья (Италия), Кастилия (Испания)
1498 (неоднократные переиздания)	Nuovo Receptario Composto del Famossimo Chollegio Degli Eximii Doctori della Arte et Medicinae della inclita cipta di Firenze (Receptario)	Флоренция (Италия)
1535	Concordantia pharmacopaeorum	Барселона (Испания)
1546 (неоднократные переиздания)	Dispensatorium Norimbergense (Pharmacorum Conficiendorum ratio vulgo Dispensatorium)	Валериус Корд (Valerius Cordus), Нюрнберг (Германия)
1548	Pharmacopoeae libri tres, qui artem medicam et pharmacopoeam traciani exercentque, maxime necessarii	Якоб (Жак Дюбуа) Сильвий (Jacobus Sylvius), Леон (Франция)
1559	Диспенсаторий (фармакопея)	Мантуя (Италия)
1560	Pharmacopoea in compendium redacta	Ян (Иоганн) Бретшнейдер или Плактомус (Johann Bretschneider или Plactomus), Амстердам (Голландия)
1560	Диспенсаторий (фармакопея)	Антверпен (Бельгия)
1561	Pharmacopoea Medimatrixa	Ануций Физий (Anutius Physius), Базель (Швейцария)
1564	Enchiridion sive, ut vulgo vocant, dispensatorium compositorum medicamentorum (Enchiridion sive Dispensatorhim)	Адольф Окко (Adolf Osco) Аугсбург (Германия)
1565	Dispensarium usuale pro pharmacopoeis inclytae Reipublicae Colonensis Reipub. Colonien: ex commissione ampliss. nobilium, atque prudentium & fortium procerum...	Нюрнберг (Германия)
1565	Диспенсаторий (фармакопея)	Кельн (Германия)
1567	Ricettario Fiorentina	Флоренция (Италия)
1580	Диспенсаторий (фармакопея)	Бергамо (Италия)
1583	Диспенсаторий (фармакопея)	Рим (Италия)
1588	Диспенсаторий (фармакопея)	Саламанка (Испания)
1607	Pharmacopoea Dogmaticorum Restituta	Жозеф Дю Шен (Joseph Du Chesne), Париж (Франция)
1618 (неоднократные переиздания)	Pharmacopoeia Londinensis	Лондон (Англия)
1641 (неоднократные переиздания)	Pharmacopoeia medico-chymica: sive thesaurus pharmacologicus, quo composita quaeque celebriora; hinc mineralia, vegetabilia & animalia chymico-medice describuntur, atque insuper principia physicae Hermetico-Hippocraticae candide exhibentur...	Иоганн Иоахим Шредер (Johann Joachim Schröder), Франкфурт (Германия)
1672	Pharmacopoeia Augustana reformata: cum ejus mantissa & appendice, simul cum animadversionibus	Иоганн Цвелфер (Johann Zwelfer), Дордрехт (Голландия)
1698	Dispensatorium Brandenburgicum seu norma juxta quam in provinciis Marchionatus Brandenburgici medicamenta officinis familiaria dispensanda ac praeparanda sunt...	Бранденбург (Германия)
1699	Pharmacopoea Collegii Regii Medicorum Edimburgensium (Edinburgh Pharmacopoeia)	Эдинбург (Шотландия, Великобритания)
1711	Португальская фармакопея	Португалия

Окончание таблицы

Год создания и/или опубликования	Оригинальное название (неидентифицируемое название)	Автор, место опубликования (город, страна)
1713 (неоднократные переиздания)	Dispensatorium regium et electorale Borusso-Brandenburgicum, juxta quod in provinciis regiis et electoralibus medicamenta officinis familiama dispensanda amp; amp; praeaparanda...	Бранденбург (Германия)
1714	Прусская фармакопея	Пруссия
1718 (неоднократные переиздания)	Pharmacopoea Leidensis: amplissimorum magistratum auctoritate instaurata	Самуэль Люхтманс (Samuel Luchtmans), Лейден (Голландия)
1742	Датская фармакопея	Дания
1794	Pharmacopoea Castrensis et Nosocomialis Exercitus Nationalis, edita Varsoviae Anno 1794 Ad Mandatum Departamenti Commeatus Bellici, Sumptu Departamenti Instructionis Nationalis	Варшава (Польша)
1803	Голландская фармакопея	Голландия
1808 (неоднократные переиздания)	Codex Medicamentorum Gallicum (французская фармакопея)	Париж (Франция)
1817	Польская фармакопея	Варшава (Польша)
1819	Финляндская фармакопея	Хельсинки (Финляндия)
1837	Греческая фармакопея	Греция
1854	Бельгийская фармакопея	Бельгия
1862	Румынская фармакопея	Румыния
1864	British Pharmacopoeia	Лондон (Великобритания)
1873	Pharmacopoea Germanica (German Pharmacopoea)	Германия
1892	Итальянская фармакопея	Италия

экстрактов, как устаревавшие препараты полностью исключались «щелочи» и т. д.). В данном издании фармакопеи появилась новая лекарственная форма «эмульсия», увеличилась номенклатура порошков (зубной порошок, детская присыпка, порошок рвотного корня с опиумом и др.) [12]. В 1802 г. это издание в переводе студента Императорского Московского университета Ивана Леонтовича публикуется на русском языке.

Успехи в области химии, медицины, фармакологии и других смежных с фармацией наук, а также необходимость дальнейшего совершенствования нормативно-правового регулирования обращения лекарственных средств настоятельно требовали принятия нового издания российской государственной фармакопеи. К работе над ним были привлечены как ученые, так и практики, а само составление продолжалось 15 лет. В 1866 г. публикуется состоящее из двух частей первое издание государственной фармакопеи на русском языке (рис. 2).

Первая часть содержала 668 фармакопейных статей, вторая — 238, которые приводились в алфавитном порядке без подразделения на лекарственное растительное сырье или лекарственные средства химического происхождения (значительная часть статей посвящалась

лекарственным средствам на основе активных действующих веществ химического происхождения). Сами статьи стали более информативными и включали сведения о составе лекарственного средства и его физико-химических свойствах; качественных реакциях для идентификации подлинности и подтверждения качества, а в ряде случаев — методиках количественного определения. Довольно значительно сократилось количество статей о лекарственных средствах, получаемых из лекарственного растительного сырья. В этом издании была дана характеристика алкалоидам (атропин, кодеин, кофеин, морфин, стрихнин, хинин и др.), гликозидам (амигдалин, дигитален и др.). Обращает на себя внимание исключение лекарственных средств, имеющих узкое применение, а также тех, чье применение вызывало сомнение (мухомор, ладан и др.). Издание имело ряд приложений (например, список реактивов и приборов, необходимых для контроля качества лекарственных средств; меры веса; правила хранения сильнодействующих средств; перечень сильнодействующих веществ, которые должны храниться под замком; таблицу противоядий; таблицу атомных весов и т. д.). При введении данного издания фармакопеи в действие были утверждены специальные правила, некоторые

из них дошли и до наших дней: «Врач, прописывая какое-либо из означенных в фармакопее сильнодействующих средств в приеме, превышающем высший прием их, установленный фармакопеей, обязывается писать количество сильнодействующего средства прописью и присоединить к тому восклицательный знак; в противном случае прописанное лекарство не должно быть отпускаемое из аптек без предварительного объяснения».

В 1871 г. вышло второе издание отечественной государственной фармакопеи, представляющее, по сути, конспективное изложение первого издания и включающее 876 статей. В третьем издании (1880) было представлено 1026 фармакопейных статей, структура которых практически не изменилась, но расширилось содержание, особенно о лекарственных средствах химического происхождения. В нем существенно повысились требования к контролю качества лекарственных средств (в частности, увеличилось число реакций идентификации, для многих веществ устанавливались методики количественного определения, большое внимание уделялось чистоте лекарственных средств и регламентации примесей). Четвертое издание (1891), включившее 808 фармакопейных статей, характеризует рациональность номенклатуры лекарственных средств и ряд других положительных черт (например, введение перколяции, нитрометрии и т. д.). В пятом издании (1902) число фармакопейных статей было сокращено до 615 (практически на 25%), также при их прежнем построении уменьшилась содержательная часть, в частности для большинства средств были сокращены реакции подлинности и доброкачественности и т. д. Шестое издание (1910) включало 617 фармакопейных статей, а также «Удостоившееся Высочайшей ратификации 11 июня 1907 г. Международное соглашение о принятии единообразных способов приготовления сильнодействующих лекарств». В приложении к нему были представлены: «Правила хранения в аптеках ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств»; «Список А — ядовитых лекарственных средств, которые должны храниться в аптеках под замком»; «Список Б — сильнодействующих лекарственных средств, которые должны храниться в аптеках с предосторожностью, отдельно от прочих лекарственных средств»; «Высшие однократные и суточные приемы ядовитых и сильнодействующих средств для взрослого» и др. В целом же оно почти без изменений повторяло предыдущее издание фармакопеи.

Седьмое (1925), восьмое (1946), девятое (1961), десятое (1968), одиннадцатое (1987 г. — первый выпуск и 1990 г. — второй выпуск) издания отечественной государственной фармакопеи выходят в советский период, а двенадцатое (2007), тринадцатое (2015) и четырнадцатое (2018) издания — в современной России.

В разработке многих изданий отечественной государственной фармакопеи на протяжении XIX–XXI вв. принимали участие ученые и сотрудники Императорской Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии. Так, академик Ю.К. Трапп входил в состав



Рис. 1. Титульный лист первого издания российской государственной фармакопеи на латинском языке «Pharmacopoea Rossica» (1778)

Fig. 1. Title page of the first edition of the Russian State Pharmacopoeia in Latin “Pharmacopoea Rossica” (1778)

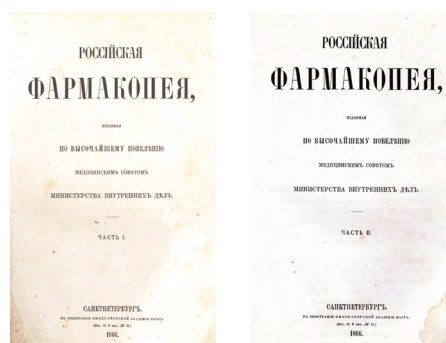


Рис. 2. Титульные листы I и II частей первого издания российской государственной фармакопеи на русском языке (1866)

Fig. 2. Title pages of Parts I and II of the first edition of the Russian State Pharmacopoeia in Russian (1866)



Рис. 3. Титульные листы различных изданий отечественной государственной фармакопеи (Российская империя, Советский Союз, Российская Федерация)

Fig. 3. Title pages of various editions of the national State Pharmacopoeia (Russian Empire, Soviet Union, Russian Federation)

авторских коллективов первого, второго, третьего, четвертого и пятого изданий, академик А.П. Дианин и профессор С.А. Пржибытек — пятого и шестого, профессор Л.Ф. Ильин — шестого и седьмого (первого в Советском Союзе), профессор Ю.В. Мирошниченко — тринадцатого и четырнадцатого.

На рис. 3 представлен ряд изданий отечественной государственной фармакопеи в XIX–XXI вв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России государственная фармакопея была создана на основании накопленного на протяжении веков опыта применения лечебных средств и всегда базировалась

на последних для своего времени достижениях отечественной и мировой науки. Она не только не уступала иностранным фармакопеям, но в ряде случаев и превосходила их, способствуя развитию здравоохранения страны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блинов Г.М., Гарибова Т.М. Медицина Древнего Египта: очерк первый // Советское здравоохранение. 1975. № 7. С. 73–77.
2. Тураев Б.А. История Древнего Востока. Ленинград: ОГИЗ, 1935. 382 с.
3. Гезер Г. Основы истории медицины. Казань: Н.А. Ильяшенко, 1890. 520 с.
4. Nutton V. Roman medicine, 250 BC to AD 200. In: Western medical tradition, 800 BC to AD 1800. Cambridge: University Press, 1995. 66 p.
5. Петров Б.Д. Ибн-Сина (Авиценна). Москва: Медицина, 1980. 151 с.
6. Ветров И.И., Кузьменко А.В. Основы Аюрведической медицины. История и метафизика. Санкт-Петербург: Святослав, 2003. 352 с.

7. Вогралик В.Г., Вязьменский Э.С. Очерки китайской медицины. Москва: Медгиз, 1961. 192 с.
8. Воронов Ф.Д., Ружинская И.Н. «Антидотарий» Николая из Салерно: история создания фармакопеи // Фармация и фармакология. 2017. Т. 5, № 1. С. 64–77. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-1-64-77
9. Зудгоф К. Медицина средних веков и эпохи Возрождения. Москва: Вузовская книга, 1999. 151 с.
10. Филькин А.М. Хронология русских фармакопей // Аптечное дело. 1959. № 6. С. 61–63.
11. Натрадзе А.Г. Русские и советские фармакопеи. Москва: Медицина, 1978. 112 с.
12. Зархин И.Б. Очерки из истории Отечественной фармации XVIII и первой половины XIX века. Москва: Медгиз, 1956. 356 с.

REFERENCES

1. Blinov GM, Garibova TM. Meditsina Drevnego Egipta: ocherk pervyi. *Sovetskoe zdravoookhranenie*. 1975;(7):73–77. (In Russ.).
2. Turaev BA. *Istoriya Drevnego Vostoka*. Leningrad: OGIz, 1935. 382 p. (In Russ.).
3. Gezer G. *Osnovy istorii meditsiny*. Kazan: N.A. Il'yashenko, 1890. 520 p. (In Russ.).
4. Nutton V. Roman medicine, 250 BC to AD 200. *Western medical tradition, 800 BC to AD 1800*. Cambridge: University press, 1995. 66 p.
5. Petrov BD. *Ibn-Sina (Avitsenna)*. Moscow: Meditsina, 1980. 151 p. (In Russ.).
6. Vetrov II, Kuz'menko AV. *Osnovy Ayurvedicheskoi meditsiny. Istoriya i metafizika*. Saint-Petersburg: Svyatoslav, 2003. 352 p. (In Russ.).

7. Vogralik VG, Vyaz'menskii EhS. *Ocherki kitaiskoi meditsiny*. Moscow: Medgiz, 1961. 192 p. (In Russ.).
8. Voronov FD, Ruzhinskaya IN. «Antidotarium» of Nicholas of Salerno: the history of the pharmacopoeia. *Pharmacy and Pharmacology*. 2017;5(1):64–77. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-1-64-77
9. Zudgof K. *Meditsina srednikh vekov i ehpokhi Vozrozhdeniya*. Moscow: Vuzovskaya kniga, 1999. 151 p. (In Russ.).
10. Fil'kin AM. Khronologiya russkikh farmakopei. *Aptechnoe delo*. 1959;(6):61–63. (In Russ.).
11. Natradze AG. *Russkie i sovetskie farmakopei*. Moscow: Meditsina, 1978. 112 p. (In Russ.).
12. Zarkhin IB. *Ocherki iz istorii Otechestvennoi farmatsii XVIII i pervoi poloviny XIX veka*. Moscow: Medgiz, 1956. 356 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Александр Борисович Перфильев**, кандидат фармацевтических наук; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6843-2803

Юрий Владимирович Мирошниченко, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 9723-1148

Наталья Леонидовна Костенко, кандидат фармацевтических наук; e-mail: kostenkonl@jandex.ru; eLibrary SPIN: 8559-7624

Римма Айратовна Еникеева, кандидат фармацевтических наук; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 4917-6516

AUTHORS INFO

***Alexander B. Perfiliev**, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6843-2803

Yuri V. Miroshnichenko, doctor of pharmaceutical sciences, professor; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 9723-1148

Natalya L. Kostenko, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: kostenkonl@jandex.ru; eLibrary SPIN: 8559-7624

Rimma A. Enikeeva, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 4917-6516

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК: 611.71 + 616.433

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88968>

СКЕЛЕТ ВЕЛИКАНА ЯКОБА ЛОЛЛИ — УНИКАЛЬНЫЙ «БРЕНД» КАФЕДРЫ НОРМАЛЬНОЙ АНАТОМИИ

И.В. Гайворонский^{1, 2}, М.В. Твардовская¹, К.В. Соловьев¹, М.П. Кириллова¹, Т.С. Спирина^{2, 3}, С.В. Виноградов^{1, 2}, А.А. Семенова^{1, 2, 4}

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлена история появления легендарного скелета великана Якоба Лолли в музейной коллекции кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Проведены исследования архивных документов: старинных журналов, газет, монографий и протоколов заседаний конференции академии, хранящихся в Российской национальной библиотеке, а также каталог и картотека фундаментального музея кафедры. Данные о времени изготовления скелета великана, приведенные в каталоге фундаментального музея и литературных источниках XIX в. несколько разнятся и относятся к периоду 1814–1818 гг. Вероятно, труп великана был доставлен на кафедру анатомии и физиологии Императорской Медико-хирургической академии для установления причины смерти. Через некоторое время скелет великана в качестве редкого музейного экспоната был представлен конференции академии и подарен ее президенту Якову Виллие, который вернул скелет обратно на кафедру. В период с 1818 по 1824 г. скелет временно покинул стены академии и оказался на изучении у И.В. Буяльского в домашнем музее. По завершении научных работ скелет был возвращен на кафедру, а в результате проведенных И.В. Буяльским исследований в 1847 г. появилась статья «Мера скелета и вес костей великана Якоба Лолли» — единственный опубликованный научный труд о скелете великана. Приведен перевод этих измерений в современную систему единиц. Краткое описание черепа великана в качестве яркого примера типичных изменений при акромегалии было сделано спустя 100 лет сотрудником кафедры А.П. Быстровым в книге «Прошлое, настоящее, будущее человека». По прошествии 200 лет с момента изготовления скелет великана нуждался в реставрации: деликатной очистке, восстановлении разрушенных фрагментов, замене материала для имитации хрящевых компонентов скелета. Описан процесс работы реставраторов и представлен результат их деятельности.

Ключевые слова: кафедра нормальной анатомии; фундаментальный музей; Якоб Лолли; скелет великана; акромегалия; аномалии костной системы; реставрация; кафедра анатомии и физиологии; Илья Васильевич Буяльский; Алексей Петрович Быстров.

Как цитировать:

Гайворонский И.В., Твардовская М.В., Соловьев К.В., Кириллова М.П., Спирина Т.С., Виноградов С.В., Семенова А.А. Скелет великана Якоба Лолли — уникальный «бренд» кафедры нормальной анатомии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 231–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88968>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88968>

THE SKELETON OF THE GIANT JACOB LOLLY IS A UNIQUE “BRAND” OF THE DEPARTMENT OF NORMAL ANATOMY

I.V. Gaivoronsky^{1,2}, M.V. Tvardovskaya¹, K.V. Solovyev¹, M.P. Kirillova¹, T.S. Spirina^{2,3}, S.V. Vinogradov^{1,2}, A.A. Semenova^{1,2,4}

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The paper presents the history of the appearance of the legendary skeleton of the giant Jacob Lolli in the museum collection of the Department of Normal Anatomy of the Military medical Academy. Research has been conducted on archival documents, including old magazines, newspapers, monographs, and minutes of the Academy Conference meetings stored in the Russian National Library, as well as the catalog and card index of the fundamental museum of the department. Data at the time of making the giant skeleton given in the catalog of the fundamental museum and literary sources of the 19th century were quite different and refer to the period from 1814 to 1818. Probably, the giant's corpse was taken to the Department of Anatomy and Physiology of the Imperial Medical–Surgical Academy to establish the cause of death. After a while, the skeleton was presented to the Academy Conference as a rare museum exhibit and presented to its president, Jacov Willie, who returned the skeleton to the department. From 1818 to 1824, the skeleton temporarily left the walls of the academy and was examined by I.V. Buyalsky in the home museum. After the scientific work, the skeleton was returned to the department; as a result of the research conducted by I.V. Buyalsky in 1847, the article “Measure of the skeleton and the weight of the bones of the giant Jacob Lolly”, was the only published scientific work on the skeleton of a giant. The measurements were translated into the modern system of units. A brief description of the giant's skull as a vivid example of typical changes in acromegaly was made a hundred years later by A.P. Bystrov, an employee of the department, in the book, “Past, present, future of man”. Two hundred years after its construction, the giant's skeleton needed restoration, including delicate cleaning, restoration of destroyed fragments, and replacement of the material to imitate the cartilaginous components of the skeleton. The restorers' work process is described, and the result of their activity is presented.

Keywords: Department of Normal Anatomy; Fundamental Museum; Jacob Lolli; giant skeleton; acromegaly; bone system anomalies; restoration; Department of Anatomy and Physiology; Ilya Vasilievich Buyalsky; Alexey Petrovich Bystrov.

To cite this article:

Gaivoronsky IV, Tvardovskaya MV, Solovyev KV, Kirillova MP, Spirina TS, Vinogradov SV, Semenova AA. The skeleton of the giant Jacob Lolly is a unique “brand” of the department of normal anatomy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):231–237. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma88968>

Received: 24.11.2021

Accepted: 24.12.2021

Published: 20.03.2022

В музее кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) среди многочисленных анатомических экспонатов видное место занимает коллекция скелетов, насчитывающая более 80 экземпляров, разных периодов онтогенеза, отличающихся также по половым, этническим и расовым признакам. В ее формировании принимали участие руководители кафедры (И.В. Буяльский, В.Л. Грубер, А.И. Таренецкий, Б.А. Долго-Сабуров) и известные зарубежные ученые-анатомы (J.N. Lieberkühn, M. Tramond) XIX–XX вв.

Особое место в данной коллекции занимает самый крупный скелет — скелет великана Якоба Лолли (Jacob Lolli). Из различных исторических источников нам удалось получить немногочисленную информацию о личности самого Якоба Лолли и появлении его скелета в академии. Первое упоминание об экспонате мы нашли в каталоге препаратов фундаментального музея кафедры нормальной анатомии ВМА, составленном в 1948 г., в разделе «Антропология». В нем скелет Якоба Лолли значится под номером 634 и сопровождается следующей записью: «Связанный скелет великана Lolli, родом из Померании (Германия)». Отметим, что в каталоге музея имеется еще две записи относящихся к анатомическим объектам, некогда принадлежащим Якобу Лолли. Первый — препарат № 150: «Двухстворчатый и трехстворчатый клапаны сердца великана Лолли», второй — препарат № 174: «Полулунный клапан легочного ствола гиганта Лолли».

При изучении различных изданий фондов Российской национальной библиотеки нами были получены следующие данные: в «Отечественных записках», издаваемых Павлом Свиным (часть 8, 1821 г.) [1], в статье, посвященной истории Императорской Медико-хирургической академии (ИМХА), автор описывает анатомический кабинет и указывает на то, что среди прочих коллекций имеется препарат Ильи Васильевича Буяльского (на тот момент адъюнкт-профессора анатомии) — «скелет великана померанца Якоба Лолли, который здесь в Санкт-Петербурге в 1817 г. был предметом зрелища, вышиной в 3 аршина и 1 вершок». В более поздних источниках есть следующая информация: в периодическом издании «Друг здравия. Врачебная газета», издаваемом доктором Грумом, в № 16 за 1847 г. есть статья самого профессора И.В. Буяльского «Мера скелета и вес костей великана Якоба Лолли» [2]. Из нее мы узнаем, что Якоб Лолли был родом из Прусской Померании, «...с детства был сложения золотушного, отчего имел правую ногу кривую в колене, вывернутую кнаружи, и он мало ходил, а большею частью сидел». Также в своей статье Буяльский отмечал, что великана показывали публике в балагане в XVIII в. Москве и в Петербурге. Для демонстрации своего роста Лолли привставал только на одну здоровую левую ногу.

В те времена на всех крупных ярмарках устраивались зрелищные представления в балаганах. Часто к балагану примыкал паноптикум — музей, а также необычные люди. В частности, там можно было увидеть

необыкновенных толстяков, бородатых женщин, карликов и великанов. Цирка на тот момент еще не было. Это были мелкие временные площадки для зрелищ, о которых, к сожалению, нет конкретных данных в главных газетах того времени «Санкт-Петербургские ведомости» и «Северная почта». Также нет ни афиш, ни объявлений о балаганах и выступавших там артистах. На подобные представления публику приглашали устно «зазывалы», поэтому не представляется возможным установить, в какой именно труппе и балагане выступал Якоб Лолли.

В статье И.В. Буяльский приводит некоторые меры скелета великана: длина всего скелета, рук, ног, позвоночного столба, меры груди, «поперечник большого таза», «поперечник малого таза», масса черепа и некоторых костей (табл.). Любопытно, что данная работа была опубликована не только в отечественной газете «Друг здравия» [2], но и в иностранной газете «Medicinische zeitung Russlands» [3] на немецком языке. По данным И.В. Буяльского, Якоб Лолли «скорострительно умер в балагане от аневризмы начальственной артерии (то есть восходящего отдела аорты), лопнувшей в грудную полость» [4].

Исходя из полученных данных, можно предположить, что после смерти труп великана был доставлен в ИМХА для установления причины смерти. Вскрытие трупа, видимо, происходило на кафедре анатомии и физиологии ИМХА, о чем косвенно свидетельствуют сохранившиеся в фундаментальном музее указанные выше спиртовые препараты клапанов сердца Якоба Лолли (препараты № 150 и 174). Вскрытие трупа проводил лично И.В. Буяльский, состоявший на тот момент прозектором при кафедре [5], затем труп был мацерирован и им же связан скелет. В те времена некоторые уникальные экспонаты, изготовленные на кафедре, демонстрировались конференции академии, возглавляемой президентом академии, или же преподносились в дар высокопоставленным особам — императорской фамилии, а затем снова возвращались на кафедру уже в качестве подарка от императора или от президента ИМХА. В музейном каталоге и в монографии А.И. Таренецкого «Кафедра и музей Императорской Военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии в Санкт-Петербурге за 100 лет (исторический очерк)» [6] указано, что в 1818 г. скелет великана Якоба Лолли был передан кафедре президентом ИМХА Яковом Васильевичем Виллие (на этот факт указывает пометка в каталоге на английском языке «Villiers» в описании экспоната № 634). Следовательно, скелет совершил что-то вроде ротации: сначала он был преподнесен в качестве подарка конференции академии как редкий экспонат, а затем передан обратно на кафедру. В период с 1818 по 1824 г. И.В. Буяльский, с разрешения своего наставника и руководителя кафедры анатомии и физиологии — П.А. Загорского, временно забирал скелет великана для более глубокого и детального изучения в собственную коллекцию — в свой домашний

Таблица. Перевод мер скелета и массы костей великана Якоба Лолли, выполненных И.В. Буяльским, в современные единицы измерений

Table. Translation of the measurements of the skeleton and bone mass of the giant Jacob Lolli, made by I.V. Buyalsky, into modern units of measurement

Показатель	Старинные единицы измерений*	Современные единицы измерений
Мера скелета		
Длина всего скелета	3 аршина 1 вершок 85,75 дюйма	217,86 см
Длина позвоночного столба от первого шейного позвонка до окончания вихреца	1 аршин 5 вершков 36,75 дюйма	93,62 см
Длина руки правой	1,5 аршина 42 дюйма	106,68 см
Длина руки левой	1 аршин 7,5 вершков 41,375 дюйма	104,46 см
Длина ноги правой (кривой) по прямой линии, от вершушки головки бедренной кости до пяточной кости	1 аршин 8,75 вершка 43,25 дюйма	109,85 см
Длина левой ноги здоровой	1 аршин 10,5 вершков 46,375 дюйма	117,8 см
Величина груди		
От выпуклости 8-го ребра одной стороны до противоположной	9,25 вершков 16,125 дюйма	41,62 см
От вершушки остистого отростка 10-го спинного позвонка до мечевидного отростка грудной кости	6,5 вершка 11,375 дюйма	29,25 см
Поперечник большого таза		
От верхней передней оси подвздошной кости одной стороны до другой	6,5 вершка 11,375 дюйма	29,25 см
Поперечник большого таза		
Малый поперечник: от вершушки основания крестца до соединения лобковых костей, внутри таза	3 вершка 5,25 дюйма	13,5 см
Большой поперечник: от середины безымянной линии подвздошной кости до другой стороны	4 вершка 7 дюймов	18 см
Масса костей черепа		
Череп без нижней челюсти	4 фунта без драхмы	1,81 кг
Нижняя челюсть с зубами	6 унций и 7 драхм	197,33 г
Весь череп с челюстью	4,5 фунта и 6 драхм	2060,34 г
Подъязычная кость	1,5 драхмы	5,84 г
Масса костей туловища		
Позвоночный столб с крестцом и вихрецом	3 фунта и 7 унций	1559,45 г
Первый шейный позвонок	1 унция	28,35 г
Последний поясничный позвонок	2 унции и 6 драхм	80,04 г
Крестец	6 унций и 1 драхма	173,99
Вихрец	2 драхмы	7,78 г
Масса 24 ребер	3 фунта и 5 унций	1503 г
Первое ребро	6 драхм	23,34 г
Седьмое ребро	1,5 унций	42,52 г
Последнее ребро	6 драхм	23,34 г
Безымянная кость правая	1 фунт и 1 унция	481,95 г
Безымянная кость левая	1 фунт и 2 унция	510,3 г
Масса костей верхней конечности		
Ключица правая	2 унции и 6 драхм	80,4 г
Ключица левая	2 унции и 7 драхм	84,29 г
Лопатка правая	6 унций и 3 драхмы	181,77 г

Окончание таблицы

Показатель	Старинные единицы измерений*	Современные единицы измерений
Лопатка левая	6 унций и 5 драхм	189,55 г
Плечевая кость (обе совершенно равны)	13 унций с драхмой	372,44 г
Локтевая и лучевая (равны с обоих боков)	10 унций и 6 драхм	306,84 г
Масса костей нижней конечности		
Бедро правое	2 фунта и 3 унции	992,25 г
Бедро левое	2 фунта и 5,5 унций	1063,13 г
Три голенные кости левые (правой стороны также совершенно равны)	2 фунта и 1,5 унций	949,88 г
Пяточная кость правая	2 унции и 2 драхмы	64,48 г
Пяточная кость левая	2 унции и 6 драхмы	80,04 г
Общая масса скелета великана		
Все кости несвязанного скелета:		
аптекарской массы	381 унция	10801,35 г
купеческой массы	27 фунтов и 24 золотника	12352,38 г

Примечание: * — старинные меры: 1 аршин = 71,12 см, 1 вершок = 4,44 см, 1 дюйм = 2,54 см; Старинные веса массы: 1 фунт = 453,59 г, 1 драхма = 1,77 г, 1 унция = 28,35 г.

музей (будущий анатомический кабинет профессора И.В. Буяльского). По завершении научных работ скелет был возвращен на кафедру. Однако данные о времени изготовления скелета великана, приведенные в каталоге фундаментального музея кафедры нормальной анатомии и в литературных источниках XIX в. (статьях П. Свинына и самого И.В. Буяльского), несколько разнятся.

Подтверждением роли И.В. Буяльского в изготовлении скелета великана служит интересный отрывок повести Ю.Н. Носова «Целитель», опубликованный в литературном журнале [7], в котором автор цитирует профессора В.Л. Грубера: «Извольте взглянуть, господа. — Грубер остановился у скелета великана, ростом более трех аршин. — Скелет сей принадлежал цирковому атлету, уроженцу Прусской Померании Якобу Лолли, умершему в Санкт-Петербурге. Скелет изготовлен и подарен нашему музею профессором Буяльским». Ю.Н. Носов был врачом, выпускником ВМА, при написании своей повести опирался на научные источники. Следовательно, это еще один факт в пользу того, что именно благодаря И.В. Буяльскому музею кафедры располагает таким ценным экспонатом как скелет великана Якоба Лолли.

Краткие сведения о Якобе Лолли также содержатся в книге анатома, гистолога и палеонтолога А. П. Быстрова «Прошлое, настоящее, будущее человека» [8], в которой череп приводится в качестве наглядного изображения типичных изменений при акромегалии. Автор указывает: «При акромегалии появляются значительные изменения и в черепе. Общие размеры черепа у акромегаликов больше нормальных. Места, начала и прикрепления мышц на черепе превращаются в сильно развитые гребни и отростки. Кости черепа становятся массивными, и череп делается очень тяжелым. Но наибольшие изменения

наблюдаются в форме нижней челюсти. Она становится непропорционально большой». В этой книге имеется и рисунок черепа великана (рис. 1), выполненный талантливым анатомом лично, со следующей подписью: «Череп акромегалика Я. Лолли (J. Lolli)».

Скелет Якоба Лолли с момента поступления на кафедру стал неким ее «брендом», который на протяжении почти целого столетия выставлялся в фойе перед аудиторией № 1. Для многих поколений выпускников именно с ним связано восприятие одной из главных фундаментальных кафедр академии — кафедры нормальной анатомии.

За более чем 200-летний период уникальный музейный экспонат претерпел изменения: цвет костей потускнел, были утрачены отдельные фаланги на кистях и стопах, стали разрушаться и крошиться эпифизы длинных трубчатых костей, отломались некоторые хрящевые концы ребер, нарушилась целостность конструкции скелета

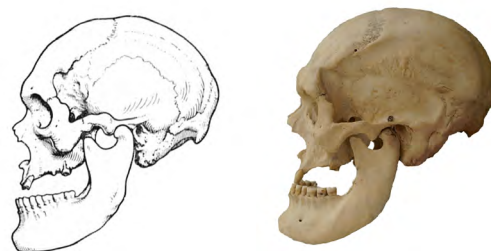


Рис. 1. Череп акромегалика Я. Лолли, выполненный А.П. Быстровым (иллюстрация из книги «Прошлое, настоящее, будущее человека») в сравнении с оригиналом

Fig. 1. The skull of the acromegalic Ja. Lolli, made by A.P. Bystrov (illustration from the book “The Past, present, future of man”) in comparison with the original

грудной клетки. Взгляду открылись проволочные места соединений костей. Эти пагубные изменения еще более усугубились перемещением скелета в период капитального ремонта кафедры. В связи со всем вышеизложенным потребовалось проведение реставрации скелета великана.



Рис. 2. Скелет правой кисти до (слева) и после (справа) реставрации

Fig. 2. Skeleton of the right hand before (left) and after (right) restoration



Рис. 3. Скелет правой стопы до (слева) и после (справа) реставрации

Fig. 3. Skeleton of the right foot before (left) and after (right) restoration

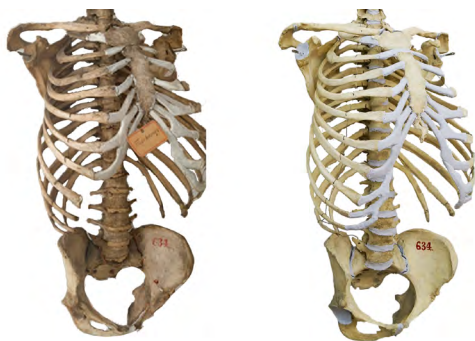


Рис. 4. Скелет туловища до (слева) и после (справа) реставрации

Fig. 4. Skeleton of the trunk before (left) and after (right) restoration

В 2020 г. командой реставраторов под руководством доцента кафедры Стаса Викторовича Виноградова была проделана большая работа по реконструкции отдельных структур и реставрации всего скелета в целом, которая включала несколько этапов.

На первом этапе скелет был разобран на крупные части (череп, скелет туловища, верхние и нижние конечности) для тщательной и бережной очистки от загрязнений.

На втором этапе было произведено постепенное тройное пропитывание всех костей скелета дисперсионным клеевым раствором «Kilto Ecostandard» с последующей корректировкой поверхностей до достижения правильного анатомического рельефа.

На третьем этапе производилось восстановление разрушенных мелких костей скелета, были воссозданы обе фаланги на большом пальце правой кисти, а также три фаланги на третьем пальце правой стопы. На рис. 2 и 3 представлены фотографии скелета кисти и стопы до и после реставрационных работ.

Далее отдельные кости были смонтированы в целый скелет, был полностью заменен проволочный каркас для реберной дуги и мест прикрепления истинных и ложных ребер, а также межпозвоночные диски.

На завершающем этапе реставрации места имитации хрящей и межпозвоночных дисков снова были покрыты густым дисперсионным клеем, а позже они были покрашены специальной краской, цвет которой был подобран «под старину».

На рис. 4 представлены фотографии скелета грудной клетки и поясов конечностей до и после реставрационных работ.

Хочется надеяться, что в 2022 г. завершится не только капитальный ремонт анатомического корпуса, но и закончится восстановление и реконструкция фундаментального музея кафедры нормальной анатомии. Тогда скелет великана Якоба Лолли займет свое почетное место перед первой аудиторией и снова будет занимать умы курсантов и студентов своей необычностью, а выпускники академии, вспоминая годы учебы, будут рассказывать о кафедре, о том, как учили анатомию, о своих первых наставниках, об уникальном музее кафедры и о чудном скелете великана, первым встретившим их на пути в медицину.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свинын П.П. История Императорской медико-хирургической академии (окончание) // Отечественные записки, издаваемые Павлом Свиныным. 1821. Ч. 8. С. 365–397.
2. Буяльский ИВ. Мера скелета и вес костей великана Якоба Лолли // Друг здравия. 1847. № 16. С. 122–123.
3. von Bujalsky E. Maas und Gewicht des Sceletts und der Knochen eines Riesen // Medicinische zeitung Russlands. 1847. № 18. P. 140–141.
4. Гайворонский И.В. Академик П.А. Загорский — основатель первой анатомической школы в России. Санкт-Петербург: ВМА, 2020. 80 с.
5. Исторический очерк кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (к 220-летию основания кафедры) / под ред. И.В. Гайворонского. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. С. 41–43.

6. Таренецкий А.И. Кафедра и музей Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии в Санкт-Петербурге за 100 лет (исторический очерк). Санкт-Петербург: К.Л. Риккер, 1895. 343 с.

7. Носов Ю.Н. Целитель. М: 2017. С. 26–106.

8. Быстров А.П. Прошлое, настоящее, будущее человека. Ленинград: МедГиз, 1957. С. 243–244.

REFERENCE

1. Svin'in PP. Istorija Imperatorskoi mediko-khirurgicheskoi akademii (okonchanie). *Otechestvennye zapiski, izdavaemye Pavlom Svin'inym*. 1821;(8):365–397. (In Russ.).

2. Buyal'skii IV. Mera skeleta i ves kostei velikana Yakoba Lolli. *Drug zdraviya*. 1847;(16):122–123. (In Russ.).

3. von Bujalsky E. Maas und Gewicht des Sceletts und der Knochen eines Riesen. *Medicinische zeitung Russlands*. 1847;(18):140–141.

4. Gaivoronskii IV. *Akademik P.A. Zagorskii — osnovatel' pervoi anatomicheskoi shkoly v Rossii*. Saint-Petersburg: VMA, 2020. 80 p. (In Russ.).

5. Gaivoronskii IV, editor. *Istoricheskii ocherk kafedry normal'noi anatomii Voенno-medsinskoi (Mediko-khirurgicheskoi) akademii*

(k 220-letiyu osnovaniya kafedry). Saint-Petersburg: Spetslit; 2018. P. 41–43. (In Russ.).

6. Tarenetskii AI. *Kafedra i muzei Imperatorskoi voenno-medsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii v Sankt-Peterburge za 100 let (istoricheskii ocherk)*. Saint Petersburg: K.L. Rikker; 1895. 343 p. (In Russ.).

7. Nosov YuN. *Tselitel'*. Moscow; 2017. P. 26–106. (In Russ.)

8. Bystrov AP. *Proshloe, nastoyashchee, budushchee cheloveka*. Leningrad: MedGiz, 1957. P. 243–244. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Иван Васильевич Гайворонский**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7232-6419; SCOPUS: 6603921732; Researcher ID: 0-7912-2014; eLibrary SPIN: 1898-3355

Марина Владимировна Твардовская, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: Marina020139@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3381-242X; eLibrary SPIN: 6712-3115

Кирилл Владимирович Соловьёв, e-mail: kirill_solovik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5527-0495; eLibrary SPIN: 6519-7262

Мария Петровна Кириллова, кандидат биологических наук; e-mail: manatomy@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3922-8673; eLibrary SPIN: 2869-5688

Татьяна Сергеевна Спирина, кандидат биологических наук; e-mail: scox1@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1188-7204; eLibrary SPIN: 1048-9599

Стас Викторович Виноградов, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: Vitista@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8429-5840; eLibrary SPIN: 9343-0818

Анастасия Алексеевна Семенова, кандидат медицинских наук; e-mail: nastioxa@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6474-1113; eLibrary SPIN: 2429-6876

AUTHORS INFO

***Ivan V. Gaivoronsky**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7232-6419; SCOPUS: 6603921732; Researcher ID: 0-7912-2014; eLibrary SPIN: 1898-3355

Marina M. Tvardovskaya, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: Marina020139@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3381-242X; eLibrary SPIN: 6712-3115

Kirill V. Solovyev, e-mail: kirill_solovik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5527-0495; eLibrary SPIN: 6519-7262

Maria P. Kirillova, candidate of biological sciences; e-mail: manatomy@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3922-8673; eLibrary SPIN: 2869-5688

Tatyana S. Spirina, candidate of biological sciences; e-mail: scox1@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-1188-7204; eLibrary SPIN: 1048-9599

Stas V. Vinogradov, candidate of medical sciences, associate professor, e-mail: Vitista@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8429-5840; eLibrary SPIN: 9343-0818

Anastasia A. Semenova, candidate of medical sciences; ORCID: 0000-0001-6474-1113; eLibrary SPIN: 2429-6876

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99838>

ИСТОРИЯ И ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ПЕРВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КАФЕДР ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Д.В. Овчинников

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проблема отсутствия законодательного акта о создании Медико-хирургической академии встает перед авторами каждый раз, когда начинается обсуждение ее истории или истории ее подразделений. В вопросе преподавания внутренних болезней и создания терапевтических кафедр также имеются разночтения. Уточняется содержание ряда исторических и архивных документов, более ранних публикаций о периоде формирования и развития первых терапевтических кафедр академии (последняя треть XVIII — первая половина XIX в.). Анализируются обобщающие юбилейные издания академии, диссертации, защищенные по истории кафедр, исторические сборники, документы, опубликованные в Полном собрании законов Российской империи, хранящиеся в фондах архивов (Центральный государственный архив древних актов, Российский государственный архив Военно-морского флота и др.). Показано, что преподавание внутренней медицины началось в октябре 1767 г. Ф.Т. Тихорским. Патологию, терапию и медицинскую практику в Главном врачебном училище с 1786 г. продолжил преподавать П. Гофман. Вторым профессором патологии и терапии Медико-хирургического училища назначен Г.И. Базилович. Первым после переименования училища в академию профессором стал И.А. Смеловский. И.П. Франк, перенявший кафедру, начал прямую историческую ветвь терапевтической кафедры до 1931 г., когда кафедра частной патологии и терапии волилась в объединенную терапевтическую кафедру и вышла из нее в виде кафедры пропедевтики внутренних болезней. Параллельно в 1848–1924 гг. существовала кафедра общей терапии, присоединенная в итоге к первой кафедре. Благодаря И.П. Франку в 1806 г. сформировалась вторая терапевтическая кафедра, с 1810 г. существовавшая на постоянной основе и являющаяся в настоящее время кафедрой факультетской терапии. Изначально созданная как кафедра госпитальной терапевтической клиники и переименованная в 1965 г. по настоянию Н.С. Молчанова в кафедру терапии усовершенствования врачей № 1 фактически создана указом 19 января 1842 г. одновременно с назначением первого штатного руководителя профессора О.И. Мяновского.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия; внутренние болезни; преподавание; Я.В. Виллие; К.К. Зейдлиц; И.А. Смеловский; Ф.Т. Тихорский; И.П. Франк; П.А. Чаруковский.

Как цитировать:

Овчинников Д.В. История и преемственность первых терапевтических кафедр военно-медицинской академии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 239–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99838>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99838>

HISTORY AND CONTINUITY OF THE FIRST THERAPEUTIC DEPARTMENTS AT THE MILITARY MEDICAL ACADEMY

D.V. Ovchinnikov

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The problem of the lack of a statute on the creation of the medical–Surgical Academy arises every time the authors start discussing the history of the medical–Surgical Academy or its subdivisions. There are also misunderstandings in the issue of internal medicine teaching and creation of therapeutic departments. The contents of several historical and archival documents and earlier publications about the period of formation and development of the first therapeutic departments of the Academy (the last third of the 18th to the first half of the 19th century) were clarified. The article also analyzed the general anniversary editions of the academy, dissertations defended on the history of the departments, historical collections, and documents published in the Complete Collection of Laws of the Russian Empire, stored in the archives (Central State Archive of Ancient Acts, Russian State Archive of the Navy, etc.). The teaching of internal medicine started in October 1767 by F.T. Tikhorsky. From 1786, P. Hoffman continued to teach pathology, therapy, and medical practice at the Chief medical School. G.I. Bazilevich was appointed the second professor of pathology and therapy at the Medico–Surgical School. I.A. Smelovsky became the first professor after the college was renamed into academy. I.P. Frank, who created the second therapeutic department, started a direct historical branch of the therapeutic department until 1931, when the Department of the Private Pathology and Therapy merged with the united therapeutic department, and the Department of Propaedeutics of Internal Diseases emerged from it. From 1848 to 1924, the Department of General Therapy, attached to the first department, existed. In 1806, thanks to I.P. Frank, the second therapeutic department was founded, which existed since 1810 and is now the Department of General Therapy. Initially created as the Department of Hospital Therapy Clinic and renamed in 1965 at the insistence of N.S. Molchanov into the Department of Therapeutic Advancement of Physicians № 1 was actually created by the Decree of January 19th, 1842, simultaneously with the appointment of its first full-time head Prof. O.I. Myanovsky.

Keywords: Military Medical Academy; internal diseases; teaching; J. Wylie; K.K. Zeidlitz; I.A. Smelovsky; F.T. Tikhorsky; I.P. Frank; P.A. Charukovsky.

To cite this article:

Ovchinnikov DV. History and continuity of the first therapeutic departments at the Military Medical Academy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):239–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma99838>

Received: 17.01.2022

Accepted: 15.02.2022

Published: 20.03.2022

ВВЕДЕНИЕ

Проблема отсутствия законодательного акта о создании Медико-хирургической академии встает перед авторами каждый раз, когда начинается обсуждение ее истории или истории ее подразделений. Принятая историография Военно-медицинской академии от указа 18 декабря 1798 г. «Об устройении при главных госпиталях особого здания для Врачебного училища и учебных театров»¹ представляется достаточно условной. Во-первых, кроме строительства здания и учебных театров для существующего Врачебного училища никаких других указаний на «основание» академии он не несет. Во-вторых, здание начали строить на 2 года ранее, что было показано одним из выдающихся современных историков медицины член-корреспондентом Российской академии наук В.О. Самойловым и его соавтором Н.В. Милашевой [1]. В-третьих, барон А.И. Васильев, чья фигура является знаковой в истории академии, ни в подготовленном им для Екатерины II указе 1796 г., ни в утвержденном у Павла I указе 1798 г. не прописал создание академии, сделав это в утвержденном докладе «Об устройстве Медицинской коллегии с ее частями»² [2].

Цель исследования — уточнение содержания ряда исторических и архивных документов, более ранних публикаций о периоде формирования и развития первых терапевтических кафедр академии (последняя треть XVIII — первая половина XIX в.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования выступили обобщающие юбилейные издания академии [3–7], диссертации, защищенные по истории кафедр [8–13], исторические сборники [14–17], документы, опубликованные в Полном собрании законов Российской империи (ПСЗРИ), хранящиеся в фондах архивов (Центральный государственный архив древних актов, Российский государственный архив Военно-морского флота и др.).

Использованные диссертации ценны источниками, недоступными современному исследователю, включая ныне отсутствующие документы XVIII–XIX вв. в архиве академии. В.П. Верекундову удалось ознакомиться с личными документами умерших профессоров кафедр: М.Н. Зубова (Экк) предоставила документы дяди, Н.Ф. Здекауэра, Л.В. Бессер — документы отца В.В. Бессера, Г.Ю. Явейн — документы учителя, Ю.Т. Чудновского. М.Е. Шмигельскому помогли Ф.И. Пастернацкий и Г.Г. Скориченко, документы Ф.Ф. Гейрота предоставил

его внук А.А. Гейрот. В.Б. Фарбер получал консультации М.И. Аринкина, В.Д. Вышегородцевой, В.А. Бейера, В.М. Новодворского.

Вклад кафедр в образование и науку, развитие научных школ описаны в их исторических очерках ранее и в настоящей статье не повторяются. В контексте документов, места, времени и людей рассмотрены формирование и преобразование кафедр, осмыслены их даты создания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основание Петром I медицинских школ в XVIII в. состоялось в 1706 г. в Москве и в Санкт-Петербургских Сухопутном и Адмиралтейском госпиталях в период 1715–1735 гг. [9–12, 18, 19]. Некоторые авторы указывают, что первоначально преподавание в петербургских школах уступало Московской школе периода Н.Л. Бидлоо [10, 13]. Из обстоятельного анализа преподавания в Санкт-Петербургских госпитальных школах, московской госпитальной школе Н.Л. Бидлоо и на медицинском факультете Императорского Московского университета, приведенного в диссертации И.В. Карпенко [20], становится очевидной несостоятельность мнения о неполноценности образования Санкт-Петербургских госпитальных школ.

Взгляды авторитетных авторов [21–24] на развитие госпитальных школ в первой трети XVIII в. известны, приведены и разобраны ранее [25]. При анализе «Регламента об управлении адмиралтейств и верфи и о должностях коллегии адмиралтейской и прочих всех чинов при адмиралтействе обретающихся» (главы 47–52)³ и «Генерального регламента о госпиталях и о должностях определенных при них докторов и прочих медицинского чина слушателей»⁴, проведенном А.В. Костюк [26–28], показано, что штатов в том числе и медицинских школ ранее 1722 г. не было, ученики в Морском госпитале предусмотрены уставом Адмиралтейств-коллегии 3 декабря 1732 г.⁵ Сам же Морской госпиталь существовал и до 1715 г., когда Петром I издан указ о его постройке по чертежу доктора Р.И. Арескина⁶ [29]. Эти мнения высказывались и ранее [30, 31].

В 1742 г. в штат госпиталей введена должность доктора-профессора, который сосредоточил в своих руках теоретическое преподавание (ботанику с фармацией, материю-медику, анатомию), а также хирургию и оперативную хирургию на трупах и людях, без патологии и терапии. На эту должность в петербургских школах назначен

³ ПСЗРИ. Т. 6 (1720–1722). Закон № 3937. С. 525–637.

⁴ ПСЗРИ. Т. 9 (1733–1736). Закон № 6852. С. 662–682.

⁵ ПСЗРИ Т. 44 Закон № 6273. С. 24

⁶ А.В. Костюк указывает ошибочную дату указа — 12 октября 1715 г. [26]. При поиске указа в Российском государственном архиве древних актов получен комментарий научных сотрудников архива о причинах путаницы и правильной дате.

¹ ПСЗРИ. Т. 25. (1798–1799). Закон № 18783. С. 484.

² ПСЗРИ. Т. 25. (1798–1799). Закон № 18854. С. 555–562. ПСЗРИ. Т. 44: Книга штатов. Ч. 2: Штаты по духовной и по гражданской части. (1715–1800). С. 382–384.

московский штатт-физик И.Ф. Шрейбер. В 1753 г. в помощь профессору была введена еще одна должность младшего доктора или доцента [10, 12].

В 1761 г. П.З. Кондоиди впервые удалось направить за границу для научного усовершенствования за государственный счет 9 молодых врачей. Среди них был Фома Трофимович Тихорский (1733–1814), который может считаться первым преподавателем патологии и терапии в петербургских госпитальных школах. Питомец медицинской школы Адмиралтейского генерального госпиталя (1761), он усовершенствовался в Лондоне и Страсбурге, где в 1765 г. получил степень доктора медицины. После экзамена в Медицинской коллегии получил право медицинской практики, и 19 января 1766 г. ему поручено преподавать в петербургских госпитальных школах материя медику. Через год Ф.Т. Тихорский обратился в Коллегию с тем, что «более имеет склонность к практике медицинской, которая теперь никоим доктором в госпитале не показывается», и с октября 1767 г. начал ее преподавать. Педагогическую деятельность продолжал и после назначения старшим доктором петербургского генерального сухопутного госпиталя, прекратив его после 20 лет преподавания при формировании Медико-хирургического (Главного врачебного) училища [12, 32]. Избран почетным членом Императорской Академии наук и художеств (1798).

В петербургское Медико-хирургическое училище первыми профессорами в 1786 г. были назначены: М.М. Тереховский (ботаника, материя медики и химия), Н.К. Карпинский (анатомия, физиология и хирургия), Н.М. Максимович-Амбодик (повивальное искусство), П. Гофман (патология, терапия и медицинская практика). Это были первые штатные профессора академии [3, 10–13, 32].

В 17 августа 1795 г. президентом Медицинской коллегии бароном А.И. Васильевым утверждено «Предварительное постановление о должностях учащих и учащихся до воследования полного для врачебных училищ⁷ устава», предполагавшее увеличение числа должностей профессоров, введение должностей адъюнктов, изменения учебных программ [10, 32]. Профессоров стало 7: математики и физики, химии и ботаники, анатомии и физиологии, материи-медики и рецептуры, патологии и терапии, хирургии, повивального искусства.

Через 2 мес профессором патологии и терапии Медико-хирургического училища назначен Г.И. Базилевич. «Предварительное постановление...» содержало положение о том, что «чрезвычайной пользы ожидать можно, если профессор, наставляя учащихся в терапии, по крайней мере, в самых трудных и важных болезнях, изъяснять будет учение при постелях болящих, имея особенную палату». Г.И. Базилевич не замедлил воспользоваться благоприятным стечением обстоятельств,

и уже в 1796 г. по его представлению и предложению в Главном врачебном училище была организована терапевтическая клиника, составлена и утверждена Медицинской коллегией инструкция профессору клиники. Несмотря на то, что уже при преемнике первого клинического профессора Г.И. Базилевича, И.А. Смеловском, клиники не было, приоритет организации первой клинической палаты может от М.Х. Пеккена и медицинского факультета Императорского Московского университета обоснованно передан в Санкт-Петербургское Медико-хирургическое училище [11, 12, 30].

Преподавание патологии и терапии в преобразованном в академию училище после февраля 1799 г. поручено адъюнкту Г.И. Базилевича И.А. Смеловскому. Ему пришлось 17 апреля 1799 г. повторно прочесть пробную лекцию «о болезнях пасочных (лимфатических. — прим. авт.) сосудов», «чтобы более удостовериться в знаниях и видеть способности его принять на себя столь важные обязанности», после чего 20 июня утвержден адъюнкт-профессором. Тремя годами ранее, 5 апреля 1796 г., он по поручению Медицинской коллегии для утверждения адъюнктом читал пробную лекцию о болезненных причинах вообще и о чахотке, показав «достаточное сведение в патологии и клинической терапии и имел в объяснении мыслей хорошую способность»; утверждения его экстраординарным и ординарным профессором состоялись в 1801 и 1802 гг. соответственно [11, 12].

В вопросе основания будущей кафедры между первыми историками кафедр частной патологии и терапии с диагностикой (1898), диагностики и общей терапии (1898) и пропедевтики внутренних болезней (пропедевтической терапии) (1947) есть разночтения. Г.И. Арсеньев и В.П. Верекундов четко прослеживают преемственность преподавания, преподавателей и учеников училищ и академии, П.В. Крестовский же ведет отсчет истории с 1800 г. Уместно привести мнение Г.И. Арсеньева: «Историк кафедры частной патологии и терапии Военно-медицинской академии П.В. Крестовский считает, что первым представителем этой кафедры был профессор Иван Смеловский. С этим можно согласиться, стоя на чисто формальной точке зрения, *если считать дату, к которой приурочивается празднование годовщины академии, действительным началом ее существования* (курсив авт.) <...> академия возникла в результате ряда преобразований С.-Петербургского Медико-хирургического училища, которые растянулись на несколько лет <...> Поэтому нам кажется, что первым представителем кафедры частной патологии и терапии в академии следует считать профессора Григория Базилевича, который <...> был профессором кафедры в течение всего переходного периода...». Л.Л. Бобров и соавт. [16] параллельно ведут историю кафедры патологии и терапии и кафедры клиники внутренних болезней с 1798 г., а историю современной кафедры пропедевтики внутренних болезней и вовсе начинают с 1848 г.

⁷ М.Е. Шмигельский использует в отношении Медико-хирургического училища термин «институт».

В Медико-хирургической академии не было ни одной из описываемых кафедр: в то время не существовало ни общей терапии, ни диагностики как таковых, как отдельных самостоятельных отраслей медицинских знаний, а также общей патологии. Отдельные сведения по этим предметам, накапливающиеся год от года, передавались учащимся преподавателями различных предметов, преимущественно профессорами частной патологии и терапии [11].

Высочайше утвержденным докладом Медицинской коллегии «О соединении института⁸ с Медико-хирургической академией, с присовокуплением штата Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге» 29 ноября 1802 г. предусматривалось по патологии и терапии наличие профессора и адъюнкт-профессора⁹. Важнейшим моментом стал п. 5 доклада: «Медицинская коллегия между многими постановлениями учредила, чтоб после предшествующей теории, профессора хирургии и терапии, приходя со своими учениками в больничные палаты военных госпиталей, объясняли им над больными существенные болезней признаки, исследовали в присутствии их причины оных и предписывали средства, к исцелению служащие. — Поскольку же сей способ учения есть самый надежнейший открывать молодым людям все явления болезней при постелях болящих, то для приведения оного в беспрепятственное исполнение, нужно отделять при госпиталях, для сего вообще полезного постановления, больничные палаты, допускать Профессоров к выбору потребного числа больных, одержимых в военных госпиталях, важными болезнями для помещения их в тех палатах, и доставлять для сих больных приличное от Военных Департаментов содержание»¹⁰. Этим же документом подтверждено, что положения доклада 12 февраля 1799 г. остаются в силе.

В январе 1806 г. И.А. Смеловскому пришлось «уступить» свой предмет новому ректору И.П. Франку, взамен получив особенную физиологию с общей патологией и гигиеной [11]. И.П. Франк 16 января 1806 г. по разрешению министра внутренних дел организовал клинику при кафедре патологии и терапии [9]. Современные авторы несколько переворачивают ход событий, сообщая о некоем новом распределении предметов [16]. Фактически с этого момента произошло отделение клиники от кафедры и существовало два ординарных профессора, один из которых являлся нештатным.

Открытие терапевтической клиники в присутствии императора Александра I состоялось 3 февраля 1806 г. Клиника на 30 коек была устроена в главном здании академии рядом с конференц-залом. При клинике устроена аудитория, отделявшаяся от конференц-зала стеклянной

стенной. Переустройством клиники и всего центрального корпуса занимался архитектор А.Н. Воронихин (1759–1814) [33]. В клинике была совершенная для того времени вентиляция и прекрасное оборудование [10–12].

В 1808 г. будущий президент Медико-хирургической академии Я.В. Виллие закрыл на 2 года созданную предшественником клинику и кафедру особенной физиологии с патологией и гигиеной. На заседании общества русских врачей Я.А. Чистович подобострастно говорит: «Ошибся бы тот, кто бы подумал объяснить вмешательство Якова Васильевича в дело преобразования академии какими-либо побуждениями личного самолюбия или желания блеснуть своею собственной опытностью. Нет! Никогда история не упрекнет Виллие в себялюбивых побуждениях относительно нашей академии» [8, 11]. В.Б. Фарбер [13] по этому поводу пишет: «Утверждения Я.А. Чистовича относительно Виллие в настоящее время нуждаются основательной и критической переработке».

К этому же времени, спустя 2 года после своего вынужденного перехода, И.А. Смеловский подал рапорт в конференцию: «Хотя труд сей здоровью моему немалый сделал подрыв, однако повиновение начальству, польза обществу и лестная надежда о прибавке жалования поддерживали меня в преподавании и сих частей медицины до сего 1808 г., пока... навел во мне чахотку, все тело мое нарушившую и силы ослабившую до того, что я не только преподавать лекции, но и ходить пришел не в состоянии». Уже через месяц «профессор физиологии и патологии надворный советник Иван Смеловский... сего мая 11 числа скончался от чахотки» [3, 8, 12].

Клиника 1 ноября 1809 г. была переведена в госпиталь и временно соединена с хирургической [8]. И лишь в конце 1810 г. в госпитале было готово для нее помещение на 24 кровати в средней части только построенного каменного госпитального здания, выходящего фасадом на Неву. Надо признать, что ее изначальное расположение не было удобным [12]. Слушатели во время посещения лекций не только не могут с удобностью размещаться на местах своих в учебных театрах, но даже лишаются возможности надлежащим образом замещать практические наставления медицины и при постелях больных видеть показываемые предметы [8, 12]. Эти неудобства стали основой мнения, что клиника была создана в угоду И.П. Франку и для него лично [10, 12].

По новому уставу 1808 г. чтение гигиены было полностью прекращено, физиология была присоединена к анатомии, общая патология объединилась с патологией и терапией, к этой же кафедре присоединена общая терапия, преподававшаяся Т.А. Смеловским на кафедре фармакологии. Кафедра патологии, терапии и клиники внутренних болезней в 1808 г. представляла собой сложный комплекс из трех составляющих — общей патологии, общей терапии и частной патологии и терапии с клиникой [12]. Физиология при основании академии стояла особняком. Общей патологии и общей терапии как отдельных предметов не было,

⁸ Калининский медико-хирургический институт — медицинское учебное заведение в Санкт-Петербурге для немцев в 1783–1802 гг.

⁹ ПЗСРИ. Т. 44: Книга штатов Ч. 2, Закон № 20531. С. 10.

¹⁰ ПЗСРИ. Т. 27 (1802–1803). Закон № 20531. С. 373–377.

но существовала теоретическая кафедра патологии и терапии, предметом которой на основании дел архива было «семиотическое чтение болезней в связи с господствующими учениями». В 1808 г. общая патология, общая терапия, частная патология и терапия перешли к Ф.К. Удену, руководившему клиникой до 1810 г., когда последняя отошла к С.Ф. Гаевскому. Физиология в 1810–1819 гг. соединена с анатомией, в 1819 г., отделившись от последней, опять соединена с общей патологией, перешедшей к профессору Д.М. Велланскому вплоть до 1837 г. Общая патология с 1818 г. определена для преподавания адъюнкт-профессору Ф. Матакевичу на правах ординарного профессора. Ф.К. Удену с 1819 г. оставалась только частная патология и терапия, а по смерти его в 1823 г. эта кафедра перешла к Ф. Матакевичу, читавшему еще и общую терапию до 1833 г. [8, 10, 13]. В 1833 г. чтение общей патологии, занимавшейся в основном изучением действия фармакологических средств и кровопусканий, передано профессору И.Т. Спасскому на кафедру фармакологии с рецептурой и общей терапией [11].

На смену тандему Франк — Смеловский в 1808 г. пришел новый: Уден — Гаевский. Ф.К. Уден взялся за клинику, поручив преподавание теории С.Ф. Гаевскому. Однако клиника доставляла много хлопот за счет своего плачевного состояния. Устав бороться с бюрократией и заниматься ремонтом и хозяйственными делами, 20 августа 1810 г. Ф.К. Уден выразил желание в конференции о разрешении преподавать ему патологию и терапию, предоставляя С.Ф. Гаевскому преподавание клинических лекций и управление клиникой [11]. Спустя месяц, 20 сентября 1810 г., на это последовало высочайшее разрешение. Ф.К. Уден стал читать теорию, а экстраординарный профессор С.Ф. Гаевский (на правах адъюнкт-профессора) — заниматься клиникой, которая работала достаточно активно: количество больных, подбиравшихся в Морском госпитале по соглашению Я.В. Виллие и генерал-штаб-доктором флота И.Х. Роджерсом (John Rogers, 1739–1811) доходило до 200 в год [10, 13].

Так, в 1810 г. было положено начало существованию самостоятельной кафедры клиники внутренних болезней, впоследствии академической терапевтической клиники, а кафедра частной патологии и терапии лишилась на долгие годы клинической базы для преподавания [3, 8, 9, 11, 12].

Формально наличие 2 ординарных профессоров по кафедре продолжалось до принятия устава академии 1835 г., когда узаконено существование 2 терапевтических кафедр. Продолжением кафедры Тихорского — Гофмана — Базилевича — Смеловского — Франка — Удена — Матакевича стала кафедра терапии, которой продолжил руководить О.Ф. Калинин-Гелита. Продолжателем академических терапевтических традиций особенной физиологии с патологией и гигиеной И. Смеловского — Гаевского — Зюзича — Гейрота — Чаруковского стала кафедра клиники внутренних болезней, которую с 1836 г. возглавил К.К. Зейдлиц [3, 4, 6, 13].

После смерти академика Ф. Гейрота кафедру клиники внутренних болезней возглавил П.А. Чаруковский, пионер применения перкуссии и аускультации, редактор «Военно-медицинского журнала» и ученый секретарь академии. Человек, безусловно заслуженный и талантливый. В ситуации с его уходом не обошлось без участия Я.В. Виллие, который в нарушение устава академии против желания П.А. Чаруковского подписал 5 августа 1836 г. у военного министра отношение о переводе его в Москву и одновременное назначение К.К. Зейдлица ординарным профессором. П.А. Чаруковский в знак протеста уволился из академии 27 августа 1836 г. и занялся частной практикой [10–13, 25, 34].

Уставом 1835 г.¹¹ создано 4 новых кафедры, восстановлена связь с Военно-сухопутным госпиталем, срок обучения увеличен с 4-летнего до 5-летнего. 15 февраля 1835 г. конференция по предложению Я.В. Виллие составила комиссию из профессоров для выработки нового плана преподавания и распределения учебных предметов по кафедрам и курсам соответственно числу преподавателей (14), определенному по новому штату. Однако введение устава во всей полноте (с госпитальными клиниками) состоялось позднее [9].

Внутренние болезни были представлены 4 предметами: общая патология, общая терапия, частная терапия, клиника внутренних болезней с семиотикой. Реализация устава на практике затянулась на 1836–1837 гг. [13]. С введением 5-летнего срока обучения и сменой профессора, А.И. Куценко [9] связывает начало кафедры академической терапии.

26 ноября 1841 г. учреждено особое практическое госпитальное отделение, руководителем которого назначен М.М. Мандт, отказавшийся от штатного места [3]. Открытие новой госпитальной терапевтической кафедры было отложено. М.М. Мандт был сторонником «атомистической методы», антинаучного учения, в частности назначая $1/50$, $1/100$ и даже $1/200$ дозы¹². Он «не мог принести никакой пользы академии, где терапевтическая клиника находилась под руководством талантливого Зейдлица, поставившего преподавание на небывалую научную высоту». Уже 19 января 1842 г.¹³ учреждена полноценная госпитальная терапевтическая кафедра во главе с О.И. Мянновским [10].

В этот же период завершилась передача морского госпиталя академии, где и были развернуты госпитальные кафедры (терапевтическая и хирургическая) [31]. Впервые в истории медицинского образования в академии создан 3-ступенчатый принцип обучения терапии и хирургии:

¹¹ ПСЗРИ. Т. 10 (1835). Закон № 8688. С. 1191–1217. Кн. штатов. Т. 10, отд. 2. С. 377–380.

¹² Сегодня учение «гомеопатия» как лечение сверхмалыми дозами различных веществ раскритиковано комиссией Российской академии наук по борьбе с лженаукой.

¹³ ПСЗРИ. Т. 17 (1842). Закон № 15226. С. 49.

пропедевтический, факультетский и госпитальный. Несмотря на его эффективность и всеобщее признание, академия-основательница от него отказывалась дважды, в 1931 г. и в 1990. Терапевтическая клиника вместе с хирургической в 1830-е гг. находилась в двух довольно ветхих деревянных зданиях военно-сухопутного госпиталя, состояла из двух комнат. В 1841 г. академическая клиника также переведена в каменное двухэтажное здание с фасадом на Неву, ранее принадлежавшее Морскому госпиталю [9, 10].

После ухода в отставку К.К. Зейдлица для замещения вакантной кафедры академической терапевтической клиники представлены два его ученика Н.Ф. Здекауэр и В.Е. Экк. Конференция академии 6 июля 1846 г. постановила: «Ценя в равной степени научные заслуги обоих кандидатов, временно разделить между ними кафедру академической терапевтической клиники, с тем чтобы Здекауэр занимался практически со студентами и заведовал клиникой, а Экк читал теоритические лекции по частной патологии и терапии [13]. В 1847 г. конференция донесла попечителю академии генералу Н.Н. Анненкову, что «достойнее Здекауэра и Экка не было предложено кандидатов на кафедру академической терапевтической клиники», и предложила оставить существующее положение на год, с тем чтобы каждый из них мог стать ординарным профессором [10].

В 1998 г., к 200-летию академии, в историографии кафедры появилось интересное высказывание о том, что «последним профессором кафедры патологии и терапии в 1844–1848 гг. был Павел Дмитриевич Шипулинский...» [4]. 5 июня 1848 г. в Медико-хирургической академии состоялись выборы кандидатов на две вакантные кафедры: академической терапевтической клиники и частной патологии и терапии. На первую кафедру кандидатами были П.Д. Шипулинский и Н.Ф. Здекауэр, на вторую кафедру — В.Е. Экк и Г.К. Кулаковский. Избранными оказались П.Д. Шипулинский на кафедру академической терапевтической клиники и В.Е. Экк — на кафедру частной патологии и терапии. Н.Ф. Здекауэр выборы проиграл, но для него решено создать в академии третью терапевтическую кафедру. Авторы всех историй кафедр уделяют этому периоду достаточно места, чтобы мы могли на нем не останавливаться [4, 5, 8, 10, 12, 13].

С конца XX в. ходатайство о создании третьей терапевтической кафедры 5 июля 1848 г. авторы [4, 16] считают либо основанием кафедры пропедевтики внутренних болезней, либо точкой пересечения истории кафедр общей и частной патологии.

29 апреля 1878 г. конференция академии постановила: 1) отделить самостоятельную кафедру общей патологии, 2) присоединить общую терапию и врачебную диагностику вместе с клиникой к кафедре частной патологии и терапии. Объединенную кафедру возглавил В.А. Манассеин. Однако решения на практике реализованы не были [4, 5, 16]. В 1881 г. кафедра врачебной диагностики и общей

терапии вновь стала самостоятельной, и ее возглавил Ю.Т. Чудновский.

Второе объединение кафедр пришлось на 1924 г. В связи с тяжелой болезнью профессора А.П. Фавицкого с 1917 по 1920 г. кафедра частной патологии и терапии фактически осталась без руководства. С ноября 1917 по март 1918 г. лекции читал приват-доцент З.Ф. Орловский. Вернувшись и проработав менее месяца, А.П. Фавицкий перенес инсульт в апреле 1918 г. и более к работе не вернулся, в связи с чем с 15 января 1919 г. кафедра объявлена вакантной, а 11 августа 1919 г. А.П. Фаицкий уволен из Красной армии и академии в связи с неизлечимой болезнью [12]. Новый этап кафедры связан с именем М.И. Аринкина, принявшим вакантную кафедру в феврале 1920 г.

В 1924 г. приказом по академии 18 апреля (№ 209) уволен в отставку заведующий кафедрой общей терапии и врачебной диагностики М.В. Яновский, которая спустя месяц приказом начальника Военно-санитарного управления Рабоче-крестьянской Красной армии (ВСУ РККА) от 13 мая 1924 г. № 181 присоединена к кафедре частной патологии и терапии. М.И. Аринкин был вновь избран по конкурсу на объединенную кафедру.

В 1931 г. в учебном плане Военно-медицинской академии произошли существенные изменения в связи с переходом на 4-летнее обучение, определенным постановлением Революционного военного совета Союза Советских Социалистических Республик (РВС СССР) от 2 апреля 1931 г. [35]. Рост численности Красной армии сопровождался значительным некомплектом в армии врачебного состава. Проблема обеспечения потребности в специалистах, являвшаяся в те годы весьма острой для всей страны, вставала и перед санитарной службой армии. И ВСУ РККА пошло в разрешении этой проблемы по тем же путям, которые были выбраны большинством высших учебных заведений: сокращение сроков обучения, увеличение численности принимаемых контингентов в ущерб отбору наиболее подготовленных кадров, снижение требовательности к знаниям выпускаемых специалистов.

В феврале 1930 г., выступая на заседании ученого совета академии, начальник ВСУ РККА М.И. Баранов требовал не только реформы учебного процесса, но и полной реконструкции всей системы преподавания. Наряду с установкой на подготовку полкового врача и внедрения производственной практики, он настаивал на обязательном сокращении сроков обучения. В том же выступлении указывалось на необходимость сокращения некоторых кафедр (цит. по В.Б. Фарберу [13]). Нашлись аргументы в пользу создания единственной терапевтической клиники взамен апробированной на протяжении десятков лет системы изучения внутренней медицины в трех клиниках — пропедевтической, факультетской (в академии — академической) и госпитальной — каждая из которых имеет свои задачи и свои специфические особенности. Указывалось на огромную экономию сил и средств, которая якобы последует от слияния трех клиник в одну.

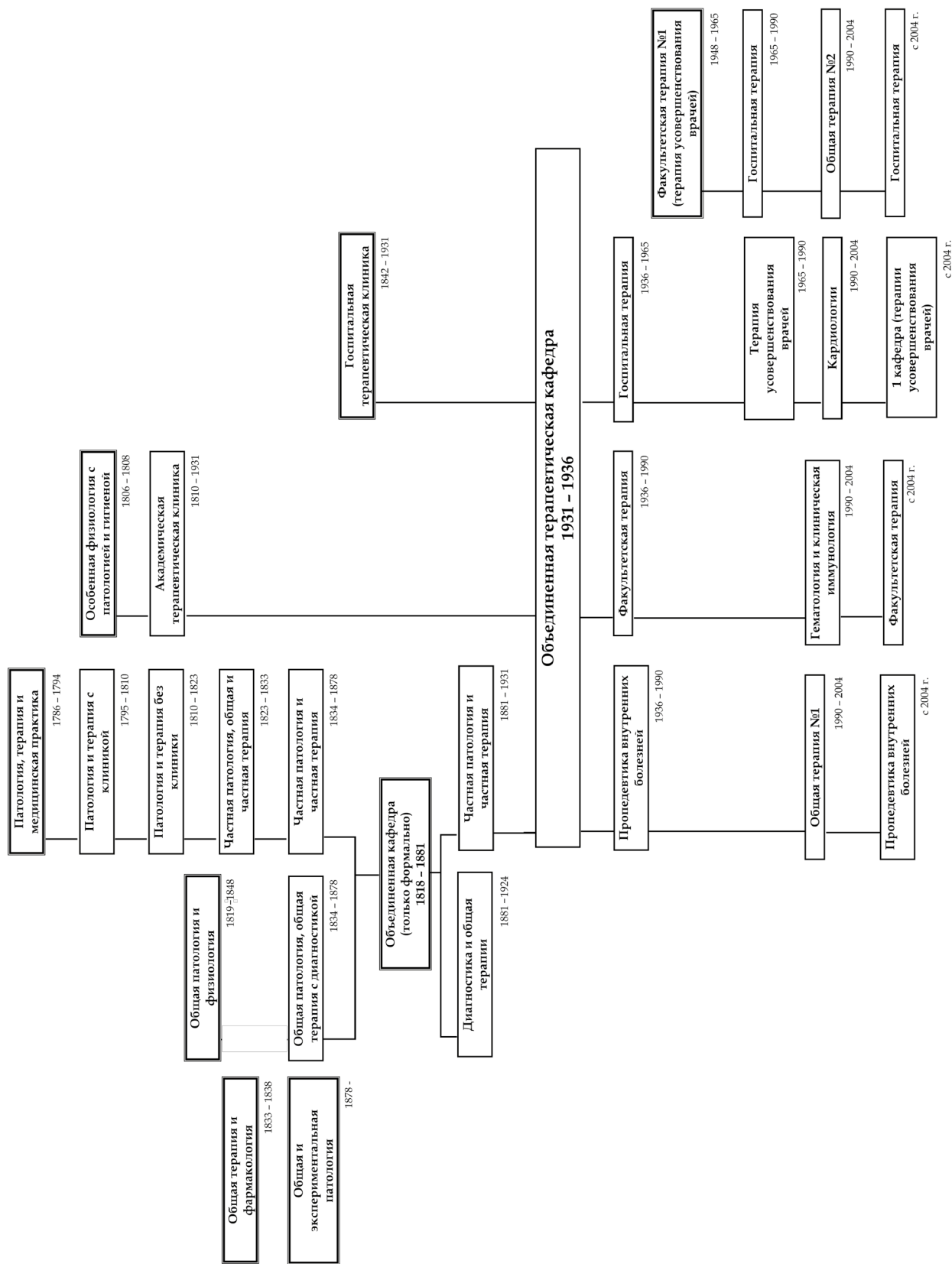


Рис. Схема формирования и переименования терапевтических дисциплин и кафедр
Fig. Scheme of the formation and renaming of therapeutic disciplines and departments

Приводились ссылки на систему преподавания внутренней медицины в заграничных, в частности германских, университетах, где не существует принятой у нас системы. Наконец, доказывалось, что объединение всех клиник под единым руководством обеспечит единство научной школы и избавит учащегося от имеющих постоянно место разногласиях его клинических наставников.

Приказом по академии от 8 августа 1931 г. № 183 было проведено слияние всех терапевтических кафедр в «единую кафедру внутренних болезней» под руководством М.И. Аринкина, его помощником по научной работе назначен профессор Н.Н. Савицкий. Объединенная клиника разместилась на 2-м и 3-м этажах клиник Виллие в бывших помещениях академической терапевтической клиники Н.А. Гранстрема, частной патологии и терапии М.И. Аринкина и самостоятельного курса диагностики В.Д. Вышегородцевой. Клиника состояла из 4 отделений: сердечно-сосудистого (Д.О. Крылов), отделения болезней органов дыхания (Н.А. Гранстрем), отделения для болезней пищеварительного тракта (В.Д. Вышегородцева) и отделения для болезней крови и обмена веществ (М.И. Аринкин).

Для любых решений нужны люди, которые будут приводить их в исполнение. Если на рубеже 1840-х гг. сменил П.Н. Савенко на Н.И. Пирогова и П.А. Чаруковского на К.К. Зейдлица принесла академии пользу, введя трехступенчатую систему подготовки, то замена начальника академии В.И. Воячека на В.А. Кангелари в марте 1930 г., начальника учебного отдела В.Н. Тонкова на И.В. Ленского в январе 1931 г. и назначение помощника начальника академии по политической части П.С. Удилова в ноябре 1930 г. открыло дорогу для уничтожения этой системы [36].

В 1934/1935 учебном году в связи с восстановлением 5-го курса преподавание для него перенесено в Центральный красноармейский госпиталь (с 1939 г. — в Ленинградскую областную клиническую больницу), что послужило началом восстановления госпитальной терапевтической клиники под руководством Д.О. Крылова. В 1936/1937 учебном году были восстановлены самостоятельные терапевтические кафедры с клиниками для 3-го и 4-го курсов [12].

Приказом Министра Вооруженных сил (ВС) СССР № 088 27.12.1948 г. из кафедры факультетской терапии № 1 с предназначением для усовершенствования военных врачей выделена кафедра факультетской терапии № 2. Кафедру возглавил профессор М.Ф. Рябов, после его смерти — профессор П.И. Шилов (1954–1969). Директивой Генерального штаба ВС СССР 28 ноября 1955 г. кафедра факультетской терапии № 2 переименована в кафедру терапии для усовершенствования врачей № 1 и развернута на базе 442-го Военного клинического госпиталя.

В мае 1965 г. по инициативе академика Н.С. Молчанова кафедра госпитальной терапии и кафедра терапии для усовершенствования врачей № 1 поменялись наименованиями. Кафедра Н.С. Молчанова переместилась в здание на Загородном пр., д. 47 и приступила к задачам по усовершенствованию врачей, а кафедра П.И. Шилова приняла

эстафету преподавания курса госпитальной терапии слушателям 5-го курса факультетов подготовки врачей [17, 37]. Инициатива и желания авторитетного академика, не подкрепленные реальной необходимостью, внесли путаницу в историю и отношения взаимнопереименованных кафедр настолько, что они отмечают даже «общие» юбилеи.

В 1990 г. произошло реформирование классического 3-ступенчатого принципа клинической подготовки: пропедевтический — факультетский — госпитальный этапы. Появились 3 «общие терапии» по факультетам. Бывшая кафедра пропедевтики получила номер «1» и стала преподавать курсантам старейшего 2-го факультета, отмечающего в текущем году 80-летие [38, 39], бывшая кафедра госпитальной терапии получила индекс «2» и стала преподавать курсантам 3-го факультета. Курсантам 4-го факультета вопросы пропедевтики, частной патологии, дифференциальной диагностики и врачебную практику стали преподавать на кафедре военно-морской и общей терапии, ранее — военно-морской госпитальной терапии. Другие терапевтические кафедры разделены по нозологическому принципу: кардиология, гастроэнтерология, гематология. Такое распределение дисциплин существовало полтора десятилетия, и в 2004 г. в академии вернулись к классическому переходу: пропедевтический — факультетский — госпитальный уровни преподавания (см. рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преподавание внутренней медицины (медицинской практики) началось в октябре 1767 г. Ф.Т. Тихорским. Патологию, терапию и медицинскую практику в Главном врачебном училище с 1786 г. продолжил преподавать П. Гофман. Вторым профессором патологии и терапии Медико-хирургического училища назначен Г.И. Базилевич. Первым после переименования училища в академию профессором стал И.А. Смеловский. И.П. Франк, перенявший кафедру, начал прямую историческую ветвь терапевтической кафедры до 1931 г., когда кафедра частной патологии и терапии влилась в объединенную терапевтическую кафедру и вышла из нее в виде кафедры пропедевтики внутренних болезней. Параллельно в 1848–1924 гг. существовала кафедра общей терапии, присоединенная в итоге к первой кафедре. Благодаря И.П. Франку в 1806 г. сформировалась вторая терапевтическая кафедра, с 1810 г. существовавшая на постоянной основе и являющаяся в настоящее время кафедрой факультетской терапии. Изначально созданная как кафедра госпитальной терапевтической клиники и переименованная в 1965 г. по настоянию Н.С. Молчанова в кафедру терапии усовершенствования врачей № 1, фактически создана указом 19 января 1842 г. одновременно с назначением первого штатного руководителя профессора О.И. Мянковского.

При подготовке статьи неоценимую помощь оказали сотрудники фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и, прежде всего, Полина Евгеньевна Руденко.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Письмо барона А.И. Васильева и Высочайший Указ Екатерины II от 29 апреля 1796 г., коим «повелено для учебных училищ выстроить при здешних гошпиталях в удобном месте пристойное здание» // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 4. С. 195–200.
2. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г., Ермаков В.В. Алексей Иванович Васильев – архитектор современной системы военно-медицинского образования: к 275-летию со дня рождения // Известия Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 36, № 2. С. 71–76. DOI: 10.17816/brmma12190
3. История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / под ред. Н.П. Ивановского. Санкт-Петербург, 1898. 15; 4; 828; 336 с.
4. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко, В.С. Новикова. Санкт-Петербург: ВМедА, 1998. 728 с.
5. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко, Н.Ф. Шалаева, В.С. Новикова. Санкт-Петербург: Наука, 1998. 316 с.
6. Военно-медицинская академия (1798–2008) / под ред. А.Б. Белевитина. Изд. 2-е, доп. Санкт-Петербург: ВМедА, 2008. 896 с.
7. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / под ред. А.Б. Белевитина. 2-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург: ВМедА, 2008. 616 с.
8. Крестовский П.В. Материалы к истории кафедры частной патологии и терапии Императорской военно-медицинской академии (бывшей Императорской медико-хирургической) (1798–1898 гг.): дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 279 с.
9. Куценко А.И. Исторический очерк кафедры академической терапевтической клиники Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии. (1810–1898 г.). Материалы для истории академии: дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 320 с.
10. Шмигельский М.Е. Исторический очерк кафедры госпитальной терапевтической клиники Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии (1840–1897) и первые представители терапевтической клиники (1806–1840). Материалы для истории Императорской медико-хирургической (ныне Императорской военно-медицинской) академии: дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1897. 294 с.
11. Верекундов В.П. Исторический очерк кафедры диагностики и общей терапии в Императорской военно-медицинской академии (кафедры общей патологии, общей терапии и врачебной диагностики в Императорской медико-хирургической академии). Материалы для истории медицины в России: дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 358 с.
12. Арсеньев Г.И. Исторический очерк развития кафедры пропедевтики внутренних болезней (пропедевтической терапии) Военно-медицинской академии Вооруженных сил СССР им. С.М. Кирова: дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1947. 456 с.
13. Фарбер В.Б. История развития кафедры факультетской терапевтической клиники № 1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (материалы к составлению истории отечественной внутренней медицины): дис. ... д-ра мед. наук. Т. 1–3. Ленинград, 1950. 1153 с.
14. Молчанов Н.С. История кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии Вооруженных сил СССР. К 150-летию академии. (1798–1948). Ленинград, 1947.
15. Бейер В.А., Молчанов Н.С., Мищенко А.С. Краткий очерк деятельности кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова (к 125-летию кафедры). Ленинград, 1966. 132 с.
16. Бобров Л.Л., Потапов В.В., Булычев А.Б., и др. История кафедры общей терапии №1 (с курсом физиотерапии, курортологии и медицинского контроля за физической подготовкой). Санкт-Петербург, 1993. 160 с.
17. Салухов В.В., Шустов С.Б., Яковлев В.А., Куренкова И.Г. История 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (до 1965 г. – кафедра госпитальной терапии). Санкт-Петербург: ВМедА, 2019. 191 с.
18. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа – родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77.
19. Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Роберт Эрскин – первый архиатр, организатор военной медицины и военно-медицинского образования в России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 289–300. DOI: 10.17816/brmma80316
20. Карпенко И.В. Институционализация военно-медицинского образования в России в 1654–1936 гг.: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 304 с.
21. Прозоров Г.М. Материалы для истории Императорской Санкт-петербургской медико-хирургической академии, в память пятидесятилетия ее, собранные ординарным профессором Григорием Прозоровым. Санкт-Петербург, 1850. 4 с., 451 с.
22. Георгиевский А.С. Основные этапы становления и развития в России системы военно-врачебного образования в XVIII веке // Труды ВМА. 1984. Т. 216. С. 18–19.
23. Будко А.А., Шабунин А.В., Селиванов Е.Ф., Журавлев Д.А. Государственное военно-медицинское образование в России XVII–XVIII вв. (к вопросу о дате создания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2001. № 2. С. 61–64.
24. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий – учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 1. С. 259–267. DOI: 10.17816/brmma26004
25. Овчинников Д.В. Старейшие хирургические кафедры Военно-медицинской академии: об истории и преемственности // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 323–332. DOI: 10.17816/brmma77961
26. Костюк А.В. Учреждение отечественных военно-морских госпиталей в XVIII столетии // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332, № 11. С. 84–88.
27. Костюк А.В. Военно-морские госпитали в XVIII веке // Военно-исторический журнал. 2011. № 12. С. 48–51.
28. Костюк А.В. Организационно-штатная структура военно-морских госпиталей в XVIII веке // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 4. С. 84–90.

29. Российский государственный архив древних актов. 1715. Ф. 9. Оп. 1. Кн. 9. Л. 4 об.
30. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Первые военные госпитали Санкт-Петербурга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 3. С. 258–266. DOI: 10.17816/brmma50571
31. Белевитин А.Б., Швец В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В. Старейшие Санкт-Петербургские военные госпитали: круглая дата в истории // Военно-медицинский журнал. 2010. Т. 331, № 11. С. 70–78.
32. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России. Санкт-Петербург, 1883. 6; 662; CCCLXX с.
33. Крюков Е.В., Симоненко В.Б., Абашин В.Г. Реформы Павла I и военная медицина на грани веков // Клиническая медицина. 2021. Т. 99, № 4. С. 305–309. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-305-309
34. Белогорский П.А. Госпитальная хирургическая клиника при Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирурги-

- ческой) академии 1841–1898. Материалы для истории хирургии в России: дис. ... д-ра медицины. Санкт-Петербург, 1898. 279 с.
35. Российский государственный военный архив. 1931. Ф. 4. Оп. 18. Д. 20. Л. 214–220.
36. Козовенко М.Н. Научно-педагогические и кадровые проблемы реформы военно-медицинского образования в первой половине XX века (по материалам Военно-медицинской академии): дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2002. 410 с.
37. История кафедры общей терапии № 2 (госпитальной терапии) с 1948 по 1993 год. Санкт-Петербург, 1993. 43 с.
38. Швец В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. Факультету подготовки врачей (для Ракетных и Сухопутных войск) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова – 70 лет // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 10. С. 79–81.
39. Швец В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. От госпитальной школы к факультету подготовки врачей. Санкт-Петербург: Реноме, 2012. 411 с.

REFERENCES

1. Milasheva NV, Samoilov VO. Letter of baron a.i. vasiliev and pragmatic sanction of catherine ii dated april 29, 1796, by which "is ordered to build for medical schools at local hospitals in convenient place a decent building". *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;(4):195–200. (In Russ.).
2. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushenko EG, Ermakov VV. Alexey Ivanovich Vasil'ev – the architect of the modern system of military medical education: the 275th anniversary of birth. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2017;36(2):71–76. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12190
3. Ivanovskii NP, editor. *Istoriya Imperatorskoi voenno-medsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii za sto let. 1798–1898*. Saint-Petersburg, 1898. 15 p., 4 p., 828 p., 336 p. (In Russ.).
4. Shevchenko YuL, Novikov VS, editors. *Rossiiskaya Voenno-medsinskaya akademiya (1798–1998)*. Saint Petersburg: VMeDA; 1998. 728 p. (In Russ.).
5. Shevchenko YuL, Shalaev NF, Novikov VS, editors. *Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy (1798–1998)*. Saint Petersburg: Nauka; 1998. 316 p. (In Russ.).
6. Belevitin AB, editor. *Voенно-medsinskaya akademiya (1798–2008)*. Izd. 2-e, dop. Saint-Petersburg: VMeDA, 2008. 896 p. (In Russ.).
7. Belevitin AB, editor. *Professora Voенно-medsinskoi (Mediko-khirurgicheskoi). 2-e izd., ispr. i dop.* Saint Petersburg: VMeDA; 2008. 616 p. (In Russ.).
8. Krestovskii PV. *Materialy k istorii kafedry chastnoi patologii i terapii Imperatorskoi voenno-medsinskoi akademii (byvshei Imperatorskoi mediko-khirurgicheskoi) (1798–1898 gg.)* [dissertation]. Saint Petersburg; 1898. 279 p. (In Russ.).
9. Kutsenko AI. *Istoricheskii ocherk kafedry akademicheskoi terapevticheskoi kliniki Imperatorskoi voenno-medsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii. (1810–1898 g.)*. *Materialy dlya istorii akademii* [dissertation]. Saint Petersburg; 1898. 320 p. (In Russ.).
10. Shmigel'skii ME. *Istoricheskii ocherk kafedry gospi tal'noi terapevticheskoi kliniki Imperatorskoi voenno-medsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii (1840–1897) i pervye predstaviteli terapevticheskoi kliniki (1806–1840)*. *Materialy dlya istorii Imperatorskoi mediko-khirurgicheskoi (nyne Imperatorskoi voenno-medsinskoi) akademii* [dissertation]. Saint Petersburg; 1897. 294 p. (In Russ.).
11. Verekundov VP. *Istoricheskii ocherk kafedry diagnostiki i obshchei terapii v Imperatorskoi voenno-medsinskoi akademii (kafedry obshchei patologii, obshchei terapii i vrachebnoi diagnostiki v Imperatorskoi mediko-khirurgicheskoi akademii)*. *Materialy dlya istorii meditsiny v Rossii* [dissertation]. Saint Petersburg; 1898. 358 p. (In Russ.).
12. Arsen'ev GI. *Istoricheskii ocherk razvitiya kafedry propedevtiki vnutrennikh boleznei (propedevticheskoi terapii) Voенно-medsinskoi akademii Vooruzhennykh sil SSSR im. S.M. Kirova* [dissertation]. Leningrad; 1947. 456 p. (In Russ.).
13. Farber VB. *Istoriya razvitiya kafedry fakul'tetskoj terapevticheskoi kliniki № 1 Voенно-medsinskoi akademii im. S.M. Kirova (materialy k sostavleniyu istorii otechestvennoi vnutrennei meditsiny)*. Vol. 1–3 [dissertation]. Leningrad, 1950. 1153 p. (In Russ.).
14. Molchanov NS. *Istoriya kafedry gospi tal'noi terapii Voенно-medsinskoi akademii Vooruzhennykh sil SSSR. K 150-letiyu akademii. (1798–1948)*. Leningrad; 1947. (In Russ.).
15. Beier VA, Molchanov NS, Mishchenko AS. *Kratkii ocherk deyatel'nosti kafedry gospi tal'noi terapii Voенно-medsinskoi ordena Lenina akademii im. S.M. Kirova (k 125-letiyu kafedry)*. Leningrad; 1966. 132 p. (In Russ.).
16. Bobrov LL, Potapov VV, Bulychev AB, et al. *Istoriya kafedry obshchei terapii №1 (s kursom fizioterapii, kurortologii i meditsinskogo kontrolya za fizicheskoi podgotovkoi)*. Saint Petersburg; 1993. 160 p. (In Russ.).
17. Salukhov VV, Shustov SB, Yakovlev VA, Kurenkova IG. *Istoriya 1-i kafedry (terapii usovershenstvovaniya vrachei) Voенно-medsinskoi akademii im. S.M. Kirova (do 1965 g. – kafedra gospi tal'noi terapii)*. Saint Petersburg: VMeDA; 2019. 191 p. (In Russ.).
18. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school – a pionner of military-medical education in Russia. *Military medical journal*. 2016;337(6):71–77. (In Russ.).
19. Milasheva NV, Ovchinnikov DV, Samoilov VO. Robert Erskine — the first archiater and creator of military medicine and military medical education in Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):289–300. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma80316

20. Karpenko IV. *Institutsionalizatsiya voenno-meditsinskogo obrazovaniya v Rossii v 1654–1936 gg.* [dissertation]. Moscow; 2019. 304 p. (In Russ.).
21. Prozorov GM. *Materialy dlya istorii Imperatorskoi Sankt-peterburgskoi mediko-khirurgicheskoi akademii, v pamyat' pyatidesyatiletii ee, sobrannye ordinarnym professorom Grigoriem Prozorovym.* Saint Petersburg; 1850. 4; 451 p. (In Russ.).
22. Georgievskii AS. Osnovnye etapy stanovleniya i razvitiya v Rossii sistemy voenno-vrachebnogo obrazovaniya v XVIII veke. *Trudy VMA.* 1984;216:18–19. (In Russ.).
23. Budko AA, Shabunin AV, Selivanov EF, Zhuravlev DA. Gosudarstvennoe voenno-meditsinskoe obrazovanie v Rossii XVII–XVIII vv. (k voprosu o date sozdaniya Voенno-meditsinskoi akademii im. S.M. Kirova). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2001;(2):61–64. (In Russ.).
24. Milasheva NV, Samoilov VO. Peter the Great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;22(1):259–267. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma26004
25. Ovchinnikov DV. The oldest surgical departments of the Military Medical Academy history and continuity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):323–332. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma77961
26. Kostyuk AV. Establishment of national naval hospitals in the XVIII century. *Military Medical Journal.* 2011;332(11):84–88. (In Russ.).
27. Kostyuk AV. Voенno-morskije gosпитali v XVIII veke. *Military Historical Journal.* 2011;(12):48–51. (In Russ.).
28. Kostyuk AV. Organization and establishment of naval hospitals in XVIII century. *Military Medical Journal.* 2012;333(4):84–90. (In Russ.).
29. Rossiiskii gosudarstvennyi arkhiv drevnikh aktov. 1715. F. 9. Op. 1. Kn. 9. L. 4 ob. (In Russ.).
30. Milasheva NV, Samoilov VO. The first military hospitals in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;22(3):258–266. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50571
31. Belevitin AB, Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV. The oldest military hospitals of Saint Petersburg: round date in history. *Military Medical Journal.* 2010;331(11):70–78. (In Russ.).
32. Chistovich YaA. *Istoriya pervykh meditsinskikh shkol v Rossii.* Saint-Petersburg, 1883. 6; 662; CCCLXX p. (In Russ.).
33. Kryukov EV, Simonenko VB, Abashin VG. Reforms carried out by Paul I and military medicine at the turn of the century. *Clinical Medicine.* 2021;99(4):305–309. (In Russ.). DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-305-309
34. Belogorskii PA. *Gospital'naya khirurgicheskaya klinika pri Imperatorskoi voenno-meditsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii 1841–1898. Materialy dlya istorii khirurgii v Rossii* [dissertation]. Saint Petersburg; 1898. 279 p. (In Russ.).
35. Rossiiskii gosudarstvennyi voennyi arkhiv. 1931. F. 4. Op. 18. D. 20. L. 214–220. (In Russ.).
36. Kozovenko MN. *Nauchno-pedagogicheskie i kadrovye problemy reformy voenno-meditsinskogo obrazovaniya v pervoi polovine KHKH veka (po materialam Voенno-meditsinskoi akademii)* [dissertation]. Saint Petersburg; 2002. 410 p. (In Russ.).
37. *Istoriya kafedry obshchei terapii № 2 (gospital'noi terapii) s 1948 po 1993 god.* Saint Petersburg; 1993. 43 p. (In Russ.).
38. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deyev RV. Department of training of physicians (for missile forces and army) of military-medical academy N. A. S.M. Kirov celebrates the 70th anniversary. *Military Medical Journal.* 2012;133(10):79–81. (In Russ.).
39. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deyev RV. *Ot gospital'noi shkoly k fakul'tetu podgotovki vrachei.* Saint Petersburg: Renome; 2012. 411 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРЕ

***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: 79112998764@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457

AUTORS INFO

***Dmitrii V. Ovchinnikov**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: 79112998764@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101693>

ЮБИЛЕЙ УЧЕНОГО: К 60-ЛЕТИЮ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК АНДРЕЯ НИКОЛАЕВИЧА БЕЛЬСКИХ

Е.В. Крюков, Е.В. Ивченко, Д.В. Овчинников

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. 13 марта 2022 г. исполнилось 60 лет видному отечественному ученому, специалисту в области экстракорпоральной гемокоррекции, интенсивной терапии и нефрологии члену-корреспонденту Российской академии наук, доктору медицинских наук, профессору, генерал-майору медицинской службы запаса Андрею Николаевичу Бельским. Андрей Николаевич отдал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова почти 40 лет, пройдя путь от курсанта и адъюнкта до начальника академии. Почти два десятилетия он руководил клиническим центром экстракорпоральной детоксикации, здесь прошло становление как ученого, защищена докторская диссертация, получено ученое звание профессора. Его личные исследования открыли новую страницу в изучении неизвестных ранее фундаментальных закономерностей гемореологических изменений крови при гипоксиях различного генеза, фундаментальных механизмов этиологии и патогенеза формирования критических состояний в интенсивной медицине. За 6 лет во главе академии в непростое для нее время Андреем Николаевичем сделано многое. Была организована подготовка специалистов со средним медицинским образованием на новом факультете, подготовка врачей по специальностям «медико-профилактическое дело» и «стоматология», провизоров. Создан центр симуляционного обучения, один из первых и лучших в стране. В штат академии введены новые кафедры — нефрологии и эфферентной терапии и общей стоматологии. Начата масштабная реконструкция и переоснащение академии, разработана концепция, построена и торжественно открыта Президентом России В.В. Путиным многопрофильная клиника. Труд А.Н. Бельских отмечен орденом Почета и почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации». После увольнения с военной службы Андрей Николаевич возглавил кафедру нефрологии и эфферентной терапии, где продолжает успешные научные исследования и подготовку научно-педагогических и медицинских кадров.

Ключевые слова: А.Н. Бельских; Военно-медицинская академия; экстракорпоральная гемокоррекция; детоксикация; эфферентная терапия; нефрология; образование; наука.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Ивченко Е.В., Овчинников Д.В. Юбилей ученого: к 60-летию члена-корреспондента Российской академии наук Андрея Николаевича Бельских // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 251–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101693>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101693>

THE 60TH ANNIVERSARY OF CORRESPONDING MEMBER OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES ANDREI NIKOLAYEVICH BELSKIKH

E.V. Kryukov, E.V. Ivchenko, D.V. Ovchinnikov

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: On March 13, 2022, the prominent Russian scientist, specialist in extracorporeal hemocorrection, intensive therapy, and nephrology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Major General of medical service in the reserve, Andrey Nikolayevich Belskikh, turned 60. Andrey Nikolayevich spent almost 40 years at the Military Medical Academy, having worked his way up from the cadet and the adjunct to the head of the Academy. For almost two decades he headed the clinical center of extracorporeal detoxification and started his scientific career, defended his doctoral thesis, and received the academic rank of a professor. His research opened a new page in the study of previously unknown fundamental regularities of hemorheological blood changes in hypoxia of different genesis, fundamental mechanisms of etiology, and pathogenesis of critical states formation in intensive medicine. During his 6 years as the head of the Military Medical Academy in a difficult time, Andrey Nikolayevich has done a lot. He organized the training of specialists with secondary medical education at the new faculty, and trained doctors in the specialties of preventive medicine, dentistry, and pharmacy. A simulation training center, one of the first and the best in the country, has been created. New departments of nephrology and efferent therapy and general dentistry were added to the Academy staff. Large-scale reconstruction and re-equipment of the Academy were started. The concept of a multidisciplinary clinic, which was ceremonially opened by the President of the Russian Federation, V.V. Putin, was developed, as well as the clinic. The work of A.N. Belskikh was marked with the Order of Honor and the honorary title "Honored Physician of the Russian Federation." After retirement from military service, Andrey Nikolaevich Belskikh headed the department of nephrology and efferent therapy, where he continued his successful research and scientific, pedagogical, and medical staff training.

Keywords: A.N. Belskikh; Military Medical Academy; extracorporeal hemocorrection; detoxification; efferent therapy; nephrology; education; science.

To cite this article:

Kryukov EV, Ivchenko EV, Ovchinnikov DV. Scientist's jubilee: The 60th anniversary of corresponding member of the Russian Academy of Sciences Andrey Nikolayevich Belskikh. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):251–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101693>

Received: 25.02.2022

Accepted: 15.03.2022

Published: 20.03.2022

13 марта 2022 г. 60-летний юбилей отметил 34-й штатный начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук (РАН), заслуженный врач Российской Федерации, генерал-майор медицинской службы запаса Андрей Николаевич Бельских.

А.Н. Бельских родился в станице Казацкой Оскольского района Белгородской области. Окончил с золотой медалью среднюю школу в 1979 г. и с отличием факультет подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск ВМА в 1985 г. Пройдя трехлетнюю службу в должностях врача — начальника медицинского пункта, начальника медицинской службы части Ракетных войск стратегического назначения, всю последующую профессиональную деятельность посвятил медицинской и научно-педагогической работе в ВМА.

С 1988 г. в академии последовательно занимал должности адъюнкта (1988–1991), начальника отдела научно-исследовательской лаборатории (1991–1993), заместителя начальника (1994) и начальника клинического центра экстракорпоральной детоксикации (1994–2012). В 2012–2018 гг. руководил ВМА, а после увольнения с военной службы заведует созданной им кафедрой нефрологии и эфферентной терапии.

Разносторонняя базовая подготовка в адъюнктуре была получена на кафедре госпитальной хирургии, возглавлявшейся заслуженным деятелем науки Российской Советской Федеративной Социалистической Республики, старейшиной хирургов академии профессором М.И. Лыткиным, затем была 3-летняя успешная деятельность во главе профильной проблемной научно-исследовательской лаборатории. Этот научный фундамент позволил Андрею Николаевичу возглавить в 1994 г. созданный незадолго до этого клинический центр экстракорпоральной детоксикации, занимавшийся передовыми методиками лечения тяжелых пациентов. Клиническая деятельность, разработка фундаментальных основ нового направления медицины дали богатый материал для диссертации. В 2001 г. по итогам научных исследований, защищенной в 1997 г. докторской диссертации и подготовленных учеников было присвоено ученое звание профессора.

За почти два десятилетия руководством центром была наработана большая научная и практическая база, требовавшая распространения опыта как обучаемым, так и ученым — по инициативе Андрея Николаевича в сугубо клиническом по замыслу подразделении осуществлялась педагогическая деятельность по дополнительным образовательным программам и велась работа с соискателями ученых степеней и адъюнктами. Логичным завершением этой работы стало преобразование центра в полноценную кафедру нефрологии и эфферентной терапии в 2015 г.

В 2008–2012 гг. А.Н. Бельских являлся главным специалистом Министерства обороны Российской Федерации по детоксикации и трансплантации органов. Его личные



исследования открыли новую страницу в изучении неизвестных ранее фундаментальных закономерностей гемореологических изменений крови при гипоксиях различного генеза, фундаментальных механизмов этиологии и патогенеза формирования критических состояний в интенсивной медицине, что подтверждено авторством научного открытия «Закономерность гемореологических изменений в организме при гипоксии». В этот период им лично была фактически создана служба экстракорпоральной детоксикации в военно-медицинских организациях. Существовавшие отделения госпиталей «искусственная почка», проводившие по факту программный диализ пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью, превратились в мощные центры детоксикации с современным оборудованием и обученным персоналом. Им была инициирована и возглавлена работа по организации и проведению циклов повышения квалификации и тематического усовершенствования профильных специалистов, определен перечень необходимого оборудования отделений в зависимости от коечной емкости госпиталя, создана эффективно работающая в настоящее время система главных специалистов округов по направлению. В рамках ВМА им впервые созданы и функционируют отделение «Искусственная почка» (1997), отделение реанимации и интенсивной терапии для нефрологических больных (1998), выездная бригада неотложной перфузиологической помощи (2006).

В этот период частота использования методов экстракорпоральной детоксикации в академии выросла примерно в 28 раз, по Вооруженным силам — в 15 раз, летальность при профильной патологии с применением данных методов по академии снизилась с 90 до 55%, по Вооруженным силам — до 65%, что в абсолютных числах составляет порядка 60 человек в год.

В течение года академия не имела штатного руководителя, остро стоял вопрос о ее переезде с исторической

территории, на пике реформ армии планировалось объединение ряда кафедр и массовые сокращения офицерских должностей. В этот сложный период деятельности академии ее возглавил Андрей Николаевич Бельских (2012–2018). Почти одновременно со сменой руководства Министерства обороны в ноябре 2012 г. начался этап бурных изменений в жизни академии.

Под руководством Андрея Николаевича значительно расширился диапазон научных исследований, выполняемых в академии. Новое развитие получили фундаментальные направления медицины по изучению молекулярных и клеточных основ боевых поражений, клеточных и тканеинженерных технологий создание научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований, оснащение современным оборудованием подразделений лабораторной диагностики, научно-исследовательских подразделений медико-биологического профиля.

При непосредственном участии и по инициативе А.Н. Бельских обосновано введение в образовательную деятельность академии новых специальностей подготовки (медико-профилактическое дело, фармация, стоматология) и создание в академии новых кафедр (нефрологии и эфферентной терапии, общей стоматологии и ортопедической стоматологии) и факультета среднего профессионального образования (2014), создан центр симуляционного обучения, разработана концепция создания многопрофильной клиники академии, торжественно открытая Президентом России В.В. Путиным в 2017 г., воссоздан академический журнал «Известия Российской военно-медицинской академии» (2016), начата масштабная реконструкция

и переоснащение академии, в целях интеграции и фундаментализации проводимых в академии научных исследований создана научная рота с привлечением смежных специалистов.

В период руководства академией Андреем Николаевичем в структуре академии были сохранены Военный институт физической культуры, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Военно-медицинский музей, которым в настоящее время возвращен самостоятельный статус.

После увольнения с военной службы в 2018 г. он возглавил кафедру нефрологии и эфферентной терапии, которой руководит в настоящее время.

Научные заслуги Андрея Николаевича признаны избранием его в 2016 г. членом-корреспондентом отделения физиологических наук РАН по специальности «фундаментальная медицина», членом правления Санкт-Петербургского общества «Эфферентная терапия» (председатель общества в 2002–2012), членом Российского диализного общества, членом союза ректоров Российской Федерации (2012–2018). Под руководством А.Н. Бельских защищено более 10 диссертаций, он член редакционной коллегии «Военно-медицинского журнала», журналов «Вестник Российской военно-медицинской академии», «Известия Российской военно-медицинской академии», «Эфферентная терапия».

За заслуги перед Родиной А.Н. Бельских присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», награжден орденом Почета.

Многочисленные ученики, коллеги, соратники поздравляют Андрея Николаевича со знаменательной датой, желают здоровья и новых высоких свершений!

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; Researcher Id: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SCOPUS: 55571530400; eLibrary SPIN: 5228-1527

AUTORS INFO

***Dmitii V. Ovchinnikov**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; eLibrary SPIN: 5437-3457

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; Researcher Id: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Evgeniy V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SCOPUS: 55571530400; eLibrary SPIN: 5228-1527

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105313>

АКАДЕМИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК Ю.Л. ШЕВЧЕНКО И ЕГО ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМ. С.М. КИРОВА И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Е.В. Крюков, Г.Г. Хубулава

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. 7 апреля 2022 г. исполняется 75 лет выдающемуся отечественному кардиохирургу академику Российской академии наук Юрию Леонидовичу Шевченко. Ю.Л. Шевченко окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова в 1974 г. и после года службы в войсковом звене вернулся в академию, которой отдал четверть века, пройдя путь от старшего ординатора клиники кафедры госпитальной хирургии до начальника академии. За период руководства академией (1992–2000) им сделано много не только для ее сохранения, но для развития и переоснащения. Большое внимание уделялось международному научному сотрудничеству, повышению общественного престижа академии и сохранению исторического наследия — учреждена медаль им. академика Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира», открыт памятник «Военным медикам, павшим в войнах», восстановлен институт почетных докторов и академиков Военно-медицинской академии, академия включена в Государственный свод особо ценных объектов культурного наследия Российской Федерации. В образовательной и научной деятельности были введены интернатура и сертификация выпускников, сохранены и укреплены научные школы академии. Как министр здравоохранения Российской Федерации Ю.Л. Шевченко участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ: обосновал и реализовал на практике территориальную систему здравоохранения, был одним из инициаторов создания и становления системы медицинского страхования. Большой вклад внес Юрий Леонидович в развитие отечественной и мировой кардиохирургии. Его работы стали переломной вехой в решении проблем хирургического лечения пациентов с инфекционным эндокардитом. Впервые был теоретически обоснован и доказан на практике «санирующий эффект» искусственного кровообращения, разработаны оптимальные значения перфузии во время хирургического лечения в условиях генерализованных форм инфекции, а также обоснован интегральный подход к санации камер сердца. С 2002 г. Юрий Леонидович руководит Национальным медико-хирургическим центром им. Н.И. Пирогова. За большой вклад в развитие медицинской науки академик Ю.Л. Шевченко удостоен Государственной премии и почетных званий заслуженного деятеля науки и заслуженного врача России, награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV степени и Почета.

Ключевые слова: Ю.Л. Шевченко; Военно-медицинская академия; Национальный медико-хирургический центр; кардиохирургия; наука; юбилей.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Хубулава Г.Г. Академик российской академии наук Ю.Л. Шевченко и его вклад в развитие Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и здравоохранения Российской Федерации (к 75-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 255–258. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105313>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105313>

ACADEMICIAN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES Yu.L. SHEVCHENKO AND HIS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY AND HEALTH CARE OF THE RUSSIAN FEDERATION (ON HIS 75TH ANNIVERSARY)

E.V. Kryukov, G.G. Khubulava

Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: April 7, 2022 marks the 75th anniversary of the outstanding national cardiac surgeon, Academician of the Russian Academy of Sciences Yuri Leonidovich Shevchenko. Yu.L. Shevchenko graduated from the Military Medical Academy in 1974 and after a year of servicing in the military he returned to the Academy, where he worked for a quarter of a century, having done his way up from a senior resident of the clinic of the Hospital Surgery Department to the Head of the Academy. During his leadership of the Academy (1992–2000) he did a lot not only for its preservation but also for its development and re-equipment. Great attention was paid to the international scientific cooperation, increasing the public prestige of the Academy and preserving its historical heritage: the academician B.V. Petrovsky medal "For outstanding surgeon in the world" was established; the monument "Military medics who died in wars" was opened; the Institute of honorary doctors and academicians of the Military Medical Academy was restored; the Academy was included in the State List of especially valuable objects of cultural heritage of Russian Federation. Internship and certification of graduates were introduced in the educational and scientific activities, and the Academy scientific schools were preserved and strengthened. As the Minister of Health of Russian Federation Yu.L. Shevchenko participated in the development of a number of federal target programs: justified and implemented in practice the territorial system of health care, also he was one of the initiators of creation and formation of health insurance system. Yu.L. Shevchenko contributed greatly to the development of Russian and world cardiosurgery. His works were a milestone in solving the problems of surgical treatment of infectious endocarditis. For the first time, the "sanitizing effect" of artificial circulation was theoretically substantiated and proved in practice, the optimal values of perfusion during surgical treatment of generalized forms of infection were developed, and the integral approach to sanitation of the heart chambers was substantiated. Since 2002 Yu.L. Shevchenko has been the head of Pirogov National Medical-Surgical Center. For his great contribution to the development of medical science academician Yu.L. Shevchenko was awarded the State Prize and honorary titles of Honoured Scientist and Honoured Physician of Russia, he was awarded the Order of Merit for the Motherland of 4th Class and the Order of Honour.

Keywords: Yu.L. Shevchenko; Military Medical Academy; National Medical and Surgical Center; cardiac surgery; science; anniversary.

To cite this article:

Kryukov EV, Khubulava GG. Academician of the Russian Academy of sciences Yu.L. Shevchenko and his contribution to the development of the Military Medical Academy and health care of the Russian Federation (on his 75th anniversary). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):255–258. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105313>

Received: 05.03.2022

Accepted: 10.03.2022

Published: 28.03.2022

7 апреля 2022 г. исполняется 75 лет выдающемуся отечественному хирургу, президенту Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), академику Российской академии наук Юрию Леонидовичу Шевченко.

Юрий Леонидович Шевченко родился 7 апреля 1947 г. в г. Якутске. В 1966 г. был призван в Вооруженные силы Союза Советских Социалистических Республик. Во время прохождения срочной службы окончил военно-фельдшерское училище. В 1968 г. Ю.Л. Шевченко поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМА), которую окончил в 1974 г. и был распределен в войска на должность командира операционно-перевязочного взвода отдельного медицинского батальона. В 1975 г. Ю.Л. Шевченко возвращается в академию на кафедру госпитальной хирургии, где последовательно проходит путь от старшего ординатора (1975) до начальника кардиохирургического отделения — старшего преподавателя (1985).

В 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Пластика перегородок сердца аутоперикардом (клинико-экспериментальное исследование)», в 1986 г. — докторскую диссертацию на тему: «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита».

В 1991 г. Ю.Л. Шевченко возглавил кафедру и клинику сердечно-сосудистой хирургии им. П.А. Куприянова, а 25 апреля 1992 г., оставаясь начальником кафедры, был назначен на должность начальника ВМА. В этом же году Ю.Л. Шевченко вошел в состав Международного комитета военной медицины от РФ и был инициатором создания международного движения «В защиту военных врачей». Можно с уверенностью сказать, что с приходом Ю.Л. Шевченко возросла роль ВМА в развитии международного военного сотрудничества в области медицины, были успешно реализованы многие международные программы, а также создан центр телемедицинских технологий.

В 1993 г. Юрий Леонидович был назначен главным кардиохирургом Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Он создал и возглавил областной кардиохирургический центр на базе Ленинградской областной клинической больницы.

8 мая 1996 г. по инициативе Ю.Л. Шевченко на пересечении улицы Боткинской и Большого Сампсониевского проспекта в Санкт-Петербурге открыт памятник «Военным медикам, павшим в войнах».

В 1997 г. Ю.Л. Шевченко был инициатором учреждения медали им. академика Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира». В этом же году официально была признана школа, которую создал Юрий Леонидович Шевченко.

В академии прошли крупные преобразования, которые вывели ее на принципиально новый уровень: для факультетов подготовки врачей был введен 7-й год обучения (интернатура), появилась сертификация выпускников, внедрилась периодическая аттестация профессорско-преподавательского состава, была открыта целевая адъюнктура и докторантура,



заново созданы программы социально-экономических и гуманитарных дисциплин. Указом Президента РФ от 17 декабря 1998 г. ВМА была включена в Государственный свод особо ценных объектов культурного наследия РФ.

Большое развитие получила и кафедра им. П.А. Куприянова. Была проведена масштабная реконструкция ее клинических подразделений, которые в то время получили новейшее медицинское оборудование, в том числе появились две новые структуры: рентгеноперационная и отделение аритмологии.

В 1999 г. Юрий Леонидович Шевченко указом Президента РФ был назначен на должность министра здравоохранения РФ. Как министр здравоохранения РФ Ю.Л. Шевченко участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ, принятых Правительством РФ: обосновал и реализовал на практике территориальную систему гражданского здравоохранения, активизировал работу по вопросам управления и экономики здравоохранения, был одним из инициаторов создания и становления системы медицинского страхования, занимался проблемами диагностики, лечения и профилактики заболеваний населения России, в том числе сахарным диабетом, туберкулезом, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, а также участвовал в создании эффективной системы вакцинопрофилактики населения. По его инициативе Совет безопасности РФ в 1999 г. рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан РФ». Являясь членом Правительства РФ Ю.Л. Шевченко часто совершал поездки по стране, во время которых неоднократно лично оперировал наиболее тяжелых больных, страдающих заболеваниями системы кровообращения.

В октябре 2000 г. Ю.Л. Шевченко покинул стены alma mater и был назначен на должность заведующего кафедрой факультетской хирургии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и директором Научно-исследовательского института грудной хирургии на базе этой же академии.

В 2002 г. им организован Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ. В этом же году, на заседании расширенного состава ученого совета Центра, он был избран его президентом, на посту которого остается до настоящего времени.

В мае 2005 г. по его инициативе и по его проекту на территории Пироговского центра возведен мемориал «Медикам России» как символ профессиональной жертвенности медиков всех поколений. В 2006 г. Юрий Леонидович основал Национальный центр патологии мозгового кровообращения в составе Пироговского центра.

Большой вклад внес Юрий Леонидович в развитие отечественной и мировой кардиохирургии. Его докторская диссертация, а также ряд последующих работ, выполненных совместно с сотрудниками кафедры сердечно-сосудистой хирургии им. П.А. Куприянова, стали переломной вехой в решении проблем хирургического лечения инфекционного эндокардита. Впервые был теоретически обоснован и доказан на практике «санирующий эффект» искусственного кровообращения, разработаны оптимальные значения перфузии во время хирургического лечения в условиях генерализованных форм инфекции, а также обоснован интегральный подход к санации камер сердца. В 1994 г. за цикл работ, посвященных хирургическому лечению больных инфекционного эндокардита, Ю.Л. Шевченко удостоен Государственной научной стипендии РФ. В 2000 г. он был удостоен Государственной премии РФ за цикл работ «Гнойно-септическая кардиохирургия».

Ю.Л. Шевченко в качестве научного руководителя или консультанта подготовил к защите более 90 докторских и кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он являлся председателем диссертационных советов по хирургии и сердечно-сосудистой хирургии ВМА и Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Пироговского центра.

Юрий Леонидович опубликовал более 900 научных и учебно-методических работ, в том числе 34 монографии.

Ю.Л. Шевченко — доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, академик и вице-президент Российской академии естественных наук, академик ВМА, академик Международной академии наук по экологии, безопасности человека и природы, генерал-полковник

медицинской службы, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000). Он входит в состав координационного комитета научного совета РАН по физиологическим наукам, является председателем созданного им международного наградного комитета «Международная награда академика Бориса Петровского» — золотая медаль «Выдающемуся хирургу мира», членом президиума Российского общества врачей, правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, Хирургического общества Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург), Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов Соединенных Штатов Америки, а также лауреатом международной награды для хирургов Майкла Де Беки (1996), Международной награды им. Рудольфа Вирхова (1999) и Международной премии «Золотой Гиппократ», присуждаемой «За совмещение выдающихся способностей врача-педагога с блестящим педагогическим талантом» (2003), почетным профессором и доктором ряда российских и зарубежных институтов, университетов и академий.

За большой вклад в развитие здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу Юрий Леонидович награжден орденами Почета (2007) и «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2017). Его заслуги отмечены орденом Русской Православной Церкви святого благоверного князя Даниила Московского III степени (1998), международным орденом святого Константина Великого (1998), золотой медалью Петра Великого «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» Международной академии наук о природе и обществе (1995), золотой медалью Российской академии естественных наук (1999), премией Российской академии медицинских наук им. Н. А. Семашко (2002), золотой медалью им. профессора В.И. Колесова «За значительный вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии» (2016) и многими другими наградами.

Коллектив и руководство ВМА, ученый совет академии, редакционная коллегия журнала «Вестник Российской военно-медицинской академии», многочисленные друзья, коллеги и ученики горячо и сердечно поздравляют Юрия Леонидовича Шевченко с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, активного и плодотворного долголетия, новых творческих успехов.

ОБ АВТОРАХ

*Хубулава Геннадий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ggkh07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9242-9941; eLibrary SPIN: 1007-8730

Крюков Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; eLibrary SPIN: 3900-3441

AUTORS INFO

*Gennady G. Khubulava, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ggkh07@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9242-9941; eLibrary SPIN: 1007-8730

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; eLibrary SPIN: 3900-3441

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author