

ИЗВѢСТІЯ РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Russian Military Medical Academy Reports



ОСНОВАН В 1900
SINCE

ISSN 2713-2315 (Print)
ISSN 2713-2323 (Online)



TOM
VOLUME XLII

НОМЕР
ISSUE 1

2023

УЧРЕДИТЕЛИ

- Военно-медицинская академия
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
e-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж
тел.: +7(812) 292-34-84
факс: +7(812) 329-71-18
e-mail: izvestiameda@mail.ru
<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>
Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-77760 от 10.02.2020
Выходит 4 раза в год

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-rf.ru>
подписной индекс
81571 — на полугодие
81561 — на год

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал
распространяется бесплатно — в режиме
немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- CrossRef
- SciLit

Внесен в список журналов,
рекомендованных ВАК, с 07.12.2022

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор».

Ген. директор: Е.В. Щепин

Выпускающий редактор: Н.Н. Репьева

Верстка: В.А. Еленин

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 12,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная

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 3-2893-1v.

Подписано в печать 31.03.2023

Выход в свет 12.04.2023

© ООО «Эко-Вектор», 2023



Главный редактор

Евгений Владимирович Крюков, академик РАН, докт. мед. наук, профессор,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместители главного редактора

Е.В. Ивченко, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

В.Н. Цыган, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Выпускающий редактор

А.Е. Коровин, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия

В.Г. Акимкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)

С.С. Багненко, докт. мед. наук, доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия)

В.Ф. Беженарь, докт. мед. наук, профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный университет
им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

А.Н. Бельских, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(Санкт-Петербург, Россия)

И.В. Бойков, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Е.Б. Брусина, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Кемеровский государственный медицинский
университет (Кемерово, Россия)

А.А. Будко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинский музей (Санкт-Петербург, Россия)

Р.В. Деев, канд. мед. наук, доцент, Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

И.С. Железняк, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

И.С. Захаров, докт. мед. наук, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

М.В. Захаров, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

С.Н. Иллариошкин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Научный центр неврологии (Санкт-Петербург, Россия)

А.В. Карташев, докт. исторических наук, доцент, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Е.Ф. Кира, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,

Группа компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)

О.В. Ковалишина, докт. мед. наук, доцент, Приволжский исследовательский медицинский университет

(Нижний Новгород, Россия)

А.В. Козлов, канд. мед. наук, докт. педагог. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ,

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

Б.Н. Котиев, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

(Санкт-Петербург, Россия)

П.Е. Крайнюков, докт. мед. наук, канд. военных наук, доцент, Центральный военный клинический госпиталь
им. П.В. Мандрыка (Москва, Россия)

А.А. Кузин, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

М.В. Лазуткин, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Д.С. Лебедев, профессор РАН, докт. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский

исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

И.В. Литвиненко, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Р.Г. Макиев, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Ю.В. Мирошниченко, докт. фармацевтических наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ,

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

О.А. Нагибович, докт. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

А.О. Недошвин, докт. мед. наук, профессор, Национальный медицинский исследовательский центр

им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Д.В. Овчинников, канд. мед. наук, доцент, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

М.М. Одинак, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Военно-медицинская

академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

И.А. Одинцова, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

К.А. Пашков, профессор РАН, докт. мед. наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический

университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Н.В. Полунина, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский

университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

С.Н. Пузин, академик РАН, докт. мед. наук, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии

и реабилитологии (Москва, Россия)

С.В. Сазонов, докт. мед. наук, профессор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Е.И. Саканян, докт. фармацевтических наук, профессор, Центр фармакопей и международного сотрудничества

Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Москва, Россия)

А.Б. Селезнев, канд. мед. наук, доцент, Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной

медицины (Санкт-Петербург, Россия)

А.И. Соловьев, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Н.Д. Ушакова, докт. мед. наук, профессор, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Россия)

А.Я. Фисун, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

филиал (Москва, Россия)

Ю.Р. Ханкевич, докт. мед. наук, войсковая часть (Санкт-Петербург, Россия)

Д.В. Черкашин, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

В.С. Чирский, докт. мед. наук, профессор, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

М.А. Шаповалова, докт. мед. наук, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань, Россия)

А.М. Шелепов, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Военно-медицинская академия

им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Д.Л. Шукевич, докт. мед. наук, профессор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-

сосудистых заболеваний (Кемерово, Россия)

Р.И. Язудина, докт. фармацевтических наук, профессор, Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Отв. секретарь

Т.И. Копыленкова, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (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/RMMArep>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

Russian Military Medical Academy Reports

2023 Volume 42 Issue 1

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

FOUNDERS

- Military Medical Academy
- Eco-Vector

PUBLISHER

Address:

3A, Aptekarskiy lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

Tel: +7(812)648-83-60,

FAX: +7(812)312-45-72

e-mail: nl@eco-vector.com

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

EDITORIAL

Address:

6Zh, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia

Tel: +7(812)292-34-84,

FAX: +7(812)329-71-18

e-mail: izvestiavmeda@mail.ru

<https://journals.eco-vector.com/RMMArep>

Published 4 times a year

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- CrossRef
- Scilite

Reference to

Russian Military Medical Academy Reports
is mandatory

Editor-in-Chief

E.V. Kryukov, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

E.V. Ivchenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

V.N. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Issuer editor

A.E. Korovin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Editorial board

V.G. Akimkin, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

S.S. Bagnenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia)

V.F. Bezhenar, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Pavlov First St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

A.N. Bel'skikh, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Boykov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

E.B. Brusina, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

A.A. Budko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Military Medical Museum (Saint Petersburg, Russia)

R.V. Deev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, I.I. Mechnikov North-West State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

I.S. Zakharov, M.D., D.Sc. (Medicine), S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Zakharov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.S. Zheleznyak, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

S.N. Illarionov, Academician of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Scientific Center of Neurology (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Kartashev, D.Sc. (History), Associate Professor, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

E.F. Kira, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, MEDSI Group of Companies (Moscow, Russia)

B.N. Kotiv, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

O.V. Kovalishena, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

A.V. Kozlov, M.D., Ph.D. (Medicine), D.Sc. (Pedagogical), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

P.E. Kravnyukov, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Ph.D. (Military), P.V. Mandryk Central Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

A.A. Kuzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.V. Lazutkin, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

D.S. Lebedev, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

R.G. Makijev, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Yu.V. Miroshnichenko, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

O.A. Nagibovich, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

A.O. Nedoshivin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, V.A. Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

D.V. Ovchinnikov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.M. Odinak, Corresponding Member of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF,

S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

I.A. Odintsova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

K.A. Pashkov, Professor of the RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N.V. Polunina, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, N.I. Pirogov National medical surgical Center (Moscow, Russia)

S.N. Puzin, academician RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

S.V. Sazonov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia)

E.I. Sakanyan, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

A.B. Seleznev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine (Saint Petersburg, Russia)

A.I. Solov'yov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

N.D. Ushakova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

A.Ya. Fisun, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy, branch (Moscow, Russia)

Yu.R. Khankevich, M.D., Ph.D. (Medicine), Military Unit (Saint Petersburg, Russia)

D.V. Cherkashin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

V.S. Chirskiy, Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

M.A. Shapovalova, M.D., D.Sc. (Medicine), Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

A.M. Shelepov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

D.L. Shukevich, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

R.I. Yagudina, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russia Health Ministry (Moscow, Russia)

Executive Secretary

T.I. Kopylenkova, S.M. Kirov Military Medical Academy (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/RMMArep>. 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.



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.В. Кухталев, И.И. Дорофеев, В.В. Юсупов, К.П. Головкин, А.Г. Шибанова</i> Оценка психометрических качеств методики по выявлению признаков отклоняющегося поведения у военнослужащих	5
<i>Ю.В. Сазонов, С.Н. Синельников, Е.А. Дудина, И.Р. Соколов, Е.С. Шмурак</i> Взаимосвязь психологических характеристик и успешности обучения курсантов гражданской авиации	15
<i>Н.И. Тапильская, К.В. Обьедкова, А.М. Гзгзян, О.Н. Беспалова</i> Клеточная терапия синдрома тонкого эндометрия	23
<i>О.В. Протасов, А.В. Болехан, Л.Г. Аржавкина, Е.Г. Богданова, А.А. Чугунов</i> Некоторые особенности реагирования иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19	29
<i>Р.А. Еникеева, Ю.В. Мирошниченко, Е.Ю. Алексейчук</i> Совершенствование контроля качества воды для фармацевтических целей, получаемой в полевых условиях	37

ОБЗОРЫ

<i>Л.Ш. Цечоева, Е.И. Дементьева, М.Д. Леонова, А.И. Полосков, Ю.В. Гавричкова, М.В. Бардинова, Н.И. Тапильская, П.А. Слизов, Р.И. Глушаков</i> Генетические факторы преждевременного прерывания беременности	43
<i>Г.К. Садыкова, И.С. Железняк, В.И. Амосов, В.В. Рязанов, С.С. Багненко, В.В. Ипатов, А.Я. Латышева</i> Диссекция аорты: характеристики истинного и ложного просветов в острую и хроническую стадии при компьютерной томографии	55
<i>Ж.В. Плахотская, В.П. Андреев, А.В. Кривцов</i> Побочные продукты обеззараживания хозяйственно-питьевой воды при размещении войск в полевых условиях ...	65

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>В.Г. Борщевский, Е.А. Ульрих, И.С. Захаров, А.А. Шмидт, Д.В. Соломко, С.З. Гаджиев</i> Редкий клинический случай рака тела матки при врожденном пороке развития половых органов	75
---	----

ДИСКУССИИ

<i>Г.К. Садыкова, И.С. Железняк, В.В. Рязанов, И.С. Ходкевич, В.В. Ипатов, А.Я. Латышева, М.Д.Л. Оппедизано</i> Ультразвуковая и компьютерно-томографическая диагностика разрыва кисты яичника с гемоперитонеумом	83
--	----

ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.В. Болт, О.Ю. Голубцов, Р.Н. Герфанов</i> Кузница военно-медицинских кадров: 80 лет факультету подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии	91
--	----

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>V.V. Kukhtalev, I.I. Dorofeev, V.V. Yusupov, K.P. Golovko, A.G. Shibaeva</i>	
Evaluation of the psychometric qualities of methods for identifying signs of deviant behavior in military personnel	5
<i>Yu.V. Sazonov, S.N. Sinel'nikov, E.A. Dudina, I.R. Sokolov, E.S. Shmurak</i>	
The interrelation of psychological characteristics and success of education of cadets of civil aviation	15
<i>N.I. Tapil'skaya, K.V. Ob'edkova, A.M. Gzgzryan, O.N. Bespalova</i>	
Cell-based therapy in thin endometrium syndrome	23
<i>O.V. Protasov, A.V. Bolekhan, L.G. Arzhavkina, E.G. Bogdanova, A.A. Chugunov</i>	
Some features of the immune system response in the new coronavirus infection COVID-19	29
<i>R.A. Enikeeva, Yu.V. Miroshnichenko, E.Yu. Alekseychuk</i>	
Improvement of quality control of water for pharmaceutical purposes obtained in the field	37

REVIEW

<i>L.Sh. Tsechoeva, E.I. Dementyeva, M.D. Leonova, A.I. Poloskov, Yu.V. Gavrichkova, M.V. Bardinova, N.I. Tapil'skaya, P.A. Slizhov, R.I. Glushakov</i>	
Genetic factors of early termination of pregnancy	43
<i>G.K. Sadykova, I.S. Zheleznyak, V.I. Amosov, V.V. Ryazanov, S.S. Bagnenko, V.V. Ipatov, A.Ya. Latysheva</i>	
Aortic dissection: computed tomography characterization of the true and false lumen in acute and chronic stages	55
<i>Zh.V. Plakhotskaya, V.P. Andreev, A.V. Krivtsov</i>	
By-products of disinfection of potable water at placing of armies in field conditions	65

CASE REPORT

<i>V.G. Borshchevskiy, E.A. Ul'rikh, I.S. Zakharov, A.A. Schmidt, D.V. Solomko, S.Z. Gadzhiev</i>	
A rare clinical case of uterine cancer with a congenital malformation of the genital organs	75

DISCUSSION

<i>G.K. Sadykova, I.S. Zheleznyak, V.V. Ryazanov, I.S. Khodkevich, V.V. Ipatov, A.Ya. Latysheva, M.G.L. Oppedisano</i>	
Ultrasound and computed tomography diagnostics of ovarian cyst rupture with hemoperitoneum	83

HISTORY OF MEDICINE

<i>A.V. Bolt, O.Yu. Golubtsov, R.N. Gerfanov</i>	
80 years of the Faculty of training doctors for Missile, Land and Airborne Troops of the Military Medical Academy and its first graduation	91

УДК 159.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar112280>

Научная статья

Оценка психометрических качеств методики по выявлению признаков отклоняющегося поведения у военнослужащих

В.В. Кухталев, И.И. Дорофеев, В.В. Юсупов, К.П. Головкин, А.Г. Шибанова

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Цель: Оценить психометрические качества методики по выявлению признаков отклоняющегося поведения у военнослужащих, разработанной в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Материалы и методы. Методика «ИСАДА» представляет собой скрининговый опросник для оценки наличия склонности к отклоняющимся формам поведения у военнослужащих. Опросник разработан в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В качестве названия для методики была использована аббревиатура «ИСАДА», состоящая из названий основных ее шкал — «Избегание», «Суицидальность», «Агрессивность», «Делинквентность» и «Аддиктивность». Опросник состоит из 60 вопросов, касающихся непосредственно самочувствия, поведения или характера, на которые обследуемый должен ответить только «да» или «нет». Также были использованы «Анкета динамического наблюдения» и «Анкета оценки профессионально-важных качеств военнослужащего» для определения успешности военно-профессиональной деятельности военнослужащих.

Результаты. По результатам оценки психометрических качеств методики по выявлению признаков отклоняющегося поведения у военнослужащих у большинства (от 75 до 95 %) не выявлено склонности к девиантным (отклоняющимся) формам поведения. Шкалы опросника «ИСАДА» в целом соответствуют требованиям Методических указаний по порядку разработки, экспертизы, внедрения и использования методик профессионального психологического отбора в Вооруженных силах Российской Федерации.

Заключение. Методика «ИСАДА» имеет высокую социальную значимость, так как ее применение позволит диагностировать склонность военнослужащих к отклоняющимся формам поведения. Данная методика может быть рекомендована к применению. В ходе практического использования методики «ИСАДА» целесообразно продолжить работу по оценке ее прогностической валидности.

Ключевые слова: валидность; надежность; нервно-психическая устойчивость; отклоняющееся (девиантное) поведение; профессионально важные качества; профессиональный психологический отбор; психометрические качества.

Как цитировать:

Кухталев В.В., Дорофеев И.И., Юсупов В.В., Головкин К.П., Шибанова А.Г. Оценка психометрических качеств методики по выявлению признаков отклоняющегося поведения у военнослужащих // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 5–13.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar112280>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar112280>
Research Article

Evaluation of the psychometric qualities of methods for identifying signs of deviant behavior in military personnel

Vladimir V. Kukhtalev, Ivan I. Dorofeev, Vladislav V. Yusupov,
Konstantin P. Golovko, Anastasia G. Shibaeva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

AIM: To assess the psychometric qualities of the methodology for identifying signs of deviant behavior in military personnel developed at the S.M. Kirov Military Medical Academy.

MATERIALS AND METHODS: The ISADA method is a screening questionnaire for assessing the presence of a propensity for deviant forms of behavior in military personnel. The questionnaire was developed at the S.M. Kirov Military Medical Academy. The abbreviation "ISADA" was used as a name for the methodology, consisting of the names of its main scales — "Avoidance", "Suicidality", "Aggressiveness", "Delinquency" and "Addictiveness". The questionnaire consists of 60 questions directly related to well-being, behavior or character, to which the subject must answer only "yes" or "no". Also, the "Dynamic Observation Questionnaire" and the "Questionnaire for Evaluating the Professionally Important Qualities of a Serviceman" were used to determine the success of the military professional activities of servicemen.

RESULTS: According to the results of the assessment of the psychometric qualities of the technique for identifying signs of deviant behavior in military personnel, the majority (from 75 to 95%) did not reveal a tendency to deviant (deviant) forms of behavior. The scales of the ISADA questionnaire generally comply with the requirements of the Guidelines for the development, examination, implementation and use of professional psychological selection methods in the Armed Forces of the Russian Federation.

CONCLUSION: The ISADA method has a high social significance, since its application will allow diagnosing the propensity of military personnel to deviant (deviant) forms of behavior. This technique can be recommended for use. In the course of the practical use of the ISADA methodology, it is advisable to continue work on assessing its predictive validity.

Keywords: deviant behavior; neuropsychic stability; professional psychological selection; professionally important qualities; psychometric qualities; reliability; validity.

To cite this article:

Kukhtalev VV, Dorofeev II, Yusupov VV, Golovko KP, Shibaeva AG. Evaluation of the psychometric qualities of methods for identifying signs of deviant behavior in military personnel. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):5–13. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar112280>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Военная служба на современном этапе характеризуется повышенными нагрузками и высоким психоэмоциональным напряжением. Это обуславливает необходимость совершенствования мероприятий по диагностике и профилактике возникновения нервно-психических расстройств и психосоматических заболеваний. Для решения этих задач необходимы современные методики по диагностике отклоняющегося поведения [1–3].

Отклоняющееся (девиантное) поведение (ОП) определяется как социально значимое поведение личности, отклоняющееся от социальных норм:

- а) не удовлетворяющее общепринятым, распространенным в обществе стандартам и эталонам поведения;
- б) не совпадающее с социальными ожиданиями от личности общества, отдельных его групп или членов;
- в) отступающее от конвенциональных ролевых предписаний.

Вся совокупность нарушений поведения состоит из отклонений в поведении здорового человека — собственно ОП (дисморесии) — и нарушений поведения при психических расстройствах — моресопатий [4].

В системе мероприятий по выявлению военнослужащих с признаками ОП и их дальнейшему сопровождению зоной ответственности медицинской службы является ранняя диагностика ОП в структуре психических расстройств (моресопатий), а также определение наличия вероятных факторов риска их развития [5].

Видами ОП, актуальными для Вооруженных сил Российской Федерации, являются:

1. Избегающее поведение, характеризующееся различными формами попыток получения послабления по службе и уклонения от выполнения обязанностей военной службы, обусловленное сниженными адаптационными и морально-волевыми качествами военнослужащих и, соответственно, низкими способностями к овладению воинской специальностью.

2. Суицидальное поведение — аутоагрессивное поведение, проявляющееся в виде фантазий, мыслей, представлений или действий, направленных на самоповреждение или самоуничтожение и, по крайней мере, в минимальной степени мотивируемых явным или скрытым намерением покончить с собой.

3. Агрессивное поведение — физическое или вербальное поведение, направленное на причинение вреда кому-либо. Для данного типа поведения характерны склонность к решению проблем силой, повышенная импульсивность, несдержанность.

4. Делинквентное поведение — поведение, при котором действия конкретной личности отклоняются от установленных в данном обществе и в данное время законов, угрожают благополучию других людей или социальному порядку и являются уголовно наказуемыми в крайних своих проявлениях.

5. Аддиктивное поведение — это поведение, связанное с формированием стремления человека к уходу от реальности путем искусственного изменения своего психического состояния посредством приема некоторых веществ или постоянной фиксации внимания на определенных видах деятельности с целью развития и поддержания интенсивных эмоций (эмоциональных состояний) [6].

Цель исследования — оценить психометрические качества методики по выявлению признаков отклоняющегося поведения у военнослужащих, разработанной в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выявления склонности к отклоняющимся формам поведения у военнослужащих была использована методика «ИСАДА», которая представляет собой скрининговый опросник для оценки наличия склонности к отклоняющимся формам поведения у военнослужащих. Опросник разработан в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В качестве названия для методики была использована аббревиатура «ИСАДА», состоящая из названий основных ее шкал — «Избегание», «Суицидальность», «Агрессивность», «Делинквентность» и «Аддиктивность». Опросник состоит из 60 вопросов, касающихся непосредственно самочувствия, поведения или характера на которые обследуемый должен ответить только «да» или «нет».

Также были использованы «Анкета динамического наблюдения» и «Анкета оценки профессионально важных качеств военнослужащего» для определения успешности профессиональной деятельности военнослужащих.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период весеннего призыва граждан на военную службу в 2021 г. профессорско-преподавательским и научным составом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в военных комиссариатах муниципальных образований Калининградской области в период с 1 апреля по 15 июля было проведено психологическое тестирование 1150 призывников по методике «ИСАДА». Тестирование проводилось в военных комиссариатах Калининграда, Советска, Черняховска, Гурьевска, Зеленоградска, Гусева, Багратионовска, Балтийска, Гвардейска.

Начальниками медицинских служб, психологами и командирами подразделений войсковых частей Калининграда и Калининградской области было организовано заполнение «Анкет динамического наблюдения» и «Анкет оценки профессионально важных качеств военнослужащего» для определения успешности профессиональной деятельности военнослужащих весеннего 2021 г. призыва граждан на военную службу. В дальнейшем заполненные бланки «Анкет динамического наблюдения» и «Анкет оценки профессионально важных

качеств военнослужащего» были направлены в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова.

С целью минимизации ошибок измерения был проведен расчет трудности и дискриминативности пунктов (вопросов), определяющих шкалы методики, с целью выявления пунктов, не работающих на шкалу. Также были проведены оценка валидности и надежности теста, стандартизация и нормирование методики.

Трудность заданий определялась, как значение доли ключевых ответов (в процентах) по каждому вопросу. Под дискриминативностью вопросов (пунктов) понимается их способность дифференцировать обследуемых в континууме оцениваемого свойства. Дискриминативность пунктов определялась путем расчета коэффициента точечно-бисериальной корреляции. Помимо вычисления коэффициентов трудности и дискриминативности, было рассчитано процентное соотношение вариантов ответов по результатам выполнения методики «ИСАДА».

В качестве минимально приемлемого значения дискриминативности ориентировались на уровень $>0,2$; для шкал, содержащих менее 15–20 пунктов (в личностных опросниках), минимальные уровни дискриминативности должны повышаться. Пункты с неудовлетворительной дискриминативностью должны быть переформулированы или исключены из методики. Соответственно, расчетные коэффициенты дискриминативности пунктов шкал методики «ИСАДА» в целом соответствуют рекомендуемым значениям ($\geq 0,2$).

Оптимальная трудность заданий (пунктов) для некогнитивных методик с дихотомическим форматом ответов находится в диапазоне 16–84 %. Расчет трудности заданий показал, что некоторые вопросы не в полной мере соответствуют оптимальному диапазону трудности заданий и находятся ниже референсного значения 16 %, т. е. более 84 % тестируемых отметили вариант ответа, не совпадающий с «ключом». В основном это вопросы, относящиеся к шкалам «Делинквентность» и «Аддиктивность», что свидетельствует либо об отсутствии этих признаков у данной выборки, либо о желании продемонстрировать социально приемлемые формы поведения.

Надежность — это характеристика теста, отражающая устойчивость и точность психодиагностических измерений (чем выше надежность, тем меньше ошибка измерения). Была использована ретестовая надежность,

характеризующая устойчивость результатов во времени, и если методика предъявляется один раз, проверяется одномоментная надежность, характеризующая согласованность пунктов. Одномоментная надежность шкал опросника оценивалась при помощи коэффициента внутренней согласованности Кьюдера–Ричардсона (KR-20). Этот коэффициент отражает адекватность пунктов (вопросов), включенных в шкалы методики, в отношении определяемых шкалами конструкторов (в данном случае отклоняющихся форм поведения) и их достаточности для формирования шкалы.

Полученные коэффициенты внутренней согласованности шкал опросника и результаты проверки надежности методики по шкалам представлены в табл. 1. Для личностно-характерологических методик, имеющих высокие показатели внешней валидности, допустимы значения 0,6 (0,7)–0,8.

Анализ одномоментной надежности показал, что значения внутренней согласованности по шкалам «Избегание», «Суицидальность», «Агрессивность», «Аддиктивность» находятся в диапазоне приемлемых значений. Значения внутренней согласованности по шкалам «Делинквентность» и «Социальная желательность» находятся ниже рекомендуемых значений.

Проверка внешней валидности проводилась путем определения конвергентной валидности шкал методики «ИСАДА» и рассматривалась как величина взаимосвязи между оценками шкал методик, направленных на диагностику девиантных форм поведения, и оценками уже известной и применяемой методики «Прогноз». Результаты представлены в табл. 2.

При анализе результатов видно, что показатели шкал методики «ИСАДА» имеют достоверную взаимосвязь с показателем уровня нервно-психической устойчивости методики «Прогноз».

С целью проверки характера распределения показателей была проведена описательная статистика полученных результатов в программе SPSS Statistics 17. Характер распределения исследуемого признака вычислялся при помощи первичных статистических величин: среднее арифметическое значение (M), мода (M_o), медиана (M_e), стандартное отклонение, коэффициенты асимметрии и эксцесса. Мода — это наиболее часто встречающаяся величина признака в данной выборке.

Таблица 1. Коэффициенты внутренней согласованности шкал методики «ИСАДА»

№ п/п	Наименование шкалы	Коэффициент внутренней согласованности KR-20
1	«Избегание»	0,612
2	«Суицидальность»	0,718
3	«Агрессивность»	0,729
4	«Делинквентность»	0,54
5	«Аддиктивность»	0,616
6	«Социальная желательность»	0,559

Таблица 2. Коэффициенты корреляций между шкалами методики «ИСАДА» и шкалой «НПУ» методики «Прогноз»

Шкала методики «Прогноз»	Шкалы методики «ИСАДА»						
	«Избегание»	«Суицидальность»	«Агрессивность»	«Социальная желательность»	«Делинквентность»	«Аддиктивность»	«Склонность к девиантному поведению»
«НПУ»	0,329**	0,343**	0,172**	0,034	0,139*	0,273**	0,338**

Примечания: * — взаимосвязь является статистически достоверной, $p < 0,05$; ** — взаимосвязь является статистически достоверной, $p < 0,01$.

Таблица 3. Параметры распределения по шкалам

Шкала	Среднее	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	As	Экссесс	Минимум	Максимум
«Избегание»	2,93	3	2	2,01	0,68	−0,07	0	9
«Суицидальность»	3,10	3	2	2,18	0,82	0,04	0	10
«Агрессивность»	2,82	2	1	2,36	0,80	−0,11	0	10
«Социальная желательность»	5,43	6	6	2,12	−0,29	−0,51	0	10
«Делинквентность»	2,30	2	2	1,74	0,72	0,24	0	9
«Аддиктивность»	1,90	2	0	1,8	1,18	1,42	0	9
«Склонность к девиантному поведению»	13,05	12	7	7,44	0,80	0,33	0	39

Медиана — значение признака, приходящееся на середину ранжированного ряда, одна половина которого меньше медианы, а другая больше.

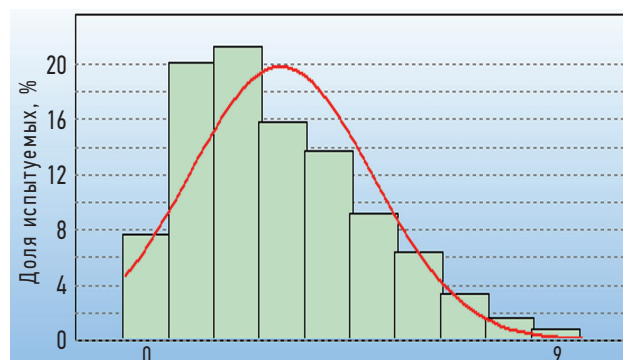
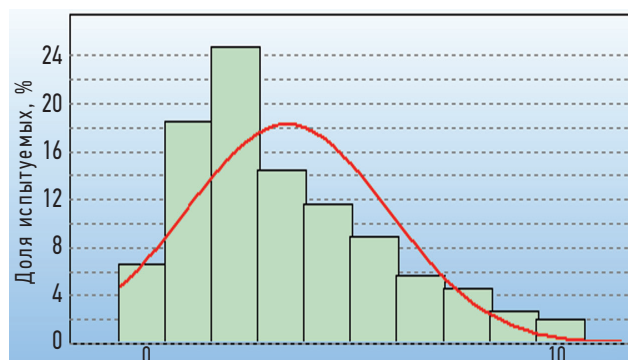
Частотное распределение полученных баллов также показано в графическом изображении в виде гистограммы или кумуляты. На гистограмме по оси абсцисс откладываются «интервалы значений», на которые разбиваются первичные показатели суммарных баллов по шкалам, а по оси ординат — количество обследованных, набравших по результатам методики данное количество баллов.

Для характеристики величины отклонения индивидуальных показателей от их средних значений (вариативности) использовались следующие показатели: дисперсия и среднее квадратичное отклонение. Чем больше величина полученной дисперсии, тем больше вариативность исследуемого показателя.

Выявление общего характера распределения предполагает также вычисление вторичных показателей асимметрии и эксцесса. Показатель асимметрии (As) показывает, является ли данное распределение симметричным относительно середины ряда. Для симметричных распределений $As = 0$. Величина коэффициента As по модулю, равная 2, является критической величиной.

Параметры распределения приведены в табл. 3. Гистограммы распределения значений по шкалам изображены на рис. 1–7.

Для определения нормальности распределения использовался статистический критерий Колмогорова–Смирнова. Расчет показал, что вероятность того, что распределение показателей по шкалам имеет нормальное распределение, практически равна нулю. Однако следует учесть, что коэффициенты As и эксцесса по модулю не превышают критического значения 2.

**Рис. 1.** Гистограмма распределения баллов по шкале «Избегание»**Рис. 2.** Гистограмма распределения баллов по шкале «Суицидальность»

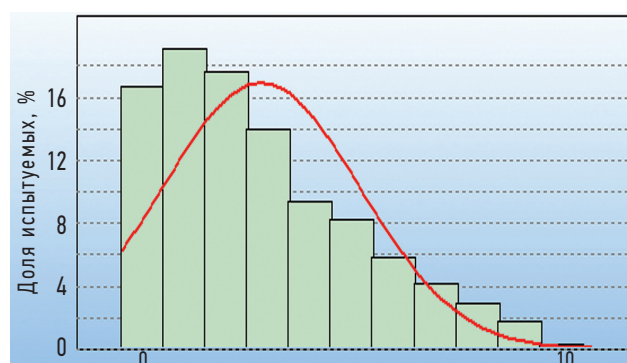


Рис. 3. Гистограмма распределения баллов по шкале «Агрессивность»

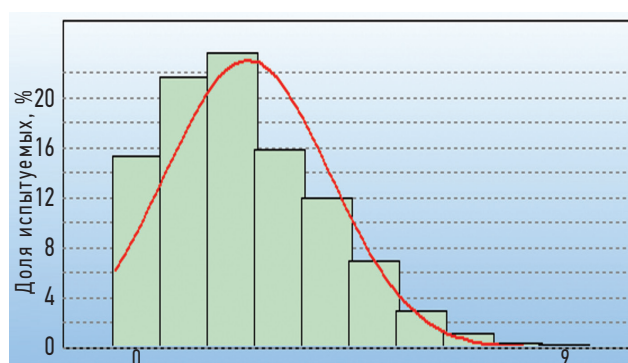


Рис. 4. Гистограмма распределения баллов по шкале «Деликвенность»

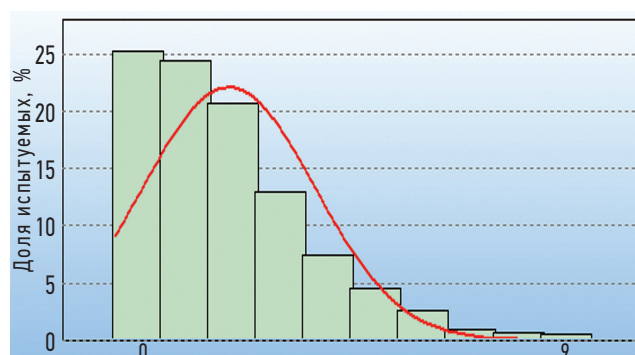


Рис. 5. Гистограмма распределения баллов по шкале «Аддиктивность»

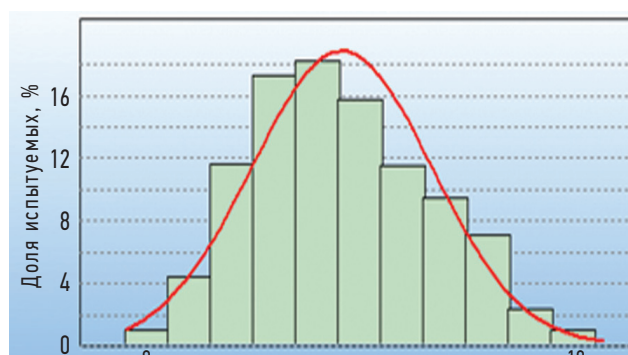


Рис. 6. Гистограмма распределения баллов по шкале «Социальная желательность»

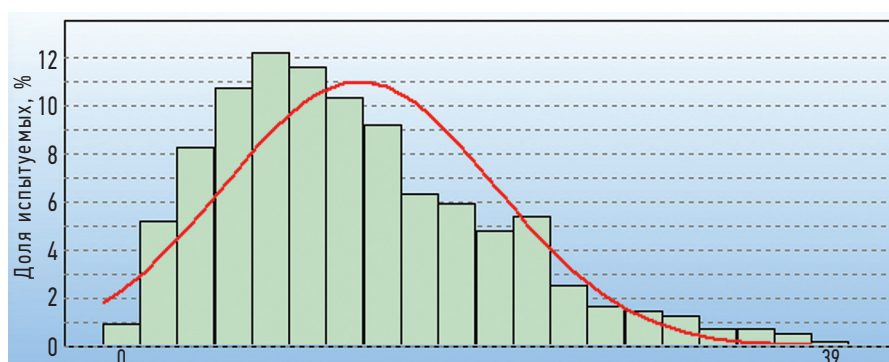


Рис. 7. Гистограмма распределения баллов по интегральной шкале «Склонность к девиантному поведению»

Как видно из табл. 3, показатель A_s по всем шкалам методики «ИСАДА», за исключением шкалы «Социальная желательность», носит положительный характер и по модулю стремится к единице, а величина среднего значения превышает величину моды. Исходя из вышесказанного можно говорить об умеренной правосторонней A_s . Подобное распределение свидетельствует о том, что у большинства обследуемых ответы не совпадают с «ключевым» ответом и их шкальные оценки находятся ниже средних значений. По шкале «Аддиктивность» 25 % обследуемых набрали ноль баллов ($M_0 = 0$), по шкале «Агрессивность» 16 % набирают 0 баллов и более 19 % от всей выборки один балл ($M_0 = 1$). Скорее всего, рассматриваемые

шкалы методики будут недостаточно дифференцировать обследуемых, имеющих низкий уровень выраженности качества.

Вместе с тем социальная значимость выявления военнослужащих с выраженной склонностью к отклоняющимся от общепринятых форм поведения является очевидной. Поэтому, возможно, речь должна идти не о нормировании распределения, а об установлении некоторых «критических» пороговых значений.

Распределение обследуемых по уровням склонности к девиантным формам поведения в зависимости от рассчитанных шкальных оценок представлено в табл. 4.

Таблица 4. Распределение обследуемых по уровням склонности к девиантным формам поведения

Номер п/п	Название шкалы	Нормальный уровень	Пограничный уровень	Патологический уровень			
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	«Избегание»	754	78,62	149	15,54	56	5,84
2	«Суицидальность»	728	75,91	140	14,60	91	9,49
3	«Агрессивность»	815	84,98	96	10,01	48	5,01
4	«Ложь»	504	52,55	263	27,42	192	20,02
5	«Делинквентность»	914	95,31	39	4,07	6	0,63
6	«Аддиктивность»	870	90,72	68	7,09	21	2,19
7	«Склонность к девиантному поведению»	745	77,69	99	10,32	115	11,99

Как видно из табл. 4, большинство обследуемых имеют нормальный уровень по шкале «Склонность к девиантному поведению» (склонность к девиантным формам поведения не выявлена): от 75 % по шкале «Суицидальность» до практически 95 % по шкале «Делинквентность».

По шкале «Социальная желательность», напротив, коэффициент *As* носит отрицательный характер. У большинства обследуемых количество баллов по шкале находится выше среднего. Это свидетельствует о том, что полученные результаты в большинстве случаев являются достоверными.

Распределение показателей по шкалам «Избегание», «Агрессивность» и «Социальная желательность» носит уплощенный характер (отрицательный эксцесс).

Анализ результатов тестирования по методике «ИСАДА» в различных сборных пунктах показал, что существенных нарушений в процедуре исследования, судя по полученным данным, не было, все основные статистические показатели подчинялись закону нормального распределения на изученных сборных пунктах.

При анализе результатов расчета диагностической ценности методики показатель ее чувствительности (вероятность того, что результат теста будет положительным при наличии ОП) оказался невысоким — 16,7 %, при этом специфичность (вероятность того, что результат теста будет отрицательным при отсутствии ОП) была заметно лучше — 88,5 %. Соответственно, и прогностическая ценность положительного результата (PPV, вероятность того, что ОП присутствует, когда тест положительный) составила всего 25,0 %. Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV, вероятность того, что ОП отсутствует, когда тест отрицательный) равнялась 82,1 %. Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR+, отношение между вероятностью положительного результата теста при наличии ОП и вероятностью положительного результата теста при отсутствии ОП) составило 1,44. Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR–, отношение вероятности отрицательного результата теста при наличии ОП и вероятности отрицательного результата теста при отсутствии ОП)

равнялось 0,94. В целом, диагностическая эффективность методики по имеющимся данным составила 75,0 %, однако низкий индекс Юдена (всего 5,1 %) и показатель числа, необходимого для диагностики (19,5), свидетельствуют о необходимости продолжения работы по валидации методики [8].

По результатам оценки психометрических качеств методики по выявлению признаков ОП у военнослужащих у большинства из них (от 75 до 95 %) не выявлено склонности к девиантным (отклоняющимся) формам поведения. Шкалы опросника «ИСАДА» в целом соответствуют требованиям Методических указаний по порядку разработки, экспертизы, внедрения и использования методик профессионального психологического отбора в Вооруженных силах Российской Федерации. Методика «ИСАДА» имеет высокую социальную значимость, так как ее применение позволяет диагностировать склонность военнослужащих к девиантным формам поведения. После приведения психометрических характеристик (трудности и надежности) в соответствие с требованиями, отраженными в Методических указаниях по порядку разработки, экспертизы, внедрения и использования методик профессионального психологического отбора в Вооруженных силах Российской Федерации, методика может быть рекомендована к применению. В ходе практического использования методики «ИСАДА» целесообразно продолжить работу по оценке ее прогностической валидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методика «ИСАДА» может быть использована для диагностики признаков склонности военнослужащих к девиантным (отклоняющимся) формам поведения. В ходе практического использования методики «ИСАДА» в дальнейшем целесообразно продолжить работу по оценке ее прогностической валидности. Реализация методики возможна и в системе медико-психологического сопровождения, так как она позволяет оценивать склонность к ОП в динамике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юсупов В.В., Корзунин В.А., Демкин А.Д., Овчинников Б.В. Ближайшие перспективы решения проблем медико-психологического сопровождения военнослужащих. // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 1. С. 55–61. DOI: 10.17816/rmmar83657
2. Серегин Д.А., Марченко А.А., Баурова Н.Н., Днов К.В. Ранняя диагностика девиантного поведения у военнослужащих по призыву // Доктор.Ру. 2018. № 9 (153). С. 40–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-40-49
3. Бохан Н.А., Евсеев В.Д., Мандель А.И. Распространенность психических и наркологических расстройств среди лиц призывного возраста в регионах РФ // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 3. С. 102–108.
4. Краснова М.В., Проняева Е.В. Девиантное поведение военнослужащих как социально-психологическое явление // Вестник НИЦ ВА РВСН. 2020. № 1. С. 159–164.

5. Корзунин В.А., Кравченко Ю.В. Медико-психологическая диагностика отклоняющегося поведения у военнослужащих // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 3. С. 120–124.
6. Кувшинов К.Э., Шамрей В.К., Чаплык А.Л., и др. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих службу по призыву // Военно-медицинский журнал. 2017. № 9. С. 4–11.
7. Днов К.В., Баурова Н.Н. Разработка и апробация психодиагностической методики выявления военнослужащих, склонных к избегающему, суицидальному, агрессивному, делинквентному и аддиктивному поведению («ИСАДА») // Психология и Психотехника. 2016. № 11. С. 949–959.
8. Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий // Медицинский совет. 2019. № 20. С. 45–51.

REFERENCES

1. Yusupov VV, Korzunin VA, Demkin AD, Ovchinnikov BV. Short-term prospects for solving the problems of medical-psychological support to military personnel // Russian Military Medical Academy Reports. 2022;41(1):55–61. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar83657
2. Seregin DA, Marchenko AA, Baurova NN, Dnov KV. Early Detection of Deviant Behaviour in Conscripts. *Doctor.Ru*. 2018; (9(153)): 40–49. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2018-153-9-40-49
3. Bokhan NA, Evseev VD, Mandel AI. Prevalence of mental and substance use disorders among persons of military age in regions of the russian federation. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2019;(3):102–108. (In Russ.)
4. Krasnova MV, Pronyaeva EV. Deviant behavior of military personnel as a socio-psychological phenomenon. *Bulletin of SIC VA RVSN*. 2020;(1):159–164. (In Russ.)

5. Korzunin VA, Kravchenko YuV. Medical and psychological diagnostics of deviant behavior in military personnel. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(3):120–124.
6. Kuvshinov KE, Shamrey VK, Chaplyuk AL, et al. Prediction of deviant behavior in military personnel serving under contract. *Military Medical Journal*. 2017;(9):4–11.
7. Dnov KV, Baurova NN. Development and approbation of psychodiagnostic methods for identifying military personnel prone to avoidant, suicidal, aggressive, delinquent and addictive behavior ("ISADA"). *Psychology and Psychotechnics*. 2016;(11):949–959. (In Russ.)
8. Korneenkov AA, Ryazantsev SV, Vyazemskaya EE. Calculation and interpretation of indicators of informativeness of diagnostic medical technologies. *Medical Council*. 2019;(20):45–51. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Владимир Владимирович Кухталев, адъюнкт;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1705-1343>;
Scopus Author ID: 1121299; eLibrary SPIN: 6182-3365;
Author ID: 1121299; e-mail: kometa-vv@rambler.ru

Иван Иванович Дорофеев, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3195-3423>;
Scopus Author ID: 882071; eLibrary SPIN: 6068-7300;
Author ID: 882071; e-mail: dorofeev.ivan@mail.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir V. Kukhtalev, assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1705-1343>;
Scopus Author ID: 1121299; eLibrary SPIN: 6182-3365;
Author ID: 1121299; e-mail: kometa-vv@rambler.ru

Ivan I. Dorofeev, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3195-3423>;
Scopus Author ID: 882071; eLibrary SPIN: 6068-7300;
Author ID: 882071; e-mail: dorofeev.ivan@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Владислав Викторович Юсупов, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5236-8419>;
Scopus Author ID: 57177317400; eLibrary SPIN: 9042-3320;
Author ID: 787045; e-mail: vmed_37@mail.ru

Константин Петрович Головкин, докт. мед. наук,
начальник научно-исследовательского центра;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-1748>;
eLibrary SPIN: 2299-6153; Author ID: 299461;
Researcher ID: C-6865-2017; e-mail: labws@mail.ru

***Анастасия Геннадиевна Шибалева**, младший научный
сотрудник; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5502-2441>;
eLibrary SPIN: 8844-8579;
Author ID: 1022316; e-mail: dr.kolosova13@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Vladislav V. Yusupov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5236-8419>;
Scopus Author ID: 57177317400; eLibrary SPIN: 9042-3320;
Author ID: 787045; e-mail: vmed_37@mail.ru

Konstantin P. Golovko, M.D., D.Sc. (Medicine),
the Head of the Science Research Center;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-1748>;
eLibrary SPIN: 2299-6153; Author ID: 299461;
Researcher ID: C-6865-2017; e-mail: labws@mail.ru

***Anastasia G. Shibaeva**, junior researcher;
address: 6, Akademika Lebedeva str.,
Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5502-2441>;
eLibrary SPIN: 8844-8579; Author ID: 1022316;
e-mail: dr.kolosova13@yandex.ru

УДК 159.953.5

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar100959>

Научная статья

Взаимосвязь психологических характеристик и успешности обучения курсантов гражданской авиации

Ю.В. Сазонов, С.Н. Синельников, Е.А. Дудина, И.Р. Соколов, Е.С. Шмурак

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Исторически развитие профессионального отбора, гигиены и психологии труда в наибольшей степени происходит в авиации, т. к. доказано, что до 50–80 % летных происшествий связано непосредственно с человеческим фактором. Так, С.Е. Минц, авиационный военный врач, проанализировав 364 авиакатастрофы, пришел к выводу, что в 90 % случаев катастроф решающим фактором выступают индивидуальные качества летчиков. Определение типичных личностных характеристик лиц, пригодных и непригодных для летной профессии, является достаточно непростой задачей, стоящей перед специалистами по профессиональному отбору. Первичная профессиональная подготовка летчика осуществляется в летных училищах и совершенствуется при их дальнейшей работе. Одной из главных целей летного обучения является формирование у обучаемого пилота прочных профессиональных навыков пилотирования самолета, обеспечивающих безопасность полета. В исследовании рассмотрены психологические характеристики, влияющие на успешность курсантов как в теоретическом обучении, так и при выполнении упражнений на тренажерах.

Цель: изучить влияние психологических характеристик на успешность обучения курсантов гражданской авиации.

Материалы и методы. Проведен статистический анализ значимых различий «успешных» и «менее успешных» студентов по следующим методикам: 16-факторный личностный опросник Р.Б. Кеттелла (форма С); Опросник «Способы совладающего поведения» Лазаруса; Личностный опросник Г. Айзенка (EPI); Методика «Мотивы выбора профессии» (автор Р.В. Овчарова); Опросник «Стили саморегуляции поведения» (автор В.И. Моросанова).

Результаты. В теоретическом обучении более успешными являются те студенты, у которых преобладают спокойствие, выдержка, невозмутимость и эмоциональная стабильность. Для них характерны устойчивые интересы, развитая воля и целеустремленность, а также самостоятельность, гибкость и не враждебность. Наиболее успешными при выполнении упражнений на тренажерах являются студенты с развитым абстрактным мышлением. Они быстро соображают, легко обучаются. Отличаются решительностью, предприимчивостью, активностью при достижении целей. Данные студенты готовы действовать в одиночку, самостоятельны и независимы. Они отличаются активностью, собранностью и высоким уровнем мотивации. Для них характерен рациональный подход при решении проблемных ситуаций.

Заключение. Было выявлено, что более успешными в ходе теоретического обучения являются студенты, обладающие следующими психологическими характеристиками: высокие показатели по шкалам эмоциональная стабильность – нестабильность, расслабленность – напряженность, планирование, общий уровень саморегуляции и низкие показатели по шкале конфронтация, а при выполнении упражнений на тренажерах — имеющие высокие показатели по шкалам интеллект, робость – смелость, конформизм – неконформизм, расслабленность – напряженность дисциплинированность, самоконтроль, принятие ответственности, гибкость, самостоятельность и низкие показатели фактора поиска социальной поддержки и по шкале внутренние индивидуально значимые мотивы выбора профессии.

Ключевые слова: личностные характеристики; «менее успешные» студенты; профессиональное обучение пилота; профессиональный отбор; психологические характеристики; «успешные» студенты.

Как цитировать:

Сазонов Ю.В., Синельников С.Н., Дудина Е.А., Соколов И.Р., Шмурак Е.С. Взаимосвязь психологических характеристик и успешности обучения курсантов гражданской авиации // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 15–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar100959>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar100959>
Research Article

The interrelation of psychological characteristics and success of education of cadets of civil aviation

Yuriy V. Sazonov, Sergey N. Sinel'nikov, Elizabeth A. Dudina, Ivan R. Sokolov, Egor S. Shmurak

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Historically, the development of professional selection, occupational hygiene, and psychology occurs to the greatest extent in aviation, because it has been proven that up to 50–80% of flight accidents are directly related to the human factor. So, S.E. Mints, an aviation military doctor, after analyzing 364 plane crashes, came to the conclusion that in 90% of cases of disasters, the decisive factor is the individual qualities of pilots. Determining the typical personal characteristics of suitable and unsuitable persons for the flying profession is a rather difficult task facing professional selection specialists. Primary professional training of a pilot is carried out in flight schools and is improved during their further work. One of the main goals of flight training is the formation of a trained pilot with strong professional skills in piloting an aircraft, ensuring flight safety. The study examines the psychological characteristics that affect the success of cadets both in theoretical training and when performing exercises on simulators.

AIM: to study the influence of psychological characteristics on the success of training cadets of civil aviation.

MATERIALS AND METHODS: The statistical analysis of significant differences between “successful” and “less successful” students was carried out according to the following methods: R.B. Kettell’s 16-factor personality questionnaire (form C); Lazarus’ questionnaire “Coping behavior methods”; G. Aizenk’s Personal questionnaire (EPI); The method “Motives for choosing a profession” (author R.V. Ovcharova); Questionnaire “Styles of self-regulation of behavior” (author V.I. Morosanova).

RESULTS: In theoretical training, those students who are dominated by calmness, self-control, equanimity and emotional stability are more successful. They are characterized by stable interests, developed will and determination, as well as independence, flexibility and non-hostility. The most successful in performing exercises on simulators are students with developed abstract thinking. They are quick-thinking, easy to learn. They are distinguished by determination, enterprise, and activity in achieving goals. These students are ready to act alone, independent and independent. They are characterized by activity, concentration and a high level of motivation. They are characterized by a rational approach to solving problematic situations.

CONCLUSION: The most successful in performing exercises on simulators are students with developed abstract thinking. They are quick-thinking, easy to learn. They are distinguished by determination, enterprise, and activity in achieving goals. These students are ready to act alone, independent and independent. They are characterized by activity, concentration and a high level of motivation. They are characterized by a rational approach to solving problematic situations. It was revealed that those students who have the following psychological characteristics are more successful in the course of theoretical training: high indicators on the scales of emotional stability–instability, relaxation–tension, planning, the general level of self-regulation and low indicators on the scale of confrontation, and when performing exercises on simulators: high scores on the scales of intelligence, timidity–courage, conformity–nonconformity, relaxation–tension discipline, self-control, acceptance of responsibility, flexibility, independence and low indicators of the search for social support factor and, according to the scale, internal individually significant motives for choosing a profession.

Keywords: “less successful” students; personal characteristics; professional pilot training; professional selection; psychological characteristics; “successful” students.

To cite this article:

Sazonov YuV, Sinel'nikov SN, Dudina EA, Sokolov IR, Shmurak ES. The interrelation of psychological characteristics and success of education of cadets of civil aviation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):15–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar100959>

Received: 17.02.2022

Accepted: 25.02.2022

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важность профессионального психологического отбора (ППО) становится актуальной в подготовке пилотов уже в начале XX в. Так, в 1911 г. под руководством В.В. Абрамова проводятся первые экспериментально-психологические лабораторные исследования военных пилотов. В 1913 г. Г.Е. Шумаков в своей статье «Психофизиологическое состояние воздухоплатовцев во время полета» освещает не только физиологические проблемы в авиации, но и вопросы, которые связаны с психофизиологическими состояниями: ощущения, восприятие и эмоциональное состояние пилота во время совершения полета, его внимание, скорость реакций, волевые и другие качества летчиков, которые способствуют успешному обучению летной профессии. Начиная с данного периода в летных школах проводятся мероприятия, направленные на осуществление профессионального отбора пилотов, учитывая их психофизиологические качества [1].

Исторически развитие профессионального отбора, гигиены и психологии труда в наибольшей степени происходит в авиации, т. к. доказано, что до 50–80 % летных происшествий связано непосредственно с человеческим фактором [2]. Так, С.Е. Минц, авиационный военный врач, проанализировав 364 авиакатастрофы, пришел к выводу, что в 90 % случаев катастроф решающим фактором выступают индивидуальные качества летчиков [3].

Определение типичных личностных характеристик лиц, пригодных и непригодных для летной профессии, является весьма непростой задачей, стоящей перед специалистами по профессиональному отбору, т. к. некоторые скрытые особенности личности проявляются в процессе обучения и профессиональной деятельности. Исследования В.А. Бодрова, В.Б. Малкина, Б.Л. Покровского, Д.И. Шпаченко показывают, что черты личности, которые являются благоприятными для летного обучения, могут стать помехой в дальнейшей карьере [4].

Изучение различных физиологических, психофизиологических, интеллектуальных и личностных характеристик входит в систему ППО. Данные характеристики могут рассматриваться как профессионально важные качества (ПВК) или профессиональные компетенции, включающие выявление общих и специальных способностей, в том числе и восприятие, внимание, память, мышление, эмоционально-волевою сферу, мотивацию, профессиональную направленность и т. д. [5].

М.А. Дмитриевой, А.А. Крыловым, А.И. Нафтульевым были выделены пять этапов создания системы ППО летчиков, а именно:

1. Психологическое изучение деятельности. Данный этап заключается в подробном анализе выполняемых летчиком профессиональных задач, а также их психологического содержания. Это позволяет сформировать требования к структуре психических качеств, необходимых при выполнении профессиональной деятельности.

2. Подбор и разработка методов извлечения исходной информации. Структура ПВК летчика включает: личностные ПВК (нравственность, характер, профессиональная направленность и т. д.); интеллектуальные ПВК (развитие познавательных психических процессов: восприятие, память, внимание, пространственные представления и т. д.); психофизиологические ПВК (нервно-эмоциональная устойчивость, устойчивость к монотонии и т. д.); физиологические ПВК (вестибулярная устойчивость, устойчивость к гипоксии и перегрузкам и т. д.); физические ПВК (сила, быстрота, выносливость, координированность и др.).

3. Выбор или разработка критериев объективной меры успешности профессиональной деятельности, использующихся для разработки системы прогнозирования профессиональной пригодности для определения информативности показателей и методик в целях верификации прогноза (внешний критерий — метод экспертных оценок).

4. Разработка правил преобразования исходной информации в интегральную диагностическую оценку. Данный этап необходим для полноты и рациональности использования полученной на предыдущих этапах информации.

5. Определение валидности системы. Валидизация ППО проходит следующие этапы: первичная психодиагностическая информация, полученная с помощью батареи методик; экспертные оценки, необходимые для получения критерия объективных характеристик успешности деятельности; верификация прогноза [6].

Все вышесказанное говорит о том, что личностные характеристики человека в летной профессии имеют достаточное большое значение.

Процесс, характеризующийся сложной аналитико-синтетической системой и отличающийся от других видов человеческой деятельности, понимается как профессиональное обучение пилотов [7].

Первичная профессиональная подготовка летчиков осуществляется в летных училищах и совершенствуется при их дальнейшей работе. Стоит отметить, что летное обучение рассматривается как сложный многогранный процесс, в реализации и организации которого участвуют различные специалисты [6].

Профессиональное обучение летчиков состоит из двух этапов: этап получения теоретических знаний и этап формирования умений. Первый этап заключается в рассказе инструктора обучающимся об отдельных элементах рабочих операций и выполнении их, а также их мысленное воспроизведение, т. е. формируются перцептивный образ и концептуальная модель деятельности [7].

Второй этап обучения заключается в формировании умений и происходит в ходе тренажерной подготовки. Концепцию тренажерной подготовки в нашей стране в разные годы разрабатывали К.К. Платонов, Н.Д. Завалова, Г.Т. Береговой, В.А. Пономаренко, А.И. Нафтульев, А.А. Ворона, И.А. Карышев, В.Ф. Жернавков и др. Данные авторы рассматривали тренажер как средство наземной

подготовки летчиков, которое позволяет достаточно полно моделировать их деятельность в полете и придает профессиональному мышлению будущих летчиков целостный характер [5].

Тренажерная подготовка курсантов включает следующие методы: методы формирования и развития профессионально важных качеств будущих летчиков; метод формирования навыков выполнения типовых полетных заданий; методы отработки на тренажере стандартного порядка действий в особых случаях в полете; тренажерные методы формирования умственных действий в нестандартных ситуациях [5].

К принципам, обеспечивающим эффективность профессионального обучения и тренировки пилотов, относятся: сознательность и активность обучения; системность обучения; регулярность (систематичность) упражнений и тренировок; последовательное усложнение задач (от простого к сложному) индивидуальный подход к обучению [6].

В ходе исследования, проведенного на базе Санкт-Петербургского государственного университета гражданской авиации (СПбГУГА), было выявлено, что успешность теоретического обучения обеспечивается следующими психологическими детерминантами: личностные особенности — высокие показатели самооценки (более высокие показатели свидетельствуют о большей успешности обучения); особенности поведения — конфронтация и поиск социальной поддержки (чем меньше показатели, тем выше успеваемость); особенности темперамента — низкая степень нейротизма; стилевые особенности — высокие показатели моделирования и общего уровня саморегуляции [7].

Цель — изучить влияние психологических характеристик на успешность обучения курсантов гражданской авиации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании принимали участие 35 студентов 1-го курса СПбГУГА мужского пола, обучающихся по специальности «Летная эксплуатация гражданских воздушных судов». Средний возраст участников группы составил $18,1 \pm 1,9$ лет.

В качестве методов исследования были использованы следующие методики: 16-факторный личностный опросник Р.Б. Кеттелла (форма С) [8]; Опросник «Способы совладающего поведения» Лазаруса [8]; Личностный опросник Г. Айзенка (EPI) [8]; Методика «Мотивы выбора профессии» (автор Р.В. Овчарова) [9]; Опросник «Стили саморегуляции поведения» (автор В.И. Моросанова) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа результатов сдачи экзаменационной сессии и оценки инструктора при выполнении упражнений на тренажерах студенты были разделены на «успешных» и «менее успешных».

Так, по результатам сдачи экзаменационной сессии к «успешным» были отнесены курсанты, получившие средний балл по всем сданным предметам «отлично» ($n = 7$), а к «менее успешным» — курсанты, получившие средний балл «удовлетворительно» ($n = 9$).

По результатам выполнения упражнений на тренажерах к «успешным» были отнесены обучающиеся, получившие от инструктора оценку «отлично» ($n = 15$), а к «менее успешным» — обучающиеся, получившие от инструктора оценку «удовлетворительно» ($n = 18$).

Следует отметить, что в выполнении упражнений на тренажерах не принимали участие 2 курсанта. Также необходимо заметить, что не все курсанты, показавшие успешность по результатам успеваемости, были оценены инструктором как «успешные».

С целью выявления статистически значимых различий личностных характеристик «успешных» и «менее успешных» студентов была использована первичная математическая статистика, t -критерий Стьюдента [11].

При сравнении психологических характеристик групп испытуемых по результатам сдачи экзаменационной сессии были выявлены различия на статистически значимом уровне ($p < 0,05$) по показателям: С (эмоциональная стабильность — нестабильность); Q3 (расслабленность — напряженность); планирование; конфронтация и общий уровень саморегуляции (табл. 1).

В ходе анализа данных, представленных в табл. 1, можно сделать вывод о том, что группа обучающихся, отнесенных к «успешным» по отношению к группе «менее успешных» по результатам сдачи экзаменационной сессии, имеет более высокие значения по шкалам: эмоциональная стабильность — нестабильность (выше на 15 %); низкий самоконтроль — высокий самоконтроль (выше на 13 %); планирование (выше на 30 %) и общий уровень саморегуляции (выше на 14 %).

Более низкие значения по шкале конфронтация (ниже на 24 %) в группе обучающихся, отнесенных к «успешным» по отношению к группе «менее успешных».

В ходе сравнения групп испытуемых статистически достоверные различия по другим психологическим признакам не были выявлены. При этом по методикам «Личностный опросник Г. Айзенка» и «Мотивы выбора профессии» (автор Р.В. Овчарова) ни по одной из шкал не было выявлено статистически достоверных различий.

Следовательно, можно сделать вывод, что в теоретическом обучении более успешными являются те студенты, у которых преобладают спокойствие, выдержка, невозмутимость и эмоциональная стабильность. Они являются зрелыми личностями с устойчивыми интересами и объективным взглядом на вещи. Данные обучающиеся обладают развитой волей, они целеустремлены и завершают начатые дела. У них присутствует потребность в осознанном планировании своей деятельности, а планы реалистичны, детализированы и устойчивы. Для данных обучающихся характерны самостоятельность, гибкость и адекватность

Таблица 1. Психологические характеристики групп испытуемых по результатам сдачи экзаменационной сессии

№	Психологический признак	Успешные		Менее успешные		t-Stud.
		<i>M ± m</i>	<i>S</i>	<i>M ± m</i>	<i>S</i>	
16-факторный опросник Кеттелла (форма С)						
1	С	10,71 ± 0,42	1,11	9,11 ± 0,39	1,17	2,80*
2	Q3	8,29 ± 0,42	1,11	7,22 ± 0,28	0,83	2,11*
Опросник Лазаруса						
3	Конфронтация	7,14 ± 0,40	1,07	9,44 ± 0,60	1,81	3,17*
Опросник саморегуляции поведения (В.И. Моросанова)						
4	Планирование	7,43 ± 0,30	0,79	5,22 ± 0,76	2,28	2,70*
5	Общий уровень саморегуляции	37,71 ± 1,08	2,87	32,56 ± 1,59	4,77	2,68*

* $p \leq 0,05$.**Таблица 2.** Психологические характеристики групп испытуемых по результатам выполнения упражнений на тренажерах

№	Психологический признак	Успешные		Менее успешные		t-Stud.
		<i>M ± m</i>	<i>S</i>	<i>M ± m</i>	<i>S</i>	
16-факторный опросник Кеттелла (форма С)						
2	A	10,20 ± 0,37	1,42	9,17 ± 0,31	1,29	2,16*
3	B	3,73 ± 0,15	0,59	2,67 ± 0,18	0,77	4,50*
14	Q1	8,20 ± 0,69	2,68	5,67 ± 0,56	2,38	2,85*
15	Q2	4,20 ± 0,17	0,68	4,83 ± 0,19	0,79	2,49*
17	Q4	3,00 ± 0,24	0,93	3,83 ± 0,32	1,34	2,10*
Опросник Лазаруса						
18	Дистанцирование	9,00 ± 0,40	1,56	7,17 ± 0,51	2,15	2,83*
19	Самоконтроль	14,47 ± 0,68	2,64	12,28 ± 0,29	1,23	2,95*
20	Поиск социальной поддержки	9,40 ± 0,75	2,92	11,67 ± 0,49	2,09	2,52*
21	Принятие ответственности	6,80 ± 0,30	1,15	5,17 ± 0,36	1,54	3,48*
Мотивы выбора профессии (В.А. Овчарова)						
27	Внутренние индивидуально значимые мотивы	14,60 ± 0,59	2,29	17,83 ± 0,57	2,43	3,92*
Опросник саморегуляции поведения (В.И. Моросанова)						
34	Гибкость	7,60 ± 0,19	0,74	6,33 ± 0,16	0,69	5,07*
36	Самостоятельность	5,60 ± 0,49	1,88	4,22 ± 0,24	1,00	2,55*

* $p \leq 0,05$.

при изменении условий, цели достигаются и выдвигаются осознанно. Для них характерна целенаправленная поведенческая активность, а действия направлены либо на изменение ситуации, либо на отреагирование негативных эмоций. Они не импульсивны в поведении, не враждебны.

При сравнении психологических характеристик групп испытуемых по результатам выполнения упражнений на тренажерах были выявлены различия на статистически значимом уровне ($p < 0,05$) по показателям: А (замкнутость – общительность); В (интеллект); Q1 (консерватизм – радикализм); Q2 (конформизм – неконформизм); Q4 (расслабленность – эмоциональная напряженность);

дистанцирование; самоконтроль; принятие ответственности; гибкость; самостоятельность; поиск социальной поддержки; внутренние индивидуально значимые мотивы (табл. 2).

В ходе анализа данных, представленных в табл. 2, можно сделать вывод о том, что группа обучающихся, отнесенных к «успешным» по отношению к группе «менее успешных» обучающихся по результатам выполнения упражнений на тренажерах, обладает более высокими значениями по шкалам: замкнутость – общительность (выше на 90 %); интеллект (выше на 71 %); консерватизм – радикализм (выше на 69 %); дистанцирование (выше на 79 %); самоконтроль (выше на 85 %);

принятие ответственности (выше на 76 %); гибкость (выше на 83 %) и самоконтроль (выше на 75 %).

Группа обучающихся, отнесенных к «успешным», по сравнению с группой «менее успешных» имеет более низкие значения по шкалам: конформизм – неконформизм (ниже на 87 %); расслабленность – эмоциональная напряженность (ниже на 78 %); поиск социальной поддержки (ниже на 80 %) и внутренние индивидуально значимые мотивы (ниже на 82 %).

В результате сравнения групп испытуемых статистически достоверных различий по другим психологическим признакам не выявлено. При этом по Личностному опроснику Г. Айзенка статистически достоверных различий не было выявлено ни по одной из шкал.

Таким образом, из полученных данных видно, что наиболее успешными при выполнении упражнений на тренажерах являются студенты с развитым абстрактным мышлением, которые быстро соображают и легко обучаются, они решительны, предприимчивы, активны при достижении поставленной цели, готовы принимать неординарные решения. Такие испытуемые готовы действовать в одиночку, не оглядываясь на группу, являются самостоятельными и независимыми. Их отличают собранность, активность, высокий уровень мотивации, возможность снижать субъективную значимость трудноразрешимых ситуаций и предотвращение интенсивных эмоциональных реакций на фрустрацию. Данные студенты способны избегать импульсивных поступков, прибегают к рациональному подходу в решении проблемных ситуаций, используют внешние ресурсы для разрешения проблемных ситуаций и способны принимать личную ответственность при возникновении актуальных трудностей. Данные испытуемые способны быстро и легко перестроить свои планы и поведение, адекватно реагировать на быстрое изменение ситуации и успешно решать поставленные задачи в условиях риска, а также самостоятельно планировать свою деятельность и поведение, организовать работу, направленную на достижение поставленной цели, контролировать ход ее выполнения, оценивать не только конечные, но и промежуточные результаты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Константинов В.В., Юсупов В.В., Болехан В.Н., и др. История профессионального психологического отбора: научно-исследовательские подразделения Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. СПб.: ВМедА, 2018. 204 с.
2. Агаджанов О.М., и др. Человек в измерениях XX века: прогресс человечества в двадцатом столетии: В 15 т. М.: Изд-во Международной академии проблем человека в авиации и космонавтике, 2005.
3. К истории отечественной авиационной психологии / Сост. К.К. Платонов и др. М.: Наука, 1981. 318 с.
4. Бодров В.А., Малкин В.Б., Покровский Б.Л., Шпаченко Д.И. Психологический отбор летчиков и космонавтов /

ВЫВОДЫ

Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что успешность теоретического обучения и выполнения упражнений на тренажерах определяется следующими психологическими характеристиками.

При теоретическом обучении: высокие показатели по шкалам С (эмоциональная стабильность – нестабильность); Q3 (расслабленность – напряженность); планирование; общий уровень саморегуляции и низкие показатели по шкале конфронтация способствуют успешности теоретического обучения.

При выполнении упражнений на тренажерах: чем выше показатели по шкалам В (интеллект), Н (робость – смелость), Q2 (конформизм – неконформизм), Q4 (расслабленность – напряженность) 16-факторного личностного опросника Кеттелла, а также по показателям дисциплинированности, самоконтроля, принятия ответственности, гибкости, самостоятельности, тем успешнее курсанты в выполнении летных упражнений. Низкие показатели фактора поиск социальной поддержки и по шкале внутренние индивидуально значимые мотивы выбора профессии также оказывают влияние на успешность выполнения упражнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 13 от 21.01.2022).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Под ред. А.М. Уголева. Проблемы космической биологии. В 75 т. Т. 48. М.: Наука, 1984. 264 с.

5. Благинин А.А. Психофизиологические механизмы достижения успеха в процессе обучения курсантов // Актуальные проблемы психофизиологического сопровождения учебного процесса в военно-учебных заведениях. Материалы научно-практической конференции. СПб.: ВМедА, 2002. С. 13–15.
6. Благинин А.А., Ороховская М.В. Взаимосвязь психологических особенностей курсантов с успешностью обучения // Психофизиология профессиональной подготовки и проблемы безопасности труда специалистов гражданской авиации. Межвузовский сборник научных трудов. СПб.: ОЛАГА, 2002. С. 106–124.

7. Благинин А.А., Синельников С.Н., Шевелько А.А. Психологические детерминанты успешности обучения пилотов // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. 2015. Т. 5, № 4. С. 12–20.
8. Истратова О.Н. Психодиагностика. Коллекция лучших тестов. 11-е изд. Ростов-на-Дону: Феникс, 2016. 375 с.

9. Тесты по профориентации для учащихся / Сост. А.А. Аркадьев. Минск: Современная школа, 2008. 272 с.
10. Бурлачук Л.Ф. Психодиагностика. СПб.: Питер, 2018. 384 с.
11. Благинин А.А., Торчило В.В. Математические методы в психологии и педагогике: учебное пособие. СПб.: ЛГУ, 2006. 84 с.

REFERENCES

1. Konstantinov VV, Yusupov VV, Bolehan VN, et al. *The history of professional psychological selection: research units of the S.M. Kirov Military Medical Academy*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2018. 204 p. (In Russ.)
2. Agadzhanov O.M., et al. *Man in the Dimensions of the Twentieth Century: Human Progress in the Twentieth Century*. In 15 volumes. Moscow: Publishing House of the International Academy of Human Problems in Aviation and Astronautics; 2005. (In Russ.)
3. Platonov KK, et al, comp. *To the history of domestic aviation psychology*. Moscow: Nauka Publisher; 1981. 318 p. (In Russ.)
4. Bodrov VA, Malkin VB, Pokrovskij BL, Shpachenko DI. *Psychological selection of pilots and astronauts*. Vol. 48. Ugolev AM., ed. Problems of space biology. In 75 volumes. Vol. 48. Moscow: Nauka Publisher; 1984. 264 p. (In Russ.)
5. Blaginin AA. Psychophysiological mechanisms for achieving success in the process of training cadets. *Aktual'ny'e problemy' psikhofiziologicheskogo soprovozhdeniya uchebnogo protsessa v voenno-uchebny'kh zavedeniyakh*. Materials of the scientific-practical conference. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2002. P. 13–15. (In Russ.)
6. Blaginin AA, Orohovskaya MV. The relationship of psychological characteristics of cadets with the success of training. *Psikhofiziologiya professional'noy podgotovki i problemy bezopasnosti truda spetsialistov grazhdanskoy aviatsii*. Interuniversity collection of scientific papers. Saint Petersburg: OLAGA Publishing House; 2002. P. 106–124. (In Russ.)
7. Blaginin AA, Sinel'nikov SN, Shevel'ko AA. Psychological determinants of pilot training success. *Vestnik Leningradskogo gosudarstvennogo universiteta im. A.S. Pushkina*. 2015;5(4):12–20. (In Russ.)
8. Istratova ON. *Psychodiagnostics. A collection of the best tests*. 11th ed. Rostov-on-Don: Feniks Publisher; 2016. 375 c. (In Russ.)
9. Arkad'ev AA, comp. *Career Guidance Tests for Students*. Minsk: Sovremennaya shkola Publishing House; 2008. 272 p. (In Russ.)
10. Burlachuk LF. *Psychodiagnostics*. Saint Petersburg: Piter Publishing House; 2018. 384 p. (In Russ.)
11. Blaginin AA, Torchilo VV. *Mathematical methods in psychology and pedagogy: textbook*. Saint Petersburg: LGU Publishing House; 2006. 84 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Юрий Владимирович Сазонов, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 5443-3400; Author ID: 976687;
e-mail: sazonu@mail.ru

Сергей Николаевич Синельников, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5088-7146>;
Scopus Author ID: 55135735000; eLibrary SPIN: 8010-0284;
Author ID: 781861; e-mail: serg_sinel@mail.ru

***Елизавета Андреевна Дудина**, старший лаборант кафедры авиационной и космической медицины; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3834-1639>;
eLibrary SPIN: 6837-2069; Author ID: 1087876;
e-mail: Elizaveta-dudina@mail.ru

Иван Русланович Соколов, младший научный сотрудник;
e-mail: ivan.ruslanovich.sokolov@yandex.ru

Егор Сергеевич Шмурак, оператор научной роты, рядовой;
e-mail: shmurak.egor@mail.ru

AUTHORS' INFO

Yuriy V. Sazonov, M.D., Ph.D. (Medicine);
eLibrary SPIN: 5443-3400; Author ID: 976687;
e-mail: sazonu@mail.ru

Sergey N. Sinel'nikov, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5088-7146>;
Scopus Author ID: 55135735000; eLibrary SPIN: 8010-0284;
Author ID: 781861; e-mail: serg_sinel@mail.ru

***Elizabeth A. Dudina**, senior laboratory assistant of the Department of Aviation and Space Medicine; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3834-1639>;
eLibrary SPIN: 6837-2069; Author ID: 1087876;
e-mail: Elizaveta-dudina@mail.ru

Ivan R. Sokolov, junior research assistant;
e-mail: ivan.ruslanovich.sokolov@yandex.ru

Egor S. Shmurak, scientific company operator, private;
e-mail: shmurak.egor@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 618.14

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109077>

Научная статья

Клеточная терапия синдрома тонкого эндометрия

Н.И. Тапильская, К.В. Обьедкова, А.М. Гзгзян, О.Н. Беспалова

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Из известных причин маточного фактора бесплодия наиболее часто выделяют синдром Ашермана или так называемые внутриматочные синехии, хронический эндометрит и гипопластические процессы эндометрия. Синдром тонкого эндометрия характеризуется снижением его толщины до 7 мм и менее в пролиферативную фазу менструального цикла и кратным снижением частоты имплантации эмбриона.

Проведено проспективное открытое исследование по оценке эффективности применения клеточной терапии у пациенток с бесплодием, обусловленным синдромом тонкого эндометрия, и двумя и более неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. В исследование включены 36 пациенток в возрасте от 28 до 36 лет (средний возраст $34,2 \pm 1,1$ года). Все пациентки получили 3 цикла внутриматочного введения суспензии выделенных аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Для выделения стволовых клеток выполняли забор красного костного мозга в объеме не менее 20 мл из гребня подвздошной кости. Выделение фракции моноклеарных клеток проводили в градиенте плотности по стандартной методике. Клеточный материал хранился в криовиалах и размораживался непосредственно перед введением. Процедура трансплантации выделенных, но не культивированных клеток проводилась на 5–7-й день менструального цикла.

Толщина эндометрия до и после лечения составила $2,39 \pm 0,64$ и $6,56 \pm 0,94$ мм ($p = 0,0001$) соответственно. Удельный вес пациенток с толщиной эндометрия более 7 мм после лечения составил 77,8 %. Результативность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с восстановленным клеточной терапией эндометрием ($n = 28$) составила 32,1 %. Иммуногистохимические данные за наличие хронического эндометрита до и после лечения имели место у 22 (61,1 %) и 19 (52,8 %) пациенток соответственно, при этом после лечения установлено значимое снижение количества провоспалительных маркеров.

Ключевые слова: бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии; клеточная терапия; регенеративная медицина; синдром тонкого эндометрия; стволовые клетки костного мозга; хронический эндометрит.

Как цитировать:

Тапильская Н.И., Обьедкова К.В., Гзгзян А.М., Беспалова О.Н. Клеточная терапия синдрома тонкого эндометрия // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 23–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109077>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109077>

Research Article

Cell-based therapy in thin endometrium syndrome

Natalya I. Tapil'skaya, Kseniya V. Ob'edkova, Alexander M. Gzgzyan, Olesya N. Beshpalova

Ott Research institute of obstetrics, gynecology and reproductology, Saint Petersburg, Russia

Of the known causes of uterine factor infertility, Asherman's syndrome or the so-called intrauterine synechia, chronic endometritis and endometrial hypoplastic processes are most often distinguished. Thin endometrial syndrome is characterized by a decrease in the thickness of the endometrium to 7 mm or less in the proliferative phase of the menstrual cycle and a multiple decrease in the frequency of embryo implantation.

Numerous treatment strategies have so far been proposed for treating refractory thin endometrium syndrome. Recently, cell therapy has been proposed as an ideal alternative for endometrium regeneration, including the employment of stem cells, platelet-rich plasma, and growth factors as therapeutic agents. Single center, prospective, open-label study of efficacy of cell-based therapy in the complex treatment of thin endometrium syndrome in patients with infertility was conducted. The study involved 36 women aged 28 to 36 years, the middle age was 34.2 ± 1.1 years. All patients included in the study received 3 cycles of intrauterine administration of a suspension of autologous stem cells isolated from bone marrow. Bone marrow was successfully aspirated from the iliac crest in all patients. Mononuclear cells were isolated by density gradient centrifugation according to the standard method. The cell material was cryopreserved and thawed immediately before administration. The procedure for intrauterine transplantation of isolated but not cultured cells was performed on the 5th–7th day of the menstrual cycle. There were no significant adverse events related to harvest or administration. The thickness of the endometrium before and after treatment was 2.39 ± 0.64 and 6.56 ± 0.94 mm ($t = -21.94$, $p = 0.0001$), respectively. The rate of patients with an endometrial thickness of more than 7 mm after treatment was 77.8%. The effectiveness of assisted reproductive technology in patients with normal endometrial ($n = 28$) was 32.1%. Immunohistochemistry confirms the presence of chronic endometritis before and after treatment in 22 (61.1%) and 19 (52.8%) patients, respectively, while after treatment a significant decrease in the levels inflammatory markers was found.

Keywords: assisted reproductive technology; bone marrow stem cells; cell-based therapy; chronic endometritis; infertility; regenerative medicine; thin endometrium.

To cite this article:

Tapil'skaya NI, Ob'edkova KV, Gzgzyan AM, Beshpalova ON. Cell-based therapy in thin endometrium syndrome. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):23–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109077>

Received: 29.06.2022

Accepted: 14.07.2022

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Численность населения, его структура и репродуктивный потенциал являются важнейшими факторами, определяющими экономическое развитие страны. В настоящее время Российская Федерация находится на краю «демографической пропасти», при этом колоссальные материальные и человеческие ресурсы затрачиваются на преодоления infertility при бесплодном браке [1]. Одним из самых сложных вопросов репродуктивной медицины, за исключением мужского бесплодия, остается маточный фактор женского бесплодия, к которому относится прежде всего синдром тонкого эндометрия¹ [2]. Несмотря на невысокую распространенность данного синдрома, снижение толщины эндометрия до 7 мм и менее уменьшает частоту имплантации эмбриона в 2 раза, а в некоторых случаях делает беременность практически невозможной, вследствие чего в качестве плодовместилища остается только вариант суррогатного материнства [3]. Следует отметить, что, за исключением эстрогенов, в настоящее время нет зарегистрированных лекарственных средств, влияющих на пролиферацию эндометрия [4]. Вариантами лечения, прошедшими проверку временем, остаются рекомбинантный сосудисто-эндотелиальный фактор, проангиогенные генотерапевтические препараты и клеточная терапия [5].

Цель исследования — изучить эффективность инвазивного внутриматочного введения некультивированных аутологических мезенхимальных стволовых клеток на динамику роста эндометрия у пациенток с синдромом тонкого эндометрия и повторными неудачами имплантации в протоколах ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика итоговой выборки

В исследование включены 36 пациенток в возрасте от 28 до 36 лет (средний возраст $34,2 \pm 1,1$ года) с наличием синдрома тонкого эндометрия и двумя и более неудачными попытками ЭКО. Основным условием для проведения клеточной терапии перед протоколом переноса эмбриона было наличие криоконсервированных эмбрионов высокого качества. У всех пациенток до начала исследования путем трехкратного измерения М-эха диагностирован синдром тонкого эндометрия, при этом у всех них зарегистрирован гипопластический эндометрий, подтвержденный при выполнении гистологического

исследования биоптата эндометрия. Длительность заместительной терапии эстрогенами составила не менее 6 мес, при этом было зарегистрировано отсутствие ответа на комплексную терапию, включающую помимо терапии эстрогенами физиотерапевтическое лечение.

Забор костного мозга, выделение, хранение и трансплантация стволовых клеток

После подписания информированного согласия всем включенным в протокол женщинам с соблюдением всех стандартных правил асептики и антисептики под местной анестезией выполняли забор красного костного мозга в объеме не менее 20 мл из гребня подвздошной кости вне зависимости от дня менструального цикла. Выделение фракции моноклеарных клеток проводили в градиенте плотности по стандартной методике. Посев, экспансия, криоконсервирование, реинициация клеточной культуры выполнялись согласно стандартным операционным процедурам и протоколам манипуляций с клетками человека. Для реинициации культуры мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), находящиеся в криовиалах, размораживались в водной среде до 37 °С. Клетки ресуспендировались в указанном температурном режиме и помещались в CO₂-инкубатор. По достижении 80 %-ной конфлюэнтности производился сбор клеток. Полученные клетки трехкратно отмывали физиологическим раствором путем центрифугирования и удаления супернатанта ММСК в концентрации 5 млн/мл и в асептических условиях расфасовывались в виалы емкостью 1,0 мл. Следует отметить, что на всех этапах производился забор проб для контроля качества выделенных клеток. Емкости с ММСК транспортировались в перевозных контейнерах для последующего введения пациенткам. Культура ММСК вводилась им внутриматочно [6, 7]. Процедура трансплантации выделенных, но не культивированных клеток проводилась на 5–7-й день менструального цикла. Катетер с заблаговременно набранной суспензией объемом 1 мл, содержащей около 5 млн ММСК, вводился по проводнику в полость матки под эхографической навигацией. Каждой пациентке проводилось 3 введения клеточной суспензии, после чего дважды в течение менструального цикла: на 9–10-й и 19–21-й дни каждого цикла, выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза с определением состояния эндометрия.

Забор эндометрия и иммуногистохимическое исследование

За 1–2 менструальных цикла до начала терапии и на 4-м менструальном цикле от начала терапии на 19–22-й день выполнялась пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием и иммуногистохимическим анализом на определение уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также маркеров хронического воспаления. При получении морфологических и эхографических показателей

¹ В англоязычной научной литературе имеется устоявшийся термин *thin endometrium*, что дословно переводится как «тонкий эндометрий». В русскоязычной научной литературе, клинических рекомендациях в настоящее время нет конкретной дефиниции данному состоянию, однако в обиход врачей акушеров-гинекологов входит понятие синдрома тонкого эндометрия, включающего соответствующие эхографические признаки в сочетании с бесплодием и/или невынашиванием беременности.

Таблица 1. Иммуногистохимические критерии степени выраженности хронического эндометрита

Определяемый антиген	CD8+	CD20+	CD138+	CD4+
Наименование клеточной субпопуляции	Цитотоксические Т-лимфоциты	В-лимфоциты	Плазматические клетки	Т-хелперы
Оцениваемый критерий	Количество клеток в поле зрения			
Норма	До 10	До 3	0	До 10
Слабо выраженный	Увеличение в 2 раза и более		Единичные клетки	Ассоциированы с количеством CD8+
Умеренно выраженный	Увеличение в 3 раза и более		Увеличение в 2–3 раза и более	
Выраженный	Увеличение в 5 раз и более	Увеличение в 4–5 раз и более	Увеличение в 5 раз и более	

эндометрия, приемлемых для проведения подготовки эндометрия в протоколе переноса размороженных эмбрионов, пациентка включается в протокол подготовки эндометрия для переноса размороженного эмбриона в полость матки.

Гистологическое исследование проводили по классической методике на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 400$. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной схеме с использованием антител к ER, PR, CD4, CD8+, CD20+ и CD138+. Результаты иммуногистохимической реакции оценивались по 3-балльной шкале по методике McCarthy et al. (Hscore) или по удельному количеству клеток (%), экспрессирующих искомый антиген. Степень выраженности хронического эндометрита определяли в соответствии с общепринятыми критериями (см. табл. 1) [7].

Этические правила и нормы

Исследование было проведено в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентками, программа лечения и обследования были одобрены локальным этическим комитетом. С учетом отсутствия этапа культивирования ММСК исследование не подпадало под действие Федерального закона РФ от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

Используемые методы описательной статистики

В статистическом анализе описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения и стандартного квадратичного отклонения, признаки, отличающиеся от нормального распределения, — в виде медианы

(с указанием границ доверительного интервала), качественные признаки представлены в виде долей (%) абсолютных чисел. Распределение признака в группах определяли по тесту Харке–Бера. Сравнение количественных признаков (толщина эндометрия до и после лечения) в группе выполнялось в зависимости от варианта распределения признака: t -теста Стьюдента при нормальном распределении признака, U -критерия Манна–Уитни — при ненормальном. Соотношение частот при расщеплении признаков в группах проводилось с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) К. Пирсона. Во всех случаях критический уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки, включенные в исследование, получили 3 цикла внутриклеточного введения суспензии выделенных ММСК. Средние показатели М-эхо эндометрия до и после введения ММСК составили $2,39 \pm 0,64$ и $6,56 \pm 0,94$ мм соответственно (t -тест Стьюдента: $t = -21,94$, $p = 0,0001$). Удельный вес пациенток с толщиной эндометрия 7 мм и более составил 77,8 %, именно им впоследствии был проведен модифицированный естественный цикл переноса размороженных эмбрионов. Результативность вспомогательных репродуктивных технологий у данных 28 пациенток была следующей: удельный вес наступления клинической беременности составил 32,1 % (9 пациенток), однако только у 21,6 % (6 пациенток) беременность достигла срока 12 нед.

При сравнении экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену в железистом и стромальном компонентах эндометрия до и после лечения статистически достоверных различий выявлено не было. Иммуногистохимические данные за наличие хронического эндометрита до и после лечения имели место у 22 (61,1 %) и 19 (52,8 %) пациенток соответственно, при этом после лечения у оставшихся 19 пациенток установлено диагностически значимое (5-кратное) снижение количества провоспалительных маркеров — цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+) и плазмоцитов в стромальном

Таблица 2. Показатели хронического эндометрита до и после клеточной терапии

Показатель	До лечения n (%)	После лечения n (%)	χ^2	p
Удельный вес хронического эндометрита	22 (61,1)	19 (52,8)	0,227	0,635
Изменение интенсивности воспаления на фоне лечения	–	12 (54,5 %*)	2,100	<0,001
Степень выраженности хронического эндометрита				
Выраженный	11 (50,0)	2 (10,5)	5,627	0,018
Умеренно выраженный	7 (31,8)	10 (52,6)	1,063	0,303
Слабо выраженный	4 (18,1)	7 (36,8)	0,983	0,322

Примечание. * — от первичного количества пациенток с ХЭ (n = 22).

компоненте эндометрия в 9 случаях (47,4 %), в 3 случаях (15,8 %) отмечено 3-кратное снижение экспрессии провоспалительных маркеров (табл. 2).

ВЫВОДЫ

Применение 3 введений выделенных, но не культивированных аутологичных ММСК для лечения синдрома тонкого эндометрия приводило к достоверному увеличению его толщины, снижению экспрессии маркеров аутоиммунного воспаления, а также по своей эффективности превосходит все имеющиеся средства медикаментозного и/или комплексного лечения, при которых ответ на лечение не превышает 5 %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тапильская Н.И., Будилова О.В., Крысанова А.А., и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием // Акушерство и гинекология. 2020. № 4. С. 72–81.
2. Тапильская Н.И., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор как ключевой регулятор инвазивного потенциала эмбриона и рецептивности эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. Т. 68, № 1. С. 83–92.
3. Тапильская Н.И., Джемлиханова Л.Х., Крихели И.О., и др. Комбинированное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациенток с повторными неудачами имплантации // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 2. С. 62–68.
4. Abuwala N., Tal R. Endometrial stem cells: origin, biological function, and therapeutic applications for reproductive disorders // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2021. Vol. 33, No. 3. P. 232–240. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000702

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы проводилось в рамках фундаментальной научной темы, № гос. регистрации 122041500061–8.

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта (протокол № 11/10 от 11.10.2021).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

5. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002. Т. 1, № 2. С. 15–26.
6. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Мусина Р.А. и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной фертильностью // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 6. С. 34–40. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40
7. Gharibeh N., Aghebati-Maleki L., Madani J. et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome // Stem. Cell Res. Ther. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 33. DOI: 10.1186/s13287-021-02698-8
8. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинко-морфологического исследования. Санкт-Петербург, 2016. 44 с.

REFERENCES

1. Tapil'skaya NI, Budilovskaya OV, Krysanova AA, et al. Endometrial microbiota of women with chronic endometritis and idiopathic infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(4):72–81. (In Russ.) DOI:10.18565/ai.g.2020.4.72 81
2. Tapil'skaya NI, Gzgzyan AM, Kogan IY. Granulocyte colony-stimulating factor as a checkpoint of the embryo invasive potential and endometrial receptivity. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):83–92. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD68183-92

3. Tapil'skaya NI, Dzhemlikhanova LKh, Krikheli IO, et al. Combined use of granulocyte colony stimulating factor in repeated implantation failure. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):62–68. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro20202602162
4. Abuwala N, Tal R. Endometrial stem cells: origin, biological function, and therapeutic applications for reproductive disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(3):232–240. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000702
5. Tapil'skaya NI. The role of the immune system in the pathogenesis of miscarriage. Prerequisites for pharmacological correction. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2002;1(2):15–26 (In Russ.)
6. Kuznetsova IV, Zemlina NS, Musina RA, et al. The use of autologous mesenchymal stem cells for endometrial repair in patients with lower fertility. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(6): 34–40. (In Russ.) DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40
7. Gharibeh N, Aghebati-Maleki L, Madani J, et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):33. DOI: 10.1186/s13287-021-02698-8
8. Tolibova GK, Tral' TG, Kleshchev MA. *Endometrial dysfunction: an algorithm for clinical and morphological studies*. Saint Petersburg; 2016. 44 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Игоревна Тапильская**, докт. мед. наук профессор, заведующая отделом репродуктологии; адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская ул., д. 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Ксения Владимировна Обедкова, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела репродуктологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-7907>; eLibrary SPIN: 2709-2890; Author ID: 1048781; e-mail: obedkova_ks@mail.ru

Александр Мкртичевич Гзгзян, докт. мед. наук, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>; eLibrary SPIN: 6412-4801; Author ID: 231438; e-mail: iagmail@ott.ru

Олеся Николаевна Беспалова, докт. мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>; Researcher Author ID: D-3880-2018; eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Natalya I. Tapil'skaya**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, the Head of Reproductology Department; address: 3, Mendeleevskaya str., Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Kseniya V. Ob'edkova, M.D., Ph.D. (Medicine), research scientist of Reproductology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-7907>; eLibrary SPIN: 2709-2890; Author ID: 1048781; e-mail: obedkova_ks@mail.ru

Alexander M. Gzgzyan, M.D., D.Sc. (Medicine), the Head of Assisted Reproductive Technologies Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>; eLibrary SPIN: 6412-4801; Author ID: 231438; e-mail: iagmail@ott.ru

Olesya N. Bespalova, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy director for science; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>; Researcher Author ID: D-3880-2018; eLibrary SPIN: 4732-8089; e-mail: shiggerra@mail.ru

УДК 616.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

Научная статья

Некоторые особенности реагирования иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19

О.В. Протасов¹, А.В. Болехан¹, Л.Г. Аржавкина^{1, 2}, Е.Г. Богданова¹, А.А. Чугунов¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучение цитокинового звена иммунитета у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и возможности использования этих данных для прогнозирования риска развития поражения легочной ткани.

Материалы и методы. Пациенты с диагностированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 1 — бессимптомные больные; 2 — больные с поражением легочной ткани в объеме 25 %; 3 — больные с поражением легочной ткани 50 %; 4 — больные с поражением легочной ткани 75 % (по результатам компьютерной томографии). Иммунологические исследования проводили при поступлении в клинику, затем через 7 дней и перед выпиской. Изучали концентрацию цитокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов производства «Вектор Бест».

Результаты. Во всех группах установлено низкое содержание провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерферона- γ , интерлейкинов 1 и 2. Медианный уровень интерлейкина-6 во всех группах в течение всего времени наблюдения находился в пределах нормы, однако у отдельных больных наблюдалось многократное превышение его концентрации. В группах с 50 и 75 % поражением легочной ткани показано увеличение концентрации интерлейкина-8. Статистически значимые различия отмечены только для уровня интерлейкина-8 между группой с бессимптомной формой инфекции и группами КТ-2 и КТ-3. Установлено, что концентрация интерлейкина-1 ниже 3,58 пг/мл является значимым фактором риска тяжелого течения заболевания. Во всех группах обследуемых отмечено низкое содержание интерлейкинов 4 и 10, при этом значимой разницы между группами не отмечено. Выявлены положительные корреляционные связи между степенью поражения легочной ткани и уровнем интерлейкинов 6, 2 и 8. Установлены отрицательные корреляционные связи между степенью поражения легочной ткани и содержанием интерлейкина-1.

Заключение. У обследованного контингента не выявлено достоверной активации цитокинового звена адаптивного противовирусного иммунитета. Уровни цитокинов в сыворотке крови находились в пределах нормальных значений и не имели значимых межгрупповых различий. Увеличение IL-8 в группах с клинически выраженными признаками инфекции свидетельствует об активации показателей, характеризующих врожденный иммунитет.

Ключевые слова: бессимптомное течение; поражение легочной ткани; провоспалительные цитокины противовоспалительные цитокины; Т-клетки, цитокиновый профиль COVID-19.

Как цитировать:

Протасов О.В., Болехан А.В., Аржавкина Л.Г., Богданова Е.Г., Чугунов А.А. Некоторые особенности реагирования иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>
Research Article

Some features of the immune system response in the new coronavirus infection COVID-19

Oleg V. Protasov¹, Anna V. Bolekhan¹, Layla G. Arzhavkina^{1, 2},
Elena G. Bogdanova¹, Alexandr A. Chugunov¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

AIM: to study the cytokine link of immunity in patients with the new coronavirus infection COVID-19 and the possibility of using these data to predict the risk of lung tissue damage.

MATERIALS AND METHODS: Patients with diagnosed new coronavirus infection COVID-19 were divided into 4 groups depending on the severity of the disease: 1 — asymptomatic patients; 2 — patients with lung tissue damage in the amount of 25%; 3 — patients with lung tissue damage 50%; 4 — patients with lung tissue damage 75% (according to the results computed tomography). Immunological studies were performed upon admission to the clinic, then after 7 days and before discharge. The concentration of cytokines in blood serum was studied by the method of solid-phase enzyme immunoassay using kits manufactured by Vector Best.

RESULTS: In all groups, a low content of proinflammatory cytokines was found: tumor necrosis factor and interferon- γ , interleukin-1, interleukin-2. The median level of interleukin-6 in all groups during the entire follow-up period was within the normal range, however, in some patients there was a multiple excess of its concentration. In groups with 50% and 75% lung tissue damage, an increase in the concentration of interleukin-8 was shown. Statistically significant differences were noted only for the level of interleukin-8 between the group with an asymptomatic form of infection and the CT-2 and CT-3 groups. It was found that the concentration of interleukin-1 below 3.58 pg/ml is a significant risk factor for severe disease. In all groups of subjects, low levels of interleukin-4 and interleukin-10 were noted, while there was no significant difference between the groups. Positive correlations were revealed between the degree of lung tissue damage and the level of interleukins 6, 2 and 8. Negative correlations were established between the degree of lung tissue damage and the content of interleukin-1.

CONCLUSION: There was no significant activation of the cytokine link of adaptive antiviral immunity in the examined contingent. Serum cytokine levels were within normal values and had no significant intergroup differences. An increase in IL-8 in groups with clinically pronounced signs of infection indicates the activation of indicators characterizing innate immunity.

Keywords: anti-inflammatory cytokines; asymptomatic course; COVID-19; cytokine profile; lung tissue lesion; pro-inflammatory cytokines; T-cells.

To cite this article:

Protasov OV, Bolekhan AV, Arzhavkina LG, Bogdanova EG, Chugunov AA. Some features of the immune system response in the new coronavirus infection COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):29–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108628>

Received: 08.06.2022

Accepted: 13.10.2022

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Результаты научных исследований, касающиеся коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, по сей день остаются актуальными [1–3]. Исследования COVID-19, проведенные в разных странах мира, позволили установить наиболее уязвимые для этой инфекции группы населения, изучить течение инфекции и разработать методы профилактики и лечения [4–7].

Инфицирование новым коронавирусом SARS-CoV-2 приводит к развитию острого инфекционного заболевания респираторного тракта с типичными катаральными симптомами и клинически может протекать как сезонные острые респираторные вирусные инфекции. У большинства пациентов с COVID-19 имеются слабые клинические проявления или симптомы средней тяжести, но примерно у 15 % больных развивается тяжелая пневмония, а у 5 % — острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [8–11].

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 развиваются защитные реакции, обусловленные активацией врожденного и приобретенного иммунитета и направленные против вируса, однако иммунопатогенез COVID-19 связан с формированием несбалансированного иммунного ответа, в особо тяжелых случаях приводящего к респираторному дистресс-синдрому и нарушению функции легких [11, 12]. Понятие защитных реакций не ограничивается только участием клеточного звена иммунного ответа. Организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс защитных реакций организма при внедрении патогенов, служат цитокины, осуществляя в рамках иммунной системы взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. Некоторые цитокины в небольших количествах синтезируются постоянно, регулируя различные этапы нормального гемопоза, однако большинство цитокинов не играют никакой роли в нормальной физиологии организма, они синтезируются лишь при развитии защитных реакций. Цитокины в низких концентрациях нужны для правильного формирования местного воспаления, более высокие дозы вызывают развитие системной воспалительной реакции, но патологически высокие концентрации приводят к развитию так называемого «цитокинового шторма» и гибели организма.

Доказано, что несбалансированный иммунный ответ на вирус, сопровождающийся недостаточным синтезом интерферона в начале заболевания, с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, является причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких. В этой связи мы сочли интересным и важным исследование цитокинового профиля у больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания и у бессимптомных носителей SARS-CoV-2.

Цель исследования — изучение цитокинового звена иммунитета у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и возможности использования этих данных для прогнозирования риска развития поражения легочной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 74 мужчины в возрасте 22–45 лет с диагностированной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от степени поражения легочной ткани: группу с бессимптомным течением заболевания (Б/С) составили 19 человек с положительным тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР-тестом) на рибонуклеиновую кислоту вируса без клинических признаков инфекции; группу КТ-1 — 19 человек с поражением легочной ткани по результатам компьютерной томографии в объеме 25 %; группу КТ-2 — 23 человека с поражением легочной ткани 50 % и группу КТ-3 — 13 человек с поражением легочной ткани 75 %. Отбор венозной крови для иммунологических исследований осуществлялся трижды — при поступлении в клинику («точка 1», в среднем через 1 нед после появления клинических симптомов заболевания), затем через 7 дней («точка 2») и перед выпиской («точка 3», в среднем через 3 нед после появления клинических симптомов заболевания). Обследованные из группы Б/С попадали в клинику после получения положительного ПЦР-теста и находились в ней в среднем 1,5–2 нед.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор Бест» определяли концентрации фактора некроза опухоли (TNF), интерферона (IFN)- γ , интерлейкина (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

Математическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ STATISTICA for Windows, версия 10.0. Для описания полученных данных использовались минимальное и максимальное значения показателя, вычислялись медиана (*Me*) и квартильный размах. Поскольку распределение значений многих показателей отличалось от нормального, значимость различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания приведены в табл. 1.

Как видно из представленных в ней данных, при поступлении в стационар не только медианные значения концентрации IFN- γ в различных группах не превышали должных значений, но и при персонификации у всех

Таблица 1. Концентрация основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания

Показатель (референсные значения)	Группа	Точка 1		Точка 2		Точка 3	
		Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max
IFN-γ (0–15 пг/мл)	Б/С	0,00	0,00–3,32 0,00–3,60	0,00	0,00–2,48 0,00–2,49	0,63	0,00–3,74 0,00–3,99
	КТ-1	0,00	0,00–0,00 0,00–0,00	0,63	0,00–1,75 0,00–2,66	0,02	0,00–0,36 0,00–3,61
	КТ-2	0,62	0,00–2,14 0,00–6,76	0,00	0,00–1,55 0,00–3,28	0,00	0,00–0,32 0,00–2,72
	КТ-3	0,00	0,00–0,50 0,00–7,10	0,00	0,00–0,30 0,00–3,67	0,00	0,00–0,45 0,00–0,99
TNF (0–6 пг/мл)	Б/С	2,47	1,11–3,36 0,78–3,50	2,70	1,79–2,83 1,65–3,37	2,26	1,69–3,43 0,32–3,75
	КТ-1	2,23	1,81–2,73 1,40–3,19	2,38	1,81–2,85 0,59–4,43	2,77	1,96–2,90 1,82–4,59
	КТ-2	2,73	1,81–3,72 0,65–5,23	2,50	1,64–3,16 0,93–7,29	3,13	2,41–4,56 1,85–6,59
	КТ-3	2,17	1,65–2,99 1,14–6,67	2,39	2,22–3,84 0,84–5,16	2,59	1,86–3,21 1,39–4,32
IL-1 (0–11 пг/мл)	КТ-1	3,79	1,51–5,26 0,27–6,38	1,28	0,50–2,77 0,00–5,24	2,53	1,26–3,52 0,0–5,16
	КТ-2	1,84	0,04–4,41 0,00–9,69	1,07	0,29–2,43 0,00–4,48	0,62	0,36–1,81 0,00–47,78
	КТ-3	0,76	0,00–2,25 0,00–3,40	1,09	0,63–2,27 0,10–3,70	1,50	0,22–3,44 0,00–8,57
IL-2 (0–10 пг/мл)	Б/С	1,36	0,00–1,65 0,00–1,78	0,18	0,15–0,78 0,14–0,83	1,00	0,58–1,33 0,37–1,78
	КТ-1	1,23	0,00–1,65 0,00–1,76	0,87	0,51–1,18 0,34–1,51	0,69	0,33–0,90 0,00–1,54
	КТ-2	1,27	0,25–1,62 0,00–2,84	0,61	0,55–1,15 0,00–2,04	1,05	0,46–1,70 0,00–2,06
	КТ-3	0,91	0,68–1,80 0,20–2,11	0,26	0,00–0,46 0,00–0,80	0,25	0,00–1,02 0,00–1,54
IL-6 (0–10 пг/мл)	Б/С	1,68	1,07–3,44 0,00–6,08	1,39	0,00–2,29 0,00–3,51	2,06	1,68–2,66 1,33–4,89
	КТ-1	2,59	0,68–6,27 0,00–353,00	2,36	0,77–4,47 0,24–5,51	1,21	0,78–1,29 0,00–3,97
	КТ-2	4,03	1,44–7,44 0,00–27,92	1,88	0,67–4,67 0,00–43,98	1,62	1,16–3,70 0,06–59,60
	КТ-3	5,63	1,09–7,78 0,50–482,00	2,39	1,36–19,8 0,64–458,26	1,68	1,45–1,98 0,85–408,50
IL-8 (0–10 пг/мл)	Б/С	4,89	3,45–8,83 1,84–65,89	4,00	3,38–5,72 2,49–269,00	4,66 ± 5,55	3,28–12,40 2,97–16,87
	КТ-1	9,49	3,79–28,07 1,18–385,21	7,99	4,51–13,93 1,86–240,40	6,76	5,97–22,48 0,99–129,10
	КТ-2	16,51	9,89–85,82 0,51–466,39	12,47	8,05–34,33 2,15–89,27	13,91	7,53–31,71 3,57–493,90
	КТ-3	11,74	6,78–17,35 5,41–42,04	17,89	9,58–35,28 2,71–41,78	18,74	7,68–59,43 2,76–453,70

обследованных уровень показателя находился в рамках референсных величин.

Наибольшие индивидуальные значения при поступлении в стационар зарегистрированы в группе КТ-3 (7,10 пг/мл), что было в 2 раза ниже верхнего предела нормальных значений. Статистически значимых различий между группами не было, при дальнейшем наблюдении никаких серьезных изменений концентрации IFN- γ также не отмечено.

IFN- γ секретируется клетками как врожденной (натуральные киллеры), так и адаптивной иммунной системы (Т-хелперные лимфоциты первого типа). Секретируемые киллерными клетками IFN- γ повышает экспрессию молекул II класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности клеток, усиливает фагоцитоз и механизмы уничтожения.

При репликации вируса в клетке усиливается продукция интерферонов, оказывающих различные эффекты на синтез IFN- γ и вызывающих прекращение синтеза белка в инфицированной клетке, тем самым не допуская продукцию вирусных белков. Продуцируемый Т-хелперными лимфоцитами первого типа IFN- γ участвует в активации цитотоксических Т-клеток и макрофагов, играя важную роль в иммунном ответе на вирусную инфекцию.

Сходная картина наблюдалась при анализе концентрации TNF, одного из важных факторов противовирусной защиты. Медианные значения показателя при поступлении в стационар находились в пределах нормы. Индивидуальные значения показателя незначительно превышали референсные только у одного человека из группы КТ-3 (6,67 пг/мл). Статистически значимых различий между группами не было, при дальнейшем наблюдении никаких серьезных изменений концентрации TNF не отмечено.

Помимо IFN- γ и TNF в нашем исследовании изучалась концентрация следующих провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-2, IL-6 и IL-8.

При анализе концентрации IL-1 в сыворотке обследованных при поступлении в стационар установлено, что как медианные, так и индивидуальные значения показателя находились в пределах референсных величин. В группе Б/С данный показатель не определялся. В группе КТ-3 концентрация IL-1 была самой низкой и значимо ($p = 0,007$) отличалась от уровня, отмеченного в группе КТ-1. При статистической обработке данных значимым фактором риска тяжелого течения заболевания оказалась величина IL-1 ниже 3,58 пг/мл ($p = 0,004$).

В динамике отмечены незначимые разнонаправленные колебания уровня IL-1, в результате которых при выписке из стационара различия перестали быть значимыми. Самые высокие значения показателя (существенно превышающие нормальный уровень) — 47,78 пг/мл зафиксированы в группе КТ-2 при выписке из стационара.

На следующей стадии развития иммунного ответа решающая роль принадлежит IL-2. Он вырабатывается активированными Т-лимфоцитами и стимулирует деление

и рост Т- и В-лимфоцитов, а также стимулирует натуральные киллеры и моноциты. В нашем исследовании медианная концентрация IL-2 при поступлении в стационар во всех группах находилась около нижней границы референсных значений. В динамике значимых изменений не отмечено, и при выписке из стационара уровень IL-2 оставался достаточно низким во всех группах обследованных, индивидуальных значений, превышающих порог нормальных значений, не зафиксировано.

На изучении уровня IL-6 следует остановиться особо. Смертность при коронавирусной инфекции связывают в первую очередь с лавинообразным повышением именно этого провоспалительного цитокина, координирующего иммунный ответ. В нашем исследовании не было зафиксировано смертельных случаев, как и случаев так называемого «цитокинового шторма». Несмотря на достаточно высокий уровень IL-6 у отдельных обследованных, при поступлении в стационар (даже в группе КТ-3) медианные значения показателя находились в пределах нормальных значений, хотя и с широким разбросом показателей, составив 5,63 с квартильным размахом 1,09–7,78 пг/мл. Несмотря на нормальные медианные величины, концентрация IL-6 при поступлении в стационар соответствовала выраженности клинических признаков заболевания, однако статистически значимая разница отмечена только между уровнем показателя в группах Б/С и КТ-2 ($p = 0,046$). При этом в группе Б/С ни один человек не имел уровня IL-6 выше нормальных значений, в группах сравнения превышение нормального диапазона показателя отмечено у 15–17 % обследованных. Лишь у двоих обследованных концентрация IL-6 многократно превышала порог нормы: у одного из группы КТ-1 отмечен уровень 353,87 пг/мл и у одного из группы КТ-3 — 482,25 пг/мл. В процессе лечения уровень IL-6 несколько снижался, однако при выписке из стационара со значительным улучшением оставался крайне высоким (408,46 пг/мл).

При анализе концентрации IL-8, получены следующие данные. При поступлении в стационар в группе Б/С медианный уровень IL-8 был в пределах нормы (4,89 пг/мл, квартильный размах 3,45–8,83 пг/мл), однако 20 % обследованных этой группы имели повышенный уровень IL-8 (от 14,02 до 65,89 пг/мл). В группе КТ-1 повышенный уровень IL-8 (в том числе многократно, от 10,55 до 385,21 пг/мл) имела половина обследованных, а медианная концентрация находилась на верхней границе референсного интервала и составила 9,49 пг/мл (квартильный размах 3,79–28,07 пг/мл). В группах КТ-2 и КТ-3 зарегистрирован повышенный медианный уровень показателя, а повышенный индивидуальный уровень IL-8 отмечен у 74 % обследованных в группе КТ-2 (от 10,52 до 466,39 пг/мл) и 64 % — в группе КТ-3 (в этой группе превышение было наименьшим, от 10,62 до 42,04 пг/мл). Различия были значимыми между группой Б/С и группами КТ-2 ($p = 0,004$) и КТ-3 ($p = 0,014$). При наблюдении в динамике

Таблица 2. Концентрация основных противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания

Показатель (референсные значения)	Группа	Точка 1		Точка 2		Точка 3	
		Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max	Me	квартильный размах, min-max
IL-4 (0–4 пг/мл)	Б/С	0,79	0,24–1,69 0,00–2,28	0,43	00,00–1,03 0,00–1,20	1,27	0,81–2,48 0,41–3,62
	КТ-1	1,09	0,22–2,17 0,00–2,59	1,16	0,89–5,40 0,66–9,61	2,42	0,52–4,60 0,30–5,11
	КТ-2	1,65	0,29–3,29 0,00–5,89	1,26	0,66–3,99 0,00–5,75	1,10	0,00–2,17 0,00–7,90
	КТ-3	0,95	0,70–1,17 0,63–1,44	0,32	0,00–1,46 0,00–1,86	1,20	0,31–2,07 0,00–3,72
IL-10 (0–31 пг/мл)	Б/С	2,21	0,97–3,60 0,96–4,35	1,47	0,71–2,84 0,17–3,11	0,84	0,11–2,88 0,00–4,05
	КТ-1	4,23	3,75–5,68 1,21–7,32	3,90	3,43–4,81 1,94–5,95	5,11	3,44–6,34 3,15–7,54
	КТ-2	6,46	4,05–8,02 1,18–13,26	4,35	3,18–7,99 1,36–12,89	3,55	2,26–4,75 1,03–10,74
	КТ-3	6,55	3,61–14,41 0,00–22,88	6,03	5,21–10,56 2,17–24,35	5,49	3,56–6,42 2,51–9,73

отмеченная ситуация существенно не менялась. Уровень IL-8 в группах КТ-2 и КТ-3 оставался высоким при выписке из стационара. Статистическая значимость различий сохранялась для группы Б/С с КТ-2 ($p = 0,015$) и КТ-3 ($p = 0,029$).

Нами также был проведен в динамике анализ противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных COVID-19 с различными клиническими формами заболевания — IL-4 и IL-10. IL-4 продуцируется Т-хелперными лимфоцитами второго типа, является фактором дифференцировки Т- и В-клеток и ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1, IL-6, IL-8 и TNF, образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота. IL-10 продуцируется Т-хелперными лимфоцитами первого и второго типов, моноцитами, макрофагами и цитотоксическими клетками и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет IL-10 синергичен с IL-4, обладает способностью подавлять иммунное воспаление и является важнейшим регулятором цитокинов, во многом определяющим направленность иммунных реакций. Результаты исследования приведены в табл. 2. Как следует из представленных в ней данных, медианный уровень противовоспалительных цитокинов находился в пределах нормальных значений.

Индивидуальный уровень IL-4, превышающий нормальные значения, при поступлении в стационар отмечен только у двоих обследованных из группы КТ-2 (5,35 и 5,89 пг/мл), причем у одного из них превышение референсных значений сохранялось вплоть до выписки из стационара. При этом статистически значимых различий между группами не зафиксировано. При наблюдении

в динамике значительных колебаний уровня показателя не было.

Медианный уровень IL-10 при поступлении в стационар также находился в пределах должного интервала, однако был значимо выше в группах с клинически выраженными признаками заболевания. Статистическая значимость различий между группой бессимптомных больных и группами с клинически выраженными признаками заболевания составила $p = 0,046$, $p = 0,008$ и $p = 0,025$ по сравнению с группами КТ-1, КТ-2 и КТ-3 соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех обследованных групп установлено низкое содержание провоспалительных цитокинов TNF и IFN- γ , ведущих в ходе реализации противовирусного иммунитета при классическом иммунном ответе; а также низкое содержание IL-1, модулирующего активность нейтрофилов, и низкое содержание IL-2, провоцирующего клональную экспансию клеток адаптивного иммунитета. Уровень провоспалительного цитокина IL-6, считающегося одним из ведущих в патогенезе тяжелых форм COVID-19, во всех группах в течение всего времени наблюдения находился в пределах нормы, с многократным превышением уровня у отдельных обследованных. Статистически значимой разницы между группами не зафиксировано. Такие результаты, на наш взгляд, объясняются выборкой обследованного контингента. Наши исследования цитокинового профиля проведены у молодых военнослужащих мужчин, не попадающих в группу риска тяжелого развития заболевания. Ни у одного из обследуемых не было

таких отягощающих заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, хронические болезни сердца и дыхательных путей. Даже в группе КТ-3 не отмечено клинически тяжелого течения COVID-19. И это еще раз подтверждает как индивидуальность каждого живого организма, так и роль общего состояния иммунитета в возможности противостоять инфекции.

В группах с 50 и 75 % поражением легочной ткани показано увеличение концентрации IL-8, формирующего градиент концентрации для привлечения активированных нейтрофилов. Уровень IL-8 в этих группах был выше нормального, а различия с уровнем, отмеченным в группе с бессимптомной формой инфекции, были значимыми.

Показано, что величина IL-1 ниже 3,58 пг/мл является значимым фактором риска тяжелого течения заболевания.

Во всех группах показано низкое содержание провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, при этом значимой разницы между группами не отмечено.

Таким образом, на основании полученных нами данных можно сказать, что у обследованного контингента на фоне выраженных клинических признаков заболевания не выявлено достоверной активации цитокинового звена адаптивного противовирусного иммунитета. Уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов

в сыворотке крови находились в пределах нормальных значений и не имели значимых межгрупповых различий. При сопоставлении полученных данных степень поражения легочной ткани положительно коррелировала с уровнем провоспалительных цитокинов IL-6 (0,169), IL-2 (0,241) и IL-8 (0,228). Отрицательные значимые корреляционные связи выявлены между степенью поражения легочной ткани и концентрацией провоспалительного цитокина IL-1 (–0,459) в сыворотке крови. Увеличение IL-8 в группах с клинически выраженными признаками инфекции косвенно указывает на активацию показателей, характеризующих врожденный иммунитет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол от 07.05.2020).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаров И.И., Овчинников Д.В., Кузин А.А., и др. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 267–276.
2. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104.
3. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салунов В.В., Ивченко Е.В. Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Вестник Российской академии наук. 2022. Т. 92, № 7. С. 699–706.
4. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668.
5. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 2, № 74. С. 187–198.
6. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia

- in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
7. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // Медицинское обозрение. 2021. № 5. С. 237–244.
9. Channappanavar R., Fehr A., Vijay R., et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // Cell Host Microbe. 2016. Vol. 19, No. 2. P. 181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
10. Huang K.J., Su I.J., Theron M., et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // J. Med. Virol. 2005. Vol. 75, No. 2. P. 185–194. DOI: 10.1002/jmv.20255
11. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8, No. 4. P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
12. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 71, No. 15. P. 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

REFERENCES

1. Azarov II, Ovchinnikov DV, Kuzin AA, et al. Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19)

among servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):267–276. (In Russ.)

2. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Butsenko SA. Results of the work of the Research Institute of Problems of new coronavirus infection of the Military Medical Academy for 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.)
3. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, Ivchenko EV. Experience of military medicine in the fight against a new coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):699–706. (In Russ.)
4. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Epidemiological study of collective immunity against a new coronavirus infection among different groups of military personnel. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):661–668. (In Russ.)
5. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of coronavirus SARS-CoV-2 infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;2(74):187–198. (In Russ.)
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Bilichenko TN. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 (research review). *Medical Review*. 2021;(5):237–244. (In Russ.)
9. Channappanavar R, Fehr A, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
10. Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185–194. DOI: 10.1002/jmv.20255
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248

ОБ АВТОРАХ

***Олег Вячеславович Протасов**, канд. мед. наук, подполковник мед. службы старший научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 8452-9089; Author ID: 881632; e-mail: olegprotasov025@gmail.com

Анна Владимировна Болехан, канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ (лекарственной и экологической токсикологии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1301-348X>; eLibrary SPIN: 5182-8600; Author ID: 572884; e-mail: a.bolekhan@gmail.com

Лейла Гусейновна Аржавкина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-874X>; eLibrary SPIN: 8359-4200; Author ID: 881269; e-mail: vanadzor_@rambler.ru

Елена Геннадиевна Богданова, канд. биол. наук, научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 7726-8614; Author ID: 881510; e-mail: belena-san@bk.ru

Александр Алексеевич Чугунов, адъюнкт при 1 кафедре (терапии усовершенствования врачей); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; eLibrary SPIN: 3839-7619; Author ID: 1077745; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Oleg V. Protasov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Lieutenant Colonel of Medical Service, Senior Researcher of the Research Laboratory (Military Therapy) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 8452-9089; Author ID: 881632; e-mail: olegprotasov025@gmail.com

Anna V. Bolekhan, Ph.D. (Biology), Senior Researcher of the Research Laboratory (Medicinal and Environmental Toxicology) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1301-348X>; eLibrary SPIN: 5182-8600; Author ID: 572884; e-mail: a.bolekhan@gmail.com

Layla H. Arzhavkina, Ph.D. (Biology), Senior Researcher of the Research Laboratory (Military Therapy) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-874X>; eLibrary SPIN: 8359-4200; Author ID: 881269; e-mail: vanadzor_@rambler.ru

Elena G. Bogdanova, Ph. D. (Biology), Researcher of the Research Laboratory (Military Therapy) Scientific Department (experimental medicine) of the Research Center; eLibrary SPIN: 7726-8614; Author ID: 881510; e-mail: belena-san@bk.ru

Alexandr A. Chugunov, adjunct at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; eLibrary SPIN: 3839-7619; Author ID: 1077745; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

УДК 615–1

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar306861>

Научная статья

Совершенствование контроля качества воды для фармацевтических целей, получаемой в полевых условиях

Р.А. Еникеева, Ю.В. Мирошниченко, Е.Ю. Алексейчук

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Разработка новых образцов комплектно-табельного оснащения, в том числе предназначенного для изготовления и контроля качества лекарственных средств в аптеках этапов медицинской эвакуации и военных полевых госпиталей, является важным компонентом деятельности военного здравоохранения. В статье представлены данные по формированию самодостаточного набора, позволяющего в течение установленного периода контролировать показатели качества воды очищенной и воды для инъекций в полевых условиях. На сегодняшний день имеющиеся комплекты медицинского имущества не содержат материалов и предметов для проведения внутриаптечного контроля качества воды.

Целью исследования явились обоснование подходов к формированию «Укладки-комплекта для контроля качества воды очищенной и воды для инъекций», подбору номенклатуры и установление количества материалов и предметов, необходимых для ее укомплектования, а также проведение оценки патентоспособности. «Укладка-комплект для контроля качества воды очищенной и воды для инъекций» представляет собой совокупность регламентированного по составу и количеству имущества, которое статично закреплено в пластиковом контейнере и готово к применению. Указывается на преимущества комплекта (самодостаточность, портативность, защищенность от воздействий внешних условий среды и т. п.).

Авторы статьи делают заключение о патентоспособности изделия (заявка на изобретение № 2023101440). Сформулирован вывод о том, что включение «Укладки-комплекта для контроля качества воды очищенной и воды для инъекций» в состав комплектно-табельного оснащения позволит улучшить производственную деятельность военных аптек в полевых условиях, что в немалой степени будет способствовать повышению эффективности оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим в военных конфликтах и экстремальных ситуациях.

Ключевые слова: внутриаптечный контроль; вода для инъекций; вода для фармацевтических целей; вода очищенная; военные аптеки; полевые условия, стерилизационно-дистилляционная установка, укладка-комплект.

Как цитировать:

Еникеева Р.А., Мирошниченко Ю.В., Алексейчук Е.Ю. Совершенствование контроля качества воды для фармацевтических целей, получаемой в полевых условиях // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar306861>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar306861>
Research Article

Improvement of quality control of water for pharmaceutical purposes obtained in the field

Rimma A. Enikeeva, Yuriy V. Miroshnichenko, Ekaterina Yu. Alekseychuk

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The important component of military healthcare activities is development of new models of complete scheduled medical supplies, including those intended for the produce and quality control of medicines in military pharmacies and in military field hospitals. The article presents data of the creation of a self-sufficient set that allows to monitor the quality of purified water and water for injection in the field during a specified period. Now the available complete scheduled medical supplies do not contain materials and items for water quality control.

The goal of the article was to substantiate the approaches to the creation of a set “Complete scheduled medical supplies for monitoring the quality of purified water and water for injection” (CQW), the selection of the nomenclature and the determination of the amount of materials and items necessary for its completion, also the assessment of patentability. The CQW is a set with regulated property in terms of composition and quantity, which are statically fixed in a plastic container and ready for use. There are advantages set indicated (self-sufficiency, portability, protection from the effects of external environmental conditions, etc.).

The authors of the article make a conclusion about the patentability of the product (application for invention N 2023101440). At the end of the article, the conclusion is formulated that the inclusion of the CQW in the composition of the complete scheduled medical supplies will improve the production activities of military pharmacies in the field, which will greatly contribute to improving the efficiency of medical care for the wounded and injured in military conflicts and extreme situations.

Keywords: field conditions; injection water; in-pharmacy control; military pharmacies; purified water; stacking kit; sterilization and distillation unit; water for pharmaceutical purposes.

To cite this article:

Enikeeva RA, Miroshnichenko YuV, Alekseychuk EYu. Improvement of quality control of water for pharmaceutical purposes obtained in the field. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):37–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar306861>

Received: 02.03.2023

Accepted: 05.03.2023

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Обеспечение Вооруженных сил Российской Федерации вооружением, военной и специальной техникой, а также материально-техническими средствами, созданными на основе прорывных исследований, рассматривается как безусловный приоритет в достижении целей стратегии национальной безопасности¹. В этой связи важным компонентом деятельности военного здравоохранения является разработка новых образцов комплектно-табельного оснащения, в том числе предназначенного для изготовления и контроля качества лекарственных средств (ЛС) в аптеках этапов медицинской эвакуации и военных полевых госпиталей [1]. Однако используемые в этих целях комплекты медицинского имущества: аптека войсковая КАВ, аптека-ассистентская КАА и аптека-инъекционная КАИ, не содержат достаточного ассортимента материалов и предметов для проведения внутриаптечного контроля качества ЛС, и в том числе воды для инъекций (ВДИ) и воды очищенной (ВО), которые являются важнейшими компонентами жидких стерильных и нестерильных ЛС [2, 3]. Показатели качества и методики проведения испытаний этих видов воды для фармацевтических целей регламентируются фармакопейными статьями ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций»² и ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная»³ [4]. При этом требования указанных фармакопейных статей в полной мере распространяются и на воду для фармацевтических целей, получаемую в полевых условиях. Исходя из этого, исследования по разработке «Укладки-комплекта для контроля качества воды очищенной и воды для инъекций» (далее — укладка-комплект ККВ) являются крайне актуальными [5].

Цель исследования — обосновать подходы к формированию укладки-комплекта ККВ, а также номенклатуру и количество материалов и предметов, необходимых для ее укомплектования. Провести оценку патентоспособности укладки-комплекта ККВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись законодательные и нормативные правовые акты Российской Федерации, нормативные правовые акты федеральных органов исполнительной власти (в том числе Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания), ресурсы информационно-поисковых систем (в том числе Федерального института промышленной собственности, Государственной публичной научно-технической библиотеки и др.), научные публикации в сфере изготовления и контроля качества ЛС. В ходе исследований использовались системный и проблемный

методологические подходы, реализация которых осуществлялась с помощью контент-анализа, структурно-функционального, логического анализа, методов сравнения и описания, а также методики патентного поиска. Патентный поиск осуществлялся по предметному и именному алгоритмам, а так же по поиску патентов-аналогов (прототипов).

Для формирования комплекта-укладки ККВ использовались приборы и инструменты для лабораторий, лабораторная посуда, расходные предметы, реактивы химические и индикаторы, книги и бланки учета и отчетности, пластиковый контейнер для хранения с разделителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснование подходов к формированию укладки-комплекта ККВ

Контроль качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ является обязательным этапом технологического процесса изготовления ЛС. Однако в полевых условиях испытания фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, как и самих изготавливаемых ЛС, сопряжены с множеством рисков. Вместе с тем показатели качества и периодичность контроля изготавливаемых в аптеках этапов медицинской эвакуации и военных полевых госпиталей ЛС должны соответствовать установленным требованиям⁴ [6, 7]. Так, в ВО и/или ВДИ ежедневно контролируется отсутствие хлорид-ионов, сульфат-ионов, солей кальция, показатель pH. Дополнительно к этому ВДИ испытывается на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и диоксида углерода. Также ВО и ВДИ ежеквартально подвергаются полному качественному и количественному анализу. Результаты проведенных испытаний заносятся в «Журнал регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций».

Особенно важно, что в полевых условиях контроль показателей качества воды для фармацевтических целей необходимо проводить в кратчайшие сроки и в непосредственной близости к техническим средствам ее получения (например, к стерилизационно-дистилляционной установке СДП). Вместе с тем использовать для этого подходы и материально-техническое оснащение, предусмотренные для стационарных условий, практически не представляется возможным [8].

В рамках военно-научного сопровождения опытно-конструкторской работы по созданию современной стерилизационно-дистилляционной установки СДП-4, предназначенной в том числе для получения ВО и ВДИ в полевых условиях, в инициативном порядке были проведены исследования по формированию самодостаточного набора лабораторного оснащения (приборы, инструменты, посуда и т. д.)

¹ Указ Президента Российской Федерации от 2 июля 2021 г. № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».

² ФС.2.2.0019.18. Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. XIV. 3-е изд. М., 2018.

³ ФС.2.2.0020.18. Вода очищенная. Государственная фармакопея Российской Федерации. Т. XIV. 3-е изд. М., 2018.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 751н от 26 октября 2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

и расходных материалов (реактивы, индикаторы и т. д.), позволяющих в течение установленного периода контролировать предусмотренные фармакопейными статьями ФС.2.2.0019.18 «Вода для инъекций» и ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная» физико-химические показатели качества ВО и/или ВДИ, получаемые в полевых условиях [9].

Краткая характеристика укладки-комплекта ККВ

Укладка-комплект ККВ представляет собой совокупность регламентированного по составу и количеству имущества (медицинские предметы расходные, аппараты, приборы и инструменты для лабораторий, лабораторная посуда, материалы и принадлежности расходные, предметы аптечные расходные, санитарно-хозяйственное имущество расходное, реактивы химические и индикаторы, книги и бланки учета и отчетности по материальным средствам, типовое оборудование, тара), которое обеспечивает выполнение всех операций по контролю показателей качества ВО и ВДИ в соответствии с установленными требованиями. Все компоненты укладки-комплекта ККВ статично закреплены в пластиковом непрозрачном контейнере для хранения и переноски и готовы к применению.

Набор аналитических реактивов включает в себя: азотную кислоту разведенную — 16 %, серебра нитрата раствор — 2 %, бария хлорида раствор — 6,1 %, хлористоводородную кислоту разведенную — 7,3 %, аммония хлорида аммиачный буферный раствор pH = 10,0, индикаторную смесь эриохром черный Т, натрия эдетат (Трилон Б) — 0,05 М, калия перманганат — 0,1 М, серную кислоту разведенную — 16 %, кальция гидроксида раствор, реактив Несслера, а также инструменты для лабораторий. Помимо этого, укладка-комплект ККВ включает: бумагу индикаторную универсальную pH = 0–14,0, ерш для мытья пробирок, журнал для регистрации результатов анализа ВО и ВДИ (на 20 листов), карандаш, карандаши по стеклу (стеклографы), колбу коническую без шлифа

вместимостью 100 мл, пробирку центрифужную градуированную, пробирки химические 14 × 120 мм, спиртовку лабораторную стеклянную с колпачком, стакан химический с носиком 50 мл, штатив на 10 пробирок и некоторые другие предметы.

Укладка-комплект ККВ является самодостаточной, простой в применении и может быть сформирована с относительно незначительными затратами. Она рассчитана на провизора (фармацевта), по расходному имуществу — на один месяц работы (для проведения 30–35 анализов). Опытный образец комплекта-укладки ККВ представлен на рисунке.

Апробация укладки-комплекта ККВ проводилась в ходе предварительных и государственных испытаний опытных образцов стерилизационно-дистилляционной установки СДП-4, а также в Институте фармации Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что с помощью ККВ предусмотренными соответствующими фармакопейными статьями методами (методиками) возможно в течение месяца контролировать установленные показатели качества ВО и/или ВДИ [10].

Укладкой-комплект ККВ целесообразно обеспечивать этапы медицинской эвакуации, военные полевые госпитали и другие медицинские формирования, на оснащении которых имеются технические средства получения ВО и/или ВДИ (например, аквадистилляторы или стерилизационно-дистилляционные установки).

Оценка патентоспособности укладки-комплекта ККВ

В результате патентного поиска было установлено, что ближайшим прототипом укладки-комплекта ККВ является полезная модель «Комплектная полевая лаборатория для химического анализа воды и почвенных вытяжек „НКВ“»⁵. Принципиальным ее отличием от предлагаемой укладки-комплекта ККВ является предназначение: полевая лаборатория не относится к области фармации и не предназначена для оценки качества ЛС и/или вспомогательных веществ (в данном случае — ВО и ВДИ). Также ее недостатками являются сложность в проведении необходимых анализов в полевых условиях и относительная дороговизна комплектующих элементов (например, из-за наличия устройств для фотоколориметрического анализа).

Исходя из этого была установлена патентоспособность укладки-комплекта ККВ, что послужило основанием для оформления и подачи заявки на изобретение (принята с № 2023101440)⁶.



Рисунок. Укладка-комплект «Набор для анализа воды очищенной и воды для инъекций в полевых условиях»

⁵ Патент РФ на полезную модель № 123777/ 27.07.2010 Бюл. № 21. Муравьев А.Г., Смолев Б.В., Устрова А.Н. Комплектная полевая лаборатория для химического анализа воды и почвенных вытяжек «НКВ» (варианты).

⁶ Положительное решение от 14.02.2023 по заявке № 2023101440 от 24.01.2023 г. на изобретение «Укладка-комплект для контроля качества воды очищенной и воды для инъекций в полевых условиях». Мирошниченко Ю.В., Еникеева Р.А., Алексейчук Е.Ю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного инициативного научного исследования впервые была создана укладка-комплект ККВ для контроля качества ВО и ВДИ в полевых условиях. Результаты патентного поиска показали ее новизну и патентоспособность. Включение укладки-комплекта ККВ в состав комплектно-табельного оснащения позволит существенно улучшить производственную деятельность военных аптек в полевых условиях, что будет в немалой степени способствовать повышению эффективности оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим в военных конфликтах и экстремальных ситуациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирошниченко Ю.В., Ивченко Е.В., Кононов В.Н., и др. Перспективные направления инновационного развития фармации в военном здравоохранении России // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 179–188. DOI: 10.17816/brmma101106
2. Лопатин С.А., Юдин А.Б., Володин А.С., Бокарев М.А. Проблемные вопросы и перспективы улучшения контроля качества воды в полевых условиях // Военно-медицинский журнал. 2022. Т. 343, № 4. С. 45–52. DOI: 10.52424/00269050_2022_343_4_45
3. Родионов Е.О. Подходы к оснащению военных аптек в полевых условиях // Современная организация лекарственного обеспечения. 2015. № 2. С. 66.
4. Оздербиева Д.А., Мальцева Е.М. Сравнительный анализ фармакопейных требований к воде очищенной и воде для инъекций // Actualscience. 2016. Т. 2, № 12. С. 201–204.
5. Соболенко А.К., Пригорелов О.Г., Зленко В.Е., и др. Подвижные фармацевтические комплексы: реалии и перспективы развития. В сб.: Прикладные вопросы военной медицины. Материалы Всероссийской межведомственной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2021. 2021. С. 196–199.
6. Климкина Е.А., Еникеева Р.А., Жидкова Ю.Ю., Ватанская О.А. Подходы к изготовлению лекарственных средств в полевых условиях // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. Т. 8, № 1. С. 61–62.

REFERENCES

1. Miroshnichenko YuV, Ivchenko EV, Kononov VN, et al. Perspective directions of innovative development of pharmacy in military healthcare in Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):179–188. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma101106
2. Lopatin SA, Yudin AB, Volodin AS, Bokarev MA. Problematic issues and prospects for improving water quality control in the field. *Military Medical Journal*. 2022;343(4):45–52. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050_2022_343_4_45
3. Rodionov EO. Approaches to equipping military pharmacies in the field. *Modern organization of drug supply*. 2015;(2):66. (In Russ.)
4. Ozderbieva DA, Mal'ceva EM. The comparative analysis of pharmacopoeia requirements to the purified water and water for injections. *Actualscience*. 2016;2(12):201–204. (In Russ.)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

7. Родионов Е.О., Саушкина А.С., Климкина Е.А. Изготовление и контроль качества лекарственных средств в полевых условиях // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S3–4. С. 238–240.
8. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., Попов А.А., Родионов Е.О. Обоснование современных подходов к классификации комплектов медицинского имущества // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 3. С. 22–29. DOI: 10.17816/RMMJ73551
9. Мирошниченко Ю.В., Еникеева Р.А., Алексейчук Е.Ю. Сравнительный анализ тактико-технических характеристик военной техники предназначенной для получения воды для фармацевтических целей в полевых условиях. В сб.: Актуальные вопросы развития российской фармации — Ильинские чтения. Материалы XI ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции, Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2021 года / Под редакцией В.Н. Кононова, Р.А. Голубенко. СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2022. С. 179–189.
10. Мирошниченко Ю.В., Яковлев С.В., Кононов В.Н., и др. Реализация современных подходов к проведению испытаний комплектно-табельного оснащения медицинской службы вооруженных сил российской федерации // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 4. С. 49–54.

5. Sobolenko AK, Prigorelov OG, Zlenko VE, et al. Mobile pharmaceutical complexes: realities and development prospects. In: *Prikladnyye voprosy voyennoy meditsiny*. Materials of the All-Russian inter-departmental scientific-practical conference. Saint Petersburg. 2021. P. 196–199. (In Russ.)
6. Klimkina EA, Enikeeva RA, Zhidkova UU, Vatanskaya OA. Approaches to the production of medicines in the field. *Modern organization of drug supply*. 2021;8(1):61–62. (In Russ.)
7. Rodionov EO, Saushkina AS, Klimkina EA. Production and quality control of medicines in the field. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S3–4):238–240. (In Russ.)
8. Miroshnichenko YuV, Bunin SA, Kononov VN, Popov AA, Rodionov EO. Justification of modern approaches to classification of

medical equipment sets. *Military Medical Journal*. 2016;337(3):22–29. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ73551

9. Miroshnichenko YuV, Enikeeva RA, Alekseychuk EYu. Comparative analysis of the tactical and technical characteristics of military equipment designed to obtain water for pharmaceutical purposes in the field. In: Kononov V.N., Golubenko R.A., eds. *Aktual'nye voprosy razvitiya rossiyskoy farmatsii — Il'inskie chteniya*. Materials of the XI annual inter-

university interregional scientific conference, St. Petersburg, December 09–10, 2021. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova, Publishing House; 2022. P. 179–189. (In Russ.)

10. Miroshnichenko YuV, Yakovlev SV, Kononov VN, et al. Implementation of modern approaches to testing organic equipment of the medical service of the armed forces. *Military Medical Journal*. 2018;339(4):49–54.

ОБ АВТОРАХ

Римма Айратовна Еникеева, канд. фарм. наук, доцент кафедры военно-медицинского снабжения и фармации; eLibrary SPIN: 4917-6516; Author ID: 821707; e-mail: rimmaspec@mail.ru

Юрий Владимирович Мирошнichenko, докт. фарм. наук, профессор; eLibrary SPIN: 9723-1148; Author ID: 820849; e-mail: miryv61@gmail.com

***Екатерина Юрьевна Алексейчук**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9241-9519>; eLibrary SPIN: 8730-4623; Author ID: 1093458; e-mail: kati1882@mail.ru

AUTHORS' INFO

Rimma A. Enikeeva, M.D., Ph.D. (Pharmaceuticals), Assoc. Prof. of Military-medical supply and pharmacy Department; eLibrary SPIN: 4917-6516; Author ID: 821707; e-mail: rimmaspec@mail.ru

Yuriy V. Miroshnichenko, M.D., D.Sc. (Pharmaceuticals), Professor; eLibrary SPIN: 9723-1148; Author ID: 820849; e-mail: miryv61@gmail.com

***Ekaterina Yu. Alekseychuk**; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9241-9519>; eLibrary SPIN: 8730-4623; Author ID: 1093458; e-mail: kati1882@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 618.396; 575.17

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

Обзорная статья

Генетические факторы преждевременного прерывания беременности

Л.Ш. Цечоева^{1, 2}, Е.И. Дементьева², М.Д. Леонова³, А.И. Полосков⁴, Ю.В. Гавричкова⁵,
М.В. Бардинова⁴, Н.И. Тапильская⁶, П.А. Слизов⁴, Р.И. Глушаков⁴

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

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Родильный дом № 13, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Прерывание беременности и преждевременные роды объединяют термином «преждевременное прерывание беременности», при этом данные состояния затрагивают до 5 % женщин репродуктивного возраста. В некоторых случаях генетические факторы терминации беременности являются как этиологическими, так и патогенетическими, однако проверка этих данных осложняется необходимостью проведения емких популяционных генетических исследований и последующей интерпретации данных.

Полиморфные варианты сотен генов являются потенциальными кандидатами для их изучения в качестве ведущих факторов, влияющих на невынашивание беременности — особенно среди генов, регулирующих имплантацию эмбрионов, поддержание беременности и особенности ответа иммунной системы на инвазию патогена. В обзоре представлена информация об участвующих в регуляции репродуктивной функции генах, которые ассоциированы с преждевременным прерыванием беременности. Особая роль в генетически детерминированных механизмах невынашивания беременности и/или возникновении преждевременных родов принадлежит полиморфным вариантам генов, кодирующих рецепторы стероидных гормонов, про- и противовоспалительные цитокинов, а также ферменты, регулирующие метаболизм арахидоновой кислоты и ее производных. Однако ведущим, образующим в цепи патогенетических звеньев причинно-следственные связи или придающим модальность другим факторам является инфекционный фактор. Наиболее часто именно генетические полиморфизмы, ассоциированные с гиперответом иммунной системы, лежат в основе преждевременного прерывания беременности.

Последующие исследования генома, эпигенома и транскриптома человека позволят установить молекулярные механизмы, связанные с преждевременными родами и клиническими проявлениями недоношенных новорожденных в раннем и позднем неонатальном периоде, а также прогнозировать исходы беременности. Также полученные в будущих исследованиях данные можно будет использовать для предгравидарной подготовки, разработки таргетной терапии и определения эффективного индивидуального плана лечения.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы; гиперответ иммунной системы; преждевременное прерывание беременности; преждевременные роды; самопроизвольный выкидыш; транскриптом.

Как цитировать:

Цечоева Л.Ш., Дементьева Е.И., Леонова М.Д., Полосков А.И., Гавричкова Ю.В., Бардинова М.В., Тапильская Н.И., Слизов П.А., Глушаков Р.И. Генетические факторы преждевременного прерывания беременности // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 43–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

Review Article

Genetic factors of early termination of pregnancy

Leila Sh. Tsechoeva^{1, 2}, Elena I. Dementyeva², Margarita D. Leonova³,
Anton I. Poloskov⁴, Yuliya V. Gavrichkova⁵, Mariya V. Bardinova⁴, Natalya I. Tapil'skaya⁶,
Pavel A. Slizhov⁴, Ruslan I. Glushakov⁴

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

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Maternity Hospital N 13, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁵ City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁶ Ott Research institute of obstetrics, gynecology and reproductology, Saint Petersburg, Russia

Pregnancy loss and premature delivery are combined by the definition Premature Termination of Pregnancy, while these conditions affect up to 5% of women of reproductive age. In some cases, genetic components are both etiologic and pathogenic factors of premature birth, however, This challenge is further complicated by the fact that extensive population-based genetic studies and subsequent validation of the data are required, especially in multi-ethnic populations.

Genome-wide studies will demonstrate polymorphic variants of hundreds of genes that are candidates for being associated with termination of pregnancy, including those regulating embryo implantation, pregnancy support, and immune system response. The review provides information about the genes and genetic polymorphisms that are involved in the regulation of the female reproductive system and associated with premature birth. A special role in the genetic mechanisms of miscarriage and/or preterm birth belongs to steroid hormone receptors, enzymes of the arachidonic acid metabolism, pro- and anti-inflammatory cytokines. However, the infectious factor takes the first place as a leading one, forming cause-and-effect relationships in the chain of pathogenetic links or giving modality to other factors. Most often, it is genetic polymorphisms associated with an over-activity of the immune system that underlie premature termination of pregnancy.

Subsequent Investigation of the human genome, epigenome, and transcriptome helps to identify molecular mechanisms linked with preterm delivery and premature newborn clinical appearance in early and late neonatal life and even predict developmental outcomes. These data could be used to develop targeted interventions aimed at selecting the most effective individual treatment and rehabilitation plan. The data obtained in future studies could be used to develop for preconception care, targeted therapy and the most effective individual treatment plan.

Keywords: genetic polymorphism; miscarriage; over-active immune responses; premature birth; premature termination of pregnancy; transcriptome.

To cite this article:

Tsechoeva LSh, Dementyeva EI, Leonova MD, Poloskov AI, Gavrichkova YuV, Bardinova MV, Tapil'skaya NI, Slizhov PA, Glushakov RI. Genetic factors of early termination of pregnancy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):43–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

Received: 28.06.2022

Accepted: 22.02.2023

Published: 31.03.2023

Развитие и совершенствование современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов поставили под сомнение длительно существовавшие догмы относительно стерильности урогенитального тракта вне и во время беременности [1–3]. С другой стороны, тиражирование молекулярно-генетических методов позволило накопить огромный массив данных относительно генетических полиморфизмов, определяющих функционирование репродуктивной системы и особенности иммунного ответа на инвазию патогена [4–6].

Персистирующие в репродуктивном тракте в период беременности микроорганизмы не всегда вызывают иммунологические реакции, однако в случае инициации воспаления именно чрезмерная активация отдельных звеньев иммунной системы приводит к прерыванию нормально развивающейся беременности и/или преждевременным родам, которые объединяют общим термином «преждевременное прерывание беременности» (ППБ) [2, 7]. В настоящем обзоре репродуктивные потери будут рассмотрены именно в аспекте генетических полиморфизмов.

Нормальное развитие беременности зависит от скоординированного синтеза, секреции и взаимодействия множества нейрогуморальных факторов, действующих на плод, плаценту и материнский организм [1, 3, 8]. Снижение эффективности действия эндогенного прогестерона и/или синтетических прогестагенов на рецепторы-мишени приводит к конкурентному повышению экспрессии рецепторов окситоцина, что является одной из основных причин индукции сократительной способности миометрия [7, 8]. Имеются данные нескольких исследований по ассоциации полиморфизмов в гене рецептора прогестерона (*PGR*) с риском ППБ. В исследовании N.L. Ehn et al. проанализировано 17 полиморфизмов *PGR* у 415 женщин с ППБ в анамнезе, при этом выявлены сильные корреляционные связи между наличием трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП; single nucleotide polymorphism, SNP): rs653752, $p = 0,007$; rs503362, $p = 0,008$; rs4754732, $p = 0,03$, и высоким риском ППБ [9]. Также наличие аллели PROGINS ($p = 0,03$) и еще двух ОНП (rs653752, $p = 0,04$; rs503362, $p = 0,03$) повышало риск ППБ только у женщин старшего репродуктивного возраста. Другие исследования демонстрируют другие ОНП (G для rs471767 и rs1942836) *PGR* для минорной аллели гена у женщин с ППБ [10, 11]. Исследование T.A. Manuck et al. частично объясняет ограниченную эффективность прогестагенов в лечении угрожающего ППБ: гаплотип GT (rs471767 и rs578029) снижает риск ППБ при использовании прогестинов — при генетическом анализе результатов клинического плацебо-контролируемого исследования по эффективности 17-оксипрогестерона капроната ($n = 507$) при лечении угрожающего ППБ было установлено, что эффективность применения данного прогестагена значительно снижается при наличии аллелей rs471767, rs578029, rs503362 и rs666553 в гене *PGR* [12]. Одним из наиболее ярких открытий 2020 г. были полученные Институтом

эволюционной антропологии Общества Макса Планка данные о полиморфизме рецептора к прогестерону. На основании генетического анализа материала 244 тыс. европейских женщин ученые пришли к выводу, что у одной из трех женщин имеется полиморфный вариант рецептора к прогестерону, доставшийся современному человеку от неандертальцев: у 29 % женщин был гетерозиготный вариант носительства, у 3 % — гомозиготный. При этом данный вариант носительства ассоциирован с более высокими показателями как фертильности, так и родов здоровым плодом [6]. С другой стороны, эти данные свидетельствуют о том, что 68 % европейских женщин не имеют данного полиморфизма и у них более низкий репродуктивный потенциал, при этом с учетом накопленных знаний об иммуномодулирующих эффектах прогестагенов можно предположить, что генетически детерминированные варианты иммунного ответа лежат в основе репродуктивных потерь.

Гиперэкспрессия, в том числе генетически детерминированная, противовоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), способствует инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами плаценты, околоплодных вод и тканей плода [4]. Локальная и/или системная гиперцитокинемия приводит к возникновению маточных сокращений, нарушению заpirательной функции шейки матки и повреждению фетоплацентарного комплекса [7].

Генетически детерминированная вариабельность секреции окситоцина и полиморфизма его рецептора ассоциирована со сроками начала родовой деятельности, риском возникновения преждевременных родов и/или угрожающего выкидыша. На сегодняшний день известно несколько десятков полиморфизмов в гене окситоцинового рецептора (*OXTR*), некоторые из которых увеличивают риски возникновения преждевременных родов. По данным J. Kim et al., полиморфизмы rs4686302 и rs237902 в *OXTR* ассоциированы с высоким риском преждевременных родов [13]. L. Kuessel et al., установили, что наличие rs2254298 (A) и rs2228485 (C) аллелей и/или rs237911 (G) аллеля ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов (OR = 3,2; ДИ 1,04–9,8, $p = 0,043$, $n = 200$) [14].

Релаксин (RLN), участвующий в ремоделировании коллагена во время беременности, имеет низкую секрецию в начале беременности и высокую — в конце беременности [5]. По данным исследования J. Kim et al., при анализе 1394 случаев преждевременных родов и 1112 случаев в группе сравнения из США, Аргентины, Дании и Финляндии установлено, что повышенная экспрессия внутриутробного релаксина имеет место у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), что опосредуется через повышение базовых уровней секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 даже в отсутствие инфекционного агента [15]. По данным I. Vogel et al., высокий риск реализации преждевременных родов ассоциирован с наличием гомозиготных аллелей rs10115467 и rs4742076 в гене

релаксина 2-го типа (*RLN2*) [16]. По данным F.G. Rocha et al., при исследовании генетических полиморфизмов у женщин с ПРПО ($n = 20$), ППБ ($n = 20$) и группы сравнения ($n = 20$) установлено, что аллель rs4742076 в гене *RLN2* коррелирует с повышенной экспрессией релаксина децидуальной тканью и высоким риском ПРПО, тогда как наличие аллеля rs3758239 было ассоциировано с риском развития как ПРПО, так и ППБ ($p < 0,05$) [17].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что определенные полиморфизмы в гене рецептора фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*) были ассоциированы с высоким риском бесплодия и ППБ. В норвежском исследовании ($n_{\text{осн}} = 214/n_{\text{контр}} = 220$) при генетическом анализе рисков преждевременных родов сред женщин из регистра «Norwegian mother and child cohort» полиморфизм rs977214 в гене рецептора простагландина E₃ (*PTGER3*) был ассоциирован со снижением риска ППБ (OR = 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,82, $p = 0,003$) [18]. *PTGER3* представляет собой ген, связанный с интенсивностью и модуляцией воспалительного ответа на инвазию патогена. Однако в исследовании M.K. Jeffcoat et al. у женщин ($n = 160$) с неразвивающейся беременностью в анамнезе в сроке от 6 до 20 нед гестации и заболеваниями пародонта было установлено, что наличие ОНП в положении 1536 последовательности ДНК (1536-SNP) в гене *PTGER3* ассоциировано с 7-кратным повышением риска ППБ (OR = 6,89; $p < 0,0032$) и крайне высоким риском возникновения периодонтита (OR = 11,09; $p < 0,0002$) [19]. По данным S. Grisaru-Granovsky et al. ($n = 149$), полиморфизмы (T-549C, C-441/T, T-197C, G+1044A) в гене рецептора простагландина D (*PTGDR*) также увеличили риск ППБ у женщин, при этом наличие полиморфизма C-441T на порядок увеличивало риск ППБ (OR = 30,1; 95 % ДИ 6,9–191,0 $p < 0,05$) [20]. Полиморфизм в рецепторе инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (*IGF1R*) у плода [21] и полиморфизм в гене инсулиноподобного фактора роста 3-го типа (*IGFBP3*) у матери [22] также увеличивает риск ППБ. С другой стороны, по данным M. Schmid et al., полиморфизм (G/A, rs2267717) в гене рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона 2-го типа (*CRHR2*) не ассоциирован с повышенным риском ППБ (OR = 0,9; 95 % ДИ 0,5–1,7, $p = 0,9$) [23], однако выявлено несколько ОНП в гене *CRHR1* у плода вне зависимости от генотипа матери, что ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов и снижением продолжительности беременности [22]. Большинство факторов, принимающих участие в ремоделировании тканей и внеклеточного матрикса (ВКМ), оказывают влияние на регуляцию маточного тонуса во время беременности. Анализ экспрессии генов продемонстрировал их влияние на процессы вынашивания беременности с позиции функциональной полноценности миометрия как плодовместилища у лабораторных животных и человека [2]. Например, экспрессия белка щелевых контактов коннексина-43, кодируемого геном *GJA1*, значительно

увеличивается после 37 нед гестации, что дает основания предполагать его роль в регуляции сократительной способности миометрия [1]. Также имеются данные о роли других структур в регуляции процесса гестации и ассоциации ППБ с полиморфизмами и/или функциональной неполноценностью данных биомолекул. По данным биопсий шейки матки у 70 пациенток, которым было выполнено родоразрешение путем операции кесарева сечения, экспрессия альфа-изоформы рецептора к эстрогену, а также А и В изоформ рецептора к прогестерону коррелировала с длиной и «раскрытием» шейки матки [7]. По данным исследования M.A. Ledingham et al. операционного материала у беременных ($n = 16$) и небеременных ($n = 8$) женщин после выполнения гистерэктомии установлено, что уровень экспрессии мРНК молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) в период беременности увеличивается в 10,5 раз ($p < 0,01$) [24]. По данным исследования R.G. Osmer et al. на основании биоптатов миометрия ($n = 55$) было установлено, что при развитии родовой деятельности и/или излитии околоплодных вод в нижнем сегменте матки происходит достоверное повышение уровней экспрессии ИЛ-8, при этом уровни экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) 8-го и 9-го типов положительно коррелируют с экспрессией ИЛ-8 [25]. На основании иммуногистохимического исследования D. Giannoulas et al. миометрия пациенток с преждевременными и срочными родами ($n = 26$) установлено, что при развитии родовой деятельности независимо от срока беременности происходит снижение экспрессии 15-гидроксипростагландегидрогеназы (*HPGD*), при этом снижение экспрессии и активности данного фермента приводит к увеличению синтеза простагландинов [26]. Другие биомолекулы, принимающие участие в индукции родовой деятельности, генез участия которых до конца не изучен, — это циклооксигеназы 1-го и 2-го типов (COX-1 и 2) [27], простагландин-эндопероксид синтазы 2 (*PTGS2*) и калгранулин В (белок S100A9) [28].

Несколько исследований продемонстрировали, что полиморфизм генов, участвующих в метаболизме ВКМ, таких как тканевой ингибитор ММП-2 и альфа-3 цепи коллагена 4-го типа (*COL4A3*), значительно увеличивает риск ППБ [4]. Однонуклеотидный полиморфизм G56 в гене белка теплового шока 47 (*SERPINH1*), который участвует в созревании молекулы коллагена, ассоциирован с высоким риском ППБ [29]. Исследование по типу «случай–контроль» емкостью в 380 образцов (225 женщин, 155 плодов) от родов с ПРПО и 1227 образцов (599 женщин, 628 плодов) в группе сравнения продемонстрировало, что полиморфизм rs2277698 в гене тканевого ингибитора ММП-2 у матерей был ассоциирован с двукратным риском ПРПО (OR = 2,12; 95 % ДИ 1,47–3,07, $p = 0,000068$). Наличие rs1882435 и rs10178458 аллелей для альфа-3 цепи коллагена 4-го типа (*COL4A3*) у матерей также было ассоциировано с повышенным риском ПРПО ($p = 0,003$). Также наличие полиморфизмов в нескольких генах:

альфа 2 цепи коллаген 1-го типа, дефензина альфа 5 и эндотелина 1-го типа, также было ассоциировано с повышенным риском ППБ [4]. В другом исследовании [30] по изучению генетических факторов ППБ при анализе пар «мать–плод» ($n_{\text{осн}} = 196/n_{\text{контр}} = 211$) из описанного ранее регистра «Norwegian mother and child cohort» было установлено, что полиморфизмы в генах *COL5A2*, *COL5A1*, *PLG*, *IGFBP3*, *PON1*, *GOS2* и *AKAP5* коррелируют с ППБ, при этом наиболее положительная связь отмечена при полиморфизме rs7420331 у матери ($p = 0,001$) и rs7420331 ($p = 0,004$) у плода в гене *COL5A2*, а также полиморфизмах rs3124932 ($p = 0,005$), rs4842167 ($p = 0,007$) и rs3128621 ($p = 0,008$) у матери и rs3124932 ($p = 0,0004$) и rs3128621 ($p = 0,001$) у плода в гене *COL5A1*.

Полиморфизм генов иммунной системы определяет индивидуальные особенности иммунного ответа материнского организма, что в некоторых случаях определяет возможность дальнейшего течения беременности [4]. В проспективном генетическом исследовании ($n = 1110$, Бостон, США) среди родильниц, из которых 542 женщины имели ППБ в анамнезе, продемонстрировано, что наличие гомозиготного полиморфизма (rs4837243, C/C) в гене *PTGES2*, кодирующего синтетазу простагландина Е 2-го типа, увеличивает риск ППБ (ОР = 3,49; 95 % ДИ 1,33–9,19, $p < 0,01$) [31]. В исследовании F. Sata et al. (Саппоро, Япония) при анализе выборки из 414 женщин было установлено, что беременные, несущие аллели 889T (генотип CC и CT) и/или 4845T (генотип GG и GT) в гене *IL1A*, имеют повышенные риски ППБ (ОР = 2,5; 95 % ДИ 1,4–4,8 и ОР = 2,3; 95 % ДИ 1,2–4,2 соответственно, $p < 0,001$) [32]. В исследовании N.M. Jones et al. (Мичиган, США) были изучены ассоциации между двумя полиморфизмами гена *TNF* (–G308A и –G238A) и/или однонуклеотидным полиморфизмом гена *IL-1β* (+C3954T) с данными микробиологического обследования и риском ППБ по данным ранее выполненного клинического исследования POUCH (Pregnancy Outcomes and Community Health, 777 случаев срочных родов, 230 — преждевременных родов), в котором забор материала (отделяемое из шейки матки и влагалища) для микробиологического исследования был выполнен в период с 15 по 27 нед гестации. Результаты анализа продемонстрировали, что сочетание двух факторов: наличие полиморфизма — 238 (в гетерозиготе A/G или гомозиготе A/A) в гене *TNFA* и более 4 баллов по Ньюдженту (по данным микробиологического исследования) — определяло повышенный риск преждевременного прерывания беременности (ОР = 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,8, $p = 0,02$) [33]. Данное исследование демонстрирует, что изменения локального иммунитета в виде персистенции определенной микробиоты и системный иммунопосредованный ответ в виде ППБ взаимосвязаны наличием определенного генетического полиморфизма одного из ключевых цитокинов. Биологическая активность ИЛ-1β, одного из основных цитокинов воспаления, регулируется его естественным конкурентным

ингибитором, антагонистом рецептора ИЛ-1β — IL-1ra, который отвечает за времязависимое снижение интенсивности воспалительной реакции [4]. Ген, кодирующий IL-1ra (*IL1RN*), является полиморфным за счет минисателлитного полиморфизма — вариативности по числу 86-членных tandemных повторов (VNTR) во 2-м интроне гена, при этом наличие полиморфной аллели (*IL1RN*2*) ассоциировано со снижением соотношения IL-1ra/ИЛ-1β и крайне высокой интенсивностью воспалительных процессов [3]. Кроме того, экспрессия генов, кодирующих ИЛ-1α и ИЛ-1β, взаимосвязана и было продемонстрировано, что полиморфизмы *IL1RN* непосредственно влияют на скорость экспрессии ИЛ-1β [8]. Клиническое наблюдение R.B. Kalish et al. женщин с многоплодной беременностью ($n = 51$) продемонстрировало, что наличие *IL1RN*2* аллели как у матери, так и у плода ассоциировано с неблагоприятным исходом беременности: внутриутробная гибель плода, выкидыш, преждевременные роды, ПРПО [34]. В исследованиях A.P. Murtha et al. по типу «случай–контроль» ($n = 200$) гомозиготный полиморфизм *IL1RN*2* был ассоциирован с внутриутробной гибелью плода, а наличие хотя бы одного аллеля у матери увеличивало риск возникновения ПРПО и преждевременных родов [35]. В популяционном клинико-генетическом исследовании G. Unfried et al. у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в сроке до 20 нед беременности ($n = 105$) наличие аллеля *IL1RN*2* незначительно увеличивало риск потери плода при гетерозиготном носительстве (ОР = 1,3; 95 % ДИ 0,8–2,3), и многократно увеличивает риск невынашивания беременности при гомозиготном носительстве (ОР = 13,5; 95 % ДИ 7,5–21,8) [36]. В исследовании J.H. Chaves et al. (Месейо, Бразилия) наличие у матерей ($n = 116$) и плодов ($n = 112$) аллеля *IL1RN*2* увеличивало риск возникновения преждевременных родов и ПРПО, при этом гомозиготное носительство *IL1RN*2* у матерей увеличивало риск возникновения родов до 32-й нед гестации включительно или самопроизвольного выкидыша (ОР = 2,936; 95 % ДИ 1,164–7,410, $p = 0,0244$) [37]. В польском исследовании ($n = 125$) носительницы полиморфизма *IL1RN*2* имели повышенный риск преждевременных родов (ОР = 2,75; 95 % ДИ 1,02–4,13), при этом он увеличивался в случае дополнительного наличия полиморфизма (–174G >C, генотипы GG и GC) в гене *IL6* (ОР = 3,02; 95 % ДИ 1,00–8,91) [38]. В американском исследовании ($n = 775$) было установлено, что наличие полиморфного минисателлита (VNTR), состоящего из tandemных повторов размером 86 пар нуклеотидов, во 2-м интроне гена *IL1RN* у матери (ОР = 1,9; 95 % ДИ 1,2–2,9) и/или у плода (ОР = 1,6; 95 % ДИ 1,1–2,5) увеличивает риск ППБ. Следует отметить, что область tandemных повторов содержит белок-связывающие регуляторные участки, что регулирует уровень экспрессии этого гена и поэтому имеет функциональное значение. Также в данном исследовании установлено, что полиморфизмы в гене ММП-9 (–C1562T, rs73622645) или в гене рецептора ФНО-α — *TNFR2* (T198G, rs72863489) у матери

увеличивают риск преждевременных родов в 1,7 (95 % ДИ 1,0–2,8) и 2,3 (95 % ДИ 1,1–4,6) раза соответственно [39].

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, секретируемым Т-клетками и макрофагами в ответ на инвазию патогена [5]. В американском эпидемиологическом сравнении среди пациенток с преждевременными родами в анамнезе ($n_{\text{осн}} = 225/n_{\text{контр}} = 668$) было выявлено, что ОНП (–661, rs1800797) в гене *IL6* и полиморфизм (37672, rs4845623) в гене *IL6R* коррелирует с риском наступления преждевременных родов ($p = 0,0056$), при этом полиморфизмы в гене *IL6* распространены у этнических европейцев, а в гене *IL6R* — у афроамериканцев [40]. Дальнейший анализ данного сравнения выявил еще один однонуклеотидный полиморфизм rs4553185 в гене *IL6R*, который также ассоциирован с повышенным риском преждевременной потери беременности, что лабораторно проявляется гиперэкспрессией ИЛ-6 в амниотической жидкости в ответ на бактериальную инфекцию [41]. В исследовании N. Sugita et al. (Ниигата, Япония) у женщин с преждевременными родами ($n_{\text{осн}} = 51/n_{\text{контр}} = 71$) было установлено, что возраст менее 33 лет, носительство *IL6* (–572, G/C) и FcαR (+56, T/C) аллелей (OR = 2,35; 95 % ДИ 1,20–4,64, $p = 0,013$ и OR = 2,19; 95 % ДИ 1,19–4,04, $p = 0,012$ соответственно), а также носительство грамотрицательных факультативно анаэробных микроорганизмов вида *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (OR = 1,63; 95 % ДИ 1,08–2,48, $p = 0,021$) были связаны с повышенным риском преждевременных родов [42]. С другой стороны, выполненное на достаточно большой выборке ($n = 1626$) исследование не продемонстрировало корреляционных взаимоотношений между полиморфизмами в генах, кодирующих *IL6* (–174 G/C) и *IL10* (–1082 G/A), и рисками возникновения ППБ. Емкое исследование генетической ассоциации у родильниц ($n_{\text{осн}} = 23/n_{\text{контр}} = 599$) и плодов ($n_{\text{осн}} = 179/n_{\text{контр}} = 628$) с риском преждевременных родов, выполненное R. Romero et al., установило, что генетические полиморфизмы в материнском генотипе: в гене, кодирующем рецептор ИЛ-6 — *IL6R* (rs8192282, OR = 1,70; 95 % ДИ 1,19–2,41, $p = 0,003$), и в гене тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа — *TIMP2* (rs2277698, OR = 1,98; 95 % ДИ 1,38–2,83, $p = 0,000197$) — увеличивают риск возникновения преждевременных родов. Однако в генотипе плода имело место гораздо большее количество ассоциированных с преждевременными родами полиморфизмов: ген III фактора свертываемости крови — F3 (полиморфизм rs610277, OR = 2,47; 95 % ДИ 1,31–4,67, $p = 0,005$), ген *IL6R* (полиморфизм rs8192282, OR = 2,07; 95 % ДИ 1,42–3,02, $p = 0,000148$), ген рецептора натрийуретического пептида — *NPR1* (полиморфизм rs3891075, OR = 2,04; 95 % ДИ 1,27–3,30, $p = 0,003$), ген *TIMP2* (полиморфизм rs2277698, OR = 1,82; 95 % ДИ 1,27–2,62, $p = 0,001$), ген тенасцина R — *TNR* (полиморфизм rs2228359, OR = 1,47; 95 % ДИ 1,14–1,91, $p = 0,004$), ген ИЛ-1β — *IL1* (полиморфизм rs1143643, OR = 1,55; 95 % ДИ 1,18–2,03, $p = 0,002$) [4].

В польском исследовании с небольшой выборкой ($n_{\text{осн}} = 32/n_{\text{контр}} = 63$) носительство беременными полиморфных аллелей в генах *IL1B* (+3953C > T), *IL6* (–174G > C), *TNFA* (–308G > A) и аллеля *IL1RN*2* не было никакой связи между риском преждевременных родов и ПРПО: относительные риски 0,84 (95 % ДИ 0,34–2,01), 0,77 (95 % ДИ 0,27–2,13), 0,72 (95 % ДИ 0,26–1,90) и 1,74 (95 % ДИ 0,66–4,64) соответственно [43]. Представляет интерес исследование D.R. Velez et al. (Майямы, США), выполненное на афроамериканской выборке женщин с ППБ ($n_{\text{осн}} = 82/n_{\text{контр}} = 197$), где наиболее значимые корреляции были установлены при наличии rs10833 аллеля в гене ИЛ-15 (*IL15*, OR = 0,30; 95 % ДИ 0,14–0,62), полиморфизма rs84460 в гене рецептора ИЛ-2 плода (*IL2RB*, OR = 2,32; 95 % ДИ 1,47–3,67) [44]. В исследовании по типу «случай–контроль» ($n_{\text{осн}} = 121/n_{\text{контр}} = 270$) среди женщин с преждевременными родами до 32 нед гестации A. Heinzmann et al. (Фрейбург, Германия) было установлено, что полиморфизмы в генах ИЛ-13 (*IL13*, rs1881457, rs1800925, rs20541), ИЛ-4 (*IL4*, rs2243250) и *TLR10* (rs4274855, rs11096955, rs10856839) значительно увеличивают риск преждевременных родов [45].

В когортном исследовании L.M. Gomez et al. ($n = 743$) женщин с бактериальным вагинозом (БВ) ($n = 306$) и нормальной микробиотой половых путей ($n = 437$) было установлено, что все полиморфизмы протеинкиназы C альфа (PRKCa) и ИЛ-6 (rs1800795, OR = 3,0; 95 % ДИ 1,4–6,2) имеют прогностическое значение только в случае наличия рецидивирующего БВ. При этом максимальный риск преждевременных родов имел место при полиморфизме rs1990503 в гене *PRKCA* (OR = 4,0; 95 % ДИ 1,7–9,0) [46].

ФНО-α секретируется иммунокомпетентными клетками в ответ на контакт с микробными метаболитами и опосредует иммунологический ответ хозяина. Клинические наблюдения продемонстрировали, что полиморфизмы в промоторе гена *TNF* ассоциированы с повышенным риском ППБ. В китайском исследовании ($n = 96$) наличие полиморфизма 196 T/G в гене рецептора ФНО-α (*TNFR2*) у беременных не увеличивает риск развития преждевременного развития беременности, но увеличивает риск развития хориоамнионита (ХА): OR = 12,65; 95 % ДИ 2,359–67,848 ($\chi^2 = 11,088$, $p < 0,05$) [47]. В датском эпидемиологическом исследовании (Копенгаген) по типу «случай–контроль» у беременных с преждевременными родами в анамнезе ($n_{\text{осн}} = 62/n_{\text{контр}} = 55$) наличие полиморфизма (–857C > T) в гене *TNFA* и гомозиготные полиморфизмы (–31T > C, –511C > T) в гене *IL1B* значительно увеличивают риск преждевременных родов: относительный риск составил 3,1 (95 % ДИ 1,0–10,3) и 6,4 (95 % ДИ 1,3–60,5) соответственно. Также два предполагаемых гаплотипа *TNFA* (–1032/–863/–857/–307/–237) ассоциировались с риском возникновения преждевременных родов: T/C/T/G/G (OR = 3,1; $p = 0,037$) и C/A/C/G/G (OR = 2,7; $p = 0,045$) [48]. Moura et al. (Алагос, Бразилия, $n_{\text{осн}} = 204/n_{\text{контр}} = 206$) представили данные,

свидетельствующие, что полиморфизмы в *TNFA* (GG), интерфероне (*IFN*)- γ (GG) или *IL6* (AA) были связаны с повышенным риском преждевременных родов (ОР = 2,26; 95 % ДИ 1,32–3,91, $p < 0,002$) [49]. В исследовании М. Liang et al. (Аньхой, Китай) представлены крайне интересные данные о генетическом взаимодействии, которые во многом объясняют распространенность данных полиморфизмов в популяции. Наличие гетерозиготного полиморфизма G/A (G308A) *TNFA* у матери и плода ($n_{\text{осн}} = 250/n_{\text{контр}} = 247$) снижало риск преждевременной потери беременности (ОР = 0,58; 95 % ДИ 0,23–1,42 и ОР = 0,46; 95 % ДИ 0,20–1,04 соответственно), при этом генотип AA увеличивал риск преждевременной потери беременности (ОР = 0,93; 95 % ДИ 0,28–3,04 и ОР = 1,23; 95 % ДИ 0,34–4,46) [50].

По мере накопления научных знаний создается впечатление, что роль генетических факторов в формировании репродуктивных потерь достаточно значима, при этом данные полиморфизмы не выбраковываются из популяции, так как их влияние на формирование репродуктивных потерь может быть реализовано при различном сочетании аллелей: в одних случаях только при гомозиготном варианте, в других — только при гетерозиготном варианте носительства. Крайне интересный вариант реализации ППБ отмечается при сочетании определенных генетических полиморфизмов у плода, т. е. имеет место ситуация, когда у определенной супружеской пары имеется ниже популяционной вероятность рождения

доношенного новорожденного при отсутствии каких-либо стигм и клинических признаков. Большинство репродуктивно значимых полиморфизмов ассоциировано с генами врожденного и/или адаптивного иммунитета, что подчеркивает ведущую роль инфекционного фактора в генезе репродуктивных потерь. Значимым является возрастзависимая реализация исходов: в некоторых случаях наличие определенных полиморфизмов не является фактором риска у женщин раннего репродуктивного возраста, а повышение данного риска происходит планомерно или скачкообразно только с увеличением социального возраста. И не касаясь вопросов эпигенетического перепрограммирования в течение жизни, можно предположить, что определенная коморбидность является определенным базисом для реализации определенных генетических полиморфизмов, что еще раз подчеркивает сложность взаимодействия имеющегося генетического многообразия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hobel C.J., Dolan S.M., Hindoyan N.A., et al. History of the establishment of the Preterm Birth international collaborative (PREBIC) // *Placenta*. 2019. Vol. 79. P. 3–20. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.008
2. Kashkin V.A., Fedorova O.V., Bagrov A.Y., et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis // *Pathophysiology*. 2007. Vol. 14, No. 3–4. P. 147–151. DOI: 10.1016/j.pathophys.2007.09.003
3. Wilkins-Haug L. Genetic innovations and our understanding of stillbirth // *Hum. Genet.* 2020. Vol. 139, No. 9. P. 1161–1172. DOI: 10.1007/s00439-020-02146-2
4. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K.H. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223, No. 1. P. 42–65.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.266
5. Quintero-Ronderos P., Laissue P. Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches // *Reprod. Sci.* 2020. Vol. 27, No. 8. P. 1541–1552. DOI: 10.1007/s43032-020-00187-6
6. Zeberg H., Kelso J., Pääbo S. The Neandertal Progesterone Receptor // *Mol. Biol. Evol.* 2020. Vol. 37, No. 9. P. 2655–2660. DOI: 10.1093/molbev/msaa119
7. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности, предпосылки для фармакологической коррекции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002. Т. 1, № 2. С. 15–26.
8. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д., и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // *Гены и клетки*. 2011. Т. 6, № 1. С. 91–97.
9. Ehn N.L., Cooper M.E., Orr K., et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth // *Pediatr Res.* 2007. Vol. 62, No. 5. P. 630–635. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181567bfc
10. Mann P.C., Cooper M.E., Ryckman K.K., et al. Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33, No. 5. P. 336–340. DOI: 10.1038/jp.2012.118
11. Manuck T.A., Major H.D., Varner M.W., et al. Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115, No. 4. P. 765–770. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d53b83
12. Manuck T.A., Lai Y., Meis P.J., et al. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17- α -hydroxyprogesterone caproate // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 205, No. 2. P. 135.e1–e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.048
13. Kim J., Stirling K.J., Cooper M.E., et al. Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a candidate gene association study // *BMC Med. Genet.* 2013. Vol. 14. P. 77. DOI: 10.1186/1471-2350-14-77

14. Kuessel L., Grimm C., Knöfler M., et al. Common oxytocin receptor gene polymorphisms and the risk for preterm birth // *Dis. Markers*. 2013. Vol. 34, No. 1. P. 51–56. DOI: 10.3233/DMA-2012-00936
15. Bryant-Greenwood G.D., Kern A., Yamamoto S.Y., et al. Relaxin and the human fetal membranes // *Reprod. Sci.* 2007. Vol. 4 (8 Suppl.). P. 42–45. DOI: 10.1177/1933719107310821
16. Vogel I., Hollegaard M.V., Hougaard D.M., et al. Polymorphisms in the promoter region of relaxin-2 and preterm birth: involvement of relaxin in the etiology of preterm birth // *In Vivo*. 2009. Vol. 23, No. 6. P. 1005–1009.
17. Rocha F.G., Slavin T.P., Li D., et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 209, No. 3. P. 258.e1–e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.020
18. Ryckman K.K., Morken N.H., White M.J., et al. Maternal and fetal genetic associations of PTGER3 and PON1 with preterm birth // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No. 2. Art. e9040. DOI: 10.1371/journal.pone.0009040
19. Jeffcoat M.K., Jeffcoat R.L., Tanna N., Parry S.H. Association of a common genetic factor, PTGER3, with outcome of periodontal therapy and preterm birth // *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, No. 3. P. 446–454. DOI: 10.1902/jop.2013.130006
20. Grisaru-Granovsky S., Altarescu G., Finci S., et al. Prostanoid DP receptor (PTGDR) variants in mothers with post-coital associated preterm births: preliminary observations // *J. Perinatol.* 2010. Vol. 30, No. 1. P. 33–37. DOI: 10.1038/jp.2009.127
21. Haataja R., Karjalainen M.K., Luukkonen A., et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis // *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7, No. 2. Art. e1001293. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001293
22. Bream E.N., Leppellere C.R., Cooper M.E., et al. Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth // *Pediatr Res.* 2013. Vol. 73, No. 2. P. 135–141. DOI: 10.1038/pr.2012.166
23. Schmid M., Grimm C., Leipold H., et al. A polymorphism of the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) and preterm birth // *Dis. Markers*. 2010. Vol. 28, No. 1. P. 37–42. DOI: 10.3233/DMA-2010-0681
24. Ledingham M.A., Thomson A.J., Jordan F., et al. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97, No. 2. P. 235–242. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01126-1
25. Osmers R.G., Blaser J., Kuhn W., Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor // *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 86, No. 2. P. 223–229. DOI: 10.1016/0029-7844(95)93704-4
26. Giannoulis D., Patel F.A., Holloway A.C., et al. Differential changes in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and prostaglandin H synthase (types I and II) in human pregnant myometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, No. 3. P. 1345–1352. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8317
27. Sparey C., Robson S.C., Bailey J., et al. The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and -2, and Gs alpha proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84, No. 5. P. 1705–1710. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5644
28. Havelock J.C., Keller P., Muleba N., et al. Human myometrial gene expression before and during parturition // *Biol. Reprod.* 2005. Vol. 72, No. 3. P. 707–719. DOI: 10.1095/biolreprod.104.032979
29. Anum E.A., Springel E.H., Shriver M.D., Strauss J.F. 3rd. Genetic contributions to disparities in preterm birth // *Pediatr Res.* 2009. Vol. 65, No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818912e7
30. Magnus P., Birke C., Vejrup K., et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) // *Int. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 45, No. 2. P. 382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029
31. Liu X., Wang G., Hong X., et al. Associations between gene polymorphisms in fatty acid metabolism pathway and preterm delivery in a US urban black population // *Hum. Genet.* 2012. Vol. 131, No. 3. P. 341–351. DOI: 10.1007/s00439-011-1079-5
32. Sata F., Toya S., Yamada H., et al. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15, No. 2. P. 121–130. DOI: 10.1093/molehr/gan078
33. Jones N.M., Holzman C., Friderici K.H., et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 87, No. 1–2. P. 82–89. DOI: 10.1016/j.jri.2010.06.158
34. Kalish R.B., Vardhana S., Gupta M., et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multifetal pregnancy outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189, No. 4. P. 911–914. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00770-1
35. Murtha A.P., Nieves A., Hauser E.R., et al. Association of maternal IL1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195, No. 5. P. 1249–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.002
36. Unfried G., Tempfer C., Schneeberger C., et al. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Fertil Steril.* 2001. Vol. 75, No. 4. P. 683–687. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01675-2
37. Chaves J.H., Babayan A., de Melo Bezerra C., et al. Maternal and neonatal interleukin-1 receptor antagonist genotype and pregnancy outcome in a population with a high rate of pre-term birth // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60, No. 4. P. 312–317. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00625.x
38. Kalinka J., Bitner A. [Selected cytokine gene polymorphisms and the risk of preterm delivery in the population of Polish women] // *Ginek. Pol.* 2009. Vol. 80, No. 2. P. 111–117.
39. Jones N.M., Holzman C., Tian Y., et al. Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of pre-term delivery // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25, No. 3. P. 240–247. DOI: 10.3109/14767058.2011.569614
40. Velez D.R., Menon R., Thorsen P., et al. Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels // *Ann. Hum. Genet.* 2007. Vol. 71 (Pt. 5). P. 586–600. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2007.00352.x
41. Velez D.R., Fortunato S.J., Williams S.M., Menon R. Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth // *Hum. Mol. Genet.* 2008. Vol. 17, No. 11. P. 1619–1630. DOI: 10.1093/hmg/ddn049
42. Sugita N., Kobayashi T., Kikuchi A., et al. Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 93, No. 2. P. 94–101. DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.005
43. Bitner A., Kalinka J. IL-1 β , IL-6 promoter, TNF- α promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery

due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women // *Arch Med Sci.* 2010. Vol. 6, No. 4. P. 552–557. DOI: 10.5114/aoms.2010.14467

44. Velez D.R., Fortunato S., Thorsen P., et al. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 200, No. 2. P. 209.e1–e27. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.051

45. Heinzmann A., Mailaparambil B., Mingirulli N., Krueger M. Association of interleukin-13/-4 and toll-like receptor 10 with preterm births // *Neonatology.* 2009. Vol. 96, No. 3. P. 175–181. DOI: 10.1159/000210091

46. Gomez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H., et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202, No. 4. Art. 386.e1–e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042

47. Pu J., Zeng W.Y. [Gene polymorphism of tumor necrosis factor- α receptor II in 196 sites and premature births in Chinese Han Population] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010. Vol. 41, No. 1. P. 125–127.

48. Hollegaard M.V., Grove J., Thorsen P., et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor α and interleukin 1- β promoters with possible gene regulatory functions increase the risk of preterm birth // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008. Vol. 87, No. 12. P. 1285–1290. DOI: 10.1080/00016340802468340

49. Moura E., Mattar R., de Souza E., et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 80, No. 1–2. P. 115–121. DOI: 10.1016/j.jri.2008.11.007

50. Liang M., Wang X., Li J., et al. Association of combined maternal-fetal TNF- α gene G308A genotypes with preterm delivery: a gene-gene interaction study // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. Art. 396184. DOI: 10.1155/2010/396184

REFERENCES

1. Hobel CJ, Dolan SM, Hindoyan NA, et al. History of the establishment of the Preterm Birth international collaborative (PREBIC). *Placenta.* 2019;79:3–20. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.008

2. Kashkin VA, Fedorova OV, Bagrov AY, et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis. *Pathophysiology.* 2007;14(3–4): 147–151. DOI: 10.1016/j.pathophys.2007.09.003

3. Wilkins-Haug L. Genetic innovations and our understanding of stillbirth. *Hum Genet.* 2020;139(9):1161–1172. DOI: 10.1007/s00439-020-02146-2

4. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1): 42–65.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.266

5. Quintero-Ronderos P, Laissue P. Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches. *Reprod Sci.* 2020;27(8):1541–1552. DOI: 10.1007/s43032-020-00187-6

6. Zeberg H, Kelso J, Pääbo S. The Neandertal Progesterone Receptor. *Mol Biol Evol.* 2020;37(9):2655–2660. DOI: 10.1093/molbev/msaa119

7. Tapil'skaya NI. The role of the immune system in the pathogenesis of pregnancy loss. Preconditions for pharmacological correction. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2002;1(2):15–26. (In Russ.)

8. Proshin SN, Glushakov RI, Shabanov PD, et al. The value of the expression of TLR-receptors for the selection of pharmacological correction of pathology of the cervix and endometrium. *Genes and Cells.* 2011;6(1):91–97. (In Russ.)

9. Ehn NL, Cooper ME, Orr K, et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. *Pediatr Res.* 2007;62(5):630–635. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181567bfc

10. Mann PC, Cooper ME, Ryckman KK, et al. Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population. *J Perinatol.* 2013;33(5):336–340. DOI: 10.1038/jp.2012.118

11. Manuck TA, Major HD, Varner MW, et al. Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):765–770. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d53b83

12. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, et al. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17- α -hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):135.e1–e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.048

13. Kim J, Stirling KJ, Cooper ME, et al. Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a candidate gene association study. *BMC Med Genet.* 2013;14:77. DOI: 10.1186/1471-2350-14-77

14. Kuessel L, Grimm C, Knöfler M, et al. Common oxytocin receptor gene polymorphisms and the risk for preterm birth. *Dis Markers.* 2013;34(1):51–56. DOI: 10.3233/DMA-2012-00936

15. Bryant-Greenwood GD, Kern A, Yamamoto SY, et al. Relaxin and the human fetal membranes. *Reprod Sci.* 2007;4(8 Suppl):42–45. DOI: 10.1177/1933719107310821

16. Vogel I, Hollegaard MV, Hougaard DM, et al. Polymorphisms in the promoter region of relaxin-2 and preterm birth: involvement of relaxin in the etiology of preterm birth. *In Vivo.* 2009;23(6):1005–1009.

17. Rocha FG, Slavin TP, Li D, et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):258.e1–e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.020

18. Ryckman KK, Morken NH, White MJ, et al. Maternal and fetal genetic associations of PTGER3 and PON1 with preterm birth. *PLoS One.* 2010;5(2):e9040. DOI: 10.1371/journal.pone.0009040

19. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Tanna N, Parry SH. Association of a common genetic factor, PTGER3, with outcome of periodontal therapy and preterm birth. *J Periodontol.* 2014;85(3):446–454. DOI: 10.1902/jop.2013.130006

20. Grisaru-Granovsky S, Altarescu G, Finci S, et al. Prostanoid DP receptor (PTGDR) variants in mothers with post-coital associated preterm births: preliminary observations. *J Perinatol.* 2010;30(1): 33–37. DOI: 10.1038/jp.2009.127

21. Haataja R, Karjalainen MK, Luukkonen A, et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet.* 2011;7(2): e1001293. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001293

22. Bream EN, Leppellere CR, Cooper ME, et al. Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth. *Pediatr Res.* 2013;73(2):135–141. DOI: 10.1038/pr.2012.166
23. Schmid M, Grimm C, Leipold H, et al. A polymorphism of the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) and preterm birth. *Dis Markers.* 2010;28(1):37–42. DOI: 10.3233/DMA-2010-0681
24. Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, et al. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):235–242. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01126-1
25. Osmers RG, Blaser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol.* 1995;86(2):223–229. DOI: 10.1016/0029-7844(95)93704-4
26. Giannoulis D, Patel FA, Holloway AC, et al. Differential changes in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and prostaglandin H synthase (types I and II) in human pregnant myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1345–1352. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8317
27. Sparey C, Robson SC, Bailey J, et al. The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and -2, and Gs alpha proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1705–1710. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5644
28. Havelock JC, Keller P, Muleba N, et al. Human myometrial gene expression before and during parturition. *Biol Reprod.* 2005;72(3):707–719. DOI: 10.1095/biolreprod.104.032979
29. Anum EA, Springel EH, Shriver MD, Strauss JF 3rd. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr Res.* 2009;65(1):1–9. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818912e7
30. Magnus P, Birke C, Vejrup K, et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029
31. Liu X, Wang G, Hong X, et al. Associations between gene polymorphisms in fatty acid metabolism pathway and preterm delivery in a US urban black population. *Hum Genet.* 2012;131(3):341–351. DOI: 10.1007/s00439-011-1079-5
32. Sata F, Toya S, Yamada H, et al. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(2):121–130. DOI: 10.1093/molehr/gan078
33. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol.* 2010;87(1–2):82–89. DOI: 10.1016/j.jri.2010.06.1
34. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multifetal pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):911–914. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00770-1
35. Murtha AP, Nieves A, Hauser ER, et al. Association of maternal IL1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1249–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.002
36. Unfried G, Tempfer C, Schneeberger C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001;75(4):683–687. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01675-2
37. Chaves JH, Babayan A, de Melo Bezerra C, et al. Maternal and neonatal interleukin-1 receptor antagonist genotype and pregnancy outcome in a population with a high rate of pre-term birth. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(4):312–317. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00625.x
38. Kalinka J, Bitner A. [Selected cytokine gene polymorphisms and the risk of preterm delivery in the population of Polish women]. *Ginekol Pol.* 2009;80(2):111–117. (In Polish)
39. Jones NM, Holzman C, Tian Y, et al. Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):240–247. DOI: 10.3109/14767058.2011.569614
40. Velez DR, Menon R, Thorsen P, et al. Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels. *Ann Hum Genet.* 2007;71(Pt 5):586–600. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2007.00352.x
41. Velez DR, Fortunato SJ, Williams SM, Menon R. Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth. *Hum Mol Genet.* 2008;17(11):1619–1630. DOI: 10.1093/hmg/ddn049
42. Sugita N, Kobayashi T, Kikuchi A, et al. Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis. *J Reprod Immunol.* 2012;93(2):94–101. DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.005
43. Bitner A, Kalinka J. IL-1 β , IL-6 promoter, TNF- α promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women. *Arch Med Sci.* 2010;6(4):552–557. DOI: 10.5114/aoms.2010.14467
44. Velez DR, Fortunato S, Thorsen P, et al. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):209.e1–e27. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.051
45. Heinzmann A, Mailaparambil B, Mingirulli N, Krueger M. Association of interleukin-13/-4 and toll-like receptor 10 with preterm births. *Neonatology.* 2009;96(3):175–181. DOI: 10.1159/000210091
46. Gomez LM, Sammel MD, Appleby DH, et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4): 386.e1–e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042
47. Pu J, Zeng WY. [Gene polymorphism of tumor necrosis factor- α receptor II in 196 site and premature births in Chinese Han Population]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010;41(1): 25–127. (In Chinese)
48. Hollegaard MV, Grove J, Thorsen P, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha and interleukin 1- beta promoters with possible gene regulatory functions increase the risk of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1285–1290. DOI: 10.1080/00016340802468340
49. Moura E, Mattar R, de Souza E, et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2009;80 (1–2):115–121. DOI: 10.1016/j.jri.2008.11.007
50. Liang M, Wang X, Li J, et al. Association of combined maternal-fetal TNF- α gene G308A genotypes with preterm delivery: a gene-gene interaction study. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:396184. DOI: 10.1155/2010/396184

ОБ АВТОРАХ

Лейла Шахмурзаевна Цечоева, канд. мед. наук, заведующая гинекологическим отделением; eLibrary SPIN: 9248-9806; Author ID: 300593; e-mail: doctor-leila@yandex.ru

Елена Ивановна Дементьева, врач акушер-гинеколог; e-mail: 02102005@bk.ru

Мargarita Дмитриевна Леонова, врач акушер-гинеколог, заведующая родильным отделением; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3813-2995>; eLibrary SPIN: 8158-4744; Author ID: 1064506; e-mail: _margarita_@bk.ru

***Антон Иванович Полосков**, младший научный сотрудник НИО (медико-биологических исследований) НИЦ; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 3465-2522; Author ID: 1089007; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

Юлия Владимировна Гавричкова, врач акушер-гинеколог; e-mail: _ignatenkoiuliia@gmail.com

Мария Владимировна Бардинова, врач акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии; e-mail: mariabardinova@gmail.com

Наталья Игоревна Тапильская, докт. мед. наук профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии; заведующая отделом репродуктологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Павел Алексеевич Слизов, младший научный сотрудник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; e-mail: maidel@bk.ru

Руслан Иванович Глушаков, докт. мед. наук, начальник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; eLibrary SPIN: 6860-8990; Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Leila Sh. Tsechoeva, M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of division of gynecology; eLibrary SPIN: 9248-9806; Author ID: 300593; e-mail: doctor-leila@yandex.ru

Elena I. Dementyeva, M.D., doctor obstetrician-gynecologist; e-mail: 02102005@bk.ru

Margarita D. Leonova, M.D., doctor obstetrician-gynecologist, the Head of the Maternity Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3813-2995>; eLibrary SPIN: 8158-4744; Author ID: 1064506; e-mail: _margarita_@bk.ru

***Anton I. Poloskov**, junior researcher of the department (Medical and Biological Research) of the Research Center; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 3465-2522; Author ID: 1089007; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

Yuliya V. Gavrichkova, M.D., doctor obstetrician-gynecologist; e-mail: _ignatenkoiuliia@gmail.com

Mariya V. Bardinova, doctor obstetrician-gynecologist, obstetrics and gynecology clinic; e-mail: mariabardinova@gmail.com

Natalya I. Tapil'skaya, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, the Head of Reproductology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Pavel A. Slizhov, junior researcher of the Department (experimental medicine) of the Research Center; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; e-mail: maidel@bk.ru

Ruslan I. Glushakov, M.D., D.Sc. (Medicine), the Head of the Department (medical and biological research) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; eLibrary SPIN: 6860-8990; Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

УДК 616.132-001.5-073.756.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar167873>

Обзорная статья

Диссекция аорты: характеристики истинного и ложного просветов в острую и хроническую стадии при компьютерной томографии

Г.К. Садыкова^{1, 2}, И.С. Железняк¹, В.И. Амосов³, В.В. Рязанов^{1, 2}, С.С. Багненко^{2, 4},
В.В. Ипатов¹, А.Я. Латышева¹

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Диссекция аорты — это продольный разрыв аорты, связанный с разрушением среднего слоя стенки аорты, разрывом интимы и адвентиции и формированием двух просветов, являющийся ургентным состоянием, требующим оказания экстренной хирургической помощи. Представленный иллюстрированный обзор литературы посвящен дифференциации истинного и ложного просветов в острую и хроническую стадии диссекции аорты при компьютерной томографии.

В статье обобщен и систематизирован опыт компьютерно-томографической диагностики при диссекции аорты на основании данных, имеющихся в отечественных и зарубежных публикациях, а также результатов собственных клинических наблюдений. Нами выделены главные и второстепенные признаки, выявляемые при компьютерной томографии при диссекции аорты.

Наиболее важными и однозначно указывающими на ложный просвет при классической острой и хронической диссекции аорты являются большой размер ложного просвета, признак «клюва» и признак «паутины». Остальные признаки, такие как кальциноз аорты, изменения кривизны и толщины интимомедиального лоскута, симптом «Mercedes-Benz», наличие тромботических масс, характеристики взаиморасположения просветов и симптом «ветроуказателя» менее постоянны, однако внимательный анализ совокупности всех второстепенных признаков позволяет дать важную диагностическую информацию и максимально полно охарактеризовать значимые для сердечно-сосудистого хирурга проявления диссекции аорты.

Совокупный анализ компьютерно-томографических признаков при диссекции аорты поможет практикующему врачу лучевой диагностики не только отличить истинный просвет от аорты ложного, но и на основании их характеристик определить стадию процесса, что влияет на тактику комплексного лечения, особенно при атипично протекающей диссекции.

Ключевые слова: истинный просвет аорты; компьютерная томография; контрастное усиление; ложный просвет аорты; острая диссекция аорты; стенка аорты; хроническая диссекция аорты.

Как цитировать:

Садыкова Г.К., Железняк И.С., Амосов В.И., Рязанов В.В., Багненко С.С., Ипатов В.В., Латышева А.Я. Диссекция аорты: характеристики истинного и ложного просветов в острую и хроническую стадии при компьютерной томографии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 55–64. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar167873>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar167873>

Review Article

Aortic dissection: computed tomography characterization of the true and false lumen in acute and chronic stages

Gulnaz K. Sadykova^{1, 2}, Igor S. Zheleznyak¹, Victor I. Amosov³, Vladimir V. Ryazanov^{1, 2}, Sergey S. Bagnenko^{2, 4}, Victor V. Ipatov¹, Anastasiya Ya. Latysheva¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aortic dissection is a longitudinal rupture of the aorta associated with the destruction of the middle layer of the aortic wall, the separation of intima and adventitia and the formation of two lumens, which is an urgent condition requiring emergency surgical care. The presented illustrated literature review is devoted to the differentiation of true and false lumens in the acute and chronic stages of aortic dissection during computed tomography.

The article summarizes and systematizes the experience of computed tomography diagnostics in aortic dissection based on data available in domestic and foreign publications, as well as the results of their own clinical observations. We have identified the main and secondary signs detected by computed tomography in cases of aortic dissection.

The most important and unambiguously indicative of false lumen in classical acute and chronic aortic dissection are the larger size of the false lumen, the sign of a “beak” and the sign of a “web”. Other signs, such as calcification of the aorta, changes in the curvature and thickness of the intimal medial flap, the “Mercedes-Benz” symptom, the presence of thrombotic masses, the characteristics of the interposition of the lumens and the “wind indicator” symptom are less constant, however, a careful analysis of the totality of all secondary signs allows you to give important diagnostic information and characterize as fully as possible the manifestations significant for a cardiovascular surgeon dissections of the aorta.

A cumulative analysis of computed tomographic signs in cases of aortic dissection will help a practicing radiologist not only distinguish the true lumen from the false aorta, but also determine the stage of the process based on their characteristics, which affects the tactics of complex treatment, especially with atypical dissection.

Keywords: acute aortic dissection; aortic wall; chronic aortic dissection; computed tomography; contrast enhancement; false aortic lumen; true aortic lumen.

To cite this article:

Sadykova GK, Zheleznyak IS, Amosov VI, Ryazanov VV, Bagnenko SS, Ipatov VV, Latysheva AY. Aortic dissection: computed tomography characterization of the true and false lumen in acute and chronic stages. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):55–64. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar167873>

Received: 31.01.2023

Accepted: 01.03.2023

Published: 31.03.2023

Диссекция аорты представляет собой продольный разрыв аорты, связанный с разрушением среднего слоя стенки аорты, разъединением интимы и адвентиции и формированием двух просветов [1–4]. Классическое расслоение аорты происходит из-за разрыва интимы с проникновением циркулирующей крови в средний слой аортальной стенки. Это приводит к образованию диссекционного лоскута, разделяющего аорту на два просвета: истинный и ложный [1, 3, 5]. Исходный просвет аорты является истинным просветом, тогда как новый, представляющий собой пространство в среднем слое стенки аорты, заполненное кровью/тромботическими массами, является ложным [1, 3, 4].

Диссекционный лоскут некоторые авторы называют «интимальным». Другие авторы предлагают использовать термин «интимомедиальный» лоскут, так как его ткань состоит не только из ткани интимы, но и ткани среднего слоя [5]. Кроме проксимального разрыва интимы, который служит входом для крови в средний слой стенки аорты, могут встречаться дистальный разрыв интимы, а также дополнительные коммуникативные разрывы между истинным и ложным просветами на всем протяжении диссекции [3, 6]. Диссекция аорты может встречаться как в аневризме аорты, так и в аорте обычного диаметра. Поэтому следует избегать употребления термина «расслаивающаяся аневризма» [1, 2].

Классическая острая диссекция аорты проявляется внезапной разрывающей или колющей болью, которая иррадирует в спину и сопровождается вазовагальными реакциями. Однако у 15 % пациентов диссекция может произойти нетипично, т. е. бессимптомно [1, 7].

С учетом ежегодного увеличения КТ-исследований с болюсным введением контрастного вещества врачи лучевой диагностики могут столкнуться с признаками диссекции аорты. Диагносту необходимо ответить на вопрос: это острая диссекция аорты с нетипичной клиникой или случайно обнаруженная хроническая диссекция, ранее не диагностированная? Этот ответ может кардинально изменить тактику ведения пациента. В данной ситуации может помочь знание признаков, выявляемых при компьютерной томографии, в совокупности позволяющих отличить острую диссекцию от хронической.

Сердечно-сосудистому хирургу, выполняющему эндоваскулярные интервенционные процедуры, для планирования вида и способа лечения необходимо точно отличать истинный просвет от ложного [4, 5, 8, 9].

Компьютерно-томографическая ангиография стала методом выбора при диагностике и планировании лечения патологических состояний аорты благодаря малоинвазивности, высокой скорости проведения исследования, большим возможностям постпроцессорной обработки, значительно повышающим информативность исследования. Патология аорты и сопутствующая патология визуализируются в артериальной фазе, отсроченная (венозная) фаза включается в протокол как дополнение для выявления

нарушения перфузии органов (при расслоении), а также исключения тромбоза ложного просвета. Прекоонтрастная фаза полезна в выявлении «свежего» тромба в ложном просвете и интрамуральной гематомы [4, 8].

В данной статье приведен обзор главного и второстепенных признаков, которые возможно определить на постконтрастных изображениях при компьютерной томографии. Совокупный анализ этих признаков помогает отличить истинный просвет от ложного с определением стадии процесса: острая или хроническая. В нашем обзоре не рассматриваются изменения прилежащих пространств и полостей, сопровождающие диссекцию аорты.

Дифференцировка истинного и ложного просветов

Для диссекции аорты при компьютерной томографии с использованием контрастного вещества характерно наличие интимомедиального лоскута, разделяющего аорту на два просвета: истинный и ложный. Интимомедиальный лоскут необходимо визуализировать как минимум в двух взаимно перпендикулярных плоскостях [1, 5].

Наиболее надежным признаком, позволяющим дифференцировать истинный просвет от ложного, является непрерывность истинного просвета и просвета непораженного отдела аорты дистальнее и/или проксимальнее поврежденного сегмента. Это осуществимо при условии, что истинный просвет прослеживается на всем протяжении, тем не менее если диссекция распространяется в корень аорты, то бывает затруднительно определить уровень перехода истинного просвета в неповрежденной проксимальной части аорты [1, 6, 8, 9]. Также бывает трудно или невозможно визуализировать этот переход в связи с другими причинами. В этих случаях необходимо дифференцировать истинный и ложный просветы на основании ряда второстепенных признаков: размеры просветов, острый угол между интимомедиальным лоскутом и наружной стенкой аорты, наличие линейных дефектов наполнения в ложном просвете, характеристика интимомедиального лоскута, кальциноз стенки аорты, тромбоз просвета, взаиморасположение просветов, наличие двух ложных просветов, инвагинация проксимального лоскута [6, 8, 9].

1. Размеры просветов

При диссекции аорты давление в ложном просвете превышает или равно давлению в истинном просвете, что приводит к сдавлению последнего (рис. 1, а) вплоть до его коллапса (рис. 1, б) [1, 4, 8].

Расширение ложного просвета происходит из-за снижения эластичности его тонкой стенки, содержащей только около 1/3 от исходного количества эластина в сравнении с истинным просветом. В конечном итоге натяжение тонкой стенки ложного просвета может приводить к формированию псевдоаневризмы и разрыву ложного просвета.

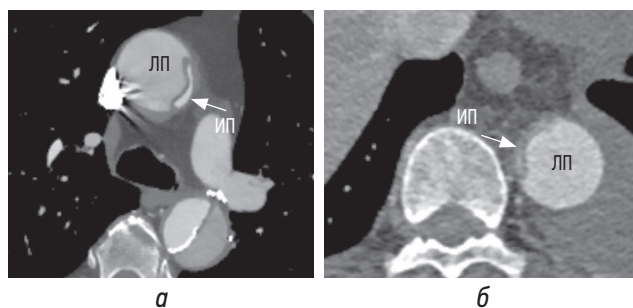


Рис. 1. Сдавление истинного просвета в восходящем отделе аорты, коллапс истинного просвета в нисходящем отделе аорты. ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

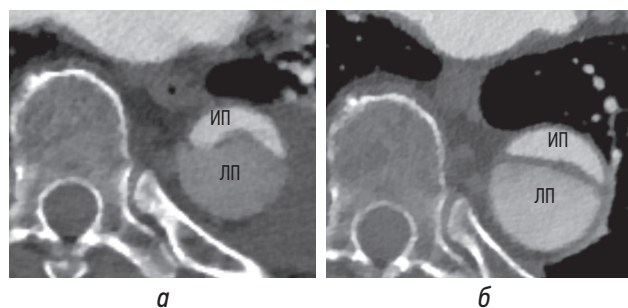


Рис. 2. Ложный просвет больше истинного просвета при острой диссекции (а) и при контроле через 1 год (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

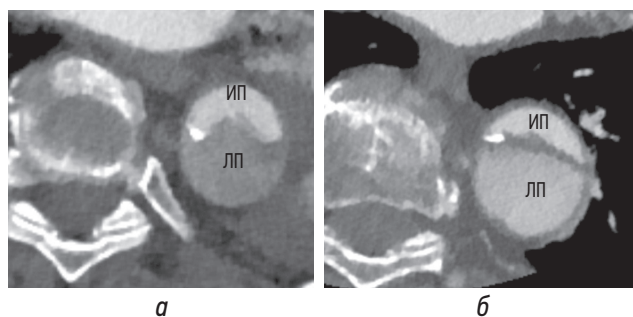


Рис. 3. Отношение размеров истинного и ложного просветов в острый период (а), в хронический период через 1 год (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

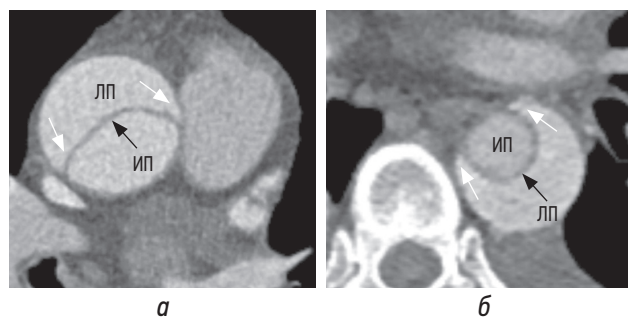


Рис. 4. Признак «клюва» в восходящем отделе аорты (а), в нисходящем отделе аорты (б) (белые стрелки) без признаков тромбоза. Интимомедиальный лоскут отмечен черными стрелками. ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

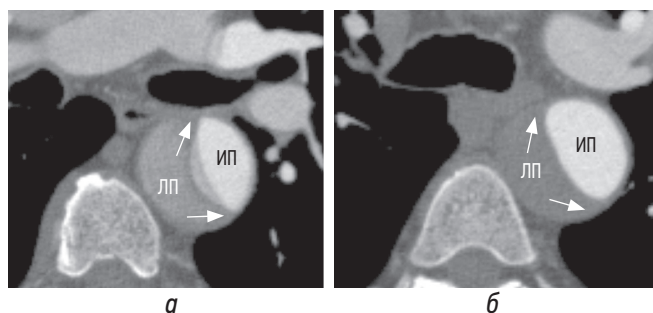


Рис. 5. Признак «клюва» при частичном (а) и тотальном тромбозе (б) в нисходящем отделе аорты (белые стрелки). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

Общая степень дилатации зависит от артериального давления, остаточной толщины стенки и процента окружности стенки, вовлеченного в расслоение [4]. Большой размер является значимым маркером ложного просвета как при острой, так и при хронической диссекции (рис. 2, а, б) [8].

Соотношение размеров истинного и ложного просветов при хронической диссекции больше по сравнению с их соотношением при острой диссекции (рис. 3, а, б) вследствие относительно стабильного размера истинного просвета в сочетании с формированием дегенеративной псевдоаневризмы ложного просвета. Разница наиболее значительна дистальнее отхождения левой подпочечной артерии и выше уровня отхождения чревного ствола [7]. При этом истинный просвет чаще имеет цилиндрическую или нитевидную форму.

2. Признак «клюва»

Наиболее часто определяемым признаком, который позволяет надежно отличить ложный просвет от истинного, является так называемый признак «клюва» [4, 5, 8]. Он визуализируется в поперечном сечении аорты и представляет собой острый угол при диссекции аорты. Грани угла формируются наружной стенкой аорты на краю ложного просвета и интимомедиальным лоскутом (рис. 4, а, б).

Пространство, образованное острым углом, может быть заполнено гиперденсным содержимым (повышение плотности крови вследствие контрастного усиления) (рис. 4, а, б). При заполнении этого пространства гиподенсным содержимым, соответствующим частичному/полному тромбозу, угол притупляется (рис. 5, а, б) [4, 5, 8]. Признак «клюва» наблюдается только в ложном просвете во всех случаях острой и хронической диссекции [8].

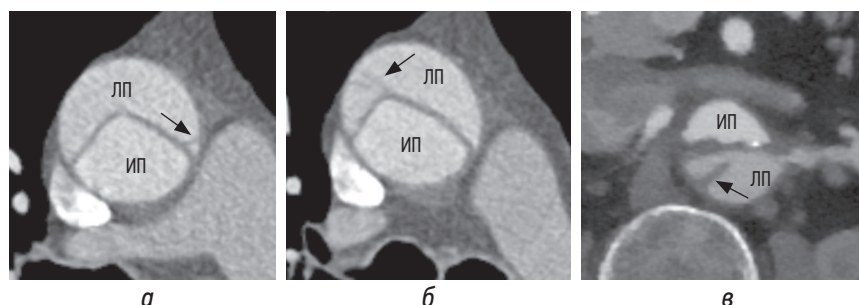


Рис. 6. Признак «паутины» (стрелки) при острой (а, б) и хронической (в) диссекциях. ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

3. Признак «паутины»

Более специфичным, хотя и редко встречающимся, признаком ложного просвета является признак «паутины», представляющей собой линейные дефекты наполнения, пересекающие ложный просвет, которые прикрепляются к стенке сосуда на одном конце (рис. 6, а–в). Другой конец может быть прикреплен к лоскуту или стенке; кроме того, вторая точка прикрепления может отсутствовать. Данный признак, свидетельствующий о ложном просвете, обусловлен наличием остаточных тканей среднего слоя, которые частично оторвались при диссекции [4, 5, 8].

4. Характеристика интимомедиального лоскута

Характеристика интимомедиального лоскута дополнительно помогает не только в дифференцировке истинного просвета аорты от ложного, но и при определении острой и хронической диссекции. Это возможно благодаря изменениям интимомедиального лоскута при переходе от острой стадии к хронической [10].

Для острой диссекции более характерны заметная кривизна и волнистость подвижного лоскута (рис. 7, а), тогда как для хронической диссекции — плоский, фиксированный и утолщенный лоскут на большем его протяжении (рис. 7, б) [6–8].

Направление кривизны лоскута в сочетании с другими признаками помогает отличить истинный просвет от

ложного, поскольку лоскут чаще всего изогнут в сторону ложного просвета (рис. 8, а) и реже — в сторону истинного (рис. 8, б) [8].

Потеря кривизны, волнистости и подвижности лоскута обусловлены тем, что со временем лоскут фиброзируется с образованием неоинтимы, приводя к утолщению и ригидности лоскута. Это объясняется также тем, что по мере расширения ложного просвета линии, по которым диссекционный лоскут соединяется с внешней стенкой аорты, раздвигаются, туго натягивая лоскут [6–8, 10].

Свободные края интимомедиального лоскута значительно чаще наблюдаются при хронической диссекции по сравнению с острой, что может быть обусловлено утолщением, укорочением и снижением подвижности лоскута.

В некоторых литературных источниках приводится интересный факт — свободные края интимомедиального лоскута направлены в сторону ложного просвета (рис. 9, а, б) [7, 9]. Авторы, учитывая динамический характер интимомедиального лоскута, предполагают, что свободные края разрыва могут указывать и на истинный просвет [9].

При наличии кальцинатов на лоскуте они обращены в сторону истинного просвета, поскольку ложный просвет в ходе расслоения формируется под ними. Сторона лоскута, обращенная к ложному просвету, имеет мягкотканную плотность без видимых обызвествлений [8], однако этот признак возможно увидеть в том случае, если интимомедиальный лоскут достаточной толщины (рис. 10, а, б).

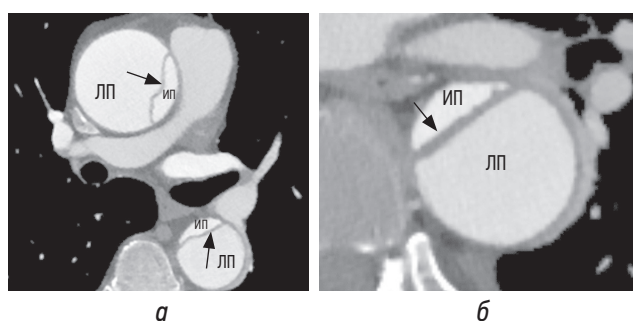


Рис. 7. Интимомедиальный лоскут (стрелки) при острой (а) и хронической (б) диссекции. ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

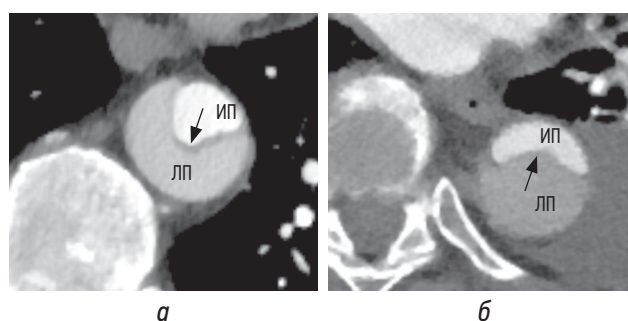


Рис. 8. Интимомедиальный лоскут кривизной (стрелки) обращен в сторону ложного просвета (а), в сторону истинного просвета (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

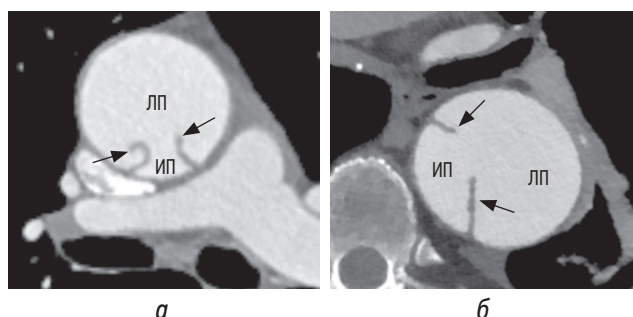


Рис. 9. Свободные края интимомедиального лоскута (стрелки) направлены в сторону ложного просвета в восходящем отделе (а), в нисходящем отделе (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

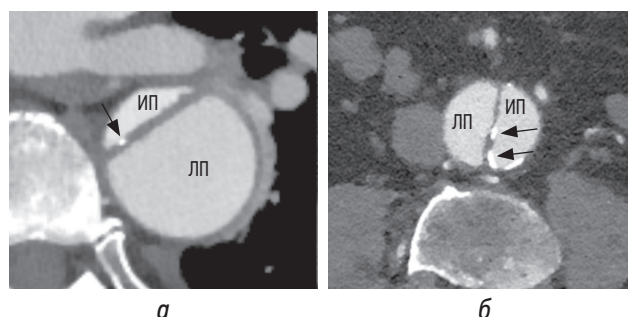


Рис. 10. Интимомедиальный лоскут при хронической диссекции утолщен и уплощен с наличием отчетливо визуализируемых на его фоне кальцинатов (стрелки) со стороны истинного просвета. Со стороны ложного просвета стенка лоскута имеет мягкотканую плотность. ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

5. Кальциноз стенки аорты

Еще одним важным признаком, позволяющим дифференцировать истинный и ложный просветы, является кальциноз стенки аорты в области диссекции. При острой диссекции кальциноз стенки аорты всегда указывает на истинный просвет (рис. 11, а) и никогда не определяется в ложном просвете. Однако при хронической диссекции этот признак не настолько надежен, потому что стенка

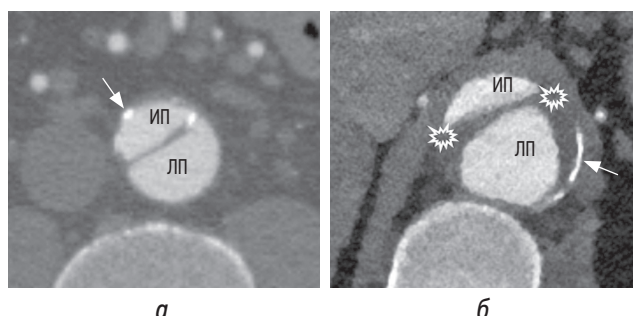


Рис. 11. Кальциноз стенки (стрелка) истинного просвета при острой диссекции (а). Со стороны стенки ложного просвета обызвествлений не наблюдается, поскольку имеющийся кальцинат отслоен совместно с лоскутом интимы и обращен в сторону истинного просвета. При хронической диссекции (б) по стенке ложного просвета отмечаются неравномерной толщины пристеночные тромботические массы (фигуры) с наличием линейной формы обызвествления (стрелка). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

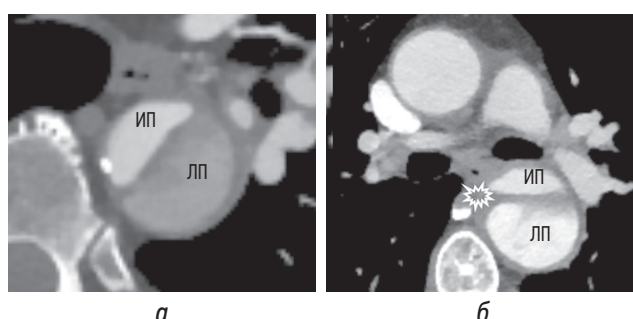


Рис. 12. Поточковые артефакты в ложном просвете (а, б) с пристеночными тромботическими массами (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

ложного просвета хотя и намного реже, но также может быть обызвествлена (рис. 11, б). При этом кальциноз стенки ложного просвета наблюдается только при хронических диссекциях, что связано с ее эндотелизацией и последующей кальцификацией. Также отсутствие кальциноза внешней стенки со стороны эксцентрично расположенного тромба помогает отличить тотально тромбированный ложный просвет при аортальной диссекции от пристеночного тромба аневризмы аорты [4, 5, 7, 8].

6. Тромбоз просвета аорты

Обычно истинный просвет в артериальную фазу сканирования начинает контрастироваться раньше ложного (рис. 12, а) [6]. Поскольку в ложном просвете кровоток чаще замедлен, в нем могут наблюдаться потоковые артефакты (рис. 12, а, б) и частичное тромбирование (рис. 12, б) [1]. В случаях острой диссекции по сравнению с хронической из-за плохого контрастирования просвета бывает сложно отличить эти потоковые артефакты от тромба ложного просвета [3, 7]. Следует отметить, что при сканировании в артериальную фазу контрастирования ложный просвет может не усиливаться, что создаст имитацию тромбирования. Во избежание неправильной диагностики тромбоза просветов мы рекомендуем дополнительно выполнять сканирование в венозную фазу.

Необходимо определить наличие тромботических масс в истинном и ложном просветах, поскольку проходимость именно ложного просвета аорты оказывает существенное влияние на долгосрочный клинический успех и выживаемость пациента. Сохранение проходимости ложного просвета (рис. 13, а) неблагоприятно сказывается на долгосрочной выживаемости пациента, при этом отмечается положительный эффект полностью тромбированного ложного просвета (рис. 13, б) в хроническую стадию [6, 10].

Внутрипросветный тромб можно расценивать как информативный маркер ложного просвета, поскольку там он встречается чаще по сравнению с истинным просветом.

Необходимо помнить о том, что у пациентов с исходно существовавшей аневризмой тромб может присутствовать и в истинном просвете (рис. 14) [8].

Тромбоз ложного просвета значительно чаще встречается при хронической диссекции, чем при острой. Тромбообразование в ложном просвете в случаях хронической диссекции связано с его псевдоаневризматическим расширением, низкой скоростью кровотока и атероматозными изменениями неоинтимы [7, 8].

7. Взаиморасположение просветов

При диссекции аорты происходит спиралевидная ротация ложного просвета, преимущественно по часовой стрелке, с постепенным уменьшением ее степени в дистальном направлении; однако периодически встречается ротация по часовой стрелке и против нее [11]. Истинный просвет обычно располагается во внутренней части аорты, а ложный — во внешней части аорты (рис. 15, а) [1]. У пациентов с вовлечением в процесс расслоения дуги аорты один просвет частично или полностью может охватывать другой (рис. 15, б). В таких случаях центрально расположенный просвет неизменно является истинным просветом [8].

8. Признак «Mercedes-Benz»

Диссекция аорты с наличием нескольких ложных каналов встречается довольно редко, как правило, при хронической диссекции. Частота такого расслоения особенно высока у пациентов с заболеваниями соединительной ткани [11–14]. Возникновение данного варианта диссекции аорты обусловлено разрывом очень тонкой и хрупкой стенки ложного просвета и обычно происходит в нисходящей грудной и/или брюшной аорте [12, 14]. Новый ложный просвет может располагаться за пределами предыдущего ложного просвета [12].

Из случаев с множественными ложными просветами чаще встречается расслоение аорты с наличием трех просветов: одного истинного и двух рядом расположенных ложных, разделенных двумя интимомедиальными лоскутами. При почти равном соотношении трех просветов такой тип диссекции в аксиальной плоскости напоминает логотип бренда «Mercedes-Benz», откуда и название признака (рис. 16, а, б) [4, 7, 14]. Есть предположения,

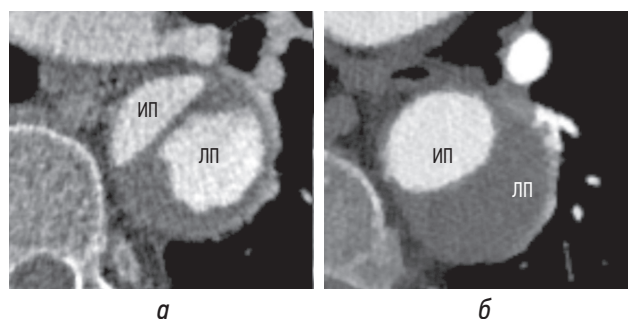


Рис. 13. Ложный просвет с сохранением проходимости и частичным тромбированием (а), полностью тромбированный (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

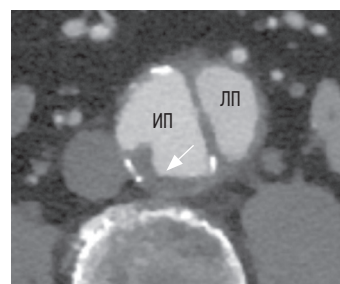


Рис. 14. Пристеночный тромбоз истинного просвета (стрелка) при исходно существовавшей аневризме брюшного отдела аорты. В данном случае на то, что это действительно истинный просвет, указывает кальциноз внешней стенки и интимомедиального лоскута, обращенного в его просвет. ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

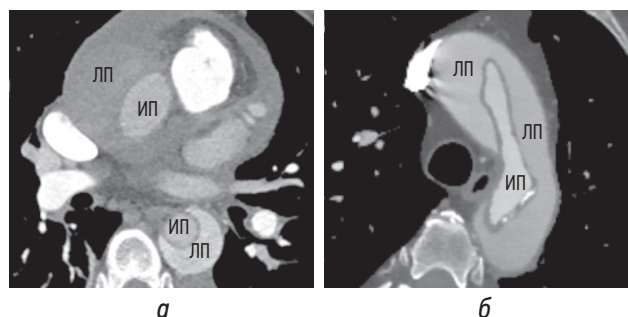


Рис. 15. При острой диссекции истинный просвет располагается во внутренней части аорты, а ложный просвет во внешней части аорты с тромбозом ложного просвета в восходящем отделе (а). На уровне дуги аорты истинный просвет занимает центральное положение (б). ИП — истинный просвет, ЛП — ложный просвет

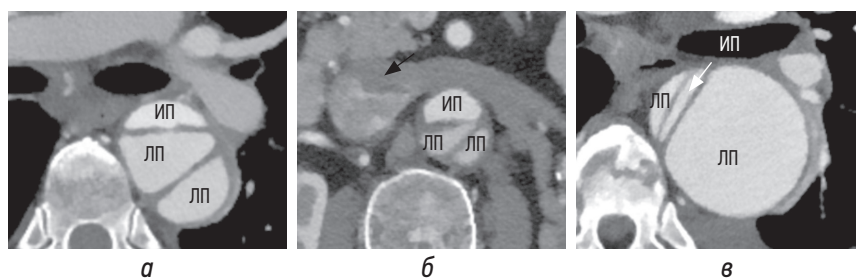


Рис. 16. Три просвета аорты в аксиальной плоскости напоминают логотип бренда «Mercedes-Benz», при этом ложные просветы расположены рядом (а, б). В аксиальной плоскости центрально расположенный истинный просвет разделяет два ложных просвета (в)

что площадь трех просветов может быть различной в остром периоде, но со временем просветы могут сбалансироваться и выровняться [12]. Следует отметить, что признак «Mercedes-Benz» встречается не во всех случаях, кроме того, необходимо отличать его от признака «паутины» [12].

9. Признак «ветроуказателя»

При диссекции аорты обычно наблюдается поперечный разрыв интимы, который редко превышает половину окружности аорты, однако изредка встречается вариант диссекции восходящего отдела аорты, при котором происходит отслойка интимы по всей окружности сосуда [2, 4, 15, 16]. Немногочисленность публикаций о случаях разрыва интимы по всей окружности, диагностированных при КТ, обусловлена тем, что чаще данный вариант приводит к быстрому ухудшению гемодинамики и высокой летальности.

При этом варианте диссекции проксимальный интимомедиальный лоскут цилиндрической формы смещается по ходу кровотока. В диастолу проксимальный интимомедиальный лоскут смещается обратно и через аортальный клапан выпадает в выходной тракт левого желудочка. При этом истинный просвет, сужающийся от одного конца к другому, по форме напоминает «ветроуказатель». В систолу проксимальный лоскут расположен примерно на одной линии с дистальным лоскутом. Это состояние также называют интимо-интимальной инвагинацией. Однако следует отметить, что указанное состояние в наших наблюдениях не встречалось и его описание мы приводим по данным литературных источников; тем не менее врачи — специалисты КТ должны учитывать, что наличие этого симптома является одним из наиболее неблагоприятных проявлений острой диссекции аорты [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Телен М., Эрбел Р., Крейтнер К.-Ф., Баркхаузен Й. Лучевые методы диагностики болезней сердца / Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 408 с.
2. Вишнякова М.В. (мл.), Шумский В.И., Вишнякова М.В., Денисова Л.Б. Роль мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике диссекции аорты // REJR. 2013. Т. 3, № 1. С. 50–56.
3. Tanaka R., Yoshioka K., Abiko A. Updates on computed tomography imaging in aortic aneurysms and dissection // Ann. Vasc. Dis. 2020. Vol. 13, No. 1. P. 23–27. DOI: 10.3400/avd.ra.19-00127
4. McMahon M.A., Squirrel C.A. Multidetector CT of aortic dissection: a pictorial review // Radiographics. 2010. Vol. 30, No. 2. P. 445–460. DOI: 10.1148/rg.302095104
5. Abbas A., Brown I.W., Peebles C.R., et al. The role of multidetector-row CT in the diagnosis, classification and management of acute aortic syndrome // Br. J. Radiol. 2014. Vol. 87, No. 1042. Art. 20140354. DOI: 10.1259/bjr.20140354
6. Voitle E., Hoffmann W., Cejna M. Aortic emergencies-diagnosis and treatment: a pictorial review // Insights Imaging. 2015. Vol. 6, No. 1. P. 17–32. DOI: 10.1007/s13244-014-0380-y
7. Orabi N.A., Quint L.E., Watcharotone K., et al. Distinguishing acute from chronic aortic dissections using CT imaging features // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2018. Vol. 34, No. 11. P. 1831–1840. DOI: 10.1007/s10554-018-1398-x
8. Lepage M.A., Quint L.E., Sonnad S.S., et al. Aortic dissection: CT features that distinguish true lumen from false lumen // AJR Am. J. Roentgenol. 2001. Vol. 177, No. 1. P. 207–211. DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770207
9. Kapoor V., Ferris J.V., Fuhrman C.R. Intimomedial rupture: a new CT finding to distinguish true from false lumen in aortic dissection // AJR Am. J. Roentgenol. 2004. Vol. 183, No. 1. P. 109–112. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830109
10. Peterss S., Mansour A.M., Ross J.A., et al. Changing pathology of the thoracic aorta from acute to chronic dissection: literature

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, необходимо указать на главный и наиболее надежный признак, позволяющий дифференцировать в ходе компьютерно-томографического исследования истинный просвет от ложного просвета на любой стадии процесса — непрерывность истинного просвета аорты и невовлеченного просвета дистальнее и/или проксимальнее неповрежденного сегмента аорты.

Среди второстепенных признаков при дифференциальной диагностике истинного и ложного просветов наиболее важными и однозначно указывающими на ложный просвет при классической острой и хронической диссекции аорты являются больший размер ложного просвета, признак «клюва» и признак «паутины». Остальные признаки менее постоянны, однако внимательный анализ совокупности всех второстепенных признаков позволяет дать важную диагностическую информацию и максимально полно охарактеризовать значимые для сердечно-сосудистого хирурга проявления диссекции аорты. Мы также рекомендуем выполнять КТ-ангиографическое исследование как в артериальную, так и в венозную фазу, поскольку, исходя из нашего опыта, ложный просвет аорты не всегда контрастируется в артериальную фазу, что может привести к ошибочной диагностике тромба.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

review and insights // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 68, No.10. P. 1054–1065. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.091

11. Ardellier F.-D., D'Ostrevy N., Cassagnes L., et al. CT patterns of acute type A aortic arch dissection: longer, higher, more anterior // *Br. J. Radiol.* 2017. Vol. 90, No. 1078. Art. 20170417. DOI: 10.1259/bjr.20170417

12. Arita Y.I., Akutsu K., Yamamoto T., et al. Three-channeled aortic dissection in a patient without Marfan syndrome // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018. Vol. 24, No. 2. P. 110–114. DOI: 10.5761/atcs.cr.17-00066

13. Sueyoshi E., Nagayama H., Sakamoto I., et al. Triple-barreled aortic dissection developing into quadruple-barreled dissection // *Ann. Thorac. Surg.* 2012. Vol. 93, No. 4. P. 1320. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.066

14. Rossi U.G., Ierardi A.M., Carrafiello G., Cariati M. Aortic dissection: Mercedes-Benz sign // *Vasc. Med.* 2018. Vol. 23, No. 6. P. 572. DOI: 10.1177/1358863X18788715

15. Lajevardi S.S., Sian K., Ward M., Marshman D. Circumferential intimal tear in type A aortic dissection with intimo-intimal intussusception into left ventricle and left main coronary artery occlusion // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. Vol. 144, No. 2. P. e21–23. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.010

16. Yamabi H., Imanaka K., Sato H., Matsuoka T. Extremely localized aortic dissection and intussusception of the intimal flap into the left ventricle // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 17, No. 4. P. 431–433. DOI: 10.5761/atcs.cr.10.01594

REFERENCES

1. Thelen M, Erbel R, Kreitner K-F, Barkhausen J. *Radiological imaging of heart diseases*. Translated from German. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2011. 408 p. (In Russ.)

2. Vishnyakova MV Jr, Shumsky VI, Vishnyakova MV, Denisova LB. Multidetector computer tomography in aortic dissection diagnosis. *REJR*. 2013;3(1):50–56. (In Russ.)

3. Tanaka R, Yoshioka K, Abiko A. Updates on computed tomography imaging in aortic aneurysms and dissection. *Ann Vasc Dis.* 2020;13(1):23–27. DOI: 10.3400/avd.ra.19-00127

4. McMahon MA, Squirrell CA. Multidetector CT of aortic dissection: A Pictorial Review. *Radiographics*. 2010;30(2):445–460. DOI: 10.1148/rg.302095104

5. Abbas A, Brown IW, Peebles CR, et al. The role of multidetector-row CT in the diagnosis, classification and management of acute aortic syndrome. *Br J Radiol.* 2014;87(1042):20140354. DOI: 10.1259/bjr.20140354

6. Voitle E, Hoffmann W, Cejna M. Aortic emergencies-diagnosis and treatment: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2015;6(1):17–32. DOI: 10.1007/s13244-014-0380-y

7. Orabi NA, Quint LE, Watcharotone K, et al. Distinguishing acute from chronic aortic dissections using CT imaging features. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(11):1831–1840. DOI: 10.1007/s10554-018-1398-x

8. Lepage MA, Quint LE, Sonnad SS, et al. Aortic dissection: CT features that distinguish true lumen from false lumen. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(1):207–211. DOI: 10.2214/ajr.177.1.1770207

9. Kapoor V, Ferris JV, Fuhrman CR. Intimomedial rupture: a new CT finding to distinguish true from false lumen in aor-

tic dissection. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):109–112. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830109

10. Peterss S, Mansour AM, Ross JA, et al. Changing pathology of the thoracic aorta from acute to chronic dissection: literature review and insights. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1054–1065. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.091

11. Ardellier F.-D., D'Ostrevy N., Cassagnes L., et al. CT patterns of acute type A aortic arch dissection: longer, higher, more anterior. *Br J Radiol.* 2017;90(1078):20170417. DOI: 10.1259/bjr.20170417

12. Arita YI, Akutsu K, Yamamoto T, et al. Three-channeled aortic dissection in a patient without Marfan syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;24(2):110–114. DOI: 10.5761/atcs.cr.17-00066

13. Sueyoshi E, Nagayama H, Sakamoto I, et al. Triple-barreled aortic dissection developing into quadruple-barreled dissection. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(4):1320. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.066

14. Rossi UG, Ierardi AM, Carrafiello G, Cariati M. Aortic dissection: Mercedes-Benz sign. *Vasc Med.* 2018;23(6):572. DOI: 10.1177/1358863X18788715

15. Lajevardi SS, Sian K, Ward M, Marshman D. Circumferential intimal tear in type A aortic dissection with intimo-intimal intussusception into left ventricle and left main coronary artery occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(2):e21–23. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.010

16. Yamabi H, Imanaka K, Sato H, Matsuoka T. Extremely localized aortic dissection and intussusception of the intimal flap into the left ventricle. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(4):431–433. DOI: 10.5761/atcs.cr.10.01594

ОБ АВТОРАХ

***Гульназ Камальдиновна Садыкова**, канд. мед. наук, адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518X>; eLibrary SPIN: 3115-7430; Author ID: 908089; e-mail: kokonya1980@mail.ru

Игорь Сергеевич Железняк, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>; eLibrary SPIN: 1450-5053; Author ID: 653711; e-mail: igzh@bk.ru

AUTHORS' INFO

***Gulnaz K. Sadykova**, M.D., Ph.D. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518X>; eLibrary SPIN: 3115-7430; Author ID: 908089; e-mail: kokonya1980@mail.ru

Igor S. Zheleznyak, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>; eLibrary SPIN: 1450-5053; Author ID: 653711; e-mail: igzh@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Виктор Иванович Амосов, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-277X>;
eLibrary SPIN: 8639–8139; Author ID: 259416;
e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Владимир Викторович Рязанов, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>;
eLibrary SPIN: 2794–6820; Author ID: 425550;
e-mail: 79219501454@yandex.ru

Сергей Сергеевич Багненко, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>;
eLibrary SPIN: 4389–9374; Author ID: 779096;
e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Виктор Владимирович Ипатов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-4616>;
eLibrary SPIN: 2853–9880; Author ID: 222247;
e-mail: mogidin@mail.ru

Анастасия Яковлевна Латышева, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-8765>;
eLibrary SPIN: 6793–1985; Author ID: 876001;
e-mail: vaska.petrova@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Viktor V. Amosov, M.D., D.Sc. (Medicine); Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1888-277X>;
eLibrary SPIN: 8639–8139; Author ID: 259416;
e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Vladimir V. Ryazanov, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>;
eLibrary SPIN: 2794–6820; Author ID: 425550;
e-mail: 79219501454@yandex.ru

Sergey S. Bagnenko, M.D., D.Sc. (Medicine); Associated Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>;
eLibrary SPIN: 4389–9374; Author ID: 779096;
e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Victor V. Ipatov, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-4616>;
eLibrary SPIN: 2853–9880; Author ID: 222247;
e-mail: mogidin@mail.ru

Anastasiya Ya. Latysheva, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-8765>;
eLibrary SPIN: 6793–1985; Author ID: 876001;
e-mail: vaska.petrova@yandex.ru

УДК 628.16

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108473>

Обзорная статья

Побочные продукты обеззараживания хозяйственно-питьевой воды при размещении войск в полевых условиях

Ж.В. Плахотская, В.П. Андреев, А.В. Кривцов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

На основании изучения данных, опубликованных в открытых источниках, проведена сравнительная оценка характеристик потенциальной опасности методов обеззараживания воды на предмет образования в процессе или в результате ее очистки веществ, обладающих токсичным и (или) канцерогенным действием. Установлено, что применение практически всех методов дезинфекции, как традиционных, так и перспективных, сопровождается образованием побочных продуктов дезинфекции непосредственно в хозяйственно-питьевой воде или в составе стоков в виде удаленных из воды загрязнителей. В настоящее время наиболее распространенным, эффективным и экономически выгодным способом обеззараживания воды является использование хлорсодержащих препаратов. Такой способ обеспечивает уничтожение большинства патогенных микроорганизмов, что определяет широту применения хлорсодержащих препаратов в мировой практике очистки и обеззараживания воды, несмотря на то что при их использовании происходит образование большого числа побочных продуктов дезинфекции. Поскольку концентрации последних зависят от параметров процесса обеззараживания, решать проблему безопасности предлагается путем строгого выполнения условий технологического процесса, а не запрещением применения тех или иных методик.

Наиболее перспективным для совершенствования водоподготовки в полевых условиях, имеющим наименьшее количество побочных продуктов дезинфекции, является подход к обеззараживанию воды, который включает две альтернативные системы: обратный осмос и ультрафильтрацию (а в перспективе — нанофильтрацию) с возможностью выбора одного из этих вариантов очистки.

Ключевые слова: водоподготовка; водоснабжение войск; нанофильтрация; наночастицы; обеззараживание воды; побочные продукты дезинфекции; технологические стоки очистки.

Как цитировать:

Плахотская Ж.В., Андреев В.П., Кривцов А.В. Побочные продукты обеззараживания хозяйственно-питьевой воды при размещении войск в полевых условиях // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 65–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108473>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108473>

Review Article

By-products of disinfection of potable water at placing of armies in field conditions

Zhanna V. Plakhotskaya, Vladimir P. Andreev, Andrey V. Krivtsov

Russian Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

On the basis of studying of the data published in open sources, the problem of the comparative characteristic of potential danger of various methods of disinfection of water about formation in process or as a result of its clearing of the substances possessing toxic and (or) cancerogenic action dared. Application of practically all methods, both traditional, and perspective is established, that is accompanied by formation of by-products of disinfection directly in potable water or as a part of drains in the form garbage removed from the water.

Now the most widespread, effective and economic way of disinfection water is the use of chlorine-containing preparations. Such approach provides destruction of the majority of pathogenic microorganisms that defines the application of chlorine-containing preparations in world practice of clearing and water disinfecting in spite of the fact that at their use there is a formation of the big number of products of collateral disinfection.

As concentration of the last depends on parameters of the process of disinfection, to solve a safety problem it is offered by strict observance of conditions of technological process, instead of prohibition of application of those or other techniques.

The most perspective for water preparation perfection in the field conditions, having the least quantity of by-products of disinfection, is the approach to disinfecting of water which includes two alternative systems: reverse osmosis and an ultrafiltration (and in the long term — nanofiltration) with possibility of a choice of one of these variants of clearing.

As concentration of the last depends on parameters of the process of clearing, to solve a safety problem it is offered by strict observance of conditions of technological process, instead of prohibition of application of those or other techniques.

The basis for refusal of connection of field camp to the centralised networks of water supply and use of the chlorinated potable water is not revealed.

Keywords: by-products of disinfection; nanofiltration; nanoparticles; technological effluents; water disinfection; water supply to the troops; water treatment.

To cite this article:

Plakhotskaya ZhV, Andreev VP, Krivtsov AV. By-products of disinfection of potable water at placing of armies in field conditions. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):65–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar108473>

Received: 02.06.2022

Accepted: 18.09.2022

Published: 31.03.2023

Актуальность исследований, посвященных решению проблем, связанных с совершенствованием полевого водообеспечения военнослужащих, определяется как возросшей интенсивностью мероприятий оперативной и боевой подготовки Вооруженных сил Российской Федерации в последние годы, так и их участием в урегулировании ряда вооруженных конфликтов начала XXI в., в ходе которых задачи выполняются зачастую за пределами пунктов постоянной дислокации, в полевых условиях.

При размещении войск вне мест постоянной дислокации должно быть гарантировано обеспечение полевого лагеря достаточным количеством доброкачественной питьевой воды*. В методиках водоподготовки применяются различные агенты дезинфекции, которыми могут быть как химические вещества, так и физические факторы. Практически все химические агенты по степени воздействия на организм человека относятся ко 2-му классу опасности (высокотоксичным веществам). Физические факторы (электрические разряды, ультразвук, ультрафиолетовое излучение и др.), применяемые в мощностях, обеспечивающих обеззараживание, также представляют опасность для человека. Совершенствование водоподготовки требует обязательного анализа действующих и разрабатываемых способов обеззараживания воды на предмет выявления возможных рисков их использования и выработки рекомендаций по внедрению наиболее безопасных методик. Актуальным направлением анализа является сравнительная характеристика источников возможной опасности, которую представляют не столько сами обеззараживающие вещества, сколько продукты, образующиеся в процессе или в результате очистки воды. Вещества, образующиеся в результате взаимодействия агентов дезинфекции с веществами, исходно содержащимися в воде, называют побочными продуктами дезинфекции (ППД) [1].

Цель исследования — на основании литературных данных дать сравнительную оценку широкому спектру способов дезинфекции воды, применяемых в полевых условиях, с позиций возможного влияния их побочных продуктов на организм человека и окружающую среду.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзоре использованы и проанализированы данные, опубликованные в открытых отечественных и зарубежных литературных источниках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Химические агенты дезинфекции, прежде всего хлор, применяются для обеззараживания воды перед ее подачи в сети централизованного водоснабжения городов,

поселков и военных городков, а также при размещении войск вне мест постоянной дислокации. Подключение полевого лагеря к существующим водораспределительным сетям является наиболее предпочтительным вариантом водообеспечения войск в этих условиях [2]. Образование ППД при использовании хлора и любых иных химических агентов зависит от параметров процесса: pH, температура, тип дезинфицирующего средства, доза, время контакта, точка применения дезинфицирующего средства и т. д. Некоторые побочные продукты являются галогензамещенными ППД. Галогенированные органические побочные продукты образуются в результате реакции содержащегося в воде природного органического материала (гуминовые кислоты, танины, фенолы, фульвокислоты, хиноны и др.) со свободным хлором и свободным бромом. Свободный хлор может применяться для дезинфекции воды непосредственно или же выделяться при применении диоксида хлора или хлорамина в качестве вторично образуемого дезинфицирующего средства. Свободный бром образуется при окислении ионов бромидов в воде [3–8].

ППД, образующиеся при обработке воды газообразным хлором, наиболее подробно изучены, что связано с более чем вековым опытом применения этого способа обеззараживания. Хлор представляет собой надежное дезинфицирующее средство. По этой причине хлорирование является наиболее предпочтительным методом обеззараживания воды на станциях водоподготовки в странах с теплым климатом. Обработка воды хлором широко применяется, например, для дезинфекции воды в Турции [4–9].

Данные исследований с применением современных высокочувствительных и высокоселективных методов свидетельствуют, что одновременно в воде после обработки могут присутствовать более 500 ППД.

При хлорировании образуются вещества следующих классов: МХ-связанные галофураноны (3-гало-4-(дихлорметил)-5-гидрокси-2(5)-фурано), галоалканы/алкены, негалогенированные ароматические углеводороды и др. Наиболее опасными из них являются тригалометаны (ТГМ). Такое общее название данной группы веществ объясняется тем, что их молекулы представляют собой продукты замещения трех атомов водорода в структуре метана атомами каких-либо галогенов. Понятно, что присутствие активного хлора приводит к замещению водорода преимущественно хлором и образуется хлороформ. Наличие в воде наряду с хлором еще и брома обуславливает образование бромдихлорметана. ТГМ способны оказывать негативное влияние на здоровье людей. Например, дезинфекция хлором воды в бассейнах может вызвать у детей «плавательную астму», которая является известной аллергической реакцией, вызываемой вдыханием хлороформа [8, 10–12]. Последний помимо аллергического обладает также и канцерогенным действием. По этой причине хлороформ и бромдихлорметан

* Приказ министра обороны Российской Федерации «Об утверждении Правил организации размещения и быта войск при расположении в полевых условиях (лагерях)» от 28 января 1996 г. № 39.

по санитарно-токсикологическому признаку отнесены к группе канцерогенов 1-го класса опасности (чрезвычайно опасные). В эпидемиологическом плане имеется информация по отмеченным случаям рака мочевого пузыря, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы и головного мозга, которые связывают с употреблением хлорированной воды, содержащей ТГМ. Эффект от присутствия в хозяйственно-питьевой воде ТГМ находится в прямой зависимости от дозы вещества. Установлено, что повышенная доза хлороформа, введенная мышам в один прием, вызывает повреждение печени и впоследствии онкологические заболевания. Однако при введении мышам хлороформа в том же количестве с питьевой водой печень постепенно выводит его из организма, т. к. животные пьют воду не одномоментно, а в течение всего эксперимента. Таким образом, ни в почках, ни в каких-либо других подверженных воздействию ТГМ органах злокачественных новообразований обнаружено не было [13]. Американское агентство по охране окружающей среды, рассмотрев всю имевшуюся на тот момент информацию, пришло к выводу, что воздействие хлороформа в поставляемой населению хозяйственно-питьевой воде ниже «порогового» уровня, который вызывает повреждение клеток, и вряд ли увеличивает риск развития рака: «В то время как хлороформ канцерогенен в высокой дозе, воздействие ниже определенного уровня доз, скорее всего, не будет представлять никакого риска развития онкологических заболеваний для человека» [14]. В докладе Международной программы по химической безопасности (МПХБ-2000) также констатируется, что риски для здоровья от ППД на тех уровнях, в которых они встречаются в хозяйственно-питьевой воде, чрезвычайно малы по сравнению с рисками, связанными с недостаточной дезинфекцией [15]. Таким образом, важно, чтобы дезинфекция не была поставлена под угрозу при попытке контролировать ТГМ и подобные им побочные продукты. При этом не отрицается важность постоянного контроля ППД.

Хлорсодержащие химические агенты. В связи с существующей конкуренцией в области создания средств дезинфекции воды имеют место попытки внедрения таких методов, применение которых не сопровождалось бы образованием высоких концентраций ППД. Например, хлорамины предлагалось использовать вместо хлора, чтобы уменьшить образование хлорированных побочных продуктов и устранить некоторые проблемы со вкусом и запахом. Обсуждая применение хлораминов, следует обратить внимание на их способность негативно влиять на систему кроветворения [1], что проявляется лишь при превышении безопасного уровня концентрации. Хлорамины уступают в качестве обеззараживающего средства хлору, применяемому в чистом виде. Этот недостаток в известной степени компенсируется тем, что они обладают более высокой химической устойчивостью и в этом плане более предпочтительны в качестве

вторичного дезинфицирующего средства для длинных линий распределения, чтобы не увеличивать до высоких уровней содержание в них менее стабильного свободного хлора. Между тем не только молекулярный хлор, но и все хлорсодержащие химические дезинфицирующие средства образуют различные побочные продукты в процессе обеззараживания воды, содержащей органические вещества. Хлорамины сопутствуют свободный хлор и свободный бром. Поэтому здесь также возможно образование тех же ТГМ, какие возникают при хлорировании, хотя и в более низких концентрациях [4–8, 15].

Диоксид хлора (ClO_2). является высокоактивным дезинфицирующим агентом, который легко получить непосредственно на объектах водоподготовки если смешать в растворе хлорит натрия и молекулярный хлор. Как вещество второго класса опасности, ClO_2 может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию: обладает эмбриотоксическим действием, угнетает образование гормонов щитовидной железы, повреждает эритроциты, снижает уровень гемоглобина [1]. ClO_2 имеет окислительно-восстановительный потенциал в 1,4 раза выше, чем у хлора, и, следовательно, как обеззараживающее средство, обладает более высокой антимикробной активностью и способностью к ликвидации постороннего вкуса и запаха, а как селективный окислитель может быть использован для окисления марганца и некоторых устойчивых к свободному хлору органических соединений. При этом он не образует органических хлорированных побочных продуктов. Однако некоторые неорганические ППД при обработке диоксидом хлора все же образуются. К их числу можно отнести хлорит и хлорат. Кроме того, ClO_2 при солнечном свете может превращать бромид в бромат.

Обработка воды озоном (озонирование). Химическим агентом дезинфекции, чье применение не приводит к образованию ППД, характерных для хлорирования, является озон (O_3), один из самых сильных доступных окислителей и к тому же эффективное дезинфицирующее средство. Он генерируется на месте при очистке воды путем пропускания сухого кислорода или воздуха через систему высоковольтных электродов. Между тем O_3 не гарантирует отсутствия побочных продуктов окисления, которые никак не связаны с хлором. ППД, образующиеся в результате озонирования воды, включают простые альдегиды, низкомолекулярные алифатические кислоты, некоторые кетокислоты, гидроксикислоты, органические пероксиды и бензольные поликарбоновые кислоты. При озонировании образуются более 80 ППД, не менее опасных, чем при хлорировании: альдегиды, кетоны, органические кислоты, бромсодержащие ТГМ (включая бромформ), броматы (в присутствии бромидов), пероксиды, бромуксусная кислота и др. [16–20]. Формальдегид, являющийся наиболее типичным продуктом, который образуется при обеззараживании воды озоном, а также пероксиды могут быть устранены путем взаимодействия

с другими компонентами, содержащимися в воде. Однако при озонировании воды, содержащей повышенное количество бромидов, происходит окисление последнего до гипобромной кислоты. Та, в свою очередь, реагирует с органическими веществами, исходно присутствующими в природной воде, и образуются бромированные органические побочные продукты. Таким путем при стандартной концентрации озона и обычных значениях pH примерно 7 % бромидов в исходной воде преобразуется в общий органический бром. Образование последнего увеличивается при высоких уровнях бромидов, низком pH и высокой дозе озона. Обработка воды озоном в ряде случаев предпочтительна в качестве этапа, предшествующего хлорированию. Поскольку озон разрушает прекурсоры ТГМ в воде, потребность в хлоре уменьшается с преозонированием [21–26]. Однако на процесс сильно влияет реакция среды. После озонирования с последующим хлорированием при низком pH образуется существенно меньше ТГМ. В системах хлорирования с высоким pH ($\text{pH} > 8,5$) можно наблюдать явное увеличение образования ТГМ. С другой стороны, озон разрушает крупные органические соединения до небольших молекул, которые могут усиливать рост микроорганизмов в распределительных системах. В результате возникает потребность во вторичной дезинфекции хлорсодержащими соединениями, что неизбежно приводит к образованию соответствующих ППД.

Ультрафиолетовое излучение (UV-излучение). В контексте проблемы выбора наиболее безопасного метода водоочистки имеются публикации по побочным продуктам, образующимся при применении факторов физической природы [27–30]. Например, UV-излучение, генерируемое ртутными дуговыми лампами, является физическим методом дезинфекции, который эффективно инактивирует многие патогенные микроорганизмы, образуя между тем некоторое количество ППД. Например, UV-обработка поверхностных вод при определенных условиях влечет за собой ряд сопутствующих реакций, в результате которых бромат может быть восстановлен до бромидов. Все формы трансформации брома, как органические, так и неорганические, образующиеся в процессе обеззараживания воды, могут проявлять канцерогенное действие и относятся ко 2-му классу опасности. Однако в исследовании, проведенном American Water Works Association для оценки влияния ртутных ламп низкого давления на образование побочных продуктов, ни в одном из образцов грунтовых вод не наблюдалось образования побочных продуктов брома [31]. Кроме того, ранее в образцах, содержащих бромат, не обнаружено изменения концентраций брома под действием UV. Дело в том, что бромат поглощает UV-излучение только в диапазоне 200–240 нм, а при отсутствии этих полос в спектре излучения ламп бромат не восстанавливается до бромидов. Поэтому данная реакция не может быть сенсibilизирована ртутными лампами низкого давления. Лампы среднего давления, содержащие в своих спектрах

означенные полосы излучения, способны инициировать эту реакцию. Теми же исследователями было отмечено, что UV-излучение все же образует низкие уровни формальдегида в большинстве проб поверхностных вод. На более высокие концентрации формальдегида были обнаружены в неочищенных поверхностных водах. Очевидно, в рассматриваемом варианте действие UV на воду может приводить к образованию озона или радикальных окислителей, т. к. формальдегид является распространенным побочным продуктом именно озонирования. Образование ППД под действием UV-излучения опосредовано образованием озона. Как известно, озон сопутствует работе бактерицидных ламп. Таким образом, ППД при данном способе обеззараживания воды являются третичными продуктами. Вторичным является озон.

В методике очистки воды *электроимпульсным воздействием* в качестве одного из обеззараживающих факторов также образуется озон. Синтез последнего происходит в электроразрядном блоке, который представляет собой «мокрый озонатор», т. к. O_3 в данном случае производится не в потоке сухого воздуха, а непосредственно в очищаемой воде. В связи с этим можно предполагать возникновение некоторого количества ППД, характерных для традиционной методики озонирования, значительная часть которых разрушается совместным электрическим и ударным воздействием [32].

В конце XX в. были разработаны стационарные генераторы, осуществляющие *электрохимический синтез влажной газообразной смеси оксидантов* для обеззараживания воды, которые производят агенты дезинфекции в ходе самого процесса обеззараживания, используя электролитический процесс в растворе поваренной соли. Цель разработки состояла в том, чтобы исключить применение газообразного хлора и обезопасить процесс очистки воды. Однако в составе образующейся влажной газообразной смеси оксидантов присутствуют хлор, диоксид хлора и озон. Между тем изготовителями подобных генераторов декларируется, что в установках данного типа исключено образование побочных продуктов хлорирования и озонирования [33]. Специалисты подвергают эту точку зрения сомнению, поскольку считают, что в ходе электролитического процесса ППД могут присутствовать, но трудны для мониторинга и контроля в данных условиях [34].

Технология ионного обмена (ИО) основана на способности безвредных ионов, сорбированных на поверхности частиц синтетической смолы, обмениваться на ионы загрязняющих воду веществ. С помощью данной технологии может быть удален целый ряд неорганических загрязнителей: нитрат, мышьяк, селен, барий, радий, свинец, фторид и хроматы [35]. На первый взгляд ИО является идеальным методом очистки воды от любых диссоциирующих агентов. Однако загрязнения концентрируются на смоле, которая периодически должна подвергаться регенерации для многократного использования [36].

В процессе регенерации загрязнители поступают в сточные воды. Именно из-за потока отходов, образующихся в результате этого процесса, возникают проблемы с применением технологии ИО в больших масштабах. Объем потока сточных вод невелик и может составлять всего от 2 до 5 % от объема очищенной воды, однако в нем содержатся концентрированные кислоты (HCl), основания (NaOH) или соли (NaCl) в диапазоне от 1 до 3 М. Кроме того, поток отходов содержит высокую концентрацию загрязняющего вещества, удаляемого из воды (например, NO_3^- , HAsO_4^{2-} , Pb^{2+} и т. д.). Эти компоненты сложно рассматривать в качестве ППД технологии ИО, поскольку из хозяйственно-питьевой воды они удалены. Однако их поступление в стоки приводит к вторичному загрязнению окружающей среды. Невозможность избавиться от потока отходов является главным препятствием для широкого внедрения технологии ИО на крупных водочистных сооружениях.

Проблема загрязнения окружающей среды актуализируется и в связи с применением систем очистки воды, основанных на явлении *обратного осмоса* (ОО). В таких системах используется мембрана с пористой структурой. При соответствующих размерах пор такие мембраны могут задерживать все взвешенные и коллоидные загрязнения и до 80–99,5 % компонентов истинных растворов [37]. Как правило, в промышленных установках используются мембраны с диаметром пор 0,0001 мк [38]. При прохождении очищаемой воды через такую полупроницаемую мембрану происходит разделение исходного потока на две составляющие — пермеат, представляющий собой прошедшую сквозь мембрану очищенную воду, и концентрат — воду с увеличенным по сравнению с исходным содержанием солей, коллоидов и задержанной взвесью. Кроме взвешенных и коллоидных веществ полупроницаемые мембраны задерживают гидратированные молекулы истинно растворенных веществ, основные природные солеобразующие ионы (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , HCO_3^-) и ионы микроэлементов, включая радионуклиды. Таким образом, ОО является высокоэффективным методом очистки воды практически от всех видов загрязнений. Однако образующийся в качестве побочного продукта ОО концентрат задержанных примесей изливается в окружающую среду и становится фактором ее загрязнения.

Баромембранные технологии, не связанные с использованием ОО, — это системы ультра- и нанофильтрации. Они надежно удаляют из воды практически все загрязнения органической природы. Однако одним из ограничивающих факторов их применения является образование на поверхности фильтров загрязнений, которые невозможно удалить путем обычной гидравлической промывки. В силу этого химическая промывка является неотъемлемым этапом работы любых баромембранных систем очистки [34]. Удаленный с поверхностей фильтров осажденный материал выводится в стоки и становится фактором вторичного загрязнения окружающей среды.

Наиболее перспективными для совершенствования методов водоподготовки считаются такие подходы к обеззараживанию воды, которые позволяют использовать новые материалы, обладающие ранее неизвестными свойствами, обеспечивающими принципиальное улучшение качества очистки и ускоряющие темпы ее осуществления. Такие свойства обнаруживаются на уровне наноструктур, а их использование в практических целях осуществимо с применением *методов нанотехнологии*. При этом следует различать нанофильтрационные мембраны, задерживающие частицы с наноразмерами, и наноструктурированные мембраны, построенные на основе или с использованием наноматериалов, например углеродных нанотрубок. К наноматериалам и объектам нанотехнологии относят структуры, которые имеют размеры менее 100 нм хотя бы в одном измерении. В процессе эксплуатации *наноструктурированные мембраны*, как и любые баромембраны, нуждаются в периодической химической регенерации. Например, регенерация нанотрубок в действующих моделях таких мембран осуществляется промывкой кислотным раствором. При pH 2,0 степень извлечения задержанных тяжелых металлов из углеродных нанотрубок составляет 90–100 %. При этом адсорбционная емкость после регенерации остается стабильной. Однако основная опасность, связанная с применением материалов, функционализированных наночастицами (НЧ), заключается в том, что последние способны отделяться от подложки и поступать в окружающую среду, где они могут накапливаться в течение длительного времени. Сами по себе НЧ состоят из материалов, которые на уровне макротел относятся к нетоксичным. Потенциальный токсический эффект в основном зависит от размера и формы соответствующих нанoadсорбентов, существенно влияющих на их свойства, а также от химических стабилизаторов и свойств поверхности, которая должна надежно удерживать нанокomпонент. Между тем структурные изменения, а также реакции тканей и клеток на воздействие НЧ остаются недостаточно изученными [39]. Малый размер НЧ позволяет им легко проникать в дыхательную систему, нанося ущерб здоровью человека. Установлено, что НЧ способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать на центральную нервную систему пока еще не изученное, но, вероятнее всего, негативное воздействие [40]. Приводятся аргументы, свидетельствующие, что углеродные нанотрубки при вдыхании способны вызывать повреждение легких [41].

Приходится констатировать, что применение большинства как традиционных, так и перспективных методов обеззараживания воды сопряжено с образованием ППД, являющихся факторами экологической опасности. Изучив публикации, в которых обсуждается данная проблема, и встречаемость ссылок на соответствующие литературные источники, можно условно представить степень опасности ППД и токсичных отходов при разных способах дезинфекции воды в виде трехбалльной шкалы (таблица).

Таблица. Степень опасности и два направления распределения побочных продуктов дезинфекции при разных методах очистки воды

Технология дезинфекции	Химические факторы опасности по трехбалльной шкале	
	в очищенной воде	в составе технологических стоков
Газообразный хлор	+++	—
Хлорсодержащие соединения	++	—
Озон	++	—
Электроимпульсная обработка	+	+
Ультрафиолетовое излучение	+	+
Электрохимический синтез смеси оксидантов	+	+
Ионный обмен	—	++
ОО	—	++
Ультрафильтрация	—	+
Наночифльтрация	—	+
Фильтрация через наноструктурированные мембраны	+++	+++

Примечание. +++ признак выражен максимально; ++ признак выражен умеренно; + признак выражен незначительно; — признак отсутствует.

При этом различные химические факторы опасности могут присутствовать непосредственно в хозяйственно-питьевой воде или в составе стоков, содержащих удаленные из воды загрязнители.

Из результатов сравнительного анализа следует, что при применении технологий ОО, а также ультра- и наночифльтрации ППД в очищенной воде не образуются. Таким образом, указанные способы очистки и обеззараживания воды являются наиболее безопасными при полевом водообеспечении, когда основными приоритетами являются здоровье, трудо- и боеспособность военнослужащих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при всем разнообразии методов дезинфекции обеззараживание воды с использованием хлорсодержащих препаратов является основным, остается эффективным и экономически выгодным способом. Благодаря активному микробиоцидному эффекту он уничтожает большинство патогенных микроорганизмов, а следовательно, обеспечивает эпидемиологическую безопасность воды, позволяет консервировать воду хозяйственно-питьевого назначения. При этом в воде после обработки хлорсодержащими препаратами могут присутствовать более 500 ППД, наиболее опасными из них являются ТГМ.

Применение некоторых сравнительно новых методов также не обходится без образования вторично образующихся соединений, концентрированных растворов загрязнений и продуктов деградации самих фильтрующих мембран. Ряд методов дезинфекции, таких, например, как озонирование и UV-обработка, часто вынужденно

дополняется на завершающих этапах хлорированием. Поскольку концентрации ППД зависят от параметров процесса очистки, решение проблемы безопасности хозяйственно-питьевой воды должно осуществляться путем строгого соблюдения условий технологического процесса, а не запрещением применения тех или иных методик.

Наиболее перспективным для совершенствования водоподготовки в полевых условиях, имеющим наименьшее количество ППД, является подход к обеззараживанию воды, который включает две альтернативные системы: ОО и ультрафильтрацию (наночифльтрацию) с возможностью выбора одного из этих вариантов очистки.

Таким образом, исходя из отечественного и зарубежного опыта в области технологий очистки воды установлено, что необходимо развивать модульный подход в совершенствовании систем обеззараживания с использованием комбинаций очистных модулей разных типов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дроздова Е.В., Бурая В.В., Гирина В.В., и др. К вопросу об образовании побочных продуктов дезинфекции питьевой воды (регламентируемых и эмерджентных), их генотоксических и канцерогенных свойствах: обзор проблемы и направления дальнейших исследований. В сб.: Здоровье и окружающая среда. Сборник научных трудов. Вып. 26. Минск: РНМБ, 2016. С. 12–16.
2. Кириленко В.И., Руднев И.М. Современные средства полевого водообеспечения войск // Научные проблемы материально-технического обеспечения Вооруженных сил Российской Федерации. 2018. № 4, вып. 10. С. 98–107.
3. Hrudey S.E., Charrois J.W.A. Disinfection By-products and Human Health: Relevance to Human Health. Vol. 11. IWA Publishing, 2012. P. 213–281. DOI: 10.2166/9781780400624
4. Drinking water requirements for states and public water systems: Stage 1 and Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rules. Suppl. 2. EPA 816-F-10-080. Washington, DC, USA: Office of Water, 2017.
5. Six-year review 3 technical support document for disinfectants/disinfection by products rules. EPA 810-R-16-012. Washington, DC, USA: Office of Water, 2016.
6. McGuire M.J. The chlorine revolution: water disinfection and the fight to save lives. Zeilig Nancy, editor. 1st ed. Denver, Colorado, USA: AWWA, 2013.
7. Hrudey S.E., Backer L.C., Humpage A.R., et al. Evaluating evidence for association of human bladder cancer with drinking-water chlorination disinfection by-products // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2015. Vol. 18, No. 5. P. 213–241. DOI: 10.1080/10937404.2015.1067661
8. Beretta S., Vivaldo T., Morelli M., Zuccotti G.V. Swimming pool-induced asthma // J. Investing Allergo. Clin. Immunol. 2011. Vol. 21, No. 3. P. 240–241.
9. Moreira A., Palmares C., Lopes C., Delgado L. Airway vascular damage in elite swimmers // Respir. Med. 2011;105(11):1761–1765. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.011
10. Voisin C., Sardella A., Marcucci F., Bernard A. Infant swimming in chlorinated pools and the risk of bronchiolitis, asthma and allergy // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 36, No. 1. P. 41–47. DOI: 10.1183/09031936.00118009
11. Rutala W.A., Weber D.J., Weinstein R.A., et al. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. CDC. 2019. P. 163. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/> (accessed 08.06.22.).
12. Lehtola M.J., Miettinen I.T., Keinänen M.M., et al. Microbiology, chemistry and biofilm development in a pilot drinking water distribution system with copper and plastic pipes // Water Res. 2004. Vol. 38, No. 17. P. 3769–3779. DOI: 10.1016/j.watres.2004.06.024
13. Butterworth T., Faugier J., editors. Clinical Supervision and Mentorship in Nursing. Springer Science+Business Media, 2013. 246 p.
14. Oshiro R.K. Method 1600: Enterococci in water by membrane filtration using membrane-enterococcus indoxyl-β-D-Glucoside agar. EPA-821-R-09-016. Washington, DC, USA: Office of Water, 2009. 42 p.
15. Disinfectants and disinfection byproducts rule (Stage 1 DBPR). EPA 816 F-02-021. Washington, DC, USA: Office of Water, 2001.
16. Chuang Y.H., Tung H.H. Formation of trichloronitromethane and dichloroacetonitrile in natural waters: precursor characterization, kinetics and interpretation // J. Hazard. Mater. 2015. Vol. 283. P. 218–226. (Engl) DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.09.285
17. Deng L., Huang C.H., Wang Y.L. Effects of combined UV and chlorine treatment on the formation of trichloronitromethane from amine precursor // Environ. Sci. Technol. 2014. Vol. 48, No. 5. P. 2697–2705. DOI: 10.1021/es404116n
18. Dotson A.D., Keen V.O., Metz D., Linden K.G. UV/H(2)O(2) treatment of drinking water increases post-chlorination DBP formation // Water Research. 2010, Vol. 44, No. 12. P. 3703–3713. DOI: 10.1016/j.watres.2010.04.006
19. Krasner S.W., Weinberg H.S., Richardson S.D., et al. Occurrence of a new generation of disinfection byproducts // Environ. Sci. Technol. 2006. Vol. 40, No. 23. P. 7175–7185. DOI: 10.1021/es060353j
20. Li J., Blatchley E.R. UV photodegradation of inorganic chloramines // Environ. Sci. Technol. 2009. Vol. 43, No. 1. P. 60–65. DOI: 10.1021/es8016304
21. Plewa M.J., Wagner E.D., Jazwierska P., et al. Halonitromethane drinking water disinfection byproducts: chemical characterization and mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity // Environ. Sci. Technol. 2004. Vol. 38, No. 1. P. 3862–3868. DOI: 10.1021/es0304771
22. Echigo S., Minear R.A. Kinetics of the reaction of hypobromous acid and organic matters in water treatment processes // Environ. Sci. Technol. 2006. Vol. 53, No. 11. P. 235–243. DOI: 10.2166/wst.2006.358
23. Hua G., Reckhow D. Determination of TOCl, TOBr, and TOI in drinking water by pyrolysis and off-line ion chromatography // Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2006. Vol. 384, No. 2. P. 495–504. DOI: 10.1007/s00216-005-0214-3
24. Du J.R., Peldszus S., Huck P.M., Feng X.S. Modification of poly(vinylidene fluoride) ultrafiltration membranes with poly(vinyl alcohol) for fouling control in drinking water treatment // Water Res. 2009. Vol. 43, No. 8. P. 4559–4568. DOI: 10.1016/j.watres.2009.08.008
25. Hammes F., Salhi E., Koster O., et al. Mechanistic and kinetic evaluation of organic disinfection by-product and assimilable organic carbon (AOC) formation during the ozonation of drinking water // Water. Res. 2006. Vol. 40, No. 12. P. 2275–2286. DOI: 10.31031/cjmi.2019.02.000543
26. Lehman L.L. Application of ceramic membranes with pre-ozonation for treatment of secondary wastewater effluent // Water. Res. 2009. Vol. 43, No. 7. P. 2020–2028. DOI: 10.1016/j.watres.2009.02.003
27. Montgomery Watson Consulting Engineering. Mathematical modeling of the formation of THMs and HAA in Chlorinated Natural Waters, Denver, Colorado, USA. Final report reported for AWWA. 1993.
28. APHA, AWWA WEF. Standard methods for the examination of water and wastewater. 24th ed. Washington, USA. 2012.
29. Clarke S., Bettin W. Ultraviolet light disinfection in the use of individual water purification devices // Environmental science. 2006. DOI: 10.21236/ada453967
30. Vilhunen S., Sarkka H., Sillanpaa M. Ultraviolet light-emitting diodes in water disinfection // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2009. Vol. 16, No. 4. P. 439–442. DOI: 10.1007/s11356-009-0103-y
31. Tarhan G. Which disinfection method is effective for water disinfection // Cohesive J. Microbiol. Infect. Dis. 2019. Vol. 2, Issue 4. P. 1–6. DOI: 10.31031/CJMI.2019.02.000544
32. Яворский Н.А., Корнев Я.И., Прейс С.В., и др. Импульсный барьерный разряд как метод обработки воды: Активные частицы-окислители в водо-воздушном потоке // Известия Томского политехнического университета. 2006. Т. 309, № 2. С. 108–113.

33. Бутко М.П., Тиганов В.С., Фролов В.С. Альтернатива традиционным дезинфицирующим средствам // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2012. № 1(7). С. 34–37.
34. Zhao D., Qiu L., Song J., et al. Efficiencies and mechanisms of chemical cleaning agents for nanofiltration membranes used in produced wastewater desalination // *Sci. Total Environ.* 2019. Vol. 652. P. 256–266. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.221
35. Матус Л.И., Нефедьева Е.Э. Конспект лекций по дисциплине «Методы очистки сточных вод». Волгоград: Волгоградский ГТУ, 2019.
36. Чигаев И.Г., Комарова Л.Ф. Исследование нанофильтрации и ионного обмена как комплексных методов очистки природных подземных вод // Вестник Технологического университета. 2019. Т. 22, № 4. С. 99–102.
37. Первов А.Г. Современные высокоэффективные технологии очистки питьевой и технической воды с применением мембран: обратный осмос, нанофильтрация, ультрафильтрация. М.: МГСУ, 2009.

38. Арбатсков А.Н. Очистка воды с помощью обратного осмоса // Сборник материалов заочн. научн.-практ. конф. 2020. С. 253–261.
39. Шевченко Д.В., Перепеченова Ю.А. Влияние наночастиц алюминия на респираторную систему белых беспородных лабораторных крыс после однократного интрахеального введения. В сб.: Актуальные проблемы биомедицины. Сборник тезисов XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Санкт-Петербург, 25–26 марта 2021 г. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. С. 254–255.
40. Oberdörster G., Stone V., Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: a historical perspective // *Nanotoxicology*. 2007. Vol. 1, No. 1. P. 2–25. DOI: 10.1080/17435390701314761
41. Bonner J.C. Carbon nanotubes as delivery systems for respiratory disease: do the dangers outweigh the potential benefits? // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol. 5, No. 6. P. 779–787. DOI: 10.1586/ers.11.72

REFERENCES

1. Drozdova EV, Buraya VV, Girina VV, et al. On the issue of the formation of by-products of drinking water disinfection (regulated and emergent), their genotoxic and carcinogenic properties: a review of the problem and directions for further research. In: *Zdorov'e I okruzhayushchaya sreda*. Collection of scientific papers. Issue. 26. Minsk: RNMB Publ.; 2016. P. 12–16. (In Russ.)
2. Kirilenko VI, Rudnev IM. Modern means of field water supply of troops. *Scientific problems of material support of armed forces of the Russian Federation*. 2018;(4(10)):98–107. (In Russ.)
3. Hrudey SE, Charrois JWA. *Disinfection By-products and Human Health: Relevance to Human Health*. Vol. 11. IWA Publishing; 2012. P. 213–281. DOI: 10.2166/9781780400624
4. *Drinking water requirements for states and public water systems: Stage 1 and Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rules*. Suppl. 2. EPA 816-F-10-080. Washington, DC, USA: Office of Water; 2017.
5. *Six-year review 3 technical support document for disinfectants/disinfection by products rules*. EPA 810-R-16-012. Washington, DC, USA; Office of Water. 2016.
6. McGuire MJ. *The chlorine revolution: water disinfection and the fight to save lives*. Zeilig Nancy, editor. 1st ed. Denver, Colorado, USA: AWWA; 2013.
7. Hrudey SE, Backer LC, Humpage AR, et al. Evaluating evidence for association of human bladder cancer with drinking-water chlorination disinfection by-products. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2015;18(5):213–241. DOI: 10.1080/10937404.2015.1067661
8. Beretta S, Vivaldo T, Morelli M, Zuccotti GV. Swimming pool-induced asthma. *J Investing Allergo Clin Immunol*. 2011;21(3):240–241.
9. Moreira A, Palmares C, Lopes C, Delgado L. Airway vascular damage in elite swimmers. *Respir Med*. 2011;105(11):1761–1765. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.05.011
10. Voisin C, Sardella A, Marcucci F, Bernard A. Infant swimming in chlorinated pools and the risk of bronchiolitis, asthma and allergy. *Eur Respir J*. 2010;36(1):41–47. DOI: 10.1183/09031936.00118009
11. Rutala WA, Weber DJ, Weinstein RA, et al. *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008*. CDC. 2019. P. 163. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/> (accessed 08.06.22).
12. Lehtola MJ, Miettinen IT, Keinänen MM, et al. Microbiology, chemistry and biofilm development in a pilot drinking water distribution system with copper and plastic pipes. *Water Res*. 2004;38(17):3769–3779. DOI: 10.1016/j.watres.2004.06.024
13. Butterworth T, Faugier J, editors. *Clinical Supervision and Mentorship in Nursing*. Springer Science+Business Media; 2013. 246 p.
14. Oshiro RK. *Method 1600: Enterococci in water by membrane filtration using membrane-enterococcus indoxyl-β-D-Glucoside agar*. EPA-821-R-09-016. Washington, DC, USA: Office of Water; 2009. 42 p.
15. *Disinfectants and disinfection byproducts rule (Stage 1 DBPR)*. EPA 816 F-02-021. Washington, DC, USA: Office of Water; 2001.
16. Chuang YH, Tung HH. Formation of trichloronitromethane and dichloroacetone in natural waters: precursor characterization, kinetics and interpretation. *J Hazard Mater*. 2015;283:218–226. (Engl) DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.09.285
17. Deng L, Huang CH, Wang YL. Effects of combined UV and chlorine treatment on the formation of trichloronitromethane from amine precursor. *Environ Sci Technol*. 2014;48(5):2697–2705. DOI: 10.1021/es404116n
18. Dotson AD, Keen VO, Metz D, Linden KG. UV/H(2)O(2) treatment of drinking water increases post-chlorination DBP formation. *Water Research*. 2010;44(12):3703–3713. DOI: 10.1016/j.watres.2010.04.006
19. Krasner SW, Weinberg HS, Richardson SD, et al. Occurrence of a new generation of disinfection byproducts. *Environ Sci Technol*. 2006;40(23):7175–7185. DOI: 10.1021/es060353j
20. Li J, Blatchley ER. UV photodegradation of inorganic chloramines. *Environ Sci Technol*. 2009;43(1):60–65. DOI: 10.1021/es8016304
21. Plewa MJ, Wagner ED, Jazwierska P, et al. Halonitromethane drinking water disinfection byproducts: chemical characterization and mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity. *Environ Sci Technol*. 2004;38(1):3862–3868. DOI: 10.1021/es0304771
22. Echigo S, Minear RA. Kinetics of the reaction of hypobromous acid and organic matters in water treatment processes. *Environ Sci Technol*. 2006;53(11):235–243. DOI: 10.2166/wst.2006.358
23. Hua G, Reckhow D. Determination of TOCl, TOBr, and TOI in drinking water by pyrolysis and off-line ion chromatography.

Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2006;384(2):495–504. DOI: 10.1007/s00216-005-0214-3

24. Du JR, Peldszus S, Huck PM, Feng XS. Modification of poly(vinylidene fluoride) ultrafiltration membranes with poly(vinyl alcohol) for fouling control in drinking water treatment. *Water Res*. 2009;43(18):4559–4568. DOI: 10.1016/j.watres.2009.08.008

25. Hammes F, Salhi E, Koster O, et al. Mechanistic and kinetic evaluation of organic disinfection by-product and assimilable organic carbon (AOC) formation during the ozonation of drinking water. *Water Res*. 2006;40(12):2275–2286. DOI: 10.31031/cjmi.2019.02.000543

26. Lehman LL. Application of ceramic membranes with pre-ozonation for treatment of secondary wastewater effluent. *Water Res*. 2009;43(7):2020–2028. DOI: 10.1016/j.watres.2009.02.003

27. Montgomery Watson Consulting Engineering. *Mathematical modeling of the formation of THMs and HAA in Chlorinated Natural Waters, Denver, Colorado, USA*. Final report reported for AWWA. 1993.

28. APHA, AWWA WEF. Standard methods for the examination of water and wastewater. 24th ed. Washington, USA. 2012.

29. Clarke S, Bettin W. Ultraviolet light disinfection in the use of individual water purification devices. *Environmental science*. 2006. DOI: 10.21236/ada453967

30. Vilhunen S, Sarkka H, Sillanpaa M. Ultraviolet light-emitting diodes in water disinfection. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2009;16(4):439–442. DOI: 10.1007/s11356-009-0103-y

31. Tarhan G. Which disinfection method is effective for water disinfection. *Cohesive J Microbiol Infect Dis*. 2019;2(4):1–6. DOI: 10.31031/CJMI.2019.02.000544

32. Yavorskiy NA, Kornev YA, Preys SV, et al. The pulse barrier category as a method of processing of water: Active particles-oxidizers in a water-air stream. *Izvestiya Tomskogo politeknicheskogo universiteta*. 2006;309(2):108–113. (In Russ.)

33. Butko MP, Tiganov VS, Frolov VS. Alternative to traditional disinfectants. *Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologii*. 2012;1(7):34–37. (In Russ.)

34. Zhao D, Qiu L, Song J, et al. Efficiencies and mechanisms of chemical cleaning agents for nanofiltration membranes used in produced wastewater desalination. *Sci Total Environ*. 2019;652:256–266. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.221

35. Matus LI, Nefed'eva EE. *Konspekt lektsiy po distsipline "Metody ochistki stochnykh vod"*. Volgograd: Volgogradskiy GTU Publ.; 2019. (In Russ.)

36. Chigaev IG, Komarova LF. A study of nano-filtration and ion exchange as complex methods for natural underground water treatment. *Bulletin of the Technological University*. 2019;22(4):99–102. (In Russ.)

37. Pervov AG. *Modern highly efficient technologies for purification of drinking and industrial water using membranes: reverse osmosis, nanofiltration, ultrafiltration*. Moscow: MGSU Publ.; 2009. (In Russ.)

38. Arbatskov AN. Water purification using reverse osmosis. *Sbornik materialov zaochn. nauchn.-prakt. konferentsii*. 2020. P. 253–261. (In Russ.)

39. Shevchenko DV, Perepechenova YuA. Effect of aluminum nanoparticles on the respiratory system of outbred laboratory rats after a single intracheal injection. In: *Aktual'nye problemy biomeditsiny*. Collection of abstracts of the XXVII All-Russian Conference of Young Scientists with International Participation. Saint Petersburg, 25–26 March 2021. Saint Petersburg: RITs PSPbGMU Publ.; 2021. P. 254–255. (In Russ.)

40. Oberdörster G, Stone V, Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: a historical perspective. *Nanotoxicology*. 2007;1(1):2–25. DOI: 10.1080/17435390701314761

41. Bonner JC. Carbon nanotubes as delivery systems for respiratory disease: do the dangers outweigh the potential benefits? *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(6):779–787. DOI: 10.1586/ers.11.72

ОБ АВТОРАХ

***Жанна Вячеславовна Плахотская**, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (войскового и рационального питания) научно-исследовательского отдела (питания и водоснабжения) научно-исследовательского центра; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9045-721X>; eLibrary SPIN: 8919-5585; Author ID: 872745; e-mail: Zannapl@yandex.ru

Владимир Павлович Андреев, канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (войскового и рационального питания) научно-исследовательского отдела (питания и водоснабжения) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9072-2845>; Scopus Author ID: 57224705575; eLibrary SPIN: 3098-4549; Author ID: 496119; e-mail: vpandreev@mail.ru

Андрей Владимирович Кривцов, майор медицинской службы начальник научно-исследовательской лаборатории (медико-биологических проблем водоснабжения войск) научно-исследовательского отдела (питания и водоснабжения) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5919-2850>; eLibrary SPIN: 4841-4270; Author ID: 202244; e-mail: crixus78@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Zhanna V. Plakhotskaya**, researcher of the research laboratory (military and rational nutrition) of the research department (nutrition and water supply) of the research center; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9045-721X>; eLibrary SPIN: 8919-5585; Author ID: 872745; e-mail: Zannapl@yandex.ru

Vladimir P. Andreev, Ph. D. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher of the Research Laboratory (Military and Rational Nutrition) of the Research Department (Nutrition and Water Supply) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9072-2845>; Scopus Author ID: 57224705575; eLibrary SPIN: 3098-4549; Author ID: 496119; e-mail: vpandreev@mail.ru

Andrey V. Krivtsov, Major of the Medical Service, Head of the Research Laboratory (Medical and Biological Problems of Water Supply to Troops) of the Research Department (Food and Water Supply) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5919-2850>; eLibrary SPIN: 4841-4270; Author ID: 202244; e-mail: crixus78@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-006.66:618.14-007.66

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar225843>

Научная статья

Редкий клинический случай рака тела матки при врожденном пороке развития половых органов

В.Г. Борщевский¹, Е.А. Ульрих², И.С. Захаров¹, А.А. Шмидт¹, Д.В. Соломко¹, С.З. Гаджиев¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Одним из наиболее частых вариантов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак эндометрия. В то же время в общей структуре женской онкопатологии случаи возникновения данного заболевания у пациенток с аномалиями развития половых органов крайне редки. При изучении научных публикаций обнаружено лишь 26 описанных клинических случаев рака тела матки у пациенток с пороками развития органа. В статье представлен клинический случай эндометриоидной карциномы у женщины 75 лет с удвоенной маткой. По данным клинической картины, результатов ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и гистологического исследования соскоба эндометрия был выставлен диагноз: рак удвоенной матки IB (cT1bNxM0), G2 (морфологический тип — эндометриоидная карцинома). При данной патологии хирургическое лечение рассматривается как наиболее эффективный способ борьбы с раком тела матки, в ряде случаев сочетаясь с другими методами. Рекомендованы как лапаротомные, так и лапароскопические вмешательства при условии возможности выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции по показаниям. Проведена операция в объеме лапаротомии, модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками уровня B2 с тазовой лимфодиссекцией C3, оментэктомии. Результат послеоперационного гистологического исследования подтвердил предоперационный диагноз. Послеоперационный период протекал без особенностей. Представленный редкий клинический случай демонстрирует необходимость проявления настороженности по отношению к пациенткам с аномалиями строения матки. Своевременная диагностика и верификация диагноза позволят проводить адекватное лечение, что отразится на прогнозе выживаемости. В тоже время прогноз во многом определяется стадией процесса, глубиной инвазивного поражения и гистологическим типом опухоли.

Ключевые слова: аномалии развития матки; постменопауза; рак матки; рак эндометрия; редкий клинический случай; удвоение матки; эндометриоидная карцинома.

Как цитировать:

Борщевский В.Г., Ульрих Е.А., Захаров И.С., Шмидт А.А., Соломко Д.В., Гаджиев С.З. Редкий клинический случай рака тела матки при врожденном пороке развития половых органов // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar225843>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar225843>
Research Article

A rare clinical case of uterine cancer with a congenital malformation of the genital organs

Viktor G. Borshchevskiy¹, Elena A. Ul'rikh², Igor S. Zakharov¹, Andrey A. Shmidt¹,
Dmitry V. Solomko¹, Said Z. Gadzhiev¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Endometrial cancer is one of the most common options malignant neoplasms of the female reproductive system. At the same time, in the general structure of female oncopathology, cases of this disease in patients with developmental anomalies of the genital organs are extremely rare. When studying scientific publications, only 26 described clinical cases of uterine cancer in patients with genital malformations were found. The article presents a clinical case of endometrioid carcinoma in a 75-year-old woman with a duplication of uterus. Based on clinical performance, ultrasound investigation results, magnetic-resonance imaging and histological studies of endometrial scrapings was diagnosed duplication of uterus with endometrial cancer IB (cT1bNxM0), G2 (morphological type — endometrioid carcinoma). With this pathology, surgical treatment is considered as the most effective way to fight uterine cancer, in some cases combined with other methods. Both laparotomic and laparoscopic interventions are recommended, provided that pelvic and lumbar lymph node dissection can be performed according to indications. The operation was carried out in the amount of laparotomy, B2 — type modified radical hysterectomy, with C3 pelvic lymph node dissection, omentectomy. The result of the postoperative histological examination confirmed the preoperative diagnosis. The postoperative period was without specific findings. The presented rare clinical case demonstrates necessity to give careful attention to patients with a congenital malformation of the genital organs. Timely diagnosis and diagnosis verification will allow for adequate treatment, which will affect the prognosis of survival. At the same time, the prognosis is largely determined by the stage of the process, the depth of the invasive lesion, and the histological type of the tumor.

Keywords: duplication of uterus; endometrial cancer; endometrioid carcinoma; malformations of the uterus; postmenopause; uterine cancer; rare case.

To cite this article:

Borshchevskiy VG, Ul'rikh EA, Zakharov IS, Shmidt AA, Solomko DV, Gadzhiev SZ. A rare clinical case of uterine cancer with a congenital malformation of the genital organs. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar225843>

Received: 12.02.2023

Accepted: 28.02.2023

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденные пороки развития матки встречаются у 4–7 % женщин [1, 2]. По данным Y.Y. Chan и соавт., распространенность аномалий строения матки в общей популяции в среднем составляет 5,5 %, при этом у пациенток с бесплодием данная патология диагностируется в 8 % случаев, а у лиц, имеющих в анамнезе самопроизвольный выкидыш, — в 13,3 % [3].

Одним из вариантов аномалий строения матки является ее удвоение, которое формируется в результате нарушения слияния парамезонефральных (мюллеровых) протоков. Существует несколько классификаций, описывающих данную патологию. Согласно Международной классификации болезней выделяют «Врожденные аномалии (пороки) развития тела и шейки матки (Q51)», которые включают «Удвоение тела матки с удвоением шейки матки и влагалища (Q51.1)». Л.В. Адамян и соавт. относят удвоение матки и влагалища к III классу пороков развития, который делится на: 1) удвоение матки и влагалища без нарушения оттока менструальной крови; 2) удвоение матки и влагалища с частично аплазированным влагалищем; 3) удвоение матки и влагалища при нефункционирующей одной матке [4]. В 2013 г. эксперты Европейского общества репродукции человека и эмбриологии совместно с экспертами Европейского общества гинекологов-эндоскопистов предложили классификацию аномалий развития матки и влагалища «Congenital uterine anomalies» (CONUTA), в которую входит шесть основных классов аномалий развития матки, а также подклассы и дополнительные критерии аномалий развития шейки матки и влагалища.

Клинические проявления аномалий строения матки разнообразны и зависят от формы дефектов. Часто отмечаются дисменорея, диспареуния, ложная аменорея, сочетающаяся с болевым синдромом, бесплодие, невынашивание беременности [5]. В ряде случаев удвоение матки может протекать бессимптомно. Обращает на себя внимание тот факт, что у многих женщин, несмотря на аномалии строения половых органов, репродуктивная функция была сохранена (в анамнезе были беременности и роды) [6].

Помимо оценки клинических проявлений и данных анамнеза с целью диагностики применяются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) [7]. МРТ необходима для проведения дифференциальной диагностики удвоения матки и двурогой матки с перегородкой. Патогномоничным МР-признаком удвоения матки является наличие двух цервикальных каналов, в то время как при наличии двурогой матки с перегородкой цервикальный канал всегда один, разделенный продольной перегородкой [8, 9].

Одним из наиболее частых вариантов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак эндометрия, который в 80–90 % случаев

представлен эндометриоидной карциномой [10, 11]. Данная патология в среднем встречается в 34,2 случая на 100 000 женского населения. При этом максимальный показатель заболеваемости наблюдается в возрастной группе 65–69 лет, составляя 98,1 случая на 100 000. В структуре причин смертности от онкологических заболеваний злокачественные новообразования тела матки занимают 9-е место.

Несмотря на значимое место рака тела матки в общей структуре женской онкопатологии, случаи возникновения данного заболевания у пациенток с аномалиями развития половых органов крайне редки. Так, J. Gao и соавт. при изучении научных публикаций с 1990 г. обнаружили лишь 25 описанных клинических случаев рака тела матки у пациенток с пороками развития органа [12]. В большинстве представленных кейсов онкологический процесс затрагивал только одну из полостей или рогов матки. При этом отдаленные результаты лечения и показатели выживаемости пациенток в публикациях часто отсутствовали, сведений о прогнозе в ряде случаев также не было. Тактика ведения описывалась только у 11 из 25 пациенток. Период наблюдения варьировал от 4 мес до 7 лет. А.Л. Чернышова и соавт. описали клинический случай рака эндометрия у пациентки 59 лет с полным удвоением тела и шейки матки, находящейся в постменопаузальном периоде [13].

С учетом низкой освещенности данной проблемы в литературе приведенный ниже редкий клинический случай эндометриоидной карциномы удвоенной матки представляет научный и практический интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Я., 75 лет, обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, которые появились 3 мес назад. Постменопаузальный период составлял 17 лет. Ультразвуковое исследование органов малого таза показало наличие гиперплазии эндометрия (М-эхо — 17 мм), в связи с чем женщине было проведено раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. По данным гистологического исследования соскоба выявлена смешанноклеточная аденокарцинома эндометрия — 60 % эндометриоидная карцинома G2, 40 % — светлоклеточная.

По результатам МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием диагностировано следующее: полное удвоение матки, рак тела левой матки с инвазией до $1/2$ толщины миометрия, конгломерат измененных подвздошных лимфоузлов слева с реактивными воспалительными изменениями петли толстой кишки и окружающей клетчатки, серозоцервикс слева, инволютивные изменения правой матки и правого яичника, nabotovy kisty шейки правой матки.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным

болюсным контрастированием обнаружено увеличение забрюшинных и тазовых лимфатических узлов. МСКТ органов грудной клетки показала картину немногочисленных мелких очагов в легких фиброзного характера; интерстициальные изменения в нижних долях, вероятно, поствоспалительного характера; локальные фиброзные изменения; атеросклероз аорты, коронарных артерий.

По данным эзофагогастродуоденоскопии у пациентки имелись недостаточность кардии, эритематозная гастродуоденопатия на фоне атрофии слизистой, деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. При колоноскопии выявлен комбинированный геморрой в стадии ремиссии.

В анамнезе жизни: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, дислипидемия, язвенная болезнь желудка вне обострения, распространенный остеохондроз позвоночника, сенильный остеопороз, ревматоидный артрит, серопозитивный синдром Шегрена, двусторонний гонартроз.

Менструации с 13 лет, регулярные, обильные, безболезненные, цикл был по 5–6 дней через 28 дней. В репродуктивном периоде проведено рассечение перегородки во влагалище. В течение жизни было 3 беременности, из которых 2 завершилось срочными родами и одна — медицинским абортom.

При поступлении в клинику общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Масса тела 60 кг, рост 158 см. Индекс массы тела 24,1 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Пульс 76 ударов в минуту, АД 130/68 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, перистальтика выслушивается. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул оформлен. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

По данным гинекологического исследования наружные половые органы сформированы правильно, половая щель сомкнута, оволосение по женскому типу, паховые лимфоузлы не пальпируются. Уретра и парауретральные железы без особенностей. При осмотре в зеркалах слизистая влагалища, маточные шейки визуально не изменены.

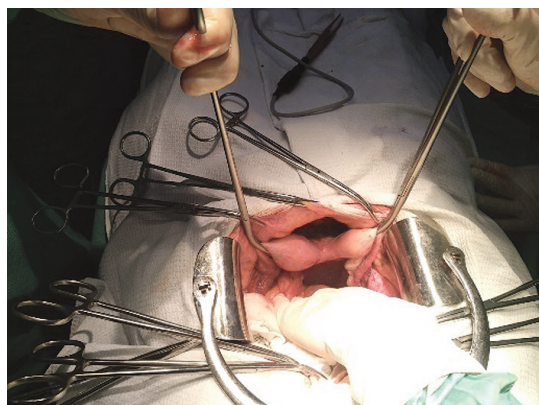


Рис. 1. Вид операционного поля (удвоение матки)

Выделения из половых путей умеренные, кровянистые. Тела матки в *anteflexio*, нормальных размеров, плотной консистенции, подвижные, безболезненные при пальпации. Придатки матки с обеих сторон не определяются, их области при пальпации безболезненные. Своды глубокие, свободные. Инфильтратов в малом тазу нет.

Выставлен предварительный диагноз: рак удвоенной матки IB (cT1bNxM0) G2 (эндометриоидная карцинома ICD-O code 8380/3). Принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме лапаротомии, модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками уровня B2 с тазовой лимфодиссекцией C3.

Согласно намеченному плану под эндотрахеальным наркозом проведены нижнесрединная лапаротомия, модифицированная расширенная экстирпация матки с придатками уровня B2 и тазовой лимфоаденэктомией C3. С учетом интраоперационных находок (папиллярные разрастания по наружной капсуле обоих яичников, по данным срочного цитологического исследования — клетки подозрительные по принадлежности к карциноме), также было принято решение о выполнении оментэктомии.

Во время операции при ревизии париетальный и висцеральный листки брюшины не изменены. Визуализировались два тела матки (рис. 1). К широкой связке матки припаяна сигмовидная кишка — проведен адгезиолизис. Сигмовидная кишка ушита двумя поперечными серосерозными швами. Проходимость не нарушена. Шейки гипертрофированные, серозная оболочка не изменена. Правые и левые придатки без особенностей. Большой сальник, печень, желудок, желчный пузырь, видимые петли кишечника визуально не изменены. Тела матки мобилизованы в рану. Последовательно пересечены и лигированы с обеих сторон круглые маточные связки. Поочередно с обеих сторон пересечены и лигированы воронко-тазовые связки. Слева визуализировалось папиллярное образование яичника. Пузырно-маточная складка вскрыта с техническими трудностями в связи с инфильтрацией (вследствие операции кесарева сечения в анамнезе), мочевого пузыря низведен. Вскрыт и низведен задний листок широкой маточной связки, пересечены крестцово-маточные связки. Пересечены и лигированы восходящие и нисходящие ветви маточных артерий и вен. Удвоенная матка с верхней третью влагалища отсечена. Влагалище ушито викриловыми швами. С обеих сторон удалена жировая ткань с лимфатическими узлами. Верхняя граница лимфодиссекции — вена, огибающая подвздошную кость, линия White; нижняя граница лимфодиссекции — бифуркация подвздошных сосудов. Жировая клетчатка с лимфатическими узлами удалена с сохранением запирающей триады (нерв, артерия, вена). Прослежен ход мочеточников. Большой сальник отсепарирован по поперечной ободочной кишке вдоль большой кривизны желудка до селезеночного угла. Выполнены частичная перитонизация, туалет брюшной по-



Рис. 2. Макропрепарат — общий вид



Рис. 3. Макропрепарат (удвоенная матка с придатками и влагалищной манжеткой)



Рис. 4. Макропрепарат (удвоенная матка после вскрытия полостей)

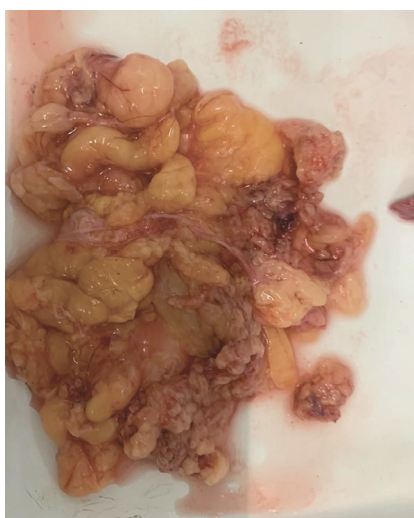


Рис. 5. Макропрепарат тазовых лимфатических узлов



Рис. 6. Макропрепарат — большой сальник

лости, контроль гемостаза. Оставлен контрольный дренаж. Рана ушита послойно. Наложены косметический шов на кожу, асептическая повязка.

Полученный в результате операции макропрепарат включал следующие компоненты (рис. 2–6):

- два тела матки: серозный покров не изменен, на разрезе вся полость левого тела матки заполнена экзофитной опухолью до истмической части с признаками инвазии в миометрий до $\frac{1}{2}$ толщины, полость правого тела матки визуально не изменена;
- две гипертрофированные шейки матки; влагалищные части шеек не изменены;
- влагалищная манжетка типичного строения;
- придатки матки: яичники с папиллярными разрастаниями по наружной капсуле, маточные трубы с обеих сторон не изменены;
- жировая клетчатка с тазовыми лимфатическими узлами слева;

- жировая клетчатка с тазовыми лимфатическими узлами справа;
- большой сальник.

Результат гистологического исследования

Удвоение матки с удвоением цервикального канала. Эндометриоидная карцинома левого тела матки G2 с инвазией на глубину менее половины толщины миометрия. Лимфоваскулярная инвазия не обнаружена. Аденомиоз левого тела матки. Эндометрий правого тела матки индифферентного типа. Шейки матки с наботовыми кистами. Эпителий маточных труб не функционирующий.

Также в материале, представленном для гистологического исследования, выявлены 10 левых тазовых лимфатических узлов без метастазов; 12 правых тазовых лимфатических узлов без метастазов; большой сальник обычного гистологического строения с полнокровными сосудами; материал, маркированный как «ткань яичника»,

является фрагментом жировой ткани с полнокровными сосудами и нервными ганглиями.

Заключение: pT 1aNO. ICD-O КОД 8380/3 (эндометриоидная карцинома).

Послеоперационный период протекал правильно. Заживление раны *per prima*. На 7-е сут послеоперационного периода женщина выписана из стационара домой в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный выше случай является редкой формой сочетания порока развития (удвоение матки) и эндометриоидной карциномы. Рак эндометрия, как правило, диагностируется у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде [14].

Ключевую роль в диагностике рака матки играют аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание полости матки, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ малого таза с внутривенным контрастированием [15]. Важно, что при изучении глубины инвазии и распространения опухолевого процесса на шейку матки и смежные органы МРТ считается информативнее КТ. По данным литературы, точность оценки глубины поражения методом МРТ находится в пределах 71–97 % [16, 17].

Ряд исследований продемонстрировал, что отдаленные результаты лечения рака эндометрия у женщин старше 70 лет, а именно показатели общей и безрецидивной выживаемости, были значимо хуже по сравнению с пациентками более молодого возраста [18].

Хирургическое лечение рассматривается как наиболее эффективный способ борьбы с раком тела матки, в ряде случаев сочетаясь с другими методами. Рекомендованы как лапаротомные, так и лапароскопические вмешательства при условии возможности выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции по показаниям [19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal // Human reproduction update. 2008. Vol. 14, No. 5. P. 415–429. DOI: 10.1093/humupd/dmn018
2. Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C., Bontis J.N., Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7, No. 2. P. 161–174. DOI: 10.1093/humupd/7.2.161
3. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J., et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol. 17, No. 6. P. 761–771. DOI: 10.1093/humupd/dmr028
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998. 328 с.
5. Бобкова М.В., Пучко Т.К., Адамян Л.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 2. С. 42–53. DOI: 10.17116/repro201824242-53
6. Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Елгина С.И., и др. Течение беременности и родов при аномалии развития половых органов (двурогой матке) // Мать и дитя в Кузбассе. 2022. Т. 89, № 2. С. 56–61. DOI: 10.24412/2686-7338-2022-2-56-61
7. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Tan A. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. Ultrasound // Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38, No. 4. P. 371–382. DOI: 10.1002/uog.10056
8. Yoo R.E., Cho J.Y., Kim S.Y., Kim S.H. Magnetic resonance evaluation of Müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

J. Gao и соавт. [12] считают, что при подозрении на наличие карциномы эндометрия у женщин с пороком развития матки диагностическая лапаротомия должна проводиться более активно, чтобы избежать задержки в лечении. При этом показания для лимфодиссекции при наличии эндометриоидной карциномы оцениваются по результатам предоперационного обследования [20]. Прогноз во многом определяется стадией процесса, глубиной инвазивного поражения и гистологическим типом опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание злокачественных новообразований с аномалиями строения матки встречается достаточно редко. В большинстве описанных в литературе клинических случаев онкологический процесс затрагивал только одну из полостей или рогов матки. Наряду с оценкой клинической картины и проведением ультразвуковой диагностики МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием играет важную роль в выявлении как пороков развития матки, так и рака репродуктивной системы. Представленный редкий клинический случай демонстрирует необходимость проявления настороженности по отношению к пациенткам с аномалиями строения матки. Своевременная диагностика и верификация диагноза позволят проводить адекватное лечение, что неизбежно отразится на прогнозе выживаемости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

syndrome // *Korean J. Radiol.* 2013. Vol. 14, No. 2. P. 233–239. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.2.233

9. Аракелян А.С., Быченко В.Г., Адамян Л.В., Лузина И.А., Степанян А.А. Клинико-диагностические аспекты ведения больных с пороками развития матки и влагалища: место и роль магнитно-резонансной томографии в сочетании с лапароскопией // *Проблемы репродукции.* 2021. Т. 27, № 4. С. 69–83. DOI: 10.17116/repro20212704169

10. Соловьев И.А., Суров Д.А., Васильченко М.В., и др. Непосредственные результаты расширенных и комбинированных операций у больных с местно-распространенным раком органов малого таза // *Военно-медицинский журнал.* 2021. Т. 342, № 3. С. 37–45.

11. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. СПб.: Эко-Вектор, 2022. 247 с.

12. Gao J, Zhang J, Tian W, et al. Endometrial cancer with congenital uterine anomalies: 3 case reports and a literature review // *Cancer Biol. Ther.* 2017. Vol. 18, No. 3. P. 123–131. DOI: 10.1080/15384047.2017.1281495

13. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. Клинический случай рака эндометрия у пациентки с полным удвоением матки и шейки матки // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021. Т. 17, № 2. С. 100–103. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-100-103

14. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, No. 6. P. i33–i38.

15. Amanta F, Mirzab M, Creutzberg C. FIGO cancer report 2012. Cancer of the corpus uteri // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2012. Vol. 119, No. 2. P. 110–117.

16. Cade T.J., Quinn M.A., McNally O.M. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010. Vol. 20, No. 7. P. 1166–1169.

17. Ortashi O., Jain S., Emmanuel O. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of pre-operative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. Vol. 137, No. 2. P. 232–235.

18. Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Трифанов Ю.Н., и др. Рак эндометрия у пациенток старше 70 лет: клинико-морфологическая характеристика и отдаленные результаты // *Вопросы онкологии.* 2019. Т. 65, № 3. С. 414–421. DOI:10.37469/0507-3758-2019-65-3

19. Wang H.L., Ren Y.F., Yang J. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. Vol. 14, No. 4. P. 2515–2519.

20. Colombo N, Creutzberg C., Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Diagnosis, treatment and follow-up // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016. Vol. 26, No. 1. P. 2–30.

REFERENCES

1. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008;14(5):415–429. DOI: 10.1093/humupd/dmn018

2. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161–174. DOI: 10.1093/humupd/7.2.161

3. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761–771. DOI: 10.1093/humupd/dmr028

4. Adamyan LV, Kulakov VI, Chaschukoeva AZ. *Malformations of the uterus and vagina.* Moscow: Meditsina Publ.; 1998. 328 p. (In Russ.)

5. Bobkova MV, Puchko TK, Adamyan LV. Reproduction in women with congenital uterus and vagina anomalies. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(2):42–53. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201824242-53

6. Shibelgut NM, Batina NA, Elgina SI, et al. The course of pregnancy and childbirth with abnormal development of the genitals (two-horned uterus). *Mother and Baby in Kuzbass.* 2022;89(2):56–61. (In Russ.) DOI: 10.24412/2686-7338-2022-2-56-61

7. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):371–382. DOI: 10.1002/uog.10056

8. Yoo RE, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Magnetic resonance evaluation of Müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-

Hauser syndrome. *Korean J Radiol.* 2013;14(2):233–239. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.2.233

9. Arakelyan AS, Bychenko VG, Adamyan LV, Luzhina IA, Stepanian AA. Clinical and diagnostic aspects of the management of patients with malformations of the uterus and vagina: the place and role of magnetic resonance imaging in combination with laparoscopy. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(4):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro20212704169

10. Solovov IA, Surov DA, Vasilchenko MV, et al. Immediate results of extended and combined operations in patients with locally advanced pelvic cancer. *Military Medical Journal.* 2021;342(3):37–45. (In Russ.)

11. Ul'rikh EA, Urmanceeva AF. Rare malignant gynecological tumors. Saint Petersburg: Eco-Vector Publ.; 2022. 247 p. (In Russ.)

12. Gao J, Zhang J, Tian W, et al. Endometrial cancer with congenital uterine anomalies: 3 case reports and a literature review. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(3):123–131. DOI: 10.1080/15384047.2017.1281495

13. Chernyshova AL, Kolomiets LA, Truschuk YuM. Clinical case of endometrial cancer in a patient with complete doubling of the uterus and cervix. *Tumors of female reproductive system.* 2021;17(2): 100–103. (In Russ.) DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-100-103

14. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):i33–i38.

15. Amanta F, Mirzab M, Creutzberg C. FIGO cancer report 2012. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;119(2):110–117.

16. Cade TJ, Quinn MA, McNally OM. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(7):1166–1169.

17. Ortashi O, Jain S, Emmanuel O. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of pre-operative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(2):232–235.

18. Gavrish YuE, Artemieva AS, Trifanov YuN, et al. Endometrial cancer in patients older than 70 years: clinical and morphological

characteristics and long-term results. *Voprosy onkologii.* 2019;65(3):414–421. (In Russ.) DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-3

19. Wang HL, Ren YF, Yang J. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(4):2515–2519.

20. Colombo N, Creutzberg C, Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2–30.

ОБ АВТОРАХ

Виктор Геннадьевич Борщевский, врач-онколог клиники акушерства и гинекологии; e-mail: borshchevskii.onc@mail.ru

Елена Александровна Ульрих, докт. мед. наук, проф.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>;
eLibrary SPIN: 1110-1844; Author ID: 668989;
e-mail: elenaulrikh@mail.ru

***Игорь Сергеевич Захаров**, докт. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>;
eLibrary SPIN: 2870-2520; Author ID: 231781; e-mail: isza@mail.ru

Андрей Александрович Шмидт, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>;
eLibrary SPIN: 4272-5069; Author ID: 935638;
e-mail: andrey_shmidt@inbox.ru

Дмитрий Владимирович Соломко, заведующий гинекологическим отделением; e-mail: solomich@mail.ru

Сайд Заурович Гаджиев, ординатор кафедры акушерства и гинекологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-2441>;
eLibrary SPIN: 4852-7365; Author ID: 907473;
e-mail: saidzaurovich@mail.ru

AUTHORS' INFO

Viktor G. Borshchevskiy, M.D., oncologist of the clinic of obstetrics and gynecology; e-mail: borshchevskii.onc@mail.ru

Elena A. Ul'rikh, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>;
eLibrary SPIN: 1110-1844; Author ID: 668989;
e-mail: elenaulrikh@mail.ru

***Igor S. Zakharov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>;
eLibrary SPIN: 2870-2520; Author ID: 231781; e-mail: isza@mail.ru

Andrey A. Shmidt, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>;
eLibrary SPIN: 4272-5069; Author ID: 935638;
e-mail: andrey_shmidt@inbox.ru

Dmitry V. Solomko, M.D., the Head of the Gynecological Department; e-mail: solomich@mail.ru

Said Z. Gadzhiev, resident of the Obstetrics and Gynecology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-2441>;
eLibrary SPIN: 4852-7365; Author ID: 907473;
e-mail: saidzaurovich@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 618.11-006.2-001.5-002-073.7/8

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar192524>

Научная статья

Ультразвуковая и компьютерно-томографическая диагностика разрыва кисты яичника с гемоперитонеумом

Г.К. Садыкова^{1, 2}, И.С. Железняк¹, В.В. Рязанов^{1, 2}, И.С. Ходкевич², В.В. Ипатов¹,
А.Я. Латышева¹, М.Д.Л. Оппедизано²

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

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

Представленная статья посвящена рассмотрению вопроса диагностики разрыва кисты яичника, осложненного гемоперитонеумом. Апоплексия яичника занимает третье место в структуре urgentных заболеваний в гинекологии и второе — среди причин внутрибрюшного кровотечения. Она представляет собой внезапно наступившее кровоизлияние в овариальную ткань, сопровождающееся нарушением целостности его ткани и в ряде случаев кровотечением в брюшную полость, может быть бессимптомным или сопровождаться внезапным появлением односторонней боли внизу живота. В условиях приемного покоя при проведении неотложной диагностики главное преимущество ультразвукового исследования — возможность выполнения в любых условиях и при любом состоянии пациента, поэтому данный метод в научной литературе рассматривается, как основной при первичном обследовании таких пациенток, тем не менее в научной литературе имеются сведения о дифференциальной диагностике неотложных гинекологических состояний, сопровождающихся гемоперитонеумом посредством рентгеновской компьютерной томографии. В статье приведены признаки, выявляемые при ультразвуковой диагностике и компьютерной томографии, при разрыве кисты яичника, систематизированные на основе данных литературы и нашего клинического опыта. Главными лучевыми симптомами при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии являются внутрибрюшинный выпот с наличием «сторожевого тромба» у травмированного яичника и кистозное образование в яичнике. Совокупный анализ этих признаков поможет практикующему врачу в urgentной ситуации определить не только кровь в брюшной полости, но и источник кровотечения, а также дифференцировать разрыв кисты яичника от иных состояний, сопровождающихся синдромом острой боли в животе.

Ключевые слова: апоплексия яичника; внутрибрюшинный выпот; гемоперитонеум; компьютерная томография; разрыв кисты яичника; тромботические массы; ультразвуковая диагностика.

Как цитировать:

Садыкова Г.К., Железняк И.С., Рязанов В.В., Ходкевич И.С., Ипатов В.В., Латышева А.Я., Оппедизано М.Д.Л. Ультразвуковая и компьютерно-томографическая диагностика разрыва кисты яичника с гемоперитонеумом // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 83–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar192524>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar192524>

Research Article

Ultrasound and computed tomography diagnostics of ovarian cyst rupture with hemoperitoneum

Gulnaz K. Sadykova^{1, 2}, Igor S. Zheleznyak¹, Vladimir V. Ryazanov^{1, 2}, Ilya S. Khodkevich², Victor V. Ipatov¹, Anastasiya Ya. Latysheva¹, Mikhail Giuseppe L. Oppedisano²

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

The presented article is devoted to the issue of diagnosis of rupture of ovarian cyst complicated by hemoperitoneum. Ovarian apoplexy ranks third in the structure of urgent diseases in gynecology and second among the causes of intra-abdominal bleeding. It is a sudden hemorrhage into the ovarian tissue, accompanied by a violation of the integrity of its tissue and in some cases bleeding into the abdominal cavity, may be asymptomatic or accompanied by the sudden appearance of unilateral pain in the lower abdomen. In the conditions of emergency rest during emergency diagnostics, the main advantage of ultrasound is the ability to perform in any conditions and in any condition of the patient, therefore, this method is considered in the scientific literature as the main one for the initial examination of such patients, nevertheless, in the scientific literature there is information about the differential diagnosis of emergency gynecological conditions accompanied by hemoperitoneum by X-ray computed tomography.

The article presents the signs detected during ultrasound diagnostics and computed tomography in case of rupture of an ovarian cyst, systematized on the basis of literature data and our clinical experience. The main ultrasound and CT symptoms are intraperitoneal effusion with the presence of a "sentinel thrombus" in the injured ovary and cystic formation in the ovary.

The combined analysis of these signs will help the practitioner in an urgent situation not only to determine the blood in the abdominal cavity, but also to determine the source of bleeding, as well as to differentiate the rupture of the ovarian cyst from other conditions accompanied by acute abdominal pain syndrome.

Keywords: computed tomography; hemoperitoneum; intraperitoneal effusion; ovarian apoplexy; ovarian cyst rupture; thrombotic masses; ultrasound diagnostics.

To cite this article:

Sadykova GK, Zheleznyak IS, Ryazanov VV, Khodkevich IS, Ipatov VV, Latysheva AY, Oppedisano MGL. Ultrasound and computed tomography diagnostics of ovarian cyst rupture with hemoperitoneum. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):83–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar192524>

Received: 06.02.2023

Accepted: 16.02.2023

Published: 31.03.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гинекологические заболевания являются частой причиной острой боли в животе у женщин репродуктивного возраста и могут осложняться внутрибрюшным кровотечением [1].

Апоплексия яичника — одно из наиболее распространенных urgentных гинекологических заболеваний, занимает третье место в структуре urgentных заболеваний в гинекологии и второе — среди причин внутрибрюшного кровотечения [2, 3]. Апоплексия яичника — это внезапно наступившее кровоизлияние в овариальную ткань, сопровождающееся нарушением целостности его ткани и в ряде случаев кровотечением в брюшную полость. Чаще всего это кровоизлияние в кисту желтого тела, а в остальных — кровоизлияние в фолликулярную кисту и желтое тело, паренхиматозное кровоизлияние [3, 4]. В публикациях иностранных авторов (за исключением стран СНГ) термин «апоплексия яичника» не упоминается примерно с 80-х гг. XX в., а используется термин «разрыв» [3]. Среди работ, опубликованных в последнее время, встречаются статьи, посвященные разрыву кист желтых тел яичников, которые, согласно данным отечественных исследователей, в большинстве наблюдений являются морфологическим субстратом апоплексии яичников [3]. В нашей статье используется термин «разрыв», поскольку, по нашему мнению, он точно отражает механику процесса и более понятен врачам-специалистам профиля лучевой диагностики.

С 1 января 2022 г., согласно распоряжению Правительства РФ от 15 октября 2021 г. № 2900-р, наша страна начала переход на Международную классификацию болезней (МКБ) 11-го пересмотра. Изменения окончательно вступят в силу только с 2024 г. До тех пор будет работать и старая, и новая классификация. Следует отметить, что апоплексия яичника, как отдельная нозологическая единица, отсутствует в одиннадцатом пересмотре МКБ, при этом выделяют следующие пункты: N83.0 Фолликулярная киста яичника, киста граафова фолликула, геморрагическая фолликулярная киста (яичника). N83.1 Киста желтого тела, геморрагическая киста желтого тела.

Разрыв кисты яичника может возникнуть в любом возрасте между менархе и менопаузой, но наиболее подвержены данной патологии женщины репродуктивного возраста 20–35 лет [2, 3, 5]. Частота разрывов кист яичников неизвестна. Чаще разрываются физиологические кисты, такие как фолликулярная киста или киста желтого тела, реже — патологические кисты (эндометриоидные, кистозные компоненты доброкачественных или злокачественных новообразований) [5].

При нормальном менструальном цикле физиологический разрыв небольших фолликулярных кист, происходящий при каждом овуляторном цикле, обычно не имеет клинического значения. Это циклическое событие обычно протекает бессимптомно или связано с болевыми ощущениями в середине цикла [5].

Разрыв кисты яичника может быть бессимптомным или сопровождаться внезапным появлением односторонней боли внизу живота. Классическим проявлением является внезапное появление резкой локальной боли в нижнем квадранте во II фазу менструального цикла, часто после полового акта (до половины случаев) или после физической нагрузки [1, 4, 5]. В гинекологии детей и подростков имеется ряд анатомо-физиологических особенностей, обуславливающих менее выраженную клиническую картину кровоизлияния в яичник и брюшную полость: менее выраженная перитонеальная реакция на наличие крови в брюшной полости по сравнению со взрослыми женщинами (что можно объяснить незрелостью вегетативной нервной системы); широкие компенсаторно-приспособительные механизмы детского организма [4].

В связи с интенсивной болью пациенты обычно обращаются в учреждения оказания неотложной помощи. Поставить окончательный диагноз только на основании анамнеза, клинических данных и осмотра в условиях приемного покоя может быть затруднительно, и в этом случае врач-специалист лучевой диагностики может оказаться первым, кто предположит это патологическое состояние, что обеспечит своевременную диагностику и соответствующее лечение. Иллюстрированная статья направлена на то, чтобы познакомить врачей лучевой диагностики с визуализационными характеристиками этого urgentного состояния. В условиях оказания неотложной медицинской помощи, как правило, доступны компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Поэтому в статье приведены характерные признаки разрыва кисты яичника, осложненного внутрибрюшным кровоизлиянием, которые возможно выявить при КТ и УЗИ на основании литературных данных и собственных наблюдений. В нашей статье не рассматриваются признаки разрыва кисты яичника, осложненного внутрибрюшным кровоизлиянием, при магнитно-резонансной томографии (МРТ), поскольку этот метод не имеет широкого распространения в условиях неотложной помощи, а проведение МРТ у гемодинамически нестабильных пациентов, а также при выраженном болевом синдроме, невозможно.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

У девочек, подростков, женщин с острой болью в животе для оценки органов брюшной полости, забрюшинного пространства и наличия свободной жидкости обследование рекомендуется начинать с трансабдоминального УЗИ. Это позволит не только исключить другие возможные причины болевого синдрома (например, аппендицит, мочекаменная болезнь), но и визуализировать высоко расположенные яичники. Необходимо учитывать особенности расположения яичников у детей: чем меньше возраст ребенка, тем выше в брюшной полости расположены яичники [4]. После трансабдоминального исследования обязательно проведение трансвагинального

исследования. У девочек и женщин, не живших половой жизнью, желателен трансабдоминальное исследование дополнить трансректальным исследованием.

КТ проводится от уровня диафрагмы до седалищных бугров, с обязательным получением нативной фазы и постконтрастных артериальной, венозной фаз. Это позволяет визуализировать все органы и сосудистые структуры исследуемой зоны, оценить наличие и характер кровоснабжения, исключить иные хирургические патологии, проявляющиеся синдромом острой боли в животе, в том числе обусловленные острым тромбозом.

При разрыве яичника с внутрибрюшным кровоизлиянием ключевыми находками при УЗИ и КТ будут внутрибрюшная жидкость и непосредственная визуализация кистозного образования в яичнике.

Внутрибрюшная жидкость и гемиперитонеум

При разрыве яичника с внутрибрюшным кровоизлиянием в первую очередь необходимо оценить наличие, локализацию и характер жидкости. Она может ограничиваться тазом либо распространяться в верхние отделы брюшной полости [1]. В полости малого таза жидкость в большем объеме будет визуализироваться на стороне травмированного яичника. Она может локализоваться в пузырно-маточном, маточно-прямокишечном (дугласовом) и поддиафрагмальном пространствах, межпетельно, в боковых каналах, в гепаторенальном (Моррисона) и спленоренальном карманах.

Измерение точного (без погрешностей) количества крови в малом тазу затруднительно как посредством УЗИ, так и КТ, что обусловлено особенностями анатомического строения данной области и растеканием жидкости по пространствам таза. Приводим полуколичественную оценку тяжести гемоперитонеума, предложенную Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в 2020 г. [6]:

- 1) легкой степени — эхогенная жидкость определяется только в дугласовом пространстве;
- 2) умеренной степени — эхогенная жидкость и сгустки крови определяются только в дугласовом пространстве;
- 3) тяжелой степени — эхогенная жидкость и сгустки крови определяются в дугласовом и маточно-пузырном пространстве, в кармане Моррисона.

Гемоперитонеум при компьютерной томографии выявляется в виде свободной жидкости различной плотности, что позволяет на основании средних денситометрических показателей дифференцировать жидкую кровь (от +13 до +50 HU) от тромботических масс (от +50 до +75 единиц HU) (рис. 1, а–в) [1, 7–9]. Гемоперитонеум при эхографии может быть представлен однородно эхогенной жидкостью за счет равномерного распределения эхогенных частиц либо гетерогенной жидкостью за счет наличия сгустков крови (рис. 1, г–к; рис. 2, а–г), которые представляют собой хаотично расположенные структуры различной эхогенности, напоминающие солидную ткань на фоне

эхогенной жидкости [4]. Сложности в выявлении сгустка возникают при изоэхогенности прилежащим структурам, что не позволяет диагностировать внутрибрюшное кровотечение.

При КТ и УЗИ именно наличие тромботических масс помогает отличить кровь от экссудата и транссудата.

При КТ и УЗИ важно определить локализацию сгустка, которая, как правило, указывает на источник кровотечения. Так называемый «сторожевой сгусток» тесно прилежит к травмированному яичнику непосредственно в месте разрыва (рис. 1, а–в, д–м; 2, д–е; 3, з–е). В случае продолжающегося кровотечения сгусток может быть больших размеров и охватывать яичник на большом протяжении, что затруднит локализацию места предполагаемого разрыва в яичнике.

ЯИЧНИК

Разрыв чаще происходит в правом яичнике [1]. Возможно, это обусловлено тем, что ректосигмовидный отдел кишечника защищает левый яичник от травматизации, либо тем, что в правом яичнике овуляция происходит почти в 2 раза чаще, чем в левом [1, 8]. Стенки кисты желтого тела толще и имеют зубчатые края, в отличие от геморрагической фолликулярной кисты, чаще имеющей тонкие и гладкие стенки [1, 7].

Ультразвуковая картина кистозного образования в яичнике зачастую разнообразна. Кистозное образование иногда бывает трудно определить из-за частичного или полного спадения полости либо из-за большого количества прилежащих тромботических масс (рис. 2, з–е) [9]. Кроме того, выявление геморрагической кисты значительно затрудняет полиморфизм сонографической картины: 1) мелкосетчатое и среднесетчатое строение средней эхогенности, в 2/3 случаев эти структуры занимают всю или большую часть кисты (рис. 1, д–з); 2) однородное содержимое в сочетании с множественными или единичными, тонкими, полными или неполными, неправильной формы перегородками; 3) в полости кисты сгустки крови в виде включений преимущественно высокой эхогенности, имеющие неправильную форму и пристеночную локализацию (рис. 3, з) [10].

Самой частой причиной разрыва яичника с гемоперитонеумом служит киста желтого тела, для которой при УЗИ характерна толстая стенка с зубчатыми краями. Применение цветового доплеровского картирования (ЦДК) существенно помогает не только в выявлении кисты на фоне тромботических масс, но и в дифференцировке кисты желтого тела от других образований на основании гиперваскуляризации по периферии и отсутствия цветовых сигналов во внутренних перегородках и структурах, представляющих собой организованные сгустки крови и нити фибрина (рис. 1, е; рис. 2, е) [10]. При трансабдоминальном УЗИ выявить спавшуюся кистозную полость практически невозможно, но при трансвагинальном/трансректальном

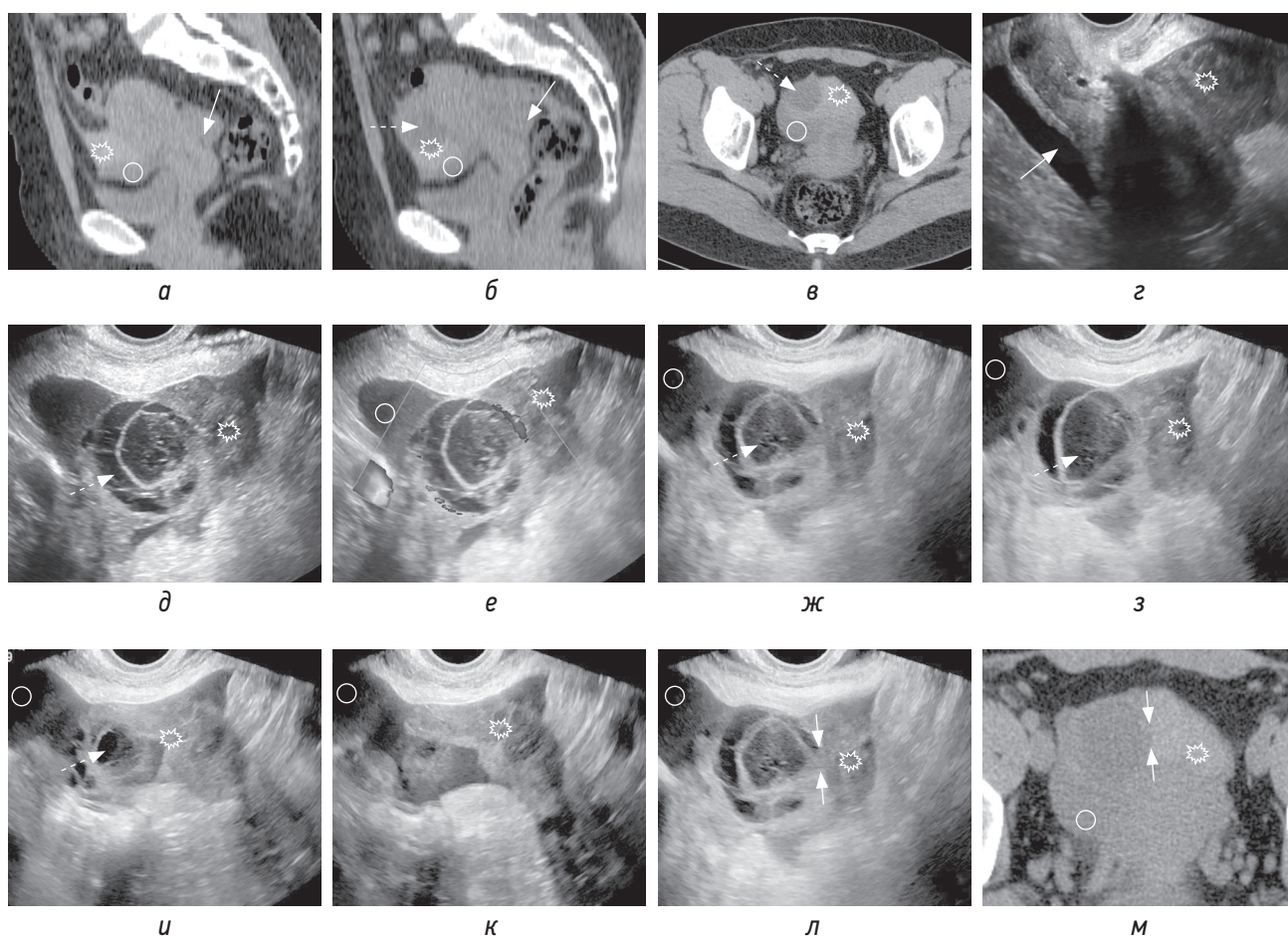


Рис. 1. Пациентка 33 лет поступила с резкой болью в правой подвздошной области. В связи с подозрением на аппендицит была проведена нативная КТ. На КТ-томограммах в сагиттальной (а, б) и аксиальной (в) плоскостях в маточно-пузырном пространстве визуализируется жидкая кровь (круг) и сгусток (звездочка), прилежащий к кистозному образованию (пунктирная стрелка) в правом яичнике; в маточно-прямокишечном пространстве — жидкая кровь (стрелка). При трансвагинальном УЗИ по длинной оси матки (г) визуализируется жидкая кровь в маточно-прямокишечном пространстве (стрелка) и сгусток в маточно-пузырном пространстве (звездочка). На серии трансвагинальных сонограмм в В-режиме (д–ж) и с использованием ЦДК (е) в правом яичнике определяется кистозное образование (пунктирная стрелка) с толстой и гипervasкулярной стенкой, с геморрагическим содержимым, с наличием параовариально экзогенной крови (круг) и сгустков крови (звездочка). Предполагаемое место разрыва показано между стрелками на сонограмме (л) и соответствующей нативной КТ-томограмме в аксиальной плоскости (м)

исследовании доплеровские методики могут помочь в ее идентификации (рис. 3, а, б, г–е).

Место разрыва при УЗИ можно предположить на основании следующих признаков:

1) при крупных сгустках, окружающих травмированный яичник, из кистозной полости в параовариальное пространство распространяется ткань, изоэхогенная тромботическим массам; на этом уровне в месте предполагаемого разрыва определяется нарушение целостности капсулы яичника (рис. 1, л, м);

2) при минимально выраженном тромбозе непосредственно к месту предполагаемого разрыва прилежит сгусток, хорошо визуализируемый на фоне жидкой крови (рис. 3, б, г–е).

При исследовании в последующие дни от момента резкой боли киста с разрывом и внутрибрюшным кровоизлиянием может определяться как обычное желтое тело, но ключевой находкой будет выявление прилежащих

тромботических масс с минимальным количеством свободной жидкости или без нее [1].

В настоящее время в отделениях неотложной диагностики многопрофильных медицинских учреждений широко применяется рентгеновская КТ, и врачи лучевой диагностики регулярно сталкиваются с различными проявлениями urgentных патологических состояний в гинекологической практике. Следует отметить, что, в отличие от УЗИ, время непосредственного КТ-сканирования полости таза на современных аппаратах занимает не более 30 с, а общее время обследования с учетом укладки пациентки, ввода данных для исследования, выполнения томограммы и первичной оценки результатов, как правило, не превышает 10 мин вне зависимости от возраста и гинекологического анамнеза. В иностранной литературе приводятся данные о дифференциальной диагностике неотложных гинекологических состояний, сопровождающихся гемоперитонеумом посредством рентгеновской КТ,

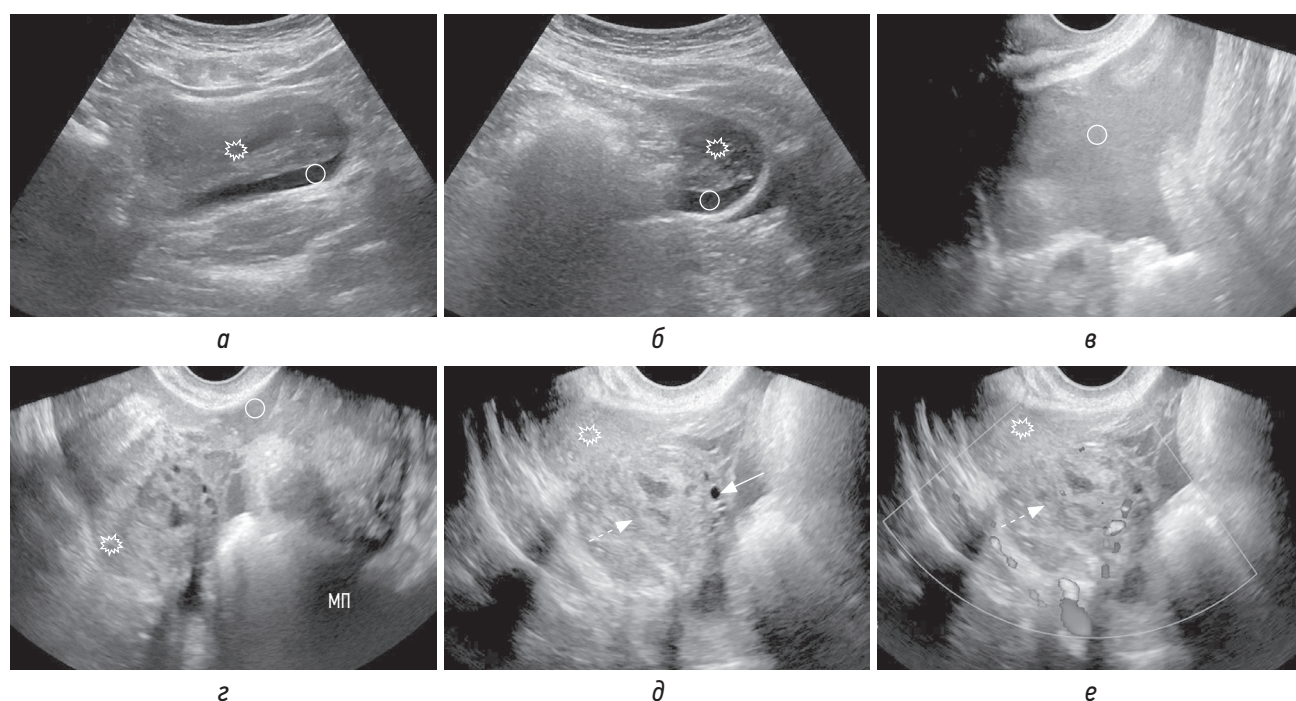


Рис. 2. Пациентка 29 лет поступила с резкой болью в малом тазу, возникшей на фоне полового акта. При трансабдоминальном исследовании (а — аксиальная плоскость; б — сагиттальная плоскость) в полости малого таза определяется экзогенная кровь (круг) со сгустками (звездочка). При трансвагинальном исследовании (в, г) в полости малого таза в большом количестве определяется экзогенная кровь (круг) с наличием сгустков (звездочка), изоэхогенных геморрагической кисте желтого тела. На трансвагинальных сонограммах в В-режиме (д, е) и с использованием ЦДК (е) в яичнике определяется кистозное образование (пунктирная стрелка) с толстой и гиперваскулярной стенкой, с геморрагическим содержимым и наличием параовариально сгустков крови (звездочка). Стрелкой отмечена интактная (неповрежденная) ткань яичника

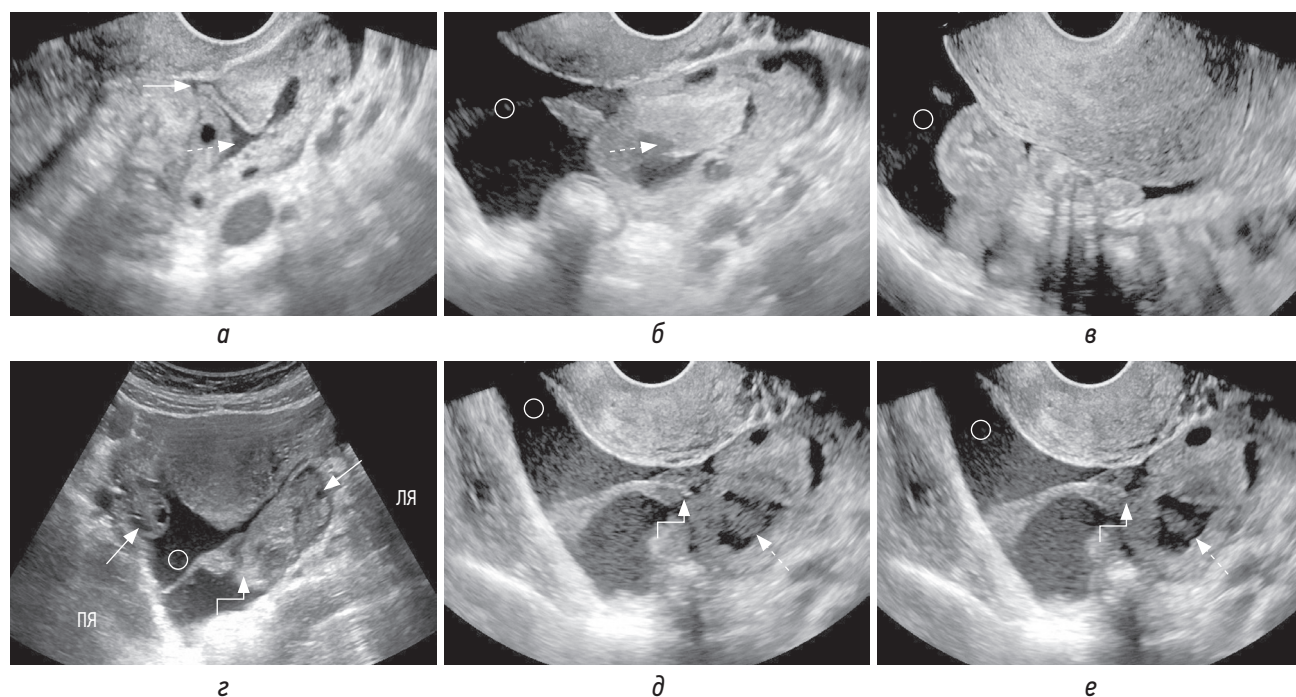


Рис. 3. Пациентка 27 лет поступила с болью в области малого таза. При трансвагинальном УЗИ (а, б) в левом яичнике определяется спавшаяся полость (а, пунктирная стрелка) неправильной формы с сомкнутым местом разрыва (стрелка), во время исследования полость (б, пунктирная стрелка) увеличилась в размерах за счет кровотечения и увеличилось количество несвернувшейся экзогенной крови (круг) в малом тазу. Трансвагинальная (в) и трансабдоминальная (г) сонограммы: экзогенная кровь в позаиматочном пространстве (круг). Увеличенный левый яичник с наличием полости с геморрагическим содержимым и сгустком, свисающим от места разрыва (г, уступ со стрелкой). На трансвагинальных (д, е) сонограммах: экзогенная кровь в позаиматочном пространстве (круг), увеличенный левый яичник с наличием полости с геморрагическим содержимым (пунктирная стрелка) и сгусток, начинающийся от места разрыва яичника (уступ со стрелкой)

несмотря на то что в оценке матки и придатков возможности ее ограничены [7–9]. Наш практический опыт показывает, что при должном подходе и осведомленности врача-специалиста КТ эти состояния действительно можно визуализировать и дифференцировать между собой, однако для этого необходимы знания специфических лучевых признаков для правильной интерпретации полученных данных.

При КТ кистозное образование имеет различную плотность: 1) низкая плотность в центральной области и высокая плотность по периферии; 2) смешанная плотность в центральной области и высокая плотность по периферии; 3) высокая плотность в центральной области и по периферии [8].

По данным литературы, характеристика стенок кистозного образования возможна на постконтрастных КТ-изображениях. Как правило, это накапливающая контрастное вещество толстая (киста желтого тела) или тонкая (фолликулярная киста) стенка. Предполагаемое место разрыва может определяться в виде прерывистости или неровности контура стенки. На постконтрастном изображении можно выявить активную экстравазацию в месте разрыва кисты [1, 7, 8]. Кроме того, на фоне массивных тромботических масс в полости малого таза только на постконтрастных изображениях по усиливающейся стенке можно определить спавшуюся полость кистозного образования. Исходя из представленных литературных данных и нашего личного опыта, мы рекомендуем врачам-специалистам КТ обращать особое внимание на наличие этих изменений, поскольку именно данные симптомы свидетельствуют о разрыве кисты яичника и позволяют обосновать гинекологическую природу острой боли в животе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pulappadi V.P., Manchanda S., Sk P., et al. Identifying corpus luteum rupture as the culprit for haemoperitoneum // *The British journal of radiology*. 2021. Vol. 94, No. 1117. Art. 20200383. DOI: 10.1259/bjr.20200383
2. Коньшина П.Д., Чистякова Е.А., Звычайный М.А. Информативность диагностических мероприятий у женщин репродуктивного возраста при апоплексии яичника // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических вузов России «За качественное образование», посвященные 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова. Екатеринбург, 10–12 апреля 2019 года*. 2019. Т. 1, № 1. С. 103–107.
3. Пирогова М.Н. Клиническое значение ангиогенных факторов роста в диагностике и лечении апоплексии яичника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Данилов А.М. Проблемы диагностики апоплексии яичника в детском и подростковом возрасте // *Московская медицина*. 2017. № S2. С. 33.
5. Aziz W.M., Fawzi H.A. Acute Appendicitis Versus Ruptured Ovarian Cyst in Female Patients Presented as Acute Abdomen Pain // *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019. Vol. 10, No. 1. P. 364–367. DOI: 10.5958/0976-5506.2019.00072.X

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрыв кисты яичника с внутрибрюшным кровотечением — одно из наиболее распространенных urgentных гинекологических состояний у женщин репродуктивного возраста, требующее своевременного и полноценного обследования для постановки правильного диагноза и определения тактики ведения пациенток. В условиях приемного покоя при проведении неотложной диагностики главное преимущество УЗИ — возможность выполнения в любых условиях и при любом состоянии пациента, поэтому данный метод в научной литературе рассматривается, как основной при первичном обследовании таких пациенток. Но, по нашему мнению, учитывая повсеместное использование КТ в отделениях неотложной диагностики, рентгенологу необходимо знать лучевую семиотику этого urgentного состояния и при компьютерной томографии. При разрыве яичника с внутрибрюшным кровоизлиянием главными признаками при УЗИ и КТ являются наличие внутрибрюшной жидкости с визуализацией «сторожевого тромба» у травмированного яичника и кистозное образование в самом яичнике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

6. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy; Kirk E., Ankum P., Jakab A., et al. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice // *Hum. Reprod. Open*. 2020. Vol. 2020, No. 4. Art. hoaa055. DOI: 10.1093/hropen/hoaa055
7. Tonolini M., Foti P.V., Costanzo V., et al. Cross-sectional imaging of acute gynaecologic disorders: CT and MRI findings with differential diagnosis—part I: corpus luteum and haemorrhagic ovarian cysts, genital causes of haemoperitoneum and adnexal torsion // *Insights into imaging*. 2019. Vol. 10, No. 1. P. 118. DOI: 10.1186/s13244-019-0807-5
8. Liu X., Song L., Wang J., et al. Diagnostic utility of CT in differentiating between ruptured ovarian corpus luteal cyst and ruptured ectopic pregnancy with hemorrhage // *Journal of ovarian research*. 2018. Vol. 11, No. 1. P. 5. DOI: 10.1186/s13048-017-0374-8
9. Miele V., Andreoli C., Cortese A., et al. Hemoperitoneum following ovarian cyst rupture: CT usefulness in the diagnosis // *La Radiologia medica*. 2002. Vol. 104, No. 4. P. 316–321.
10. Иванова Л.И., Романов Г.Г., Рязанов В.В., и др. Практическая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей. В 5 т. Т. 3. Ультразвуковая диагностика заболеваний женских половых органов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 232 с.

REFERENCES

1. Pulappadi VP, Manchanda S, Sk P, et al. Identifying corpus luteum rupture as the culprit for haemoperitoneum. *The British journal of radiology*. 2021;94(1117):20200383. DOI: 10.1259/bjr.20200383
2. Kon'shina PD, Chistyakova EA, Zvychniy MA. The informative of diagnostic measures in women of reproductive age with ovarian apoplexy. *Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya: Materialy IV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i studentov, IV Forum meditsinskikh i farmatsevticheskikh VUZov Rossii "Za kachestvennoe obrazovanie", posvyashchennye 100-letiyu so dnya rozhdeniya rektora Sverdlovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta, professora Vasiliya Nikolaevicha Klimova, Ekaterinburg, 10–12 aprelya 2019 goda*. 2019;1(1):103–107. (In Russ.)
3. Pirogova MN. *Klinicheskoe znachenie angiogennykh faktorov rosta v diagnostike i lechenii apopleksii yaichnika* [dissertation abstract]. Moscow; 2016. 24 p. (In Russ.)
4. Adamyan LV, Sibirskaia EV, Danilov AM. Problems of diagnosing ovarian apoplexy in childhood and adolescence. *Moscow medicine*. 2017;(S2):33. (In Russ.)
5. Aziz WM, Fawzi HA. Acute Appendicitis Versus Ruptured Ovarian Cyst in Female Patients Presented as Acute Abdomen Pain. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019;10(1):364–367. DOI: 10.5958/0976-5506.2019.00072.X
6. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy; Kirk E, An-kum P, Jakab A, et al. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4): hoaa055. DOI: 10.1093/hropen/hoaa055
7. Tonolini M, Foti PV, Costanzo V, et al. Cross-sectional imaging of acute gynaecologic disorders: CT and MRI findings with differential diagnosis-part I: corpus luteum and haemorrhagic ovarian cysts, genital causes of haemoperitoneum and adnexal torsion. *Insights into imaging*. 2019;10(1):118. DOI: 10.1186/s13244-019-0807-5
8. Liu X, Song L, Wang J, et al. Diagnostic utility of CT in differentiating between ruptured ovarian corpus luteal cyst and ruptured ectopic pregnancy with hemorrhage. *Journal of ovarian research*. 2018;11(1):5. DOI: 10.1186/s13048-017-0374-8
9. Miele V, Andreoli C, Cortese A, et al. Hemoperitoneum following ovarian cyst rupture: CT usefulness in the diagnosis. *La Radiologia medica*. 2002;104(4):316–321.
10. Ivanova LI, Romanov GG, Ryazanov VV, et al. Practical ultrasound diagnostics: A guide for physicians. In 5 vol. Vol. 3. Ultrasound diagnosis of diseases of the female genital organs. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016. 232 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Гульназ Камальдиновна Садыкова**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518X>; eLibrary SPIN:
3115-7430; Author ID: 908089; e-mail: kokonya1980@mail.ru

Игорь Сергеевич Железняк, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>;
eLibrary SPIN: 1450-5053; Author ID: 653711; e-mail: igzh@bk.ru

Владимир Викторович Рязанов, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>;
eLibrary SPIN: 2794-6820; Author ID: 425550;
e-mail: 79219501454@yandex.ru

Илья Сергеевич Ходкевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0359-5831>;
eLibrary SPIN: 3508-2360; Author ID: 1142013;
e-mail: hishimiya@mail.ru

Виктор Владимирович Ипатов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-4616>;
eLibrary SPIN: 2853-9880; Author ID: 222247;
e-mail: mogidin@mail.ru

Анастасия Яковлевна Латышева, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-8765>;
eLibrary SPIN: 6793-1985; Author ID: 876001;
e-mail: vaska.petrova@yandex.ru

Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-4472>;
eLibrary SPIN: 9370-1958; Author ID: 1139568;
e-mail: misciaopp@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Gulnaz K. Sadykova**, M.D., Ph.D. (Medicine);
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518X>;
eLibrary SPIN: 3115-7430; Author ID: 908089;
e-mail: kokonya1980@mail.ru

Igor S. Zheleznyak, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>;
eLibrary SPIN: 1450-5053; Author ID: 653711; e-mail: igzh@bk.ru

Vladimir V. Ryazanov, M.D., D.Sc. (Medicine),
Associate Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>;
eLibrary SPIN: 2794-6820; Author ID: 425550;
e-mail: 79219501454@yandex.ru

Ilya S. Khodkevich;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0359-5831>;
eLibrary SPIN: 3508-2360; Author ID: 1142013;
e-mail: hishimiya@mail.ru

Victor V. Ipatov, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-4616>;
eLibrary SPIN: 2853-9880; Author ID: 222247;
e-mail: mogidin@mail.ru

Anastasiya Ya. Latysheva, M.D., Ph.D. (Medicine);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-8765>;
eLibrary SPIN: 6793-1985; Author ID: 876001;
e-mail: vaska.petrova@yandex.ru

Mikhail Giuseppe L. Oppedisano;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-4472>;
eLibrary SPIN: 9370-1958; Author ID: 1139568;
e-mail: misciaopp@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar159369>

Научная статья

Кузница военно-медицинских кадров: 80 лет факультету подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии

А.В. Болт, О.Ю. Голубцов, Р.Н. Герфанов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

25 ноября 2022 г. исполнилось 80 лет со дня создания факультета подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии, а 22 июня 2023 г. исполнится 80 лет его первому выпуску. Этим юбилейным событиям посвящено настоящее историческое исследование. На основании архивных и литературных данных прослежены основные этапы развития и становления факультета, показан его вклад в подготовку военно-медицинских кадров. Факультет по своей сути является ровесником академии, по этой причине проведен анализ современных взглядов историков академии на дату ее основания. На основании архивных данных и публикаций историков академии показано, что отправной точкой существования академии являются решения Петра I о создании генеральных госпиталей и медицинских школ в 1715 г. Приведены краткие биографические справки начальников факультетов, многие сведения уточнены за последние годы и отсутствовали в более ранних изданиях. Отдельно указана роль генерал-майора медицинской службы Л.Н. Образцова в работе по сбору и сохранению исторических данных о факультете, создании музея и первых изданий и статей. Описаны служебные и научные достижения выпускников факультета, их вклад в науку и образование. Особое внимание уделено участию в вооруженных конфликтах и Специальной военной операции, а также борьбе с пандемией новой коронавирусной инфекции. Приведены и фактические данные о выпускниках факультета, которые могут быть использованы в военно-исторической работе. Статья как дополняет и расширяет общие сведения о факультете, так и содержит информацию, накопленную за 10 лет, прошедшие с момента последнего издания о факультете.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия; военный врач; история медицины; медицинское образование; Л.Н. Образцов; Петр I; В.Н. Тонков; факультет подготовки врачей.

Как цитировать:

Болт А.В., Голубцов О.Ю., Герфанов Р.Н. Кузница военно-медицинских кадров: 80 лет факультету подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 91–99. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar159369>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar159369>

Research Article

80 years of the Faculty of training doctors for Missile, Land and Airborne Troops of the Military Medical Academy and its first graduation

Aleksey V. Bolt, Oleg Yu. Golubtsov, Ravil N. Gerfanov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

November 25, 2022 marked the 80th anniversary of the establishment of the Faculty of Training Doctors for Missile, Land and Airborne Troops of the Military Medical Academy, and June 22, 2023 will mark the 80th anniversary of its first graduation. A real historical study is devoted to these anniversary events. Based on archival and literary data, the main stages of the development and formation of the faculty are traced, its contribution to the training of military medical personnel is shown. The faculty is essentially the same age as the Academy, for this reason, the analysis of the modern views of the historians of the Academy on the date of its foundation was carried out. Based on previously published data, it is shown that the starting point of the academy's existence is the decisions of Peter I on the establishment of general hospitals and medical schools in 1715. Brief biographical references of the heads of faculties are given, many details have been clarified in recent years and were absent in earlier editions. The role of Major General of the medical service L.N. is separately indicated. Obratsova participated in the collection and preservation of historical data about the faculty, the creation of a museum and first editions and articles. The service and scientific achievements of graduates of the faculty, their contribution to science and education are described. Special attention is paid to participation in armed conflicts and Special military operations, as well as the fight against the pandemic of a new coronavirus infection. The actual data on graduates of the faculty, which can be used in military-historical work, are also given. The work complements and expands both the general information about the faculty and supplements the information accumulated over the past 10 years, since the last publication about the faculty.

Keywords: Faculty of Medical Training; history of medicine; medical education; military doctor; Military Medical Academy; L.N. Obratsova; Peter I; V.N. Tonkov.

To cite this article:

Bolt AV, Golubtsov OYu, Gerfanov RN. 80 years of the Faculty of training doctors for Missile, Land and Airborne Troops of the Military Medical Academy and its first graduation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):91–99. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar159369>

Received: 29.01.2023

Accepted: 22.02.2023

Published: 31.03.2023

25 ноября 1942 г. председателем Государственного комитета обороны СССР И.В. Сталиным подписано постановление № 2539 «О реорганизации Военно-медицинской академии Красной армии имени С.М. Кирова» [1]. Среди преобразований революционным стало создание принципиально новых подразделений — трех факультетов: командно-медицинского, лечебно-профилактического и подготовки старших врачей полков.

Реформы Императорской Военно-медицинской академии 1881 и 1914 гг., целями которых были ее военизация и направленность на подготовку именно военного врача, воспринимались в негативном свете, а последний начальник академии И.И. Макавеев на многие десятилетия получил клеймо царского реакционера [2].

Только в годы Великой Отечественной войны завершилось формирование стройной системы подготовки именно военного врача. Помимо факультетов были созданы также военно-специальные кафедры — военно-медицинской статистики, военных дисциплин, медицинского снабжения. Что особенно важно, начата целенаправленная подготовка руководителей медицинской службы на одновременно созданном командно-медицинском факультете (ныне — факультет руководящего медицинского состава).

На этапе реформ образования по западному образцу, вымарывания военно-медицинской составляющей, которую командованию академии приходилось фактически «прятать» в образовательных программах, все же удалось сохранить уникальные кафедры военно-полевой хирургии, военно-полевой терапии и ряд других [3, 4]. Нараставшая напряженность заставляла военных врачей задумываться о подходах к медицинскому обеспечению [5, 6]. В ходе Специальной военной операции вновь стало очевидным, что специализированная подготовка военного врача, содержание военно-специальных кафедр в реальных боевых действиях с лихвой окупаются спасенными жизнями солдат и офицеров за счет грамотной организации и правильного оказания медицинской помощи на поле боя и этапах медицинской эвакуации.

Первый, самый многочисленный выпуск факультета — 426 капитанов медицинской службы, именно в таком звании были выпущены военные врачи, состоялся уже 22.06.1943 г. в среднеазиатском Самарканде [7].

Новое учебное подразделение создавалось не на пустом месте, оно замысливалось задолго до официально принятой даты учреждения академии в 1798 г. [8]. Вопросы ее пересмотра обсуждались в 1937 г. комиссией под руководством В.Н. Шевкуненко, а в 1984 г. на конференции, организованной А.С. Георгиевским. В наше время дискуссия была продолжена исследователями Военно-медицинского музея, в том числе на конференции, организованной по инициативе В.О. Самойлова в 2015 г. [9–12]. Ряд публикаций, обсуждений в формате ученого совета и специальной комиссии завершился глубоко символическим открытием 17 декабря 2022 г. бюстов двух

императоров — основателей академии: Петра I и Павла I [13–16]. Конечно, нельзя забывать и об их сподвижниках, которые готовили эти решения, — Р. Арескине и А.И. Васильеве [17–21]. Подробно преемственность госпитальных школ с академией и факультетом прослежена и показана в фундаментальном труде «От госпитальной школы к факультету подготовки врачей» [7].

Впитав лучшие традиции военно-медицинского образования, факультет на начальном этапе своего существования имел широкие полномочия. Созданный при нем ученый совет мог присваивать ученые звания, а начальник факультета, назначавшийся по совместительству из числа начальников кафедр, имел дисциплинарные права командира корпуса. Начальники факультета — знаковые личности в его истории, в большинстве своем они внесли существенный вклад в подготовку военно-медицинских кадров. Приведение их кратких биографий необходимо в настоящей статье.

Владимир Николаевич Тонков (рис. 1), 15.01.1872 (с. Коса Чердынского уезда Пермской губ.) — 06.10.1954 (г. Ленинград). Действ. статский советник (1916). Кор-врач (1941). Ген.-лейт. мед. сл. (1943). Д-р медицины (1898). Д-р мед. наук (1946). Орд. проф. (1904, экстраорд. с 1900 г., проф. с 1931). Акад. АМН СССР (1944, ОМБН). Акад. ВМедА (1918). Засл. деят. науки РСФСР (1934). Награжден орденами Св. Анны II ст., Св. Владимира IV ст., Ленина (дважды: 1945, 1947), Красного Знамени (дважды: 1944, 1948), Трудового Красного Знамени (1945), Красной Звезды (1936), Полярной Звезды (1945). Президент (начальник) ВМедА (13.12.1917–03.09.1925), начальник учебного отдела (28.12.1929–01.02.1931) и научного отдела — ученый секретарь (1946–1950), начальник III факультета подготовки старших врачей полков (1942–1947), начальник кафедры нормальной анатомии (1915–1950) [7, 22–24].

Виктор Петрович Калашников, 20.02.1893 (г. Бугульма Самарской губ.) — 04.05.1959 (г. Ленинград). Участник Гражданской войны. Бригврач (1940). Ген.-майор мед. сл. (1944). Д-р мед. наук (1938), проф. (1939). Награжден орденами Ленина (1945), Красного Знамени (1944), Красной Звезды (1945). Начальник кафедры фармации с ботаникой лекарственных растений (1943–1952). Начальник воен.-мед. ф-та (1947–1948) [7, 22].

Иоаким Романович Петров, 22.09.1893 (дер. Ивановская Вологодской губ.) — 10.10.1970 (г. Ленинград). Бригврач (1940). Ген. — майор мед. сл. (1960). Д-р мед. наук (1936). Проф. (1939). Акад. АМН СССР (1960, чл.-корр. с 1953, ОМБН). Награжден орденами Ленина (1946), Красного Знамени (1944, 1948), Отечественной войны II ст. (1945). Начальник кафедры патологической физиологии (1939–1963). Начальник воен.-мед. ф-та (1948–1949) [7, 22].

Владимир Георгиевич Гнездилов, 28.07.1898 (с. Чудово Новгородской губ.) — 19.04.1958 (г. Ленинград). Участник Гражданской войны. Военврач 1 ранга (1939). П-к мед. сл. (1946). Д-р мед. наук (1945). Проф. (1948).



Рис. 1. Владимир Николаевич
Тонков



Рис. 2. Михаил Иванович
Борисенко



Рис. 3. Василий Станиславович
Ожигар



Рис. 4. Липа Аврумович
Ходорков

Награжден орденами Ленина (1945), Красного Знамени (дважды: 1944, 1950). Начальник кафедры общей биологии и паразитологии (1956–1958). Начальник воен.-мед. ф-та (05–10.1951) [7, 22].

С 1950-х гг. концепция была изменена — начальник факультета и совет при нем утратили многие научные полномочия, но была усилена административно-воспитательная составляющая, с того времени начальники факультета — офицеры, преимущественно имеющие большой служебный опыт.

Иван Федорович Фирсов, 31.12.1904 (дер. Попайлово Погорельского р-на Калининской обл.) — 30.01.1981 (г. Москва). Участник Великой Отечественной войны. П-к мед. сл. (1943). Награжден орденами Ленина (1951), Отечественной войны I ст. (1945), II ст. (дважды: 04 и 06.1945), Красного Знамени (1947), Красной Звезды (дважды: 1944, 1947). Заместитель начальника ВМедА по политической части (1940–1943). Начальник воен.-мед. ф-та (1950–1951).

Михаил Иванович Борисенко (рис. 2), 19.11.1902 (г. Проскуров Подольской губ.) — 11.03.1977 (г. Ленинград). Участник Великой Отечественной войны. Военврач 1 ранга. П-к мед. сл. (1943). Награжден орденами Ленина (1954), Красного Знамени (1950), Отечественной войны I и II ст. (1944, 1945), Красной Звезды (дважды: 1943, 1944). Начальник воен.-мед. ф-та (1951–1957).

Петр Антонович Огурцов, 17.08.1900 (с. Гранки Тульской губ.) — 16.05.1976 (г. Ленинград). Участник Великой Отечественной войны. Военврач 1 ранга (1938). Ген.-майор мед. сл. (1954). Канд. мед. наук. Награжден орденами Ленина (1945), Красного Знамени (дважды: 1944, 1950), Красной Звезды (1939). Начальник воен.-мед. ф-та (1957–1958).

Василий Станиславович Ожигар (рис. 3), 14.10.1901 (дер. Колонитай Гродненской губ.) — 01.04.1981. Участник Советско-финской и Великой Отечественной войн. Военврач 1 ранга (1942). Ген.-майор мед. сл. (1955). Награжден орденами Ленина (1945), Красного Знамени (дважды:

1944, 1950), Красной Звезды (1941), Отечественной войны II ст. (1943). Начальник воен.-мед. ф-та (1958–22.07.1961).

Липа Аврумович Ходорков (рис. 4), 31.05.1902 (г. Могилев-Подольский Подольской губ.) — 17.06.1981 (г. Ленинград). Участник боевых действий у р. Халхин-Гол, Советско-финской и Великой Отечественной войн. Бригврач (1942). Ген.-майор мед. сл. (1943). Награжден орденами Ленина дважды (1944, 1955), Красного Знамени (трижды: 1942, 1945, 1950), Красной Звезды (дважды: 1939, 1944). Начальник лечебно-эвакуационного управления ГВСУ (1941–1946), лечебно-курортного управления ГВМУ (1946–1950). Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (1961–1965).

Константин Осипович Сухов (рис. 5), 31.05.1915 (дер. Ескино Большесольского уезда Костромской губ.) — 13.01.1994 (г. Санкт-Петербург). Участник Великой Отечественной войны. Ген.-майор мед. сл. (1961). Награжден орденами Красного Знамени (1955), Красной Звезды (дважды: 1943, 1951), Отечественной войны I и II ст. (1944, 1945). Начальник медицинской службы ЮУрВО (1954–1958), ЗабВО (1958–1961), ЛенВО (1961–1964), ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (1965–1975).

Евгений Васильевич Зозуля (рис. 6), 05.02.1923 (г. Ромны Полтавской губ.) — 28.10.1980 (г. Ленинград). Участник Великой Отечественной войны. Ген.-майор мед. сл. (1975). Награжден орденом Красной Звезды (дважды: 1943, 1956), орденом «За службу Родине в ВС СССР» III ст. (1979). Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (1975–1980), 100-летие которого отмечается в этом году.

Лев Николаевич Образцов (рис. 7), 07.12.1929 (с. Кослан Удорского р-на Коми АССР) — 01.04.2008 (г. Санкт-Петербург). Ген.-майор мед. сл. (1984). Канд. мед. наук. Доц. Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск ВМедА (1981–1988). Именно благодаря Льву Николаевичу началась работа по собиранию и сохранению истории факультета — был



Рис. 5. Константин Осипович
Сухов



Рис. 6. Евгений Васильевич
Зозуля



Рис. 7. Лев Николаевич
Образцов



Рис. 8. Евгений Алексеевич
Исаев



Рис. 9. Валерий Алексеевич
Ольшанский



Рис. 10. Павел Иванович
Липский



Рис. 11. Виталий Анатольевич
Швец



Рис. 12. Сергей Сергеевич
Александров

создан музей, изданы книги и статьи о факультете, собран коллектив единомышленников (заместитель начальника факультета по воспитательной работе подполковник С.А. Цветков и начальники курсов старшие лейтенанты медицинской службы Р.В. Деев и Д.В. Овчинников), продолжающий изучать историю факультета [25–28].

Виктор Васильевич Дмитриев, 25.11.1935 (г. Батуми Аджарской АССР ГССР) — 23.12.2020 (г. Москва). П-к мед. сл. (1978). Засл. врач РФ (1998). Награжден орденом Красной Звезды. Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (1988–1991).

Евгений Алексеевич Исаев (рис. 8), 22.01.1941 г. р. (дер. Екатеринославка Хабаровского края). П-к мед. сл. (1987). Награжден орденом «За службу Родине в ВС СССР» III ст. Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (1991–1995), отдавший делу воспитания военных врачей более четверти века.

Валерий Алексеевич Ольшанский (рис. 9), 24.01.1950 г. р. (г. Дзержинск Днепропетровской обл. УССР). П-к мед. сл. (1994). Канд. мед. наук (1995). Доц.

(1996). Награжден орденом «За военные заслуги» (1998). Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (1995–2001).

Павел Иванович Липский (рис. 10), 24.07.1955 г. р. (г. Омск). П-к мед. сл. (1996). Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (2002–2009).

Виталий Анатольевич Швец (рис. 11), 14.08.1970 г. р. (с. Матейково Винницкой обл. УССР). П-к мед. сл. (2009). Канд. мед. наук (2004). Доц. (2010). Заместитель начальника академии по военно-политической работе (2015–2019). Начальник ф-та подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (2009–2015). Боевой офицер, живо воспринявший идею о необходимости сохранения исторической памяти и выдвинутый на вышестоящую должность. С ним были продолжены исторические исследования, изданы новые материалы [7, 13, 22, 28, 29].

Сергей Сергеевич Александров (рис. 12), 03.05.1976 г. р. (г. Веймар, ГДР). Участник контртеррористической операции на Северном Кавказе и операции по принуждению Грузии к миру. П/п-к мед. сл. (2013). Награжден орденом Мужества (дважды: 2008, 2015). Начальник ф-та

подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск (2016–2019)¹.

За 80 лет факультет выпустил 10 000 военных врачей. Среди его выпускников — организаторы военного здравоохранения, начальники медицинской службы соединений, объединений, военных округов и групп войск, еще больше среди них клиницистов и профилактиков.

89 выпускникам присвоены генеральские звания, причем 5 из них только за последние 10 лет — А.Н. Бельских (начальник ВМедА, 2013), Б.Н. Котив (зам. начальника ВМедА, 2014), А.В. Есипов (нач. ЦВКГ им. А.В. Вишневского, 2016), В.А. Сидоренко (нач. Департамента тылового и мед. обеспечения МВД, генерал-лейтенант, 2020), Д.В. Давыдов (нач. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2022).

31 выпускник избран в АМН СССР (РАМН), в уже объединенную РАН избраны А.Н. Бельских, С.В. Борисевич, К.В. Жданов, А.М. Иванов, Ю.С. Полушин, П.Н. Ромащенко, Ю.К. Янов.

В 2022 г. профессора И.В. Гайворонский и В.Н. Цыган избраны почетными докторами академии. Научные заслуги И.В. Гайворонского, К.В. Жданова, А.В. Самцова, В.Н. Цыгана за последние 10 лет отмечены званием заслуженного деятеля науки России, всего таких выпускников — 56.

В 2020 г. выпускник факультета начальник 48 ЦНИИ МО РФ С.В. Борисевич удостоен Государственной премии России за разработку и внедрение эффективных рекомбинантных вакцин против лихорадки Эбола и новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также за создание технологии конструирования вирусных систем доставки кассет со вставкой гена гликопротеина вируса Эбола и гена S-белка вируса SARS-CoV-2. Он стал 64-м выпускником, удостоенным этой премии.

В военные и послевоенные годы на факультете обучались 5 Героев Советского Союза (Е.А. Дыскин, С.А. Богомолов, В.А. Миронов, Ф.П. Ременной, В.А. Коляда). В наше время выпускники факультета продолжают с честью нести высокое звание военного врача. Многие достойно выполняли свои обязанности в экстремальных условиях Афганистана, Чеченской Республики, Абхазии и других военных конфликтах XX и XXI вв., при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (1986), оказывали медицинскую помощь жертвам землетрясения в Армении (1988) и других природных и техногенных аварий и катастроф. За проявленные мужество и героизм, высокое профессиональное мастерство многие удостоены высоких государственных наград, а выпускнику 1989 г. Игорю Александровичу Милютину присвоено звание Героя Российской Федерации (2000).

Курсанты факультета принимали активное участие в борьбе с пандемией новой коронавирусной инфекции, за что многие из них отмечены ведомственными и государственными наградами [30, 31].

¹ С 2021 г. факультетом руководит один из авторов настоящей статьи п/п-к мед. сл. Алексей Владимирович Болт, 08.12.1981 г.р., который за 16 лет на факультете прошел все ступени от начальника курса до начальника факультета, сохраняет его лучшие традиции. — Прим. ред.

С новыми вызовами безопасности России и всего мира сражаются наши Вооруженные силы на полях Специальной военной операции, достойное место в ее медицинской службе занимают выпускники факультета.

Нынешние его курсанты стремятся стать достойными преемниками славных традиций *alma mater*. В последние годы лучшие курсанты факультета регулярно становятся стипендиатами президента, правительства России и министра обороны, различных благотворительных фондов, занимают призовые места на конкурсе научных работ академии, в составе сборных команд академии на всеармейских и всероссийских олимпиадах и конкурсах. Факультетские спортсмены подтверждают свои достижения на соревнованиях различного уровня, включая международные. Курсанты участвуют в исторической работе. При переезде факультета в новое здание при активном содействии командования факультета на новом месте был воссоздан музей факультета. Как и во времена Л.Н. Образцова, к работе были привлечены курсанты факультета [32].

Получая опыт научной работы во ВНОКС академии [33], возвращаются в адъюнктуру, становятся преподавателями академии, возглавляют кафедры. Сегодня выпускники факультета руководят кафедрами нормальной анатомии, факультетской терапии, факультетской хирургии, 1-ю кафедру (терапии усовершенствования врачей), кожных и венерических болезней, патологической физиологии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, инфекционных болезней, госпитальной хирургии, урологии, 2-ю кафедру (хирургии усовершенствования врачей), фтизиатрии, нейрохирургии, военной анестезиологии и реаниматологии, термических поражений, нефрологии и эфферентной терапии.

В настоящее время перед личным составом факультета стоят непростые задачи, которые приходится решать в сложных условиях Специальной военной операции и внешнеполитической обстановки. Богатейшая история, славные традиции, прекрасные клиническая и учебно-методическая базы, а самое главное, высококвалифицированный офицерский и профессорско-преподавательский состав позволяют надеяться, что с возложенными обязанностями коллектив факультета успешно справится, делая все, чтобы войска ежегодно пополнялись офицерами медицинской службы, способными на уровне уже завтрашнего дня выполнять задачи, стоящие перед медицинской службой Вооруженных сил России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный равный вклад в проведение исследования, написание статьи, прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский государственный архив социально-политической истории. Ф. 644. Оп. 1. Д. 70, л. 37–58.
2. Поддубный М.В., Петров Р.Э. Иван Иванович Макавеев — последний начальник Императорской Военно-медицинской академии // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 4. С. 81–90. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_4_81
3. Самохвалов И.М., Бадалов В.И., Тынянкин Н.А., и др. Кафедра военно-полевой хирургии — 90 лет // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 89–94. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_89
4. Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Матвеев С.Ю., Агафонов П.В. Кафедра военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова — 60 лет // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 1. С. 67–75. DOI: 10.17816/RMMJ73576
5. 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». В кн.: Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. Анапа, 2021. С. 8–16.
6. Калачёв О.В., Крюков Е.В., Крайнюков П.Е., Кульнев С.В., Лемешкин Р.Н. Обеспечение готовности медицинской службы вооруженных сил к работе в условиях гибридной войны // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 12. С. 15–22.
7. Шве́ц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. От госпитальной школы к факультету подготовки врачей. СПб., 2012. 412 с.
8. История Императорской Военно-медицинской (бывшей медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / Сост. под ред. проф. [Н.П.] Ивановского. СПб., 1898. 337 с.
9. 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 С.М. Кирова) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2001. № 2. С. 61–64.
10. Будко А.А. Военно-медицинская академия в контексте истории медицины России XVIII века // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. № 4. С. 246–250.
11. Будко А.А., Селиванов Е.Ф., Чиж И.М., Шабунин А.В. История военной медицины России. В 4 т. СПб., 2002.
12. У истоков медицины столицы Российской империи: к 300-летию закладки Петром Великим здания Санкт-петербургских военно-сухопутного и адмиралтейского госпиталей. Материалы научно-практической конференции. СПб., 2015. 126 с.
13. Шве́ц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. Из истории военно-медицинского образования в XVIII столетии // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 6. С. 77–81.
14. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г. К вопросу о дате основания Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2016. Т. 35, № 1. С. 55–59.
15. Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Ивченко Е.В. XVIII век в истории Военно-медицинской академии: к вопросу о дате ее основания // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 4. С. 58–61.
16. Овчинников Д.В., Крюков Е.В., Фисун А.Я., и др. У истоков Военно-медицинской академии (посвящается 350-летию императора Петра Великого) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 439–450. DOI: 10.17816/brmma106315
17. 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
18. Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Роберт Эрскин — первый архиатр и 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
19. Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Аптекарский приказ, Роберт Эрскин и грамота Петра I // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 391–400. DOI: 10.17816/brmma104531
20. 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.
21. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Портреты барона А.И. Васильева и художник В.Л. Боровиковский // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014. № 3. С. 245–252.
22. Шве́ц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. Второй факультет Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в лицах / Под ред. А.Б. Белевитина. СПб., 2010. 199 с.
23. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Сусов Р.П. Академик Владимир Николаевич Тонков и его роль в истории отечественной науки и судьбе Военно-медицинской академии (к 150-летию со дня рождения) // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2022. Т. 17, № 1. С. 137–140. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_1_137
24. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонская М.Г., Кириллова М.П., Горячева И.А. Академик В.Н. Тонков — выдающийся отечественный анатом, педагог, ученый и организатор медицинской службы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 419–430. DOI: 10.17816/brmma106714
25. Образцов Л.Н., Веселов Е.И., Исаев Е.А. Факультету подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — 50 лет // Военно-медицинский журнал. 1992. № 10. С. 68–69.
26. Образцов Л.Н., Ольшанский В.А. Факультет подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск. К 55-летию со дня основания. СПб., 1997. 59 с.
27. Образцов Л.Н., Деев Р.В., Габитов А.Ф. Наследники Пирогова / Под ред. П.И. Липского. СПб., 2005. 326 с.
28. Образцов Л.Н., Габитов А.Ф., Цветков С.А., Шве́ц В.А., Овчинников Д.В. Исторический очерк факультета подготовки врачей для Ракетных и Сухопутных войск: очерк / Под ред. А.Б. Белевитина. СПб., 2009. 144 с.
29. Шве́ц 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. № 10. С. 79–82.
30. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института

проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094

31. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Ивченко Е.В. Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Вестник Российской академии наук. 2022. Т. 92, № 7. С. 699–706.

32. Герфанов Р.Н., Голубцов О.Ю. Исторические исследования о факультете подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных

и Воздушно-десантных войск: к 80-летию со дня создания // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № S2. С. 116–118.

33. Салухов В.В., Овчинников Д.В., Куренкова И.Г., Шарыпова Т.Г. Основные вехи создания, становления и последующего развития Военно-научного общества курсантов и слушателей Военно-медицинской академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 2. С. 217–227. DOI: 10.17816/rmmar104819

REFERENCES

1. Russian State Archive of Socio-Political History. F. 644. Op. 1. D. 70, L. 37–58. (In Russ.)
2. Poddubny MV, Petrov RE. Ivan Ivanovich Makaveev is the last head of the Imperial Military medical academy. *Military Medical Journal*. 2021;342(4):81–90. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050_2021_342_4_81
3. Samokhvalov IM, Badalov VI, Tynyanin NA, et al. Department of the Military Field Surgery celebrates the 90th anniversary. *Military Medical Journal*. 2021;342(9):89–94. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050_2021_342_9_89
4. Khalimov YuS, Vlasenko AN, Matveev SYu, Agafonov PV. Department of field therapy of the S.M. Kirov Military-medical academy celebrates the 60th anniversary. *Military Medical Journal*. 2016;337(1):67–75. DOI: 10.17816/RMMJ73576
5. Trishkin DV, Fisun AY, Kryukov EV, Vertiy BD. Military medicine and modern wars: experience of history and forecasts, what to expect and what to prepare for. Status and prospects for the development of modern science in the direction of "Biotechnical systems and technologies". In: *Sbornik statey III Vserossiyskoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii*; Anapa, 2021. P. 8–16. (In Russ.)
6. 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.)
7. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deev RV. *From the hospital school to the faculty of medical training*. Saint Petersburg; 2012. 412 p. (In Russ.)
8. Ivanovskiy NP, ed. comp. *History of the Imperial Military Medical (former Medical and Surgical) Academy for a hundred years. 1798–1898*. Saint Petersburg; 1898. 337 p. (In Russ.)
9. Budko AA, Selivanov EF, Shabunin AV, Zhuravlev DA. Public military-medical education in Russia in XVII–XVIII centuries (regarding date of S.M. Kirov Military Medical Academy foundation). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2001;(2):61–64. (In Russ.)
10. Budko AA. Military medical academy in the context of the history of medical Russia XVIII century. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(2):246–250. (In Russ.)
11. Budko AA, Selivanov EF, Chizh IM, Shabunin AV. History of Russian military medicine. In 4 vol. Saint Petersburg; 2002. (In Russ.)
12. *U istokov meditsiny stolitsy Rossiyskoy imperii: k 300-letiyu zakladki Petrom Velikim zdaniya Sankt-Peterburgskikh voennosukhoputnogo i admiralteyskogo gosptaley. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Saint Petersburg; 2015. 126 p. (In Russ.)
13. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deev RV. From the history of military medical education in XVIII century. *Military Medical Journal*. 2012;333(6):77–81 (In Russ.)
14. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushenko EG. To a question about the date of the founding of the S.M. Kirov Military medical academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2016;35(1): 55–59. (In Russ.)
15. Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Ivchenko EV. The XVIII century in the history of the Military medical academy: on the question of the date of its foundation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(4):58–61. (In Russ.)
16. Ovchinnikov DV, Kryukov EV, Fisun AY, et al. The origin of the Military Medical Academy (dedicated to the 350th anniversary of Peter the Great). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):439–450. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma106315
17. 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
18. 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
19. Milasheva NV, Ovchinnikov DV, Samoilov VO. Apothecary order, Robert Erskine and the Letter of Peter I. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):391–400. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma104531
20. 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.)
21. Milasheva NV, Samoylov VO. Portraits of baron A.I. Vasilev and artist V.L. Borovikovskiy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014(3):245–252. (In Russ.)
22. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deev RV. *Vtoroy fakultet Voennno-Medicinskoy akademii imeni S.M. Kirova v litsakh*. Belevitin A.B., ed. Saint Petersburg; 2010. 199 p. (In Russ.)
23. Shevchenko YuL, Matveev SA, Susov RP. The academician Vladimir Nikolaevich Tonkov and his role in the history of russian science and the destiny of the Military medical academy (on the 150th anniversary of his birth). *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(1):137–140. (In Russ.) DOI: 10.25881/20728255_2022_17_1_137
24. Gaivoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gaivoronskaya MG, Kirillova MP, Goryacheva IA. Academician V.N. Tonkov: outstanding domestic anatomist, teacher, scientist and organizer of medical service. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):419–430. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma106714

25. Obrazcov LN, Veselov EI, Isaev EA. Faculty of training doctors for the Missile and Ground Forces of the S.M. Kirov Military Medical Academy — 50 years. *Military Medical Journal*. 1992;(10):68–69. (In Russ.)
26. Obrazcov LN, Olschanskiy VA. *Faculty of training doctors for the Rocket and Ground Forces. To the 55th anniversary of its founding*. Saint Petersburg; 1997. 59 p. (In Russ.)
27. Obrazcov LN, Deev RV, Gabitov AF. *Pirogov's heirs*. Lipskiy P.I., ed. Saint Petersburg; 2005. 326 p. (In Russ.)
28. Obrazcov LN, Gabitov AF, Tsvetkov SA, Shvets VA., Ovchinnikov DV. *Historical essay on the faculty of training doctors for the Rocket and Ground Forces: essay*. Belevitin A.B., ed. Saint Petersburg; 2009. 144 p. (In Russ.)
29. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deev RV. Faculty of training doctors (for the Missile and Ground Forces) of the S.M. Kirov Military Medical Academy — 70 years. *Military Medical Journal*. 2012(10):79–82. (In Russ.)
30. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military medical academy research insti-

tute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. DOI: 10.17816/brmma83094 (In Russ.)

31. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, Ivchenko EV. Experience of Military Medicine in the Fight against the New Coronavirus Infection. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(4):437–444. DOI: 10.1134/S1019331622040050

32. Gerfanov RN, Golubtsov OYu. Historical research on the faculty of training doctors for the Missile, Land and Airborne Forces: on the occasion of the 80th anniversary of its establishment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S2):116–118. (In Russ.)

33. Salukhov VV, Ovchinnikov DV, Kurenkova IG, Sharypova TG. The main milestones of the creation, formation and subsequent development of the military scientific society of cadets and trainees Military Medical Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):217–227. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar104819

ОБ АВТОРАХ

Алексей Владимирович Болт, начальник факультета подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск; e-mail: vmeda52@inbox.ru

***Олег Юрьевич Голубцов**, начальник отделения отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 9954-1960; Author ID: 883690; e-mail: doctorwox@yandex.ru

Равиль Намирович Герфанов, курсант факультета подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных и Воздушно-десантных войск; e-mail: doctorwox@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Aleksey V. Bolt, the Head of the Faculty for Training Doctors for the Rocket, Ground and Airborne Forces; e-mail: vmeda52@inbox.ru

***Oleg Yu. Golubtsov**, the Head of the Organization of Scientific Work and Training of Scientific and Pedagogical Personnel Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 9954-1960; Author ID: 883690; e-mail: doctorwox@yandex.ru

Ravil N. Gerfanov, cadet of the Faculty for Training Doctors for the Rocket, Ground and Airborne Forces; e-mail: doctorwox@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author