

# ИЗВѢСТІЯ РОССІЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ

Russian Military Medical Academy Reports



ОСНОВАН В 1900  
SINCE

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



TOM  
VOLUME XLII

НОМЕР  
ISSUE 2

2023

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

## 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](mailto: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](mailto: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. Рельева  
Верстка: В.А. Еленин  
Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 14,25.  
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 3-5119-1v.  
Подписано в печать 28.06.2023  
Выход в свет 30.06.2023

© 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. Будка, 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. Ковалишена, 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. Котив, 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. Макшеев, 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. Недошивин, 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. Сакарян, 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. Ягудина, 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».

### 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](mailto: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](mailto: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. Illarionovskiy*, 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. Makiyev*, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.V. Mirshnicenko*, 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

*В.В. Шведюк, Н.Е. Елин, И.И. Дзидзава, Е.Е. Фуфаев, О.В. Баринев*

Опыт применения неодимовых магнитных инструментов для удаления инородных тел при слепых ранениях . . . . . 105

*Ю.А. Емельянов, Д.В. Овчинников, М.А. Рыжиков, Я.В. Баранов, В.Р. Жижин, А.А. Семенов*

Влияние экипировки на функциональное состояние и работоспособность военнослужащих с различным компонентным составом тела . . . . . 115

*А.Р. Латиф, Ю.Б. Воробьева*

Прочность реставраций твердых тканей зуба при изменении атмосферного давления, исследования *in vitro* . . . . . 125

*И.С. Захаров, А.А. Шмидт, Е.Ю. Сатушкина, В.С. Бондарева, В.И. Иванов, Е.В. Андрианова, Т.В. Фесенко, Ж.М. Карпищенко, Г.Ю. Морозова*

Влияние физической активности на качество жизни беременных . . . . . 131

*О.Н. Харкевич, Е.Н. Доровская*

Эффективность организации и специфической профилактики резус-конфликта при беременности . . . . . 141

*А.Ш. Габараева, Ю.Б. Воробьева, В.А. Железняк*

Способ реставрации 2-го класса по G.V. Black . . . . . 149

*А.Е. Ким, В.Н. Цыган, Е.Б. Шустов, В.П. Ганопольский, И.В. Борисова, М.К. Ржепецкая*

Патофизиологические маркеры сниженной устойчивости здоровых людей к умеренной гипоксической гипоксии . . . . . 155

*Н.И. Волошин, Ю.А. Замиралова, В.А. Пугач, В.В. Салухов, М.А. Тюнин, М.А. Харитонов, И.А. Одинцова, П.А. Слижов, А.А. Минаков, Д.Р. Слуцкая*

К вопросу о противовоспалительных эффектах глюкокортикостероидов при экспериментальном остром повреждении легких . . . . . 167

## ОБЗОРЫ

*А.П. Титулова, Н.Ю. Гребнева*

О возможных перспективах использования каннабиса в медицинских целях . . . . . 177

*Л.Ш. Цечоева, Е.И. Дементьева, М.Д. Леонова, А.И. Полосков, Ю.В. Гавричкова, Н.И. Тапильская, Р.И. Глушаков*

Генетические предикторы инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности . . . . . 185

## ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А.В. Гордиенко, С.А. Мамаева*

Племянник баронета Виллие: материалы из фонда библиотеки Военно-медицинской академии . . . . . 197

## ДИСКУССИИ

*В.В. Рязанов, Г.К. Садыкова, И.С. Железняк, И.В. Бойков, В.В. Ипатов, Р.А. Постановов*

Визуализационная диагностика разрыва эндометриоидной кисты с гемоперитонеумом . . . . . 207

# CONTENTS

---

## ORIGINAL ARTICLES

- V.V. Shvediuk, N.E. Elin, I.I. Dzidzava, E.E. Fufayev, O.V. Barinov*  
Clinical application of neodymium magnetic instruments for the removal of foreign bodies in blind wounds ..... 105
- Yu.A. Emelyanov, D.V. Ovchinnikov, M.A. Ryzhikov, Ya.V. Baranov, V.R. Zhizhin, A.A. Semenov*  
The effect of equipment on the functional state and performance of servicemen with different body composition ..... 115
- A.R. Latif, Yu.B. Vorobyova*  
The strength of restorations of hard tooth tissues with changes in atmospheric pressure, *in vitro* studies ..... 125
- I.S. Zakharov, A.A. Schmidt, E.Yu. Satushkina, V.S. Bondareva, V.I. Ivanov, E.V. Andrianova, T.V. Fesenko, Zh.M. Karpishchenko, G.Yu. Morozova*  
Impact of physical activity on the quality of life of pregnant women ..... 131
- O.N. Kharkevich, E.N. Dorovskaya*  
The effectiveness of the organization and specific prevention of Rh-conflict during pregnancy ..... 141
- A.Sh. Gabaraeva, Yu.B. Vorobyova, V.A. Zheleznyak*  
The method of restoration of the second class by G.V. Black ..... 149
- A.E. Kim, V.N. Tsygan, E.B. Shustov, V.P. Ganapolsky, I.V. Borisova, M.K. Rzhpetskaya*  
Pathophysiological markers of reduced resistance of healthy people to moderate hypoxic hypoxia ..... 155
- N.I. Voloshin, Yu.A. Zamiralova, V.A. Pugach, V.V. Saluhov, M.A. Tyunin, M.A. Kharitonov, I.A. Odintsova, P.A. Slizhov, A.A. Minakov, D.R. Slutskaya*  
Focus on the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids in experimental acute lung injury ..... 167

## REVIEW

- A.P. Titulova, N.Yu. Grebneva*  
On the possible prospects for the use of cannabis for medical purposes ..... 177
- L.Sh. Tsechoeva, E.I. Dementyeva, M.D. Leonova, A.I. Poloskov, Yu.V. Gavrichkova, N.I. Tapil'skaya, R.I. Glushakov*  
Genetic predictors regarding of infection-dependent pregnancy loss ..... 185

## HISTORY OF MEDICINE

- A.V. Gordienko, S.A. Mamaeva*  
The baronet's nephew Willie: materials from the collection of the library of the Military Medical Academy ..... 197

## DISCUSSION

- V.V. Ryazanov, G.K. Sadykova, I.S. Zheleznyak, I.V. Boykov, V.V. Ipatov, R.A. Postanogov*  
Diagnostic imaging of ovarian endometrioma rupture with hemoperitoneum ..... 207

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar346674>

Research Article

# Clinical application of neodymium magnetic instruments for the removal of foreign bodies in blind wounds

Viktor V. Shvediuk, Nikita E. Elin, Ilya I. Dzidzava, Evgeniy E. Fufayev, Oleg V. Barinov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

A feature of modern military conflicts is the high frequency of shrapnel wounds. The search for foreign bodies, even under X-ray navigation, can be technically difficult, lengthy, and not always successful. Most injuring objects have ferromagnetic properties.

**AIM:** The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of removing ferromagnetic foreign bodies from blind wounds using neodymium magnetic instruments.

**MATERIALS AND METHODS:** Instruments based on a neodymium magnet for removing foreign bodies and a technique for their use have been developed. An analysis was made of 45 operations where traditional instruments were used and 75 operations using original magnetic instruments. Of these, in 40 cases of blind wounds, foreign bodies were removed from the soft tissues of various areas, and in 35 cases, foreign bodies were removed during videothoracoscopy operations for blind penetrating chest wounds. The criteria for evaluating the effectiveness of the method were the duration of the operation, the duration of work with the X-ray unit, and the number of detected and removed foreign bodies in a fixed period of time.

**CONCLUSION:** High efficiency, simplicity, accessibility, minimal invasiveness of the developed instruments have been proven. Neodymium magnets made it possible to reduce the time of radiation exposure and the duration of the operation, to increase the efficiency of removing ferromagnetic foreign bodies. The use of original instruments makes it possible to detect 80% of foreign bodies in 10 minutes, and within 30 minutes remove 90% of foreign bodies from the soft tissues of the wounded. With videothoracoscopy, the time of fluoroscopy was halved, and the total duration of the surgical intervention was reduced by 40%.

**Keywords:** blind wounds; explosive wounds; fluoroscopy; foreign body; neodymium magnet; surgical treatment of wounds; videothoracoscopy.

**To cite this article:**

Shvediuk VV, Elin NE, Dzidzava II, Fufayev EE, Barinov OV. Clinical application of neodymium magnetic instruments for the removal of foreign bodies in blind wounds. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):105–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar346674>

Received: 24.04.2023

Accepted: 08.05.2023

Published: 30.06.2023

УДК 617-089.844

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar346674>

Научная статья

## Опыт применения неодимовых магнитных инструментов для удаления инородных тел при слепых ранениях

В.В. Шведюк, Н.Е. Елин, И.И. Дзидзава, Е.Е. Фуфаев, О.В. Баринов

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Особенностью современных военных конфликтов является высокая частота осколочных ранений. Поиск инородных тел, даже под рентген-навигацией, бывает технически сложным, длительным и не всегда успешным. Большинство ранящих объектов обладают ферромагнитными свойствами.

**Цель исследования:** оценить эффективность удаления ферромагнитных инородных тел из слепых ран с использованием неодимовых магнитных инструментов.

**Материалы и методы.** Разработаны инструменты на основе неодимового магнита для удаления инородных тел и методика их применения. Проведен анализ 45 операций, где использовались традиционные инструменты, и 75 операций с применением оригинальных магнитных инструментов. При этом в 40 случаях слепых ранений инородные тела извлекались из мягких тканей различных областей, а в 35 наблюдениях инородные тела удалялись в ходе видеоторакоскопических операций по поводу слепых проникающих ранений груди. Критериями оценки эффективности метода являлись длительность операции, продолжительность работы с рентгеноскопической установкой и количество обнаруженных и удаленных инородных тел за фиксированный промежуток времени.

**Заключение.** Доказаны высокая эффективность, простота, доступность и малоинвазивность разработанных инструментов. Неодимовые магниты позволили сократить время лучевой нагрузки и длительность операции, а также увеличить эффективность удаления ферромагнитных инородных тел. Использование оригинальных инструментов позволяет обнаружить за 10 мин 80 % инородных тел и в течение 30 мин удалить 90 % инородных тел из мягких тканей раненого. При видеоторакоскопии вдвое сократилось время рентгеноскопии, а общая продолжительность оперативного вмешательства — на 40 %.

**Ключевые слова:** взрывные ранения; видеоторакоскопия; инородное тело; неодимовый магнит; огнестрельные слепые ранения; рентгеноскопия; хирургическая обработка ран.

### Как цитировать:

Шведюк В.В., Елин Н.Е., Дзидзава И.И., Фуфаев Е.Е., Баринов О.В. Опыт применения неодимовых магнитных инструментов для удаления инородных тел при слепых ранениях // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 105–114. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar346674>

## BACKGROUND

The high frequency of shrapnel wounds is a special characteristic of modern military conflicts [1]. In real life, warfare tactics is based on the use of massive concentrated artillery strikes (high explosive fragmentation projectiles, shrapnel and cluster munitions, close combat antipersonnel weapons, etc.) against enemy manpower [2]. The use of heavy weapons and remote means of fire damage causes an increase in wounds in the limbs [3]. With such injuries, the probability of a soldier returning to duty is high. For example, in closed multifragmentary fractures of the lower leg, the period of temporary disability without complications should not exceed 5–6 months [4]. The presence of foreign bodies (FBs) in soft tissues is accompanied by clinically significant inflammatory processes in 40% of cases [5]. They can support the infectious process, cause neuropathy and pain, disrupt the functioning of active body segments, such as the hand, foot, and joints, lead to cosmetic defects, and cause delayed bleeding, bedsores, and other organ damage [6]. FBs in soft tissues of the body can “escape” from the instruments and be located in hard-to-reach and blind places, which increases the duration of surgery. FBs weighing 3.0–10.0 g are classified as large and have the greatest clinical significance. Smaller FBs rarely cause significant functional impairment, particularly large ones (>10.0 g), and are easily identified and removed during surgical treatment of wounds manually and with conventional instruments [7]. FBs in the lungs >10 mm must be removed [6]. Modern ammunition uses Russian-made C60 steel or its equivalent made in the USA, shell steel SAE1340, and other alloys containing up to ~98% iron, which have ferromagnetic properties [8]. The search for FBs, even under X-ray control, can be technically difficult, long-lasting, and not always successful [1]. Surgical clamps, tweezers, and Volkmann’s spoon are usually used to remove injuring projectiles in shrapnel wounds [9]. However, FBs in soft tissues can “escape” from the instruments and be located in hard-to-reach and blind places, increasing the duration of surgery [8].

In 1624, in Bern, Wilhelm Fabry, the outstanding surgeon and founder of scientific German surgery, first used a natural magnet to remove a metal fragment from the cornea. The widespread use of magnets in medicine began after the invention of electromagnets in 1825 [10].

Neodymium magnets (NM) were invented in 1982. Owing to their high strength, compactness, and low “demagnetization,” they have started to be widely used [11]. The first report on the application of NM for medical manipulations was in 2021. Patakhov et al. patented a magnetic probe, i.e., a device based on a magnet attached to the end of a flexible endoscope, and proposed it for extracting foreign ferromagnetic objects from wound

tracts and cavities [12]. However, the device is complex and large, and no studies have reported its use in military field surgery, and to date, no papers have reported other NMs. In clinic practice, a method for magnetic digital diagnostics and extraction of magnetic bodies and a flexible magnetic extractor (FME) were developed, and the high efficiency of their use in experiments has been demonstrated [9, 10, 13]. Convenient, minimally invasive, and effective methods of digital magnetic diagnostics and extraction have been developed. Digital magnetic diagnostics require magnets 12–15 mm in diameter and 3–5 mm thick and placed under the glove on the distal phalanx of the surgeon’s finger. For minimally invasive removal from complex, deep wounds, FME is convenient in the form of a cylindrical NM inserted into the drainage tube end, with a diameter of 5–7 mm and a length of 10–15 mm for small wounds and a diameter of 10 mm and a length of 15–30 mm for large wounds [9, 10, 13].

*The study aimed* to evaluate the efficiency of removing ferromagnetic FBs (FFBs) from blind wounds using NM instruments.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

To evaluate the clinical efficacy of magnetic instruments, 65 patients with blind soft tissue injuries were distributed into three groups depending on the method of FB removal. In group 1, the search and removal of FBs were performed by traditional methods, that is, manually and with the use of general surgical instruments (probes, clamps, tweezers, and Volkmann’s spoon). In group 2, FFBs were detected and removed using the proposed digital diagnostic method along with conventional instruments. In group 3, manipulations were performed with a FME and conventional tools.

To determine the homogeneity of the groups, such criteria as age, body mass index, average area of existing wounds, and duration from the time the wound was incurred to the start of the surgery (rounded to the nearest day) were used. The characteristics of the groups of wounded individuals are presented in Table 1.

Table 1 indicates that the groups are not statistically different ( $p > 0.1$ ). Fifty-five cases of treatment of wounded individuals with blind penetrating chest wounds were examined. An endoscopic magnetic extractor was used in 35 patients. Table 2 presents the characteristics of cases of penetrating chest wounds.

### Eligibility criteria

Patients with blind wounds of soft tissues of all body areas and patients with penetrating chest wounds were studied. Patients with penetrating abdominal injuries were not included in the study.



**Table 1.** Comparative characteristics of wounded individuals with blind wounds of soft tissues

Group	Number of wounded individuals	Age, years $M \pm SD$ (Range)	BMI, kg/m <sup>2</sup> $M \pm SD$ (Range)	Sav. wounds, mm <sup>2</sup> $M \pm SD$ (Range)	Prescription of injury, days $M \pm SD$ (Range)
1	25	31.3 $\pm$ 7.5 (19–47)	22.8 $\pm$ 1.0 (21.5–26.1)	1080.9 $\pm$ 603.52 (78.5–2642.08)	3 $\pm$ 2.0 (1–9)
2	22	31.7 $\pm$ 7.8 (20–45)	22.7 $\pm$ 1.0 (19.9–25.1)	1053.29 $\pm$ 673.29 (200.96–2827.43)	3.1 $\pm$ 1.8 (1–8)
3	23	31.1 $\pm$ 7.8 (18–5)	22.1 $\pm$ 1.0 (19.9–24.6)	1019.6 $\pm$ 605.3 (314–2463.0)	2.9 $\pm$ 1.8 (1–7)
<i>p</i> -value		0.936	0.991	0.888	0.993

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with penetrating chest wounds

Patient groups	Number of cases, <i>n</i>	
	Removal of foreign bodies with traditional tools and videothoracoscopy	Removal of foreign bodies using an endoscopic magnetic extractor
Foreign body localization		
Intrapulmonary location	12	18
In the mediastinum	2	5
Subpleural	4	6
In the free pleural cavity	2	3
Total	20	35
Indications for surgery		
Coagulated hemothorax	15	24
Purulent complications	5	9
Foreign body near a large vessel	–	2
Total	20	35

**Study conditions**

The study was conducted at the Department of Hospital Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy.

**Study duration**

The study was conducted from April 1, 2020, to April 1, 2023.

**Description of medical intervention (research)**

All patients underwent surgery. Antibiotic prophylaxis and anticoagulant therapy were initiated according to local protocols and clinical guidelines. Surgical interventions were performed in compliance with aseptic rules, the protection of surgical personnel, and safety of the patient from X-ray radiation. General anesthesia was mainly used, whereas local and conduction anesthesia was used in 8% of cases of superficial soft tissue wounds.

The NM was placed under a glove on the anterior surface of the distal phalanx of the second or third finger to diagnose the FFB localization and quickly and easily remove it from tissues (Fig. 1).

The diameter of the NM was comparable to that of the finger of 10–15 mm, with a thickness of 3–7 mm. The position on the palmar surface provided the best tactile sensitivity (Fig. 1a and 2a). The finger that is rarely inserted into the tool rings was used. When the NM was not needed, it was removed to the dorsal surface of the middle phalanx of the finger (Fig. 1b and 2b), where it did not interfere with surgical manipulations (Fig. 1b). If the NM was no longer needed, the gloves were changed, and the magnet was placed on the operating table.

The magnetic digital technique (MDT) for wound revision and search for FFB was performed according to the digital examination protocol. To clarify the localization of the injuring projectile located at a depth of up to 15 mm and to plan the approach, a finger was passed over the skin to search for magnetic traction. Wound revision was performed under anesthesia. If necessary, the wound tract was expanded to the diameter of a finger, then a finger was inserted into the channel, and its walls and pockets were palpated. The FB was identified by the sensation of attraction and subsequent resistance when

the finger was removed. In difficult cases, when magnetic traction was not detected, fluoroscopic navigation was employed.

The technique of placing an NM under a glove was used both for diagnosis and extraction of FBs. Small non-fixed fragments, when examining the wound with a finger with a magnet, were easily attached and removed from the wounds. Without a magnet, they were not visualized or palpated. The manipulations were minimally invasive and did not require general anesthesia.

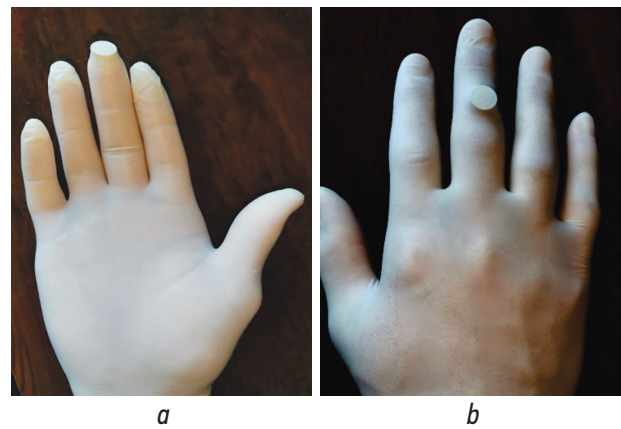
The FME included a cylindrical NM, fixed in a PVC drainage tube of appropriate diameter, and an aluminum wire conductor was inserted into the tube from the other end to impart rigidity and the necessary shape to the instrument, which was often not necessary (Fig. 3). The diameter of the device could vary depending on the wound size and operated body part. The larger the diameter and mass of the NM, the stronger the extraction force. NMs with a diameter of 10 and a length of 15–30 mm for large wounds and those with a diameter of 6 or 7 mm and a length of 10–20 mm for small wounds were most commonly used. An aluminum wire conductor enabled accurate control of the device and was not magnetized, which excluded the distortion and weakening of the magnetic field in relation to an FB. All components of the device tolerated modern sterilization methods well.

FMEs were used in primary, secondary, and often repeated surgical treatments of soft tissues.

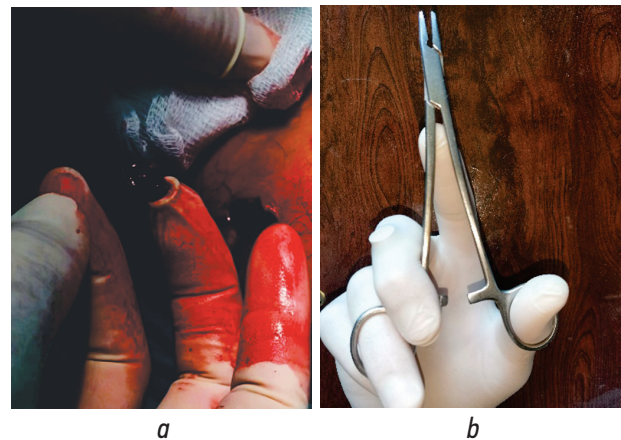
Wound revisions and search for FFB using FME were performed in patients with deep wounds and large pockets. Under general or local anesthesia, the tract was inspected with a probe or clamp to determine its direction and diameter. If the FME diameter did not correspond to the tract diameter, the latter was expanded in a sharp or blunt method. An extractor was inserted into the tract to search for magnetic traction. In technically difficult cases, intraoperative fluoroscopy was performed. Traditional instruments were only used with fluoroscopic navigation. Search efficiency was assessed by the ratio of the number of foreign objects found in the wound per 10-min interval to the total number of FBs diagnosed before the surgery.

The technique for FFB removal using an FME involved the formation of a channel of sufficient width for the insertion of an FME and unhindered traction of an irregularly shaped FB. An FME was inserted into the wound tract, and if necessary, it was guided with the help of a conductor. When a connection with the FFB was achieved, it was extracted from the wound. In the case of an FB tightly fixed in the wound tract, it must be mobilized using Volkmann's spoon and clamps, and sometimes the tract is further expanded with a clamp. An example of FFB removal using an FME is illustrated in Fig. 4.

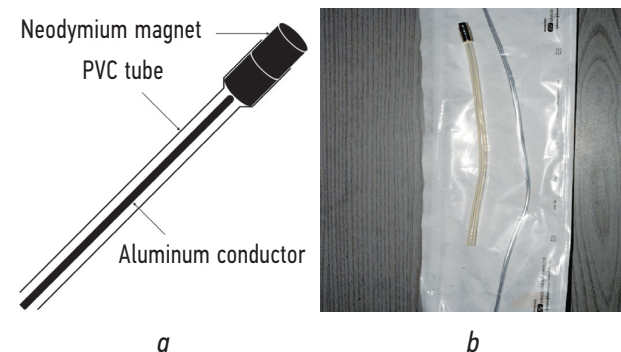
An FME has been successfully applied in video-assisted thoracoscopic surgeries. The use of an aluminum



**Fig. 1.** Use of magnets in the glove: *a*, working position; *b*, idle position



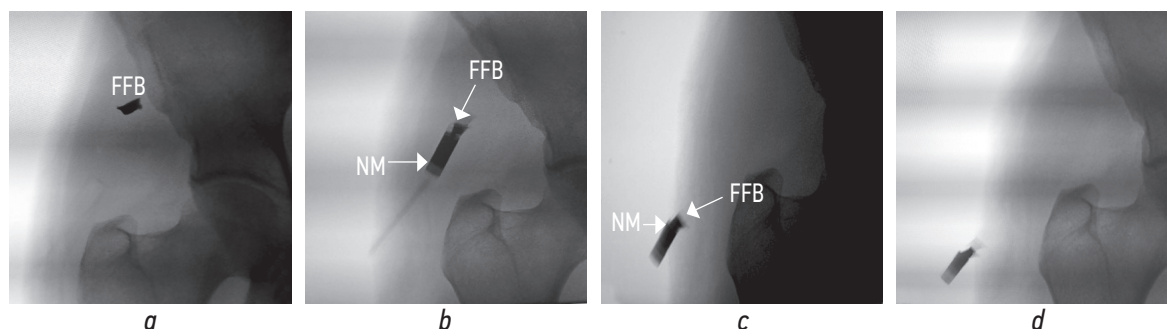
**Fig. 2.** Working with a magnet: *a*, a foreign body removed from the wound tract, which was attracted to magnet placed inside the glove; *b*, working with a surgical instrument (the magnet is moved to the rear surface of the middle phalanx)



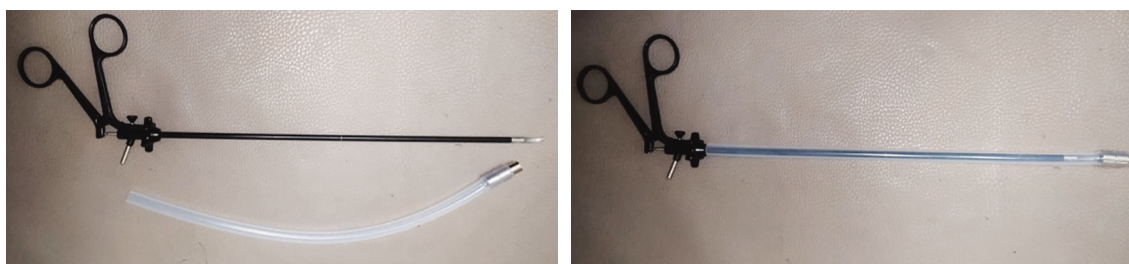
**Fig. 3.** Flexible magnetic extractor: *a*, structure of the device; *b*, flexible magnetic extractor in sterile packaging

wire rod to stiffen the instrument limited manipulations in complex anatomical areas and did not allow significant forces during manipulations to displace organs. An innovative solution was the use of an endoscopic instrument such as a guidewire. This NM-based device for thoracoscopic surgeries was called an endoscopic magnetic extractor (EME).

Figure 5 presents the scheme of the device. The device includes a cylindrical NM fixed in a drainage PVC



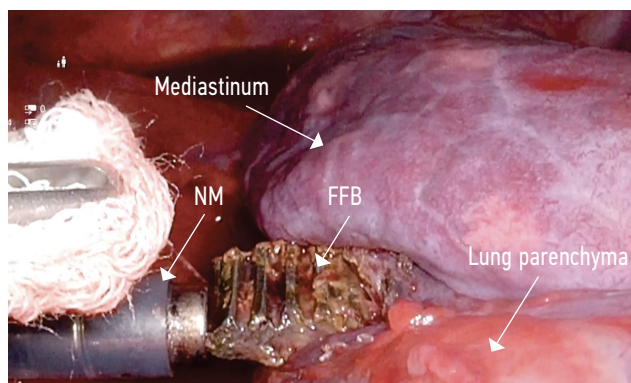
**Fig. 4.** Intraoperative radiographs: *a*, foreign body located in the gluteal muscles of a wounded individual; *b*, connection of the magnetic extractor, introduced through the wound tract, with a foreign body; *c, d*, extraction of a foreign body



**Fig. 5.** Device for an endoscopic magnetic extractor based on a 5-mm clamp

tube with inner and outer diameters of 6–8 mm and 10 mm, respectively, and an endoscopic 5-mm grasp-type clamp (or a Roticulator bendable clamp) was inserted into the tube as a guide wire at the other end. The diameter of the magnet used was 10 mm, and the EME was 20 mm long. The tube was 22–25 cm long. All device components were available. Advantages over FME include a comfortable grip and the ability of the distal end to bend in the case of bendable Roticulator clamps.

In the X-ray operating room, surgery was performed under general anesthesia with artificial lung ventilation. Under video control, the device was inserted into the installed 10-mm trocar, and the organs were examined according to a carefully elaborated plan in accordance with the chest cavity anatomy and previous computed tomography data. The site of the most probable localization of FFB was touched with a magnetic instrument. It was



**Fig. 6.** Use of an endoscopic magnetic extractor in videothoracoscopy

determined by the felt or visualized attraction of the tool to the organ or directly to the FB (Fig. 6). Then, the FFB was extracted.

#### Outcome registration methods

Chronometry is the main method of recording results. Time was rounded to the nearest minute. The diagnostics efficiency was determined by the ratio of the number of FBs found intraoperatively per 10-min interval to the total number of radiopaque bodies scheduled for removal. To examine the speed of detecting FBs in the wound, the number of detected FBs in a group of wounded individuals was summed up and divided by the total time spent on finding the body. Similarly, the efficiency of FB removal was determined in 30 min.

#### Statistical analysis

To compare the groups and results of the study, calculations were made according to the Levine criterion and one-way analysis of variance. Fisher's *F*-criterion was evaluated using an Excel 2016 spreadsheet.

## RESULTS AND DISCUSSION

#### Main results of the study

To examine the rate of FFB detection in the wound, the number of detected FBs was summed up and divided by the total time spent on manipulation in patients, depending on the search methods.

To assess the rate of FB detection in the wounds, cases with their shallow location were investigated. The time from the start of the manipulation to detection (groping

**Table 3.** Characteristics of the digital magnetic method for diagnosing FFBs based on their surface localization

Methods	Group	Total number of FFBs detected	Total time spent for manipulations, min	Speed of detection, body/min
Traditional	1	4	45	0.1
MDT	2	7	6	1.2
MDT + fluoroscopy	2	8	4	2.0

**Table 4.** Efficiency of methods for detecting ferromagnetic foreign bodies in wounds

Methods, number of manipulations	Group	Total number of foreign bodies for removal in all patients before surgery	Number of bodies detected in the wound per 10 min	
			<i>n</i>	%
Traditional + X-ray navigation ( <i>n</i> = 19)	1	22	7	31.8
MDT ( <i>n</i> = 12)	2	15	9	66.7
MDT + X-ray navigation ( <i>n</i> = 10)	2	12	10	75.0

**Table 5.** Comparative clinical characteristics of the efficiency of using traditional methods for searching for ferromagnetic foreign bodies and FME

Methods	Group	Number of FFBs		Removal efficiency per 10 min, %
		before surgery	removed	
Cl* + Rg**	1	15	5	33.3
FME***	3	8	5	62.5
FME + Rg	3	15	13	80.0

Note. \* Conventional method (clamps, tweezers, Volkmann's sharp spoon, etc.); \*\* X-ray navigation; \*\*\* FME.

with a finger or other instruments or magnetization of the FFB) was considered. Comparative characteristics of the methods in terms of the time spent on manipulation are presented in Table 3.

Thus, MDT alone can rapidly diagnose FFB, one FB per minute. In simple clinical cases with surficial localization, the use of the method in combination with X-ray navigation helped increase the speed of finding FFB by up to two FBs per minute.

The diagnostic efficiency was determined by the ratio of the number of FBs revealed per 10-min interval to the total number of radiopaque bodies scheduled for removal. If the search time exceeded 10 min, it was conditionally considered that the body was not present in the wound. Comparative characteristics of the efficiency of methods for detecting FBs in wounds are presented in Table 4.

Thus, MDT alone showed high efficiency in diagnosing FFB (66.7%). In combination with X-ray navigation, it can detect 75.0% per 10 min, which is much better than conventional methods (31.8%).

Table 5 presents the results of the efficiency of detecting FFB using an FME in comparison with conventional methods.

Thus, the use of an FME alone showed a higher efficiency in diagnosing deeply located FFBs (62.5%) than conventional methods with X-ray navigation (33.3%). The efficiency of an FME in combination with fluoroscopy increases up to 80%.

Focusing on time costs, the FME greatly simplified and accelerated the diagnostics process. The elementary force of attraction allowed the surgeon to feel literally the FFB with his/her hands, because the instrument "was attracted" toward the FB.

In deep wounds, FB removal was performed with X-ray navigation. The efficiency of the extraction of FFBs using FME in comparison with the conventional method for a 30-min interval is presented in Table 6.

Thus, the use of an FME for FFB extraction showed a high efficiency of 75% even without fluoroscopy. In combination with fluoroscopy, the effectiveness of the technique increased to 93%.

The FME did not require wide incisions and allowed quick extraction of FFBs. The average manipulation time to remove an FB with a combination of magnetic instruments and X-ray navigation was 8 min per FB.

The efficiency of EME in video-assisted thoracoscopic removal of FBs is presented in Table 7.

**Table 6.** Comparative clinical characteristics of the efficiency of traditional and magnetic methods of FFB extraction

Methods	Group	Number of FFBs		Removal efficiency per 30 min, %
		before surgery	removed	
Cl* + Rg**	1	15	9	60.0
FME***	3	8	6	75.0
FME + Rg	3	15	14	93.3

Note. \* Conventional method (clamps, tweezers, Volkman's sharp spoon, etc.); \*\* X-ray navigation; \*\*\* FME.

**Table 7.** Comparative characteristics of the results of using traditional tools and EME

Comparison criterion	Traditional tools, <i>n</i> = 20	EME, <i>n</i> = 35
Average duration of surgery, min	149 ± 64	98.6 ± 50
Use of intraoperative fluoroscopy, <i>n</i> (%)	19 (95 %)	17 (48.6 %)
Average duration of fluoroscopy, min	20.1 ± 6.3	10.4 ± 5.3

A clear advantage of using EME is the speed and simplicity of diagnosing FFBs. The average manipulation time required to detect the FB location was  $9 \pm 2$  min. Of 35 patients, 18 (48.6%) did not require intraoperative X-ray diagnostics. The average duration of fluoroscopy with the use of a magnetic instrument was significantly less than that in surgeries performed with the use of traditional tools (10.4 versus 20.1 min). In seven patients, the time of using the electro-optical converter did not exceed 5 min.

Good immediate results have been obtained using video-assisted thoracoscopic magnetic extraction with EME. No complications were recorded.

When working with NM, magnetization to standard surgical instruments arose, which required avoiding such contacts and complicated bimanual manipulations. In the absence of bendable endoscopic instruments, magnet control was difficult. Difficulties arose during the interposition and clamping of lung tissue between an FB and a magnet, which could potentially lead to tissue ruptures and required delicate separation of objects attracted, which, in turn, required additional efforts and insertion of additional instruments. Magnets, if used carelessly outside the surgical field, could magnetize ferromagnetic surfaces and to each other. In this case, the magnet protective cover was damaged, which made it unsuitable for chemical sterilization, and could weaken the magnetic strength.

#### Discussion of the main result of the study

For successful search and extraction of FBs from soft tissue wounds, the combination of a digital magnet and a magnetic extractor under fluoroscopic navigation is most effective.

The instruments are easy to create, portable, and affordable, and they can be sterilized using any method. The technique demonstrated minimal invasiveness and did not require wide incisions for visualization, and an instrumental revision of existing wound tracts in soft tissues was often sufficient.

The inclusion in clinical practice of diagnostic and extraction methods based on the use of NM increased the efficiency of FB detection and removal from the soft tissues of wounded individuals by two times and reduced the duration of the surgery and radiation exposure. The proposed methods were minimally invasive and did not have specific complications, which jointly reveals their high diagnostic and manipulation potential and entitles them to extensive clinical application.

EME designed for thoracoscopic and laparoscopic manipulations can reduce the duration of surgery, show high efficiency in video-assisted thoracoscopic removal of FBs, and reduce the duration of radiation exposure, which makes its clinical use promising. Further experience in the use and analysis of the efficiency of NM in surgery, particularly in laparoscopy, is required.

## CONCLUSION

The use of NM in the surgical treatment of gunshot wounds is simple and safe and increases the rate of successful detection of FFBs in soft tissues from 33% to 80% in a 10-min interval, and the number of successful extractions within 30 min increased from 60% to 93%, reducing the time of intraoperative fluoroscopy. The use of a neodymium endoscopic extractor shows high efficiency in videothoracoscopic removal of FBs and reduces the duration of surgery and radiation exposure.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** The study had no external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethical considerations.** The study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy (Protocol No. 271 dated November 22, 2022).

**Author contributions.** All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

**Acknowledgment.** We thank the entire staff of the Department of Hospital Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy, who participated in the implementation of this study, and to the staff of the X-ray room and operating room.

## REFERENCES

1. Gumanenko EK, Samokhvalov IM, eds. *Military field surgery of local wars*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2011. 704 p. (In Russ.)
2. Kotiv BN, Samokhvalov IM, Chuprina AP, et al. *Guidelines for military field surgery*. Moscow: GVMU MO RF Publishing House; 2020. P. 30–52. (In Russ.)
3. Kryukov EV, Davydov DV, Khominets VV, et al. Staged treatment of the wounded with injuries of the musculoskeletal systems in modern armed conflict. *Military Medical Journal*. 2023;344(3):4–17. (In Russ.) DOI: 10.52424/00269050\_2023\_344\_3\_4
4. Ivchenko EV, Anisin AV, Tyurin MV, Titov RV. The experimental research of the mine-blast injuries of pelvic limb and working out treatment's principles. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;(4):94–96. (In Russ.)
5. Koval' AN, Tashkinov NV, Melkonyan GG, et al. Optimization of the technique for removing radiopaque foreign bodies of soft tissues. *Yakut medical journal*. 2020;(1(69)):112–115. (In Russ.)
6. Kolesnikov IS. *Removal of foreign bodies from the pleural cavity, lungs and mediastinum*. Kupriyanov PA, ed. Moscow: Publishing House of the USSR Academy of Medical Sciences; 1949. 252 p. (In Russ.)
7. Smirnov EI. *War and military medicine: thoughts and memories 1939–1945*. Moscow: Meditsina Publ.; 1976. 463 p. (In Russ.)
8. Ozeretskovsky LB. *Wound ballistics*. Saint Petersburg: Kalashnikov magazine Publishing House; 2006. 373 p. (In Russ.)
9. Elin NE, Shvedyuk VV. Experimental substantiation of instruments based on neodymium magnet for extracting foreign bodies from wounds. In: *Materialy itogovoy konferentsii VNOKS VMedA im. S.M. Kirova*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2023. P. 183–189. (In Russ.)
10. Shvedyuk VV, Elin NE, Boytsova YuA. Magnetic finger diagnostics and extraction of foreign bodies. In: Ivchenko EV, ed. *Improvement of methods and equipment used in the educational process, biomedical research, and clinical practice*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2023. (In Russ.)
11. Spedding FH, Daan AH, comp. *The Rare Earth Elements*. Ukolov KV, et al. translated from English; prof. Savitsky EM, ed. Moscow: Metallurgiya Publ.; 1965. 610 p. (In Russ.)
12. Patakhov GM, Akhmadudinov MG, Akhmadudinov AM, Khalilov MA. *A tool for extracting foreign ferromagnetic objects from wounds and body cavities*. Patent RU203097 U1. Makhachkala: DSMU Publishing House; 2021. 7 p. (In Russ.)
13. Shvedyuk VV, Elin NE, Boytsova YuA. Flexible magnetic extractor. In: Ivchenko EV, ed. *Improvement of methods and equipment used in the educational process, biomedical research, and clinical practice*. Saint Petersburg: VMedA Publishing House; 2023. (In Russ.)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Военно-полевая хирургия локальных войн / Под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с.
2. Котив Б.Н., Самохвалов И.М., Чуприна А.П., и др. Указания по военно-полевой хирургии. М.: ГВМУ МО РФ, 2020. С. 30–52.
3. Крюков Е.В., Давыдов Д.В., Хомянец В.В., и др. Этапное лечение раненых с повреждениями опорно-двигательной системы в современном вооруженном конфликте // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344. № 3. С. 4–17. DOI: 10.52424/00269050\_2023\_344\_3\_4
4. Ивченко Е.В., Анисин А.В., Тюрин М.В., Титов Р.В. Экспериментальные исследования минно-взрывных ранений нижних конечностей и основные принципы их лечения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011. № 4. С. 94–96.
5. Коваль А.Н., Ташкинов Н.В., Мелконян Г.Г., и др. Оптимизация методики удаления рентгенконтрастных инородных тел мягких тканей // Якутский медицинский журнал. 2020. № 1 (69). С. 112–115.
6. Колесников И.С. Удаление инородных тел из плевральной полости, легких и средостения / Под ред. действ. чл. АМН СССР П.А. Куприянова. М.: Изд-во АМН СССР, 1949. 252 с.
7. Смирнов Е.И. Война и военная медицина: мысли и воспоминания 1939–1945. М.: Медицина, 1976. 463 с.
8. Озерецковский Л.Б. Раневая баллистика. СПб.: Журнал Калашников, 2006. 373 с.
9. Елин Н.Е., Шведюк В.В. Экспериментальное обоснование инструментов на основе неодимового магнита для извлечения инородных тел из ран. В сб.: Материалы итоговой конференции ВНОКС ВМедА им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 2023 г. СПб.: ВМедА, 2023. С. 183–189.
10. Шведюк В.В., Елин Н.Е., Бойцова Ю.А. Магнитно-пальцевая диагностика и экстракция инородных тел. В сб.: Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике / Под общ. ред. д. м. н., доц. Е.В. Ивченко. СПб.: ВМедА, 2023.
11. Спеддинг Ф.Х., Даан А.Х., сост. Редкоземельные металлы / Пер. с англ. К.В. Уколова и др.; под ред. проф. Е.М. Савицкого. М.: Metallurgiya, 1965. 610 с.
12. Патахов Г.М., Ахмадулинов М.Г., Ахмадулинов А.М., Халилов М.А. Инструмент для извлечения инородных ферромагнитных предметов из ран и полостей тела. Патент RU203097 U1. Махачкала: ДГМУ, 2021. 7 с.
13. Шведюк В.В., Елин Н.Е., Бойцова Ю.А. Гибкий магнитный экстрактор. В сб.: Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике / Под общ. ред. д. м. н., доц. Е.В. Ивченко. СПб.: ВМедА, 2023.

## AUTHORS' INFO

**Viktor V. Shvediuk**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-6488>;  
eLibrary SPIN: 3645-7526; e-mail: viktorgx72@gmail.com

\***Nikita E. Elin**, cadet of 5<sup>th</sup> year of the 2<sup>nd</sup> faculty;  
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,  
Russia; e-mail: elinnikita28@yandex.ru

**Ilya I. Dzidzava**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>;  
eLibrary SPIN: 7336-9643; Web of Science Researcher ID:  
Q-1992-2016; Scopus Author ID: 8901380100;  
e-mail: dzi-dzava@mail.ru

**Evgeniy E. Fufayev**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor;  
Scopus Author ID: 55342047800; eLibrary SPIN: 5758-2364;  
e-mail: fufaev.jj@gmail.com

**Oleg V. Barinov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0084-8338>;  
Web of Science Researcher ID: ABG-7142-2021;  
Scopus Author ID: 37004230300; eLibrary SPIN: 4999-2314;  
e-mail: Barinov\_o@mail.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

## ОБ АВТОРАХ

**Виктор Владимирович Шведюк**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-6488>;  
eLibrary SPIN: 3645-7526; e-mail: viktorgx72@gmail.com

\***Никита Евгеньевич Елин**, курсант 5-го курса 2-го факуль-  
тета; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика  
Лебедева, д. 6; e-mail: elinnikita28@yandex.ru

**Илья Игоревич Дзидзава**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>;  
eLibrary SPIN: 7336-9643; Web of Science Researcher ID:  
Q-1992-2016; Scopus Author ID: 8901380100;  
e-mail: dzi-dzava@mail.ru

**Евгений Евгеньевич Фуфаев**, канд. мед. наук, доцент;  
Scopus Author ID: 55342047800; eLibrary SPIN: 5758-2364;  
e-mail: fufaev.jj@gmail.com

**Олег Владимирович Баринов**, доктор медицинских наук,  
доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0084-8338>;  
Web of Science Researcher ID: ABG-7142-2021;  
Scopus Author ID: 37004230300; eLibrary SPIN: 4999-2314;  
e-mail: Barinov\_o@mail.ru

УДК 572.087

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397531>

Научная статья

## Влияние экипировки на функциональное состояние и работоспособность военнослужащих с различным компонентным составом тела

Ю.А. Емельянов<sup>1</sup>, Д.В. Овчинников<sup>1</sup>, М.А. Рыжиков<sup>1</sup>, Я.В. Баранов<sup>1</sup>,  
В.Р. Жижин<sup>1</sup>, А.А. Семенов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность темы.** Разработка индивидуального подхода к планированию массы снаряжения для каждого отдельного военнослужащего с учетом показателей компонентного состава тела и предпочтений военнослужащих может в перспективе повысить уровень эффективности ведения боевых действий Вооруженными силами Российской Федерации.

**Цель исследования.** Определить влияние массы экипировки на функциональное состояние и работоспособность военнослужащих в зависимости от показателей компонентного состава тела.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на 140 добровольцах, практически здоровых курсантах мужского пола Военно-медицинской академии в возрасте от 21 до 25 лет. После проведения биоимпедансометрии все обследуемые были распределены на две группы в зависимости от значений показателя их жировой массы. Далее проводилось определение влияния экипировки на функциональное состояние организма курсантов при помощи степ-теста.

**Результаты.** Выявлено наличие преимущественно умеренной положительной корреляционной связи между абсолютными, относительными значениями жировой массы, значениями индекса массы тела и показателями суммарной мощности в ходе тестов в условиях выполняемой работы при нагрузках 0,5 (значения R-критерия составили 0,574–0,693) и 1 Вт/кг (значения R-критерия составили 0,624–0,681) без экипировки. Аналогичная корреляционная связь выявлена между абсолютными, относительными значениями жировой массы и показателями суммарной мощности в ходе теста с нагрузкой 1 Вт/кг (значения R-критерия составили 0,534–0,547) в экипировке.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предполагать, что увеличение нагрузки, вызванной массой экипировки, у лиц, имеющих жировую массу более 11 кг, как в покое, так и в условиях умеренной физической нагрузки мощностью 1 Вт/кг, в большей степени вызывает напряжение функциональных систем, выражающееся в изменении большинства кардиореспираторных и метаболических параметров, по сравнению с лицами, имеющими меньшую жировую массу.

**Ключевые слова:** компонентный состав тела; работоспособность; степ-тест; физическая нагрузка; функциональное состояние; экипировка.

### Как цитировать:

Емельянов Ю.А., Овчинников Д.В., Рыжиков М.А., Баранов Я.В., Жижин В.Р., Семенов А.А. Влияние экипировки на функциональное состояние и работоспособность военнослужащих с различным компонентным составом тела // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397531>



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397531>

Research Article

# The effect of equipment on the functional state and performance of servicemen with different body composition

Yury A. Emelyanov<sup>1</sup>, Dmitry V. Ovchinnikov<sup>1</sup>, Mikhail A. Ryzhikov<sup>1</sup>, Yakov V. Baranov<sup>1</sup>, Vladislav R. Zhizhin<sup>1</sup>, Alexey A. Semenov<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The development of an individual approach to planning the mass of equipment for each individual serviceman, taking into account the indicators of the component composition of the body and the preferences of servicemen, can in the future increase the level of effectiveness of combat operations by the Armed Forces of the Russian Federation.

**AIM:** Determine the effect of the mass of equipment on the functional state and performance of military personnel, depending on the indicators of the component composition of the body.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on 140 volunteers, practically healthy male cadets of the Military Medical Academy aged 21 to 25 years. After bioimpedancemetry, all subjects were divided into two groups depending on the values of their fat mass. Next, the influence of equipment on the functional state of the body of cadets was determined using a step test.

**RESULTS:** The presence of a predominantly moderate positive correlation between the absolute, relative values of fat mass, BMI values and indicators of total power during the tests performed under the conditions of the work performed at loads of 0.5 (R-criterion values were 0.574–0.693) and 1 W/kg (R-criterion values were 0.624–0.681) without equipment. A similar correlation was found between the absolute, relative values of fat mass and indicators of total power during the test with a load of 1 W/kg (R-criterion values were 0.534–0.547) in equipment.

**CONCLUSION:** The obtained results suggest that the increase in weight load caused by equipment in individuals with a fat mass of more than 11 kg, both at rest and under conditions of moderate physical activity with a power of 1 W/kg, to a greater extent causes stress on functional systems, expressed in changes in most cardiorespiratory and metabolic parameters, compared with individuals with a lower fat mass.

**Keywords:** component composition of the body; performance; step test; exercise stress; functional state; equipment.

## To cite this article:

Emelyanov YuA, Ovchinnikov DV, Ryzhikov MA, Baranov YaV, Zhizhin VR, Semenov AA. The effect of equipment on the functional state and performance of servicemen with different body composition. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):115–123. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397531>

Received: 08.05.2023

Accepted: 15.05.2023

Published: 30.06.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Обмундирование является немаловажным атрибутом, определяющим боеспособность войск [1]. Снаряжение участников военных действий должно быть удобным и современным, ведь в полевых условиях военнослужащие в большой степени полагаются на экипировку. От функциональности обмундирования напрямую зависят выполнение поставленной задачи и боеспособность отдельного солдата, что, в свою очередь, обеспечивает боеспособность подразделения и Вооруженных сил в целом.

Проблема оценки обмундирования в лабораторных условиях является острой ввиду быстрого изменения тактики и условий ведения боевых действий, появления новых видов оружия и способов его применения, поэтому необходим и своевременный и качественный ответ в виде обеспечения военнослужащих подходящим обмундированием. А для этого, в свою очередь, необходимо выделить объективные критерии оценки и подходящие под эту задачу физиологические и антропометрические данные [2]. При этом важно учитывать не только объективные значения, но и субъективное мнение тех, кто использует эту экипировку. Разработка индивидуального подхода к планированию массы снаряжения для каждого отдельного военнослужащего с учетом показателей компонентного состава тела и предпочтений военнослужащих может в перспективе повысить уровень эффективности ведения боевых действий Вооруженными силами Российской Федерации [3, 4].

*Цель исследования* — определить влияние носимой массы экипировки на функциональное состояние и работоспособность военнослужащих в зависимости от показателей компонентного состава тела.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Исследование проводилось на 140 добровольцах практически здоровых курсантах мужского пола Военно-медицинской академии в возрасте от 21 до 25 лет (средний возраст  $22,0 \pm 0,7$  года). Данный возраст соответствует первому периоду зрелого возраста, когда уже произошло окончательное гормональное и физиологическое развитие организма. Все добровольцы имели одинаковую физическую форму и постоянно тренировались в соответствии с единой программой по физической подготовке.

Работа проводилась в два этапа. На первом этапе все участники эксперимента прошли биоимпедансный анализ состава тела для дальнейшего деления их на группы по интересующим признакам.

После проведения биоимпедансного анализа состава тела для оценки вклада конституциональных особенностей человека на изменение функционального состояния и работоспособность все добровольцы были

распределены по двум группам в зависимости от значимого показателя их жировой массы. В качестве критерия разделения взяли значение жировой массы 11 кг, что составляло 15 % от массы тела [5]. Из 140 обследуемых таким образом были сформированы две группы: группа добровольцев с жировой массой  $\leq 11$  кг и группа с жировой массой  $> 11$  кг (далее — группа  $\leq 11$  кг, 56 человек, и группа  $> 11$  кг, 84 человека).

На втором этапе проводилось определение влияния экипировки на физиологическую цену деятельности и на функциональное состояние организма курсантов при помощи степ-теста. Сначала в спортивной форме нагрузкой мощностью 0,5 и 1 Ватт, затем (на следующий день) после полного восстановления в экипировке массой 20 кг с аналогичной мощностью нагрузки соответственно.

### Критерии соответствия

Диапазон нормы также определяли автоматически с помощью приложения, входящего в комплект поставки оборудования (аттестат аккредитации РОСС RU.31112.ИЛ. 00014).

### Условия проведения

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 и 22 Конституции РФ. Измерение компонентного состава тела проводили в утренние часы, до приема пищи, с помощью анализатора жировой массы Tanita — MC-780 MA, позволяющего рассчитать содержание жировой, мышечной, костной массы и воды в организме [6].

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 3 мес.

### Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство не проводилось.

### Методы регистрации исходов

Регистрация показателей компонентного состава проводилась с помощью лицензионного программного обеспечения анализатора Tanita — MC-780 MA, позволяющего автоматически оценить компонентный состав тела и экспортировать данные на персональный компьютер [7].

### Статистический анализ

В работе использовался аппарат математико-статистического системного анализа, включающий применение непараметрического  $U$ -критерия определения различий Манна-Уитни и  $Z$  при значении  $\alpha = 0,1$  (разведочное исследование допускает установление значимости  $\alpha = 0,10$  для выявления намечающихся различий или взаимосвязей с целью дальнейшего планирования на их основе новых исследований с достаточной значимостью). Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент  $r$  Спирмена [8, 9].

Сбор полученных данных и их статистическая обработка осуществлялись с использованием пакета электронных таблиц Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 26.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Основные результаты исследования

1. Сравнение результатов, полученных у добровольцев основной группы при тестировании в спортивном костюме и в экипировке.

Экипировка добавляла каждому добровольцу дополнительно 20 кг массы, что отразилось на повышении у них значений метаболических параметров, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и легочной вентиляции в условиях относительного покоя перед степ-тестированием. Данная тенденция была статистически значимой (по  $U$ -критериям Манна–Уитни и  $Z$ , при значении  $\alpha = 0,1$ ), что является объективным отражением влияния дополнительной массовой нагрузки. Не подвергались изменению только значения избытка  $\text{CO}_2$ , что указывало на преобладание аэробного метаболизма у добровольцев.

При выполнении степ-тестов как с легкой (0,5 Вт/кг), так и с умеренной (1 Вт/кг) физической нагрузкой тенденция к повышению значений кардиореспираторных и метаболических параметров при работе добровольцев в экипировке по сравнению с работой в спортивном костюме сохранялась ( $p < 0,1$ ). Также статистически значимо возрастали показатели измеренной средней мощности, что свидетельствовало о повышении энергопродукции при физической работе в условиях дополнительной нагрузки массой. При этом статистически значимых изменений коэффициента полезного действия (КПД) не происходило, поскольку выполняемая полезная работа зависела от массы добровольца, в том числе и от дополнительной нагрузки экипировкой. Значения избытка  $\text{CO}_2$  также существенно не менялись, поскольку выполняемая работа не требовала перехода на анаэробный метаболизм. В условиях восстановления после выполнения степ-тестов отмечено повышение значений ЧСС и легочной вентиляции у добровольцев в экипировке ( $p < 0,1$ ), что указывает на некоторое замедление процессов восстановления кардиореспираторной системы после физической активности в условиях дополнительной нагрузки массой.

2. Сравнение результатов, полученных у добровольцев при их тестировании в спортивном костюме и в экипировке в зависимости от их жировой массы.

При разделении добровольцев в зависимости от показателей их жировой массы по группам  $\leq 11$  и  $> 11$  кг было выявлено, что значение медианы массы тела у участников группы  $> 11$  кг было статистически значимо больше на 15 % (результаты здесь и далее представлены как медиана и размах  $Me [x_{\min}; x_{\max}]$ ; 73,1 [62,8; 79,3] кг против 84,8 [75,4; 86,8] кг;  $p = 0,013$ ). При этом выявлена сильная положительная корреляционная связь между

показателями жировой массы и индекса массы тела (ИМТ) добровольцев (коэффициент  $r$  Спирмена 0,834,  $p < 0,05$ ).

**Тестирование в спортивном костюме.** Провели сравнение показателей добровольцев каждой группы перед их степ-тестированием в спортивных костюмах. Выявлено, что кардиореспираторные и метаболические параметры в двух группах не имели статистически значимых различий. При выполнении теста с нагрузкой 0,5 Вт/кг у добровольцев группы  $> 11$  кг отмечен статистически значимый ( $p < 0,1$ ) рост общего (но не удельного) потребления кислорода на 15 % (0,82 [0,72; 1,15] л/кг против 0,94 [0,83; 1,52] л/кг) и суммарной мощности на 17 % (271,77 [239,52; 385,25] Вт против 316,54 [273,82; 521,51] Вт). В промежуточном восстановительном периоде отмечены статистически значимые ( $p < 0,1$ ) различия между значениями ЧСС в двух группах: увеличение таковых у добровольцев группы  $> 11$  кг на 18 % (76,03 [66,3; 88,15] уд./мин против 89,86 [73,04; 100,71] уд./мин), остальные показатели по группам существенно не различались. При выполнении теста с нагрузкой 1 Вт/кг статистически значимо различались показатели средней мощности (на 16 %, 404,55 [351,45; 555,59] Вт против 467,5 [401,27; 525,44] Вт). На заключительном восстановительном этапе не выявлено статистически значимых различий между значениями кардиореспираторных и метаболических параметров в обеих группах добровольцев. Таким образом, жировая масса добровольцев оказывала незначительное влияние на физиологическую цену деятельности при выполнении ими степ-эргометрических тестов легкой и умеренной степени нагрузки.

**Тестирование в экипировке.** Перед началом степ-тестирования кардиореспираторные и метаболические показатели у добровольцев обеих групп, одетых в экипировку с дополнительной массой 20 кг, не имели статистически значимых различий. Также не отмечено значимых различий между показателями в двух группах при выполнении добровольцами в экипировке теста с нагрузкой 0,5 Вт/кг массы тела. В промежуточном восстановительном периоде выявлено статистически значимое повышение средней мощности у добровольцев группы  $> 11$  кг на 25 % (145,34 [95,27; 226,15] Вт против 181,57 [133,05; 309,93] Вт), остальные параметры существенно не менялись.

Выполнение степ-теста с нагрузкой 1 Вт/кг в экипировке приводило к повышению ( $p < 0,1$ ) у добровольцев группы  $> 11$  кг общего потребления кислорода (на 14 %, 1,48 [1,05; 1,72] л/мин против 1,69 [1,39; 1,96] л/мин) и суммарной мощности (на 16 %, 502,29 [365,28; 586,71] Вт против 580,64 [472,35; 674,22] Вт). На заключительном восстановительном этапе также не выявлено статистически значимых различий между значениями кардиореспираторных и метаболических параметров в обеих группах добровольцев, тестированных в условиях дополнительной нагрузки.

Полученные результаты межгруппового сравнения кардиореспираторных и метаболических показателей

добровольцев, выполнявших степ-тестирование как в спортивном костюме, так и в экипировке, позволяют полагать, что у лиц с жировой массой более 11 кг независимо от наличия либо отсутствия дополнительного отягощения массой (экипировки) имеется тенденция преимущественно к увеличению средней мощности, что указывает на повышенную энергопродукцию в условиях физической нагрузки. В связи с этим возникает необходимость оценить, насколько дополнительное отягощение массой влияет на физиологическую цену деятельности добровольцев каждой группы в отдельности. С этой целью провели сравнительный анализ изменения исследуемых параметров в ходе степ-эргометрического тестирования в зависимости от наличия либо отсутствия экипировки у добровольцев в каждой группе.

3. Сравнение результатов, полученных у добровольцев группы  $\leq 11$  кг при их тестировании в спортивном костюме и в экипировке.

В условиях относительного покоя перед началом тестирования у добровольцев в экипировке зарегистрировано статистически значимое повышение легочной вентиляции на 31 % (13,59 [11,29; 17,36] л/мин против 17,76 [13,64; 22,89] л/мин,  $p = 0,025$ ). Это указывает на действие дополнительной нагрузки массой в покое. В условиях нагрузки 0,5 Вт/кг кроме роста легочной вентиляции (на 33 %, 23,06 [19,74; 29,48] л/мин против 30,76 [22,63; 32,78] л/мин,  $p = 0,013$ ) отмечено повышение ЧСС (на 14 %, 93,73 [86,61; 104,31] уд./мин против 106,52 [97,95; 113,18] уд./мин,  $p = 0,006$ ) у добровольцев в экипировке. В период промежуточного восстановления преобладали более высокие значения ЧСС у добровольцев, тестированных в экипировке (на 10 %, 76,03 [66,3; 88,15] уд./мин против 83,85 [78,05; 97,04] уд./мин,  $p = 0,025$ ).

При выполнении теста добровольцами в экипировке (по сравнению с тестированием без таковой) с нагрузкой 1 Вт/кг отмечены более высокие значения ЧСС (на 14 %, 113,82 [101,93; 117,71] уд./мин против 130,04

[123,41; 142,98] уд./мин,  $p = 0,002$ ) и легочной вентиляции (на 25 %, 33,45 [26,91; 39,69] л/мин против 41,7 [36,56; 51,78] л/мин,  $p = 0,006$ ). В восстановительный период после нагрузки у добровольцев в экипировке были повышены значения ЧСС на 14 % (94,52 [77,84; 100,41] уд./мин против 107,39 [99,57; 119,93] уд./мин,  $p = 0,004$ ) по сравнению с результатами теста без экипировки. Изменения значений избытка  $\text{CO}_2$  в период тестирования и восстановления можно объяснить случайными выбросами, поскольку ни один из добровольцев не достиг в ходе теста анаэробного порога.

4. Сравнение результатов, полученных у добровольцев группы  $> 11$  кг при их тестировании в спортивном костюме и в экипировке.

Изменения кардиореспираторных и метаболических показателей у добровольцев группы  $> 11$  при их степ-тестировании в условии дополнительной нагрузки массой по сравнению с тестированием без нагрузки (без экипировки) носят более сложный характер по сравнению с таковыми у добровольцев группы  $\leq 11$  кг. Подробные результаты статистического анализа представлены в таблице. На этапе относительного покоя перед тестированием у добровольцев в экипировке было выявлено статистически значимое увеличение значений общего и удельного потребления кислорода, метаболического эквивалента, легочной вентиляции и суммарной мощности (см. таблицу), что свидетельствовало о существенном влиянии дополнительной нагрузки массой на функциональное состояние лиц, имеющих жировую массу  $> 11$  кг. В то же время у лиц с жировой массой  $\leq 11$  кг такое влияние массы в покое было менее выраженным (статистически значимое повышение только легочной вентиляции). При этом выполнение добровольцами теста с легкой нагрузкой 0,5 Вт/кг нивелировало эти различия за счет активации кардиореспираторной системы и метаболизма, таким образом статистически значимых различий между показателями теста с экипировкой и без таковой не было.

**Таблица.** Сравнительная характеристика исследуемых показателей у группы испытуемых в тренировочном костюме и экипировке с относительным содержанием жира больше 11% ( $U$ -критерий Манна–Уитни)

Показатель	Описательные статистики выборки ( $n = 7$ )				Статистики критерия	
	в спортивном костюме		в экипировке		$Z$	$p$
	$Me [x_{\min}; x_{\max}]$	$R$	$Me [x_{\min}; x_{\max}]$	$R$		
Покой (3 мин)						
ЧСС, уд./мин	87,18 [57,24; 98,17]	7,0	87,55 [81,3; 103,52]	8,0	-0,447	0,655
ПК, л/мин	0,43 [0,33; 0,46]	5,1	0,49 [0,4; 0,67]	9,9	-2,177	0,029*
ПК/м, мл/мин/кг	5,42 [4,22; 5,86]	5,4	5,85 [5,19; 8,51]	9,6	-1,853	0,064*
МЕТ, отн. ед.	1,55 [1,21; 1,68]	5,1	1,67 [1,48; 2,43]	9,9	-2,132	0,033*
ЛВ, л/мин	13,95 [11,33; 18,49]	5,0	19,06 [13,71; 22,5]	10,0	-2,236	0,025*
Изб. $\text{CO}_2$ , л/мин	-0,06 [-0,07; 0]	8,5	-0,06 [-0,08; -0,02]	6,5	-0,907	0,364
СМ, Вт	142,53 [109,83; 158,39]	5,0	168,46 [134,01; 226,41]	10,0	-2,236	0,025*

Продолжение таблицы

Показатель	Описательные статистики выборки ( $n = 7$ )				Статистики критерия	
	в спортивном костюме		в экипировке			
	$Me [x_{min}; x_{max}]$	$R$	$Me [x_{min}; x_{max}]$	$R$	$Z$	$p$
Удельная нагрузка 0,5 Вт/кг (6 мин)						
ЧСС, уд./мин	100,75 [87,21; 120,15]	6,3	104,64 [99,86; 123,16]	8,7	-1,086	0,277
ПК, л/мин	0,94 [0,83; 1,52]	6,2	1,09 [0,83; 1,33]	8,8	-1,151	0,250
ПК/м, мл/мин/кг	11,37 [10,34; 18,14]	6,1	13,06 [9,87; 16,92]	8,9	-1,214	0,225
МЕТ, отн. ед.	3,25 [2,96; 5,18]	6,1	3,73 [2,82; 4,83]	8,9	-1,215	0,224
ПР	42,4 [37,7; 43,4]	4,0	52,4 [47,7; 53,4]	11,0	-3,130	0,002*
ЛВ, л/мин	21,97 [18,82; 42,2]	5,7	29,48 [22,58; 30,6]	9,3	-1,597	0,110
Изб. CO <sub>2</sub> , л/мин	-0,14 [-0,16; -0,11]	9,4	-0,16 [-0,19; -0,12]	5,6	-1,744	0,081*
СМ, Вт	316,54 [273,82; 521,51]	6,1	372,18 [275,93; 446,79]	8,9	-1,214	0,225
КПД	0,14 [0,08; 0,15]	6,4	0,14 [0,11; 0,19]	8,6	-1,048	0,295
Восстановление (10 мин)						
ЧСС, уд./мин	89,86 [73,04; 100,71]	6,3	92,54 [80,17; 103,25]	8,7	-1,086	0,277
ПК, л/мин	0,47 [0,41; 0,53]	6,6	0,53 [0,39; 0,92]	8,4	-0,833	0,405
ПК/м, мл/мин/кг	5,58 [4,9; 6,57]	6,7	6,22 [4,85; 11]	8,3	-0,703	0,482
МЕТ, отн. ед.	1,6 [1,4; 1,88]	6,7	1,78 [1,39; 3,14]	8,3	-0,708	0,479
ЛВ, л/мин	15,54 [14,07; 18,64]	5,6	17,67 [14,32; 29,81]	9,4	-1,725	0,085*
Изб. CO <sub>2</sub> , л/мин	-0,03 [-0,06; -0,01]	8,6	-0,04 [-0,13; -0,02]	6,4	-0,970	0,332
СМ, Вт	162,13 [140,92; 181,89]	6,7	181,57 [133,05; 309,93]	8,3	-0,703	0,482
Удельная нагрузка 1 Вт/кг (6 мин)						
ЧСС, уд./мин	113,45 [102,1; 136,4]	4,5	134,19 [122,77; 144,22]	9,1	-2,143	0,032*
ПК, л/мин	1,38 [1,19; 1,54]	4,2	1,69 [1,39; 1,96]	9,4	-2,432	0,015*
ПК/м, мл/мин/кг	17,44 [15,97; 18,09]	3,5	20,24 [18,12; 24,98]	10,0	-3,000	0,003*
МЕТ, отн. ед.	4,98 [4,56; 5,17]	3,7	5,78 [5,18; 7,14]	9,9	-2,893	0,004*
ПР	82,35 [75,4; 86,8]	3,5	104,8 [95,4; 106,8]	10,0	-3,000	0,003*
ЛВ, л/мин	33,19 [28,19; 43,88]	4,3	45,9 [32,91; 51,58]	9,3	-2,286	0,022*
Изб. CO <sub>2</sub> , л/мин	-0,15 [-0,17; -0,1]	6,6	-0,14 [-0,21; -0,06]	7,4	-0,361	0,718
СМ, Вт	467,5 [401,27; 525,44]	4,2	580,64 [472,35; 674,22]	9,4	-2,429	0,015*
КПД	0,17 [0,16; 0,19]	6,6	0,18 [0,15; 0,21]	7,4	-0,365	0,715
Восстановление (4 мин)						
ЧСС, уд./мин	101,37 [78,58; 122,33]	5,5	114,41 [102,13; 120,91]	8,3	-1,286	0,199
ПК, л/мин	0,51 [0,43; 0,64]	6,1	0,58 [0,48; 0,71]	7,8	-0,787	0,431
ПК/м, мл/мин/кг	6,38 [5,91; 7,63]	5,7	6,79 [5,94; 9,02]	8,1	-1,143	0,253
МЕТ, отн. ед.	1,82 [1,69; 2,18]	5,8	1,94 [1,7; 2,58]	8,0	-1,021	0,307
ЛВ, л/мин	16,61 [15,07; 23,93]	5,8	21,07 [18,21; 22,84]	8,0	-1,000	0,317
Изб. CO <sub>2</sub> , л/мин	-0,01 [-0,04; 0,04]	6,3	0 [-0,05; 0,05]	7,6	-0,575	0,566
СМ, Вт	176,49 [149,87; 220,95]	6,0	201,41 [167,43; 246,54]	7,9	-0,857	0,391

Примечание.  $Me$  — медиана;  $[x_{min}; x_{max}]$  — размах;  $R$  — средний ранг;  $Z$  — стандартизованная квантиль критерия; \* — признак статистической значимости различия на уровне значимости  $\alpha = 0,1$ .

В период промежуточного восстановления только показатель легочной вентиляции у добровольцев в экипировке статистически значимо отличался от такового у добровольцев без экипировки.

5. Сопоставление результатов, полученных у добровольцев обеих групп в условии дополнительной массовой нагрузки.

При умеренной нагрузке 1 Вт/кг у добровольцев группы >11 кг, тестируемых в экипировке, выявлено статистически значимое повышение ЧСС, легочной вентиляции, а также большинства метаболических показателей, за исключением избытка CO<sub>2</sub> и КПД (таблица), в то время как у добровольцев группы ≤11 кг значимо изменялись только кардиореспираторные параметры. В период восстановления происходило нивелирование показателей, изменявшихся во время нагрузки, статистически значимых различий между их значениями, полученными в экипировке и без таковой, не было.

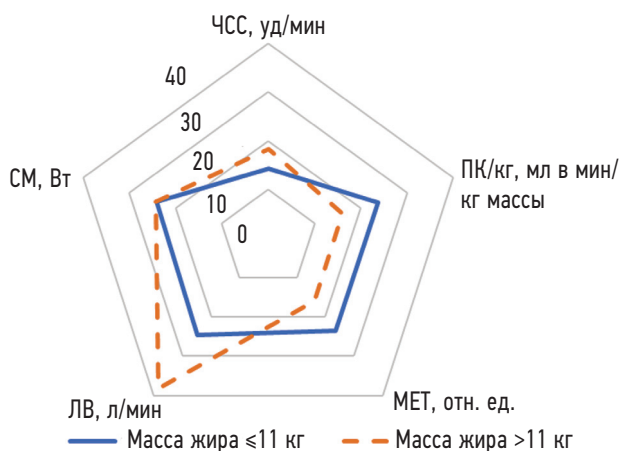
В большей степени представляет интерес изменение кардиореспираторных и метаболических параметров у добровольцев при выполнении ими теста с умеренной физической нагрузкой в зависимости от их жировой массы. На рисунке наглядно представлена динамика данных параметров у добровольцев обеих групп при применении дополнительной нагрузки массой (в экипировке) относительно таковых без нагрузки (в спортивном костюме). Показано, что дополнительная нагрузка массой вызывает статистически значимые изменения пяти основных параметров на 16–38 % у добровольцев группы >11 кг, в то время как у участников группы ≤11 кг статистически значимо повышаются только кардиореспираторные параметры: ЧСС и легочная вентиляция, изменение метаболических показателей, несмотря на численно сопоставимые проценты их роста, имело статистически незначимую тенденцию.

#### Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствуют.

#### Обсуждение основного результата исследования

Также был проведен корреляционный анализ с целью выявления возможной взаимосвязи значений абсолютной и относительной жировой массы, а также ИМТ с кардиореспираторными и метаболическими параметрами добровольцев в ходе степ-тестирования как в спортивном костюме, так и в условиях дополнительной нагрузки массой. Выявлено наличие преимущественно умеренной положительной корреляционной связи между абсолютными, относительными значениями жировой массы, значениями ИМТ и показателями суммарной мощности в ходе выполняемых тестов в условиях выполняемой работы при нагрузках 0,5 (значения *r*-критерия составили 0,574–0,693) и 1 Вт/кг (значения *r*-критерия составили 0,624–0,681) без экипировки. Аналогичная корреляционная связь выявлена между абсолютными, относительными значениями жировой массы и показателями суммарной мощности в ходе теста с нагрузкой 1 Вт/кг (значения *r*-критерия составили 0,534–0,547) в экипировке.



**Рисунок.** Относительные изменения основных кардиореспираторных и метаболических параметров у добровольцев с разными значениями жировой массы в зависимости от дополнительной массовой нагрузки

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют предполагать, что увеличение нагрузки, вызванной массой экипировки, у лиц, имеющих жировую массу более 11 кг, как в покое, так и в условиях умеренной физической нагрузки мощностью 1 Вт/кг, в большей степени вызывает напряжение функциональных систем, выражающееся в изменении большинства кардиореспираторных и метаболических параметров, по сравнению с лицами, имеющими меньшую жировую массу. Данная тенденция, тем не менее, при применяемых уровнях нагрузки не свидетельствует о переключении системы метаболизма на анаэробную работу, не приводит к достижению предельных значений параметров систем организма, и, соответственно, не является патологической. Однако нельзя исключить, что дальнейшее повышение уровней нагрузки, как интенсивности выполняемой работы, так и дополнительной нагрузки массой не приведет к более значительной нагрузке на кардиореспираторную и метаболическую системы, что может явиться предметом дальнейших исследований. Тем не менее в настоящий момент можно утверждать, что реакция кардиореспираторной системы и метаболизма на дополнительную нагрузку массой у людей с разным содержанием жировой ткани может различаться.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Ю.А. Емельянов, Д.В. Овчинников, М.А. Рыжиков — дизайн исследования, научное руководство; Я.В. Баранов, В.Р. Жижин, А.А. Семенов — проведение исследования и подготовка статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**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 на заседании независимого этического комитета Военно-медицинской академии (протокол № 263 от 31 мая 2022 г.).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алексеев А.В., Шангутов А.О., Илюшина В.В. Новый подход к решению вопросов совершенствования специальной одежды для военнослужащих // Морской сборник. 2017. № 9 (2046). С. 76–80.
2. Герегей А.М., Ковалёв А.С., Ветряков О.В., и др. Современные методы оценки функционального состояния организма и физической работоспособности военнослужащего при решении научно-исследовательских задач биомедицинской направленности // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 20, № 2. С. 202–208. DOI: 10.17816/brmma12330
3. Pihlainen K., Santtila M., Häkkinen K., Kyröläinen H. Associations of Physical Fitness and Body Composition Characteristics With Simulated Military Task Performance // *J. Strength Cond. Res.* 2018. Vol. 32. No. P. 1089–1098. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001921
4. Семенов А.А., Гайворонский И.В., Криштоп В.В. Динамика изменений компонентного состава тела юношей и девушек в период прохождения обучения на первом курсе военного медицинского вуза // Оренбургский медицинский вестник. 2023. Т. 11, № 1. С. 53–57.
5. Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. 152 с.

6. Гурьева А.Б., Алексеева В.А., Петрова П.Г. Половые особенности компонентного состава тела и биоимпедансных параметров у студентов медицинского института СВФУ // *Фундаментальные исследования.* 2015. № 1–5. С. 929–932.
7. Богданова Н.А., Семенов А.А. Оценка физического развития обучающихся по данным компонентного состава и функциональных показателей организма // *Физическая культура и спорт в системе образования: инновации и перспективы развития.* Всероссийская научно-практическая конференция, Санкт-Петербург, 24–25 ноября 2022 г. СПб.: Медиапепир, 2022. С. 236–243.
8. Демкин А.Д., Овчинников Д.В., Юсупов В.В., и др. Психологические особенности медицинского персонала и курсантов (студентов) в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2020. Т. 39, № 2. С. 55–60.
9. Семенов А.А., Гайворонский И.В., Криштоп В.В. Кластерный анализ как интегратор разных методик оценки физического развития практически здоровых лиц юношеского возраста // *Астраханский медицинский журнал.* 2023. Т. 18, № 1. С. 72–80. DOI: 10.29039/1992-6499-2023-1-72-80

## REFERENCES

1. Alekseev AV, Shangutov AO, Ilyushina VV. A new approach to solving issues of improving special clothing for military personnel. *Marine collection.* 2017;(9(2046)):76–80. (In Russ.)
2. Geregey AM, Kovalev AS, Vetryakov OV, et al. Modern methods of the functional state assessing of the body and the physical performance of a serviceman in solving scientific research problems of biomedical direction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;20(2):202–208. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma12330
3. Pihlainen K, Santtila M, Häkkinen K, Kyröläinen H. Associations of Physical Fitness and Body Composition Characteristics With Simulated Military Task Performance. *J Strength Cond Res.* 2018;32(4):1089–1098. (In Russ.) DOI: 10.1519/JSC.0000000000001921
4. Semenov AA, Gaivoronsky IV, Krishtop VV. Dynamics of changes in the component composition of the body of boys and girls during the first year of training at a military medical university. *Orenburg Medical Bulletin.* 2023;11(1):53–57. (In Russ.)
5. Nikolaev DV, Shchelykalina SP. Lectures on bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: RIO TsNIOIZ MZ RF Publishing House; 2016. 152 p. (In Russ.)

6. Gur'eva AB, Alekseeva VA, Petrova PG. Sexual characteristics of body composition and bioimpedance parameters in students of the Medical Institute of NEFU. *Fundamental Research.* 2015;(1–5):929–932. (In Russ.)
7. Bogdanova NA, Semenov AA. Assessment of the physical development of students according to the component composition and functional indicators of the body. *Fizicheskaya kul'tura i sport v sisteme obrazovaniya: innovatsii i perspektivy razvitiya.* All-Russian Scientific and Practical Conference, Saint Petersburg, 24–25 November, 2022. Saint Petersburg: Mediapapir Publ.; 2022. P. 236–243. (In Russ.)
8. Demkin AD, Ovchinnikov DV, Yusupov VV, et al. Psychological characteristics of medical personnel and cadets (students) in an unfavorable epidemiological situation. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(2):55–60. (In Russ.)
9. Semenov AA, Gaivoronsky IV, Krishtop VV. Cluster analysis as an integrator of different methods for assessing the physical development of practically healthy adolescents. *Astrakhan Medical Journal.* 2023;18(1):72–80. (In Russ.) DOI: 10.29039/1992-6499-2023-1-72-80

## ОБ АВТОРАХ

**Юрий Александрович Емельянов**, канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4803-3517>; elibrary SPIN: 6874-5924., Author ID: 694640; e-mail: Emelayunov82@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Yury A. Emelyanov**, M.D., Ph.D. (Medicine) Researcher, Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4803-3517>; elibrary SPIN: 6874-5924, Author ID: 694640; e-mail: Emelayunov82@gmail.com

## ОБ АВТОРАХ

**Дмитрий Валерьевич Овчинников**, канд. мед. наук, доцент, начальник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; elibrary SPIN: 5437-3457; Author ID: 634977; Scopus Author ID: 36185599800; Researcher ID: AGK-7796-2022; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

**Михаил Александрович Рыжиков**, канд. мед. наук, начальник лаборатории научно-исследовательского центра; elibrary SPIN: 8280-8276; Author ID: 884133; e-mail: rijikos@mail.ru

**Яков Владимирович Баранов**, курсант; elibrary SPIN: 4503-4350; Author ID: 1199384; e-mail: Baranov13@mail.ru

**Владислав Романович Жижин**, курсант; e-mail: Zhizhin@mail.ru

**\*Алексей Анатольевич Семенов**, канд. мед. наук, докторант; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-7536>; elibrary SPIN: 1147-3072; ResearcherId: IAP-1241-2023; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**Dmitry V. Ovchinnikov**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, the Head of the Organization of Scientific Work and Training of Scientific and Pedagogical Personnel Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>; elibrary SPIN: 5437-3457; Author ID: 634977; Scopus Author ID: 36185599800; ResearcherId: AGK-7796-2022; e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

**Mikhail A. Ryzhikov**, M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of the Laboratory of the Research Center; elibrary SPIN: 8280-8276; Author ID: 884133; e-mail: rijikos@mail.ru

**Yakov V. Baranov**, cadet; elibrary SPIN: 4503-4350; Author ID: 1199384; e-mail: Baranov13@mail.ru

**Vladislav R. Zhizhin**, cadet; e-mail: Zhizhin@mail.ru

**\*Alexey A. Semenov**, M.D., Ph.D. (Medicine), doctoral student; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-7536>; elibrary SPIN: 1147-3072; ResearcherId: IAP-1241-2023; e-mail: semfeodosia82@mail.ru



УДК 616.314-002-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar364519>

Научная статья

## Прочность реставраций твердых тканей зуба при изменении атмосферного давления, исследования *in vitro*

А.Р. Латиф, Ю.Б. Воробьева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность темы.** Известно, что развитию кариозного процесса способствуют микроорганизмы, которые выделяют продукты жизнедеятельности, проникающие в ткани зуба при разгерметизации пломбировочного материала. Пилоты подвержены систематическому воздействию на организм профессиональных вредных факторов, при которых происходит нарушение краевого прилегания по границе пломба–зуб и возникает рецидивирующий кариес. Именно поэтому профилактика у них вторичного кариеса является первостепенной задачей.

**Цель исследования.** На основании изучения краевого прилегания реставраций, изготовленных из различных видов пломбировочных материалов, при восстановлении жевательной поверхности зуба определить наиболее оптимальный способ пломбирования, снижающий вероятность нарушения краевого прилегания пломбы в случаях значительного изменения атмосферного давления.

**Материалы и методы.** Удаленные зубы препарировались и обрабатывались адгезивной системой Single Bond Universal, образцы делились на 4 группы, проводилось пломбирование полостей по классической методике традиционными композитными материалами Estelite Sigma Quick (Tokuyama Dental), OptiShade (Kerr) и материалами группы bulk fill Tetric N-Ceram (Ivoclar Vivadent), SonicFill (Kerr). После пломбирования 3-я и 4-я группы помещались в барокамеру (исследование проводилось на кафедре авиационной и космической медицины) и подвергались воздействию низкого атмосферного давления. Далее изготавливались шлифы реставраций и проводилось исследование с использованием сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-6380LV.

**Результаты.** В результате микроскопических исследований было определено нарушение краевого прилегания по границе пломба–зуб у образцов, запломбированных традиционными композитными материалами (Estelite Sigma Quick, OptiShade)  $65 \pm 9,18\%$  ( $p < 0,05$ ) и материалами группы bulk fill (Tetric N-Ceram, SonicFill)  $98 \pm 2,69\%$  ( $p < 0,05$ ) в случаях воздействия низкого атмосферного давления. В образцах, которые не подвергались воздействию атмосферного давления, краевая разгерметизация составила  $12 \pm 6,25\%$  ( $p < 0,05$ ) — Estelite Sigma Quick, OptiShade и  $21 \pm 7,84\%$  ( $p < 0,05$ ) — Tetric N-Ceram, SonicFill.

**Заключение.** Лабораторным способом доказано, что традиционные композитные материалы и материалы группы bulk fill рационально использовать только у лиц, не связанных с экстремальными воздействиями на организм, так как в случаях воздействия атмосферного давления происходит нарушение краевого прилегания материала по границе пломба–зуб.

**Ключевые слова:** атмосферное давление; вторичный кариес; композитный материал; нарушение краевого прилегания; пломбировочный материал; реставрация; bulk fill.

### Как цитировать:

Латиф А.Р., Воробьева Ю.Б. Прочность реставраций твердых тканей зуба при изменении атмосферного давления, исследования *in vitro* // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 125–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar364519>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar364519>

Research Article

# The strength of restorations of hard tooth tissues with changes in atmospheric pressure, *in vitro* studies

Aleka R. Latif, Yulia B. Vorobyova

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** It is known that the development of the carious process is promoted by microorganisms that secrete waste products that penetrate into the tooth tissue during the depressurization of the filling material. That is why high-quality restoration prevents the development of secondary caries.

**AIM:** Based on the study of the edge fit of restorations made of various types of filling materials, when restoring the chewing surface of the tooth, to determine the most optimal method of filling, which reduces the likelihood of violation of the edge fit of the seal in cases of significant changes in atmospheric pressure.

**MATERIALS AND METHODS:** The removed teeth were prepared and treated with the Single Bond Universal adhesive system, the samples were divided into 4 groups, the cavities were filled according to the classical method with traditional composite materials Estelite Sigma Quick (Tokuyama Dental), OptiShade (Kerr) and materials of the bulk fill Tetric N-Ceram (Ivoclar Vivadent), SonicFill (Kerr). After sealing, groups 3 and 4 were placed in a pressure chamber (the study was conducted at the Department of Aviation and Space Medicine) and exposed to low atmospheric pressure. Next, the restoration slots were made and the study was carried out using a scanning electron microscope JEOL JSM-6380LV.

**RESULTS:** As a result of microscopic studies, a violation of the marginal fit along the filling-tooth border was determined in all samples sealed with traditional composite materials (Estelite Sigma Quick, OptiShade)  $65 \pm 9.18\%$  ( $p < 0.05$ ) and bulk fill group materials (Tetric N-Ceram, SonicFill)  $98 \pm 2.69\%$ , ( $p < 0.05$ ) in cases of exposure to low atmospheric pressure. In the samples that were not exposed to atmospheric pressure, the marginal depressurization was  $12 \pm 6.25\%$  ( $p < 0.05$ ) — Estelite Sigma Quick, OptiShade and  $21 \pm 7.84\%$  ( $p < 0.05$ ) — Tetric N-Ceram, SonicFill.

**CONCLUSION:** It has been proved by laboratory method that traditional composite materials and bulk fill group materials are rational to use only in persons who are not associated with extreme effects on the body, since in cases of exposure to atmospheric pressure, there are violations of the marginal fit of the material along the seal-tooth border.

**Keywords:** atmospheric pressure; bulk fill; composite material; filling material; restoration; secondary caries; violation of the edge fit.

**To cite this article:**

Latif AR, Vorobyova YuB. The strength of restorations of hard tooth tissues with changes in atmospheric pressure, *in vitro* studies. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):125–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar364519>

Received: 30.04.2023

Accepted: 15.05.2023

Published: 30.06.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Кариес зубов — это многофакторное заболевание, в число факторов входят экстремальные воздействия на организм [1].

Процент развития кариеса зубов у пилотов по сравнению с другими основными стоматологическими заболеваниями составляет  $89 \pm 3,2\%$  [2], этому способствует регулярное воздействие профессиональных вредностей на организм [3].

Кариозный процесс может привести к развитию осложнений [4], поэтому качественное лечение и профилактика данного патологического процесса являются основной задачей в стоматологической практике [5]. В число факторов, способствующих возникновению вторичного кариеса, входят нарушение краевого прилегания, появления зазора по границе пломба–зуб, вследствие чего микроорганизмы проникают в образовавшуюся полость [6].

В современных источниках отмечено, что для возникновения вторичного кариеса достаточно минимального пространства (30 мкм) между пломбировочным материалом и полостью зуба [7].

Важным этапом в лечении и профилактики вторичного кариеса зубов является достижение адекватного краевого прилегания [8].

Качественное лечение и профилактика вторичного кариеса у пациентов экстремальных профессий очень важны, и именно поэтому необходимо определить оптимальный способ реставрации зубов, который будет снижать вероятность возникновения нарушения краевого прилегания при воздействии низкого атмосферного давления.

*Цель исследования* — на основании изучения краевого прилегания реставраций, изготовленных из различных видов пломбировочных материалов, при восстановлении жевательной поверхности зуба определить наиболее оптимальный способ пломбирования, снижающий вероятность нарушения краевого прилегания пломбы в случаях значительного изменения атмосферного давления.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Удаленные зубы делились на 4 группы, препарировались и обрабатывались адгезивной системой Single Bond Universal, проводилось пломбирование полостей по классической методике традиционными композитными материалами Estelite Sigma Quick (Tokuyama Dental), OptiShade (Kerr) (рис. 1, 2) и материалами группы bulk fill Tetric N-Ceram (Ivoclar Vivadent), SonicFill (Kerr) (рис. 3, 4).

После пломбирования зубы помещались в физиологический раствор на 2 нед с целью имитации ротовой жидкости. Затем 3-я и 4-я группы исследовались с использованием барокамеры, образцы подвергались воздействию низкого атмосферного давления, соответствующего

высоте 10 000 м, время моделируемого налета составило 30 ч (рис. 5). 1-я и 2-я группы не подвергались воздействию атмосферного давления.

Далее изготавливались шлифы всех образцов, проводилось исследование с использованием сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-6380LV.

### Критерии соответствия

В исследовании применялись промышленно выпускаемые стоматологические материалы.

### Условия проведения

Исследования проводились на базе кафедр общей стоматологии, авиационной и космической медицины, научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2 лет.

### Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство не проводилось.

### Методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования проводилась с помощью электронного сканирующего микроскопа JEOL JSM-6380LV в научно-исследовательском центре Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

### Статистический анализ

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан с помощью ЭВМ ЗС «Asus» с использованием пакетов стандартных статистических программ. При этом вычисляли среднее арифметическое ( $\bar{X}$ ), ошибку среднего арифметического ( $m_x$ ), показатели абсолютной и относительной изменчивости. Существенность различий между признаками оценивали по величине критерия достоверности Стьюдента. Результат исследования считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Основные результаты исследования

При проведении микроскопических исследований нарушение краевого прилегания в случаях воздействия низкого атмосферного давления по границе пломба–зуб у образцов, запломбированных традиционными композитными материалами (Estelite Sigma Quick, OptiShade)  $65 \pm 9,18\%$  ( $p < 0,05$ ), и у зубов с материалами группы bulk fill (Tetric N-Ceram, SonicFill)  $98 \pm 2,69\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 6, а, б). В образцах, которые не подвергались воздействию атмосферного давления, краевая разгерметизация составила  $12 \pm 6,25\%$  ( $p < 0,05$ ) — Estelite Sigma Quick, OptiShade и  $21 \pm 7,84\%$  ( $p < 0,05$ ) — Tetric N-Ceram, SonicFill (рис. 6, в, д).

### Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствуют.



Рис. 1. Традиционный композитный материал Estelite Sigma Quick

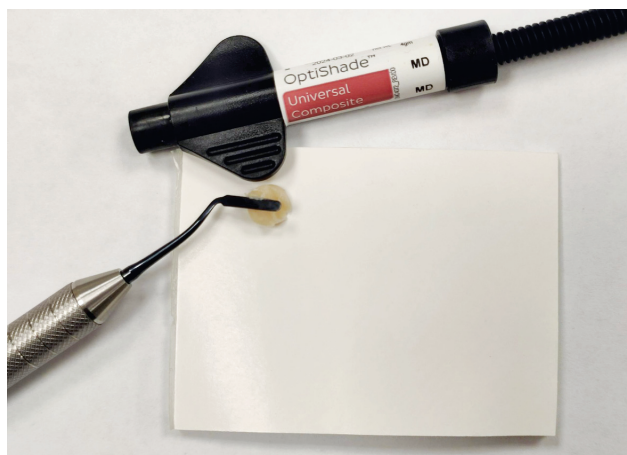


Рис. 2. Традиционный композитный материал OptiShade



Рис. 3. Материал bulk fill Tetric N-Ceram



Рис. 4. Материал bulk fill SonicFill

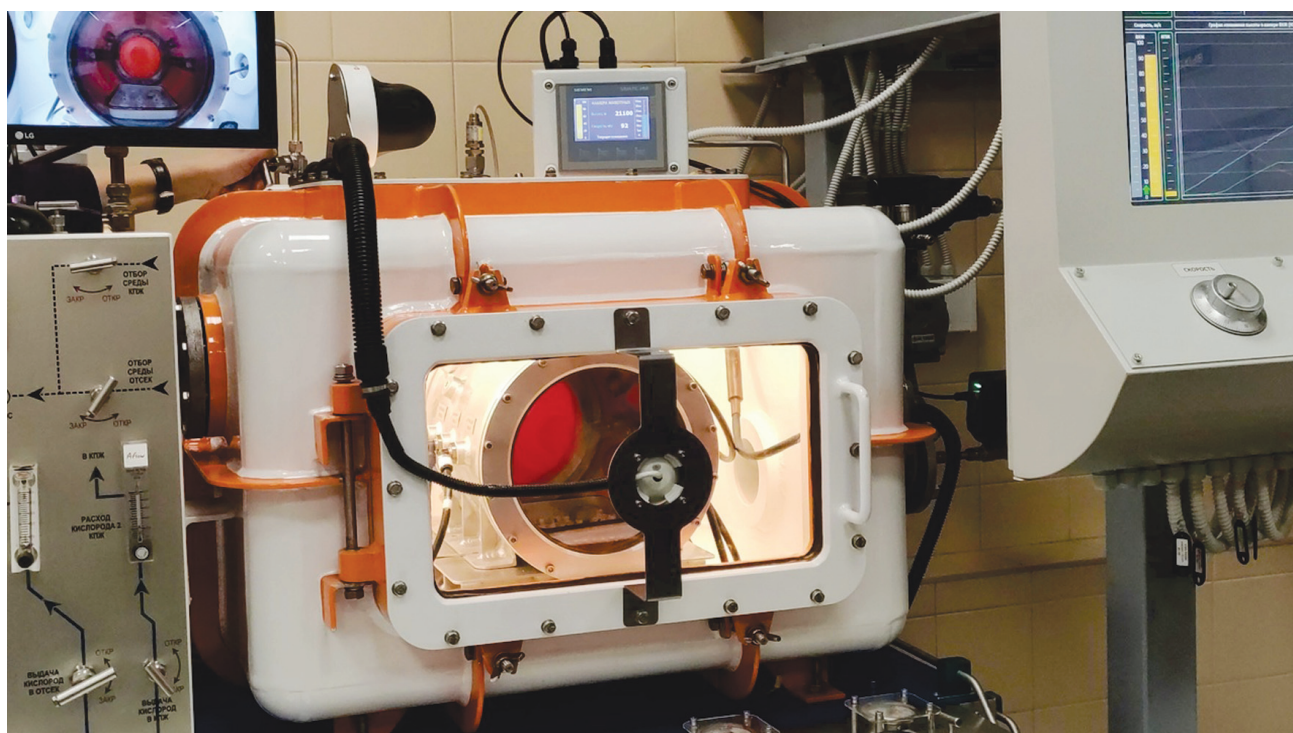


Рис. 5. Барокамера, подъем образцов на «высоту» 10 000 м

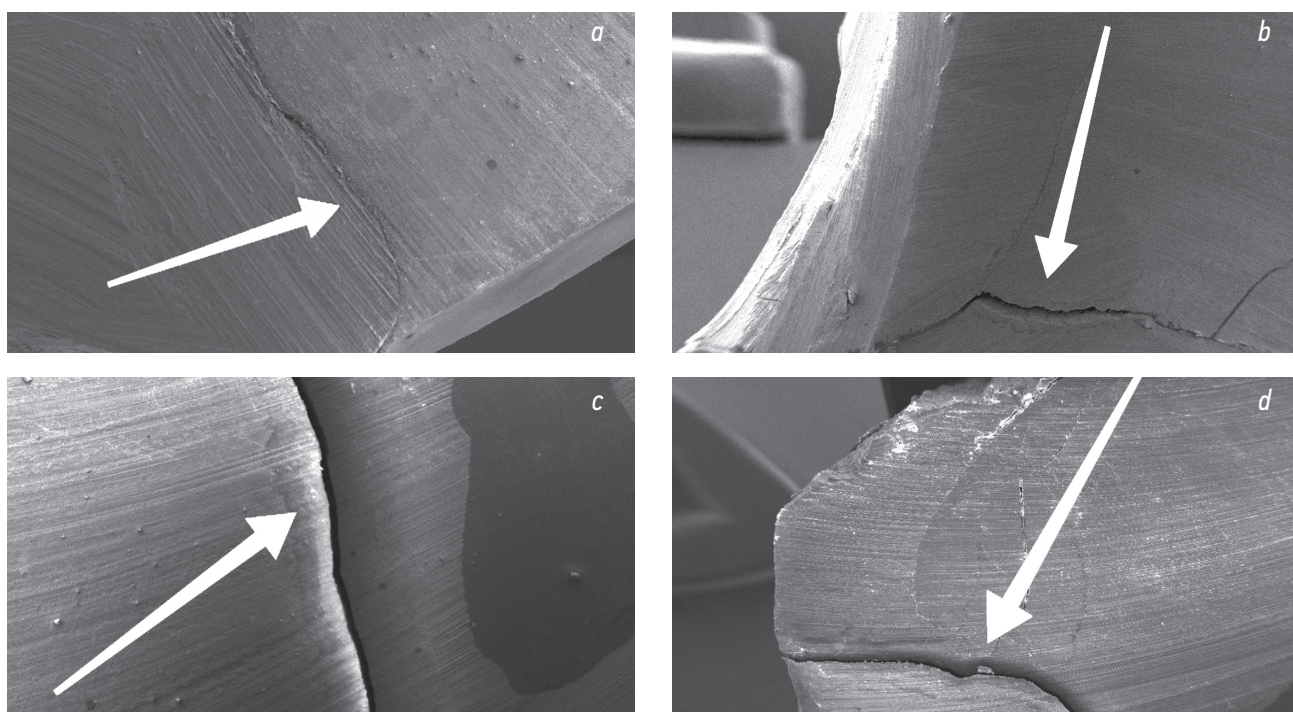


Рис. 6. Нарушения краевого прилегания композитного материала

## ОБСУЖДЕНИЕ

Летчики регулярно подвергаются экстремальным воздействиям на организм, таким как хронический стресс и вибрация. Эти вредные факторы способствуют нарушению краевого прилегания пломбировочного материала, проникновению микроорганизмов в полость зуба, возникновению вторичного кариеса и развитию осложнений, которые могут привести к потере зуба. При изучении влияния низкого атмосферного давления на реставрации зубов было выявлено нарушение краевого прилегания в случаях воздействия низкого атмосферного давления по границе пломба–зуб у образцов, запломбированных традиционными композитными материалами (Estelite Sigma Quick, OptiShade)  $65 \pm 9,18 \%$  ( $p < 0,05$ ), у зубов с материалами группы bulk fill  $100 \pm 0 \%$ , ( $p < 0,05$ ). В образцах, которые не подвергались воздействию атмосферного давления, краевая разгерметизация составила  $12 \pm 6,25 \%$  ( $p < 0,05$ ) — Estelite Sigma Quick, OptiShade и  $21 \pm 7,84 \%$  ( $p < 0,05$ ) — Tetric N-Ceram, SonicFill.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторным способом доказано, что традиционные композитные материалы и материалы группы bulk

fill рационально использовать только у лиц, работа которых не связана с экстремальными воздействиями на организм, так как в случаях воздействия атмосферного давления происходит нарушение краевого прилегания материала по границе пломба–зуб.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Благодарности.** Благодарим кафедру авиационной и космической медицины во главе с профессором А.А. Благиным и научно-исследовательский центр Военно-медицинской академии под руководством профессора К.П. Головки.

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Вклад авторов.** Авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Парамонов Ю.О. Оптимизация лечения начального кариеса с применением медицинского озона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГАОУ ВО МГМУ, 2019. 26 с.
2. Латиф А.Р. Распространенность основных стоматологических заболеваний у летного состава // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № S2. С. 261–263.

3. Ковалевский А.М., Иорданишвили А.К., Гайворонский И.В., и др. Состояние полости рта у летного состава при систематическом воздействии общей вибрации // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019. Т. 53, № 7. С. 84–90.
4. Марцева О.В. Оптимизация диагностики и лечения кариеса дентина с использованием физических факторов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара: ФГАОУ ВО УлГУ, 2016. 24 с.
5. Воробьева Ю.Б. Клинико-лабораторная характеристика краевой адаптации различных типов адгезивных систем при лечении кариеса композитными материалами. Дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2018. 157 с.
6. Воробьева Ю.Б. Вопросы адгезии в лечении кариеса зубов методом прямой композитной реставрации. В кн.: *Заболелания твердых тканей зубов: учеб. пособие / Под ред. А.М. Ковалевского, Э.Г. Борисовой*. М.: СИМК, 2023. С. 121–149.
7. Сериков В.С. Влияние усадки пломбировочного материала на развитие вторичного кариеса // *Региональный вестник*. 2020. № 3 (42). С. 12–13.
8. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 1006 с.

## REFERENCES

1. Paramonov YuO. *Optimizatsiya lecheniya nachal'nogo kariyesa s primeneniym meditsinskogo ozona* [dissertation]. Moscow: FGAOU VO MG MU Publishing House; 2019. 26 p. (In Russ.)
2. Latif AR. The prevalence of major dental diseases in flight personnel. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(S2): 261–263. (In Russ.)
3. Kovalevsky AM, Iordanishvili AK, Gaivoronsky IV, et al. The state of the oral cavity in flight personnel under the systematic impact of general vibration. *Aerospace and environmental medicine*. 2019;53(7):84–90. (In Russ.)
4. Martseva OV. *Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya kariyesa dentina s ispol'zovaniym fizicheskikh faktorov* [dissertation]. Samara: FGAOU VO UIGU Publishing House; 2016. 24 p. (In Russ.)
5. Vorobieva YuB. *Kliniko-laboratornaya kharakteristika krayevoy adaptatsii razlichnykh tipov adgezivnykh sistem pri lechenii kariyesa kompozitnymi materialami* [dissertation]. Saratov; 2018. 157 p. (In Russ.)
6. Vorobieva YuB. Issues of adhesion in the treatment of dental caries by direct composite restoration. In: Kovalevsky AM, Borisova EG, eds. *Diseases of hard tissues of teeth: textbook. allowance*. Moscow: SIMK Publ.; 2023.P. 121–149. (In Russ.)
7. Serikov VS. Influence of shrinkage of filling material on the development of secondary caries. *Regional Bulletin*. 2020;(3(42)):12–13. (In Russ.)
8. Nikolaev AI, Tsepov LM. *Practical Therapeutic Dentistry: a textbook*. Moscow: MEDpress-inform Publ.; 2021. 1006 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Алека Ринатовна Латиф**, студентка 5-го курса 7-го факультета, участница научного кружка Военно-научного общества курсантов (студентов) и слушателей; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-5421>; eLibrary SPIN: 3555-9170; Author ID: 1157944; e-mail: aleka.latif@yandex.ru

**Юлия Борисовна Воробьева**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей стоматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0394-7868>; eLibrary SPIN: 9690-1182; Author ID: 1100718; e-mail: doctor32@bk.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Aleka R. Latif**, student of the 5<sup>th</sup> year of the 7<sup>th</sup> faculty, member of the scientific circle of the Military Scientific Society of Cadets (Students) and Students; address: 6 Academician Lebedeva str., 194044, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-5421>; eLibrary SPIN: 3555-9170; Author ID: 1157944; e-mail: aleka.latif@yandex.ru

**Yulia B. Vorobyeva**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the General Dentistry Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0394-7868>; eLibrary SPIN: 9690-1182; Author ID: 1100718; e-mail: doctor32@bk.ru

УДК 618.2-083

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar217677>

Научная статья

## Влияние физической активности на качество жизни беременных

И.С. Захаров<sup>1</sup>, А.А. Шмидт<sup>1</sup>, Е.Ю. Сатушкина<sup>1</sup>, В.С. Бондарева<sup>1</sup>, В.И. Иванов<sup>2</sup>,  
Е.В. Андрианова<sup>1</sup>, Т.В. Фесенко<sup>1</sup>, Ж.М. Карпищенко<sup>1</sup>, Г.Ю. Морозова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

**Цель.** Изучить влияние физической активности на качество жизни беременных в различные гестационные сроки.

**Материалы и методы.** Проведено обсервационное поперечное исследование физической активности и качества жизни 99 беременных женщин в различные гестационные сроки. Критерии включения в исследование: возраст 18–35 лет; отсутствие острой экстрагенитальной патологии; согласие на проведение исследования. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 35 лет, наличие острой экстрагенитальной патологии; отсутствие согласия на участие в исследовании. Для оценки физической активности беременных за основу был взят международный опросник Pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ), состоящий из 36 вопросов. С целью изучения качества жизни использовалась сокращенная методика Всемирной организации здравоохранения — WHOQOL-26 (World Health Organization's Quality of Life), включающая 26 вопросов.

**Результаты.** Для достижения поставленной цели был разработан адаптированный русскоязычный вариант международного опросника, определяющего уровень физической активности у беременных, — PPAQ-RUS, на основании которого создана программа для ЭВМ. В проведенном исследовании получены данные о статистически значимом влиянии ряда параметров физической активности на качество жизни в различные сроки гестационного периода. Определена корреляция профессиональной активности с самовосприятием и уровнем физического и психологического благополучия, а также активности, связанной с физическими упражнениями, показателями физического и психологического благополучия.

**Заключение.** Проведенное исследование может стать основой для дальнейшего изучения влияния уровня физической активности беременных на течение гестационного периода, а также исследования возможности управления качеством жизни женщин путем изменения физической активности в зависимости от сроков беременности.

**Ключевые слова:** беременность; качество жизни; опросник физической активности беременных; русскоязычная версия; самовосприятие; физическая активность; физическое и психологическое благополучие.

### Как цитировать:

Захаров И.С., Шмидт А.А., Сатушкина Е.Ю., Бондарева В.С., Иванов В.И., Андрианова Е.В., Фесенко Т.В., Карпищенко Ж.М., Морозова Г.Ю. Влияние физической активности на качество жизни беременных // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 131–139. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar217677>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar217677>

Research Article

# Impact of physical activity on the quality of life of pregnant women

Igor S. Zakharov<sup>1</sup>, Andrey A. Schmidt<sup>1</sup>, Ekaterina Yu. Satushkina<sup>1</sup>,  
Valeria S. Bondareva<sup>1</sup>, Vadim I. Ivanov<sup>2</sup>, Evgeniya V. Andrianova<sup>1</sup>,  
Tatiana V. Fesenko<sup>1</sup>, Zhanna M. Karpishchenko<sup>1</sup>, Galina Yu. Morozova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

**AIM:** To study the effect of physical activity on the quality of life of pregnant women at various gestational ages.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational cross-sectional study of physical activity and quality of life was performed in 99 pregnant women at various gestational periods. Criteria for inclusion in the study: age 18–35 years; absence of acute extra-genital pathology; consent to conduct research. Exclusion criteria: age younger than 18 and older than 35 years, the presence of acute extragenital pathology; lack of consent to participate in the study. To assess the physical activity of pregnant women, the international Pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ), consisting of 36 questions, was taken as a basis. In order to study the quality of life, an abbreviated methodology of the World Health Organization — WHOQOL-26 (World Health Organization's Quality of Life), including 26 questions, was used.

**RESULTS:** To achieve this goal, an adapted Russian-language version of the international questionnaire was developed that determines the level of physical activity in pregnant women — PPAQ-RUS, on the basis of which a computer program was created. In the study, data were obtained on the statistically significant effect of a number of parameters of physical activity on the quality of life at various times of the gestational period. The correlation of professional activity with self-perception and the level of physical and psychological well-being, as well as activity associated with physical exercises, indicators of physical and psychological well-being was determined.

**CONCLUSION:** The conducted study can be the basis for further study of the influence of the level of physical activity of pregnant women on the course of the gestational period, as well as the study of the possibility of managing the quality of life of women by changing physical activity depending on the duration of pregnancy.

**Keywords:** physical activity; physical and psychological well-being; pregnancy; pregnancy physical activity questionnaire; russian version; self-perception; the quality of life.

**To cite this article:**

Zakharov IS, Schmidt AA, Satushkina EYu, Bondareva VS, Ivanov VI, Andrianova EV, Fesenko TV, Karpishchenko ZhM, Morozova GYu. Impact of physical activity on the quality of life of pregnant women. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):131–139. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar217677>

Received: 10.02.2023

Accepted: 22.02.2023

Published: 30.06.2023



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под качеством жизни понимается восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры, системы ценностей, целей, ожиданий, стандартов и проблем, в условиях которых он живет [1]. Значимыми факторами, определяющими качество жизни, являются физическое здоровье, психологическое состояние и уровень социализации человека, связанные, в свою очередь, с его физической активностью (ФА) [2–5].

Ряд исследований продемонстрировал снижение ФА в течение беременности [6, 7]. В то же время гестационный период представляет собой биологический отрезок в жизни женщины, во время которого ее соматическое здоровье, а также течение гестационного процесса и развитие плода, зависят от предшествующего и настоящего образа жизни, в том числе и от ФА.

Таким образом, проблему низкой ФА беременной необходимо рассматривать в том числе в контексте ее воздействия на качество жизни в течение гестационного периода. В то же время публикации, описывающие влияние уровня ФА на различные показатели качества жизни во время беременности, немногочисленны [8]. Кроме того, необходимо отметить, что интерпретация имеющихся исследований затруднена в связи с отсутствием унифицированных инструментов оценки ФА во время беременности и изучения качества жизни.

В настоящее время за рубежом для определения уровня ФА в течение гестационного периода широкое распространение получил англоязычный опросник *Pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ)*, являющийся модифицированным вариантом международного теста по ФА (*International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ*) [9–11]. При этом в ряде стран существуют адаптированные версии PPAQ [12–14]. В этом опроснике используется инновационный подход, в основе которого лежит выбор различных видов деятельности и их комбинаций, которые являются важными дискриминаторами ФА беременных женщин. На основании анкетирования по PPAQ изучаются продолжительность, частота и интенсивность различных видов ФА на протяжении беременности [15].

В отечественной литературе мы не обнаружили исследований, в которых бы использовался PPAQ, что связано с отсутствием в настоящее время адаптированной русскоязычной версии данной методики. Кроме того, встречаются лишь единичные публикации, оценивающие связь между уровнем ФА в течение гестационного периода и качеством жизни беременных [16]. Данное обстоятельство сформировало цель настоящего исследования.

*Цель исследования* — изучить влияние уровня ФА на качество жизни беременных в различные гестационные сроки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено наблюдательное поперечное исследование. Работа выполнялась с соблюдением этических норм согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» [17] и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», а также этическим стандартам локального Этического комитета Военно-медицинской академии. Беременные были обследованы после письменного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения в исследование: беременные женщины в возрасте 18–35 лет; отсутствие острой экстрагенитальной патологии; согласие на проведение исследования.

Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 35 лет, наличие острой экстрагенитальной патологии; отсутствие согласия на участие в исследовании.

После реализации вышеописанных критериев включения и исключения была сформирована группа исследования ( $n = 99$ ), включающая женщин, состоящих на диспансерном учете в связи с беременностью в женской консультации клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии.

Для оценки ФА беременных за основу был взят PPAQ, состоящий из 36 вопросов. Нами были проведены адаптация и апробация данной методики и предложена русскоязычная версия данного опросника.

С целью изучения качества жизни использовалась сокращенная методика, предложенная ВОЗ, — *WHOQOL-26* (*World Health Organization's Quality of Life*), включающая 26 вопросов. Результатами анкетирования явились субъективные данные о физическом и психологическом благополучии респондента, а также самовосприятии, микро-социальной поддержке и социальном благополучии [1].

Для проведения статистической обработки полученных результатов формировалась база данных с использованием компьютерной программы *Microsoft Excel 2007*. Для оценки нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса [18]. Представление количественных показателей при нормальном распределении осуществлялось с использованием средних арифметических значений ( $M$ ) и их стандартных отклонений ( $SD$ ); при отсутствии распределения Гаусса — медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля,  $Q1-Q3$ ). С целью определения статистической значимости различий между количественными признаками трех независимых групп при отсутствии нормального распределения использовался  $H$ -критерий Краскела–Уоллиса. При изучении связи между показателями выборки при отсутствии нормального распределения переменных применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценка надежности

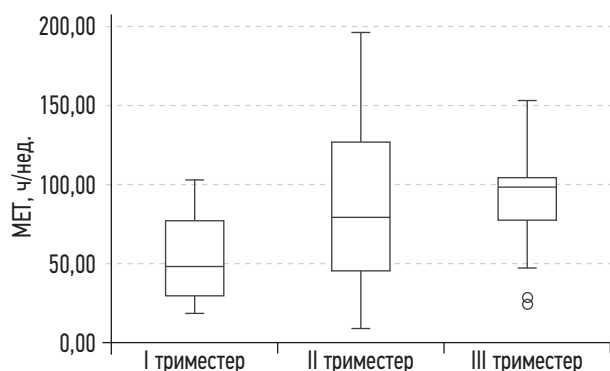
**Рис. 1.** Внешний вид программы для ЭВМ «Оценка физической активности беременных» — ввод данных

внутренней согласованности проводимых тестов выполнялась на основании коэффициента альфа Кронбаха, а также метода расщепления (split-half). Для исключения ошибки 1-го рода при проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ), с целью исключения ошибки 2-го рода уровень мощности ( $1 - \beta$ ) принимался равным 0,9.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В проведенном поперечном исследовании распределение беременных женщин в зависимости от срока гестации было следующим. В первом триместре обследовано 20 человек, во втором — 24 и в третьем — 55. Во всех триместрах женщины оказались сопоставимы по возрасту. В первом триместре средний возраст составил  $30,7 \pm 4,2$  лет, во втором —  $31,4 \pm 5,1$  лет и в третьем —  $30,9 \pm 5,2$  лет ( $p = 0,86$ ).

Беременные проходили анкетирование, включающее оценку ФА и изучение качества жизни. Учитывая отсутствие русскоязычной версии международного опросника ФА беременных, был разработан адаптированный вариант PPAQ на русском языке (PPAQ-RUS), включающий 36 вопросов, из которых 32 характеризуют продолжительность, частоту и интенсивность ФА на протяжении всей беременности, выраженные в условных метаболических единицах



**Рис. 3.** Распределение показателей малоподвижной ФА у беременных по триместрам, Me [Q1; Q3]

**Рис. 2.** Внешний вид программы для ЭВМ «Оценка физической активности беременных» — получение результатов

(MET ч/нед.). При этом интенсивность классифицировалась на малоподвижную деятельность ( $<1,5$  MET), активность легкой ( $1,5-2,9$  MET), средней ( $3,0-6,0$  MET) и высокой степени ( $>6,0$  MET). По виду деятельность подразделяли на домашнюю, профессиональную и спортивную. При анкетировании для каждого вида деятельности просили выбрать категорию, которая наиболее точно соответствует количеству времени, проведенному за этим видом деятельности, при этом сон не был включен в анкету. В конце опросника находился раздел с открытым вопросом, позволявший добавить виды деятельности, которые не были перечислены выше. Время самостоятельного заполнения опросника составляло около 10 мин.

Адаптированная русскоязычная версия легла в основу разработанной компьютерной программы «Оценка физической активности беременных». «На входе» программы вводятся фамилия, имя, отчество, дата рождения беременной, дата заполнения, срок беременности, затем испытуемая вводит ответы на задаваемые вопросы. После этого «на выходе» выводятся показатели общей ФА, малоподвижной деятельности, активности легкой, средней и высокой интенсивности и отдельно домашней, профессиональной и спортивной деятельности (рис. 1, 2).

При оценке валидности тестов русскоязычной версии опросника ФА беременных PPAQ-RUS коэффициент альфа Кронбаха составил 0,82; ретестовая корреляция — 0,97. Данные показатели свидетельствуют о внутренней согласованности результатов проведенного анкетирования у беременных в указанной выборке.

В табл. 1 представлены результаты, полученные при использовании опросника PPAQ-RUS.

Из приведенной таблицы видно, что при оценке динамики интенсивности общей ФА с первого по третий триместр отмечалось статистически значимое снижение медиан данного показателя за счет суммарного уменьшения активности легкой, средней и высокой интенсивности. В то же время с увеличением срока гестации было выявлено возрастание временных затрат на малоподвижную активность (рис. 3).

**Таблица 1.** Показатели ФА у женщин в зависимости от срока беременности (данные опросника PPAQ-RUS)

Показатель	Триместр беременности	Условные метаболические единицы (МЕТ ч/нед)	
		Me [Q1; Q3]	уровень значимости различий по триместрам, <i>p</i>
<b>Интенсивность ФА</b>			
Общая ФА	I	358,1 [242,5; 384,0]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 14,5 <i>p</i> = 0,001
	II	279,7 [214,5; 355,4]	
	III	206,9 [156,9; 301,7]	
Малоподвижная активность (<1,5 МЕТ)	I	48,4 [33,5; 73,4]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 18,9 <i>p</i> = 0,001
	II	79,4 [46,4; 127,1]	
	III	97,4 [71,0; 106,9]	
Активность легкой интенсивности (1,5–2,9 МЕТ)	I	127,0 [67,3; 172,9]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 5,1 <i>p</i> = 0,08
	II	114,7 [82,7; 148,4]	
	III	95,0 [61,8; 128,4]	
Активность средней интенсивности (3,0–6,0 МЕТ)	I	95,3 [50,7; 156,6]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 3,0 <i>p</i> = 0,2
	II	67,6 [39,8; 150,1]	
	III	53,6 [26,2; 110,4]	
Активность высокой интенсивности (>6,0 МЕТ)	I	7,5 [1,6; 9,6]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 33,4 <i>p</i> = 0,001
	II	0,0 [0,0; 1,6]	
	III	0,0 [0,0; 1,6]	
<b>Вид деятельности</b>			
Домашняя деятельность	I	74,0 [43,1; 107,3]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 8,4 <i>p</i> = 0,01
	II	97,6 [43,7; 203,5]	
	III	104,3 [72,1; 178,4]	
Профессиональная деятельность	I	101,1 [5,5; 148,7]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 18,0 <i>p</i> = 0,001
	II	89,3 [0,0; 136,5]	
	III	0,0 [0,0; 56,0]	
Спортивная деятельность (физические упражнения для беременных)	I	12,4 [10,1; 14,2]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 3,9 <i>p</i> = 0,1
	II	11,9 [3,5; 17,8]	
	III	9,4 [4,8; 13,9]	

При изучении различных видов деятельности на протяжении беременности статистически значимо возростала домашняя активность (рис. 4) при снижении профессиональной (рис. 5).

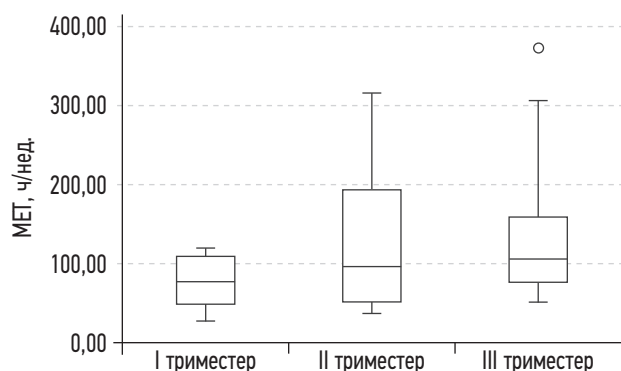
Оценка индекса ранговой корреляции Спирмена между ФА и сроком беременности представлена в табл. 2.

Отмечена прямая связь между уровнем малоподвижной ФА и индексом массы тела  $r = 0,31$  ( $p = 0,02$ ). Значимого влияния других показателей ФА на ИМТ у обследуемых женщин выявлено не было. Также определена

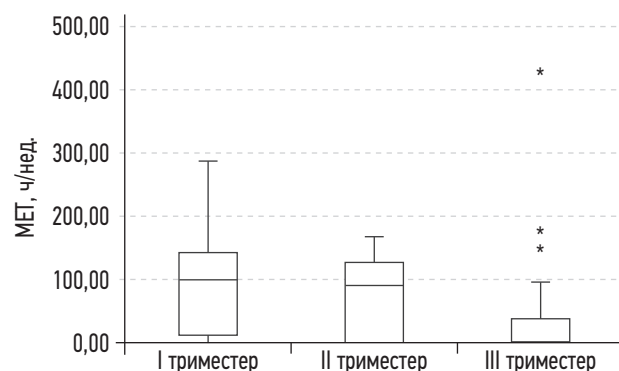
закономерная положительная статистически значимая корреляция между количеством детей и уровнем ФА при выполнении домашней деятельности  $r = 0,54$  ( $p = 0,001$ ).

Наряду с изучением ФА выполнялось исследование качества жизни беременных (табл. 3).

Из представленной таблицы видно, что показатели оценки физического и психологического благополучия, а также уровень самовосприятия беременных находились статистически значимо выше во втором триместре и снижались в третьем. Кроме того, отмечена прямая



**Рис. 4.** Распределение ФА у беременных, связанной с домашней деятельностью, по триместрам, *Me* [Q1; Q3]



**Рис. 5.** Распределение ФА у беременных, связанной с профессиональной деятельностью, по триместрам, *Me* [Q1; Q3]

**Таблица 2.** Корреляция между гестационным сроком и ФА беременных

Переменные	Общая физическая активность	Малоподвижная активность	Активность легкой интенсивности	Активность средней интенсивности	Активность высокой интенсивности	Домашняя деятельность	Профессиональная деятельность	Физические упражнения для беременных
Срок беременности	-0,420	0,341	-0,239	-0,229	-0,467	0,216	-0,512	-0,290
Уровень значимости, <i>p</i>	0,001	0,001	0,017	0,023	0,001	0,031	0,001	0,004

**Таблица 3.** Показатели качества жизни у женщин в зависимости от срока беременности (данные опросника WHOQOL-26)

Показатель	Триместр беременности	Результат	
		<i>Me</i> [Q1; Q3]	уровень значимости различий по триместрам, <i>p</i>
Физическое и психологическое благополучие	I	26,0 [21,3; 29,0]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 20,9 $p = 0,001$
	II	29,0 [27,2; 30,0]	
	III	24,0 [21,0; 28,0]	
Самовосприятие	I	25,0 [24,0; 27,0]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 23,5 $p = 0,001$
	II	27,0 [24,0; 29,0]	
	III	24,0 [19,0; 26,0]	
Микросоциальная поддержка	I	13,0 [12,0; 14,0]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 0,3 $p = 0,8$
	II	13,5 [12,0; 14,7]	
	III	13,0 [12,0; 15,0]	
Социальное благополучие	I	32,5 [32,0; 36,0]	<i>H</i> Крускала–Уоллеса — 1,0 $p = 0,5$
	II	34,5 [31,2; 37,7]	
	III	34,0 [30,0; 38,0]	

связь между количеством детей и показателем субъективной оценки социального благополучия  $r = 0,3$  ( $p = 0,026$ ).

При изучении корреляции между уровнем ФА во время беременности и показателями качества жизни получены следующие данные. Отмечена прямая статистически значимая связь между профессиональной активностью и самовосприятием  $r = 0,2$  ( $p = 0,02$ ) и обратная — между профессиональной активностью и уровнем физического и психологического благополучия  $r = -0,3$  ( $p = 0,01$ ). Также определена положительная корреляция активности, связанной с физическими упражнениями, с показателями физического и психологического благополучия  $r = 0,36$  ( $p = 0,001$ ) (рис. 6).

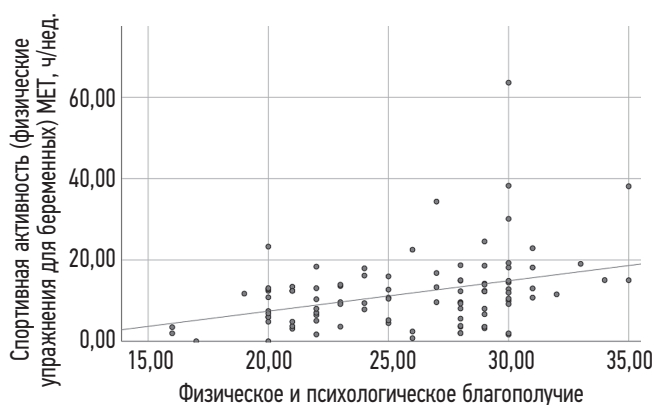
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования был разработан, адаптирован и валидирован русскоязычный вариант международного опросника PPAQ, на основании которого была создана программа для ЭВМ «Оценка физической активности беременных». Полученные данные продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции между сроком беременности и уровнем ФА. Отмечено статистически значимое снижение интенсивности общей ФА, главным образом за счет уменьшения профессиональной и спортивной деятельности. В то же время отмечалось увеличение домашней активности.

При изучении влияния ФА на качество жизни беременных определена статистически значимая корреляция профессиональной активности с самовосприятием и уровнем физического и психологического благополучия, а также ФА, связанной с физическими упражнениями, показателями физического и психологического благополучия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // Soc. Sci. Med. 1995. Vol. 41, No. 10. P. 1403–1409. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-k
2. Ковалев А.В., Поляков А.С. Качество жизни при железодефицитных состояниях у женщин молодого возраста // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 2. С. 169–174. DOI: 10.17816/rmmar104651
3. Прохорова О.В., Олина А.А. Физическая активность беременных: обзор литературы // Пермский медицинский журнал. 2020. Т. 37. № 4. С. 71–84. DOI: 10.17816/pmj37471-84
4. Chan C.W.H., Yeung E.A., Law B.M.H. Effectiveness of physical activity interventions on pregnancy-related outcomes among pregnant women: a systematic review // Int. J. Environ Res. Public Health. 2019. Vol. 16, No. 10. P. 1840. DOI: 10.3390/ijerph16101840
5. Шигельбут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г., Колесникова Н.Б. Качество жизни у женщин с варикозной болезнью вен малого таза // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Т. 16, № 2. С. 50–53.



**Рис. 6.** Корреляция между временными затратами на физические упражнения и субъективным состоянием физического и психологического благополучия

Проведенное исследование может явиться основой для дальнейшего изучения влияния уровня ФА беременных на течение гестационного периода, а также исследования возможности управления качеством жизни женщин путем изменения ФА в зависимости от сроков беременности.

## 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.** Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами локального Этического комитета Военно-медицинской академии.

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

6. Santo E.C., Forbes P.W., Oken E., Belfort M.B. Determinants of physical activity frequency and provider advice during pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 286. DOI: 10.1186/s12884-017-1460-z
7. Haakstad L.A.H., Voldner N., Henriksen T., Bø K. Why do pregnant women stop exercising in the third trimester? // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2009. Vol. 88, No. 11. P. 1267–1275. DOI: 10.3109/00016340903284901
8. Bai G., Raat H., Jaddoe V.W.V., Mautner E., Korfage I.J. Trajectories and predictors of women's health-related quality of life during pregnancy: A large longitudinal cohort study // PLoS One. 2018. Vol. 13, No. 4. e0194999 DOI: 10.1371/journal.pone.0194999
9. Chasan-Taber L., Schmidt M.D., Roberts D.E., et al. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36, No. 10. P. 1750–1760. DOI: 10.1249/01.mss.0000142303.49306.0d
10. Craid C.L., Marshall A.L., Sjoström M. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity // Med. Sci. Sports Exerc. 2003. Vol. 35, No. 8. P. 1381–1395. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB

11. Соболев А.Д., Черкашин Д.В., Выприцкий П.А., и др. Возможности методов оценки степени выраженности профессиональной стрессогенной нагрузки и определение ее роли в формировании индивидуального сердечно-сосудистого риска у военнослужащих Военно-морского флота // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 1. С. 31–42. DOI: 10.17816/rmmar84013
12. Papazian T., Osta N., Hout H., et al. Pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ): Translation and cross cultural adaption of an Arabic version // PLoS One. 2020. Vol. 15, No 3. e0230420. DOI: 10.1371/journal.pone.0230420
13. Goławski K., Wojtyła C. Impact of physical activity of pregnant women on obstetric outcomes // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022. Vol. 19, No. 19. P. 12541. DOI: 10.3390/ijerph191912541
14. Rovcanin M., Jankovic S., Mikovic Z., et al. The translation and cross-cultural adaptation of the pregnancy physical activity question-

- naire: validity and reliability of a Serbian version (PPAQ-SRB) // Healthcare. 2022. Vol. 10, No. 8. P. 1482. DOI: 10.3390/healthcare10081482
15. Sattler M.C., Jaunig J., Watson E.D., et al. Physical activity questionnaires for pregnancy: a systematic review of measurement properties // Sports Med. 2018. Vol. 48, No. 10. P. 2317–2346. DOI: 10.1007/s40279-018-0961-x
16. Krzepota J., Sadowska D., Biernat E. Relationships between physical activity and quality of life in pregnant women in the second and third trimester // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018. Vol. 15, No. 12. P. 2745. DOI: 10.3390/ijerph15122745
17. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // JAMA. 2013. Vol. 310, No. 20. P. 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
18. Razali N.M., Yap B.W. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests // J. Stat. Model. Analytics. 2011. Vol. 2, No 1. P. 21–33.

## REFERENCES

1. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403–1409. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-k
2. Kovalev AV, Polyakov AS. Health-related quality of life in iron deficient young women. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2022;41(2):169–174. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar104651
3. Prokhorova OV, Olina AA. Physical activity in pregnancy: literature review. *Perm Medical Journal.* 2020;37(4):71–84. (In Russ.) DOI: 10.17816/pmj37471-84
4. Chan CWH, Yeung EA, Law BMH. Effectiveness of physical activity interventions on pregnancy-related outcomes among pregnant women: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(10):1840. DOI: 10.3390/ijerph16101840
5. Shigelbut NM, Zakharov IS, Mozes VG., Kolesnikova NB. Quality of life in women with small pelvic varicosity. *Angiology and Vascular Surgery.* 2010;16(2):50–53. (In Russ.)
6. Santo EC, Forbes PW, Oken E, Belfort MB. Determinants of physical activity frequency and provider advice during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):286. DOI: 10.1186/s12884-017-1460-z
7. Haakstad LAH, Voldner N, Henriksen T, Bø K. Why do pregnant women stop exercising in the third trimester? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(11):1267–1275. DOI: 10.3109/00016340903284901
8. Bai G, Raat H, Jaddoe VWV, Mautner E, Korfage IJ. Trajectories and predictors of women's health-related quality of life during pregnancy: A large longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2018;13(4): e0194999 DOI: 10.1371/journal.pone.0194999
9. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Roberts DE, et al. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(10):1750–1760. DOI: 10.1249/01.mss.0000142303.49306.0d
10. Craid CL, Marshall AL, Sjostrom M. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381–1395. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
11. Sobolev AD, Cherkashin DV, Vypritsky PA, et al. Possibilities of methods for assessing the severity of occupational stress and determining its role in the formation of individual cardiovascular risk in military personnel of the Navy. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2022;41(1):31–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar84013
12. Papazian T, Osta N, Hout H, et al. Pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ): Translation and cross cultural adaption of an Arabic version. *PLoS One.* 2020;15(3): e0230420. DOI: 10.1371/journal.pone.0230420
13. Goławski K, Wojtyła C. Impact of physical activity of pregnant women on obstetric outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12541. DOI: 10.3390/ijerph191912541
14. Rovcanin M, Jankovic S, Mikovic Z, et al. The translation and cross-cultural adaptation of the pregnancy physical activity questionnaire: validity and reliability of a Serbian version (PPAQ-SRB). *Healthcare.* 2022;10(8):1482. DOI: 10.3390/healthcare10081482
15. Sattler MC, Jaunig J, Watson ED, et al. Physical activity questionnaires for pregnancy: a systematic review of measurement properties. *Sports Med.* 2018;48(10):2317–2346. DOI: 10.1007/s40279-018-0961-x
16. Krzepota J, Sadowska D, Biernat E. Relationships between physical activity and quality of life in pregnant women in the second and third trimester. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(12):2745. DOI: 10.3390/ijerph15122745
17. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
18. Razali NM, Yap BW. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Analytics.* 2011;2(1):21–33.

## ОБ АВТОРАХ

**\*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

**Екатерина Юрьевна Сатушкина**, ординатор кафедры  
акушерства и гинекологии;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9553-3456>;  
e-mail: katsat12@yandex.ru

**Валерия Сергеевна Бондарева**, ординатор кафедры  
акушерства и гинекологии;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1516-5396>;  
e-mail: ms.vsbond@mail.ru

**Вадим Иванович Иванов**, канд. биол. наук, доцент;  
eLibrary SPIN: 4258-0410; Author ID: 89124;  
e-mail: trampviy@yandex.ru

**Евгения Владимировна Андрианова**, врач-акушер-  
гинеколог клиники акушерства и гинекологии;  
e-mail: evgenia.andrianova@mail.ru

**Татьяна Викторовна Фесенко**, врач-акушер-гинеколог  
клиники акушерства и гинекологии;  
e-mail: fesenko.tv@yandex.ru

**Жанна Михайловна Карпищенко**, врач-акушер-гинеколог  
клиники акушерства и гинекологии;  
e-mail: karpischenko@mail.ru

**Галина Юрьевна Морозова**, зав. женской консультацией;  
e-mail: esculap\_mor@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*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

**Ekaterina Yu. Satushkina**, resident of the department  
of obstetrics and gynecology;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9553-3456>;  
e-mail: katsat12@yandex.ru

**Valeria S. Bondareva**, resident of the department  
of obstetrics and gynecology;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1516-5396>;  
e-mail: ms.vsbond@mail.ru

**Vadim I. Ivanov**, Ph. D. (Biology), Associate Professor;  
eLibrary SPIN: 4258-0410; Author ID: 89124;  
e-mail: trampviy@yandex.ru

**Evgeniya V. Andrianova**, obstetrician-gynecologist  
of the clinic of obstetrics and gynecology;  
e-mail: evgenia.andrianova@mail.ru

**Tatiana V. Fesenko**, obstetrician-gynecologist  
of the clinic of obstetrics and gynecology;  
e-mail: fesenko.tv@yandex.ru

**Zhanna M. Karpishchenko**, obstetrician-gynecologist  
of the clinic of obstetrics and gynecology;  
e-mail: karpischenko@mail.ru

**Galina Yu. Morozova**, the head of women's clinic; e-mail: escu-  
lap\_mor@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 618.3-06-084:616.15-097

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar312193>

Научная статья

## Эффективность организации и специфической профилактики резус-конфликта при беременности

О.Н. Харкевич, Е.Н. Доровская

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

**Целью исследования** явилась оценка эффективности организации и медикаментозного оказания комплексной специфической антенатальной и послеродовой профилактики первичной изоиммунизации отечественным иммуноглобулином анти-Rh0(D) у Rh-отрицательных женщин.

**Материалы и методы.** Для достижения цели был разработан алгоритм ведения беременности у Rh-отрицательных женщин, проведена комплексная антенатальная и послеродовая профилактика первичной изоиммунизации иммуноглобулином анти-Rh0(D) и оценена ее эффективность у 37 женщин, родивших Rh-положительных новорожденных. Если антитела к антигену Rh0(D) не выявлялись, тогда в сроке 28 нед беременным вводили иммуноглобулин человека антирезус-Rh0(D) в дозе 1500 МЕ (300 мкг). Титр антител анти-Rh0(D) контролировали каждые 2–3 нед до родов. Матерям повторно вводили иммуноглобулин человека анти-Rh0(D) в дозе 1500 МЕ (300 мкг) в течение 24–72 ч после рождения Rh-положительного ребенка. Через 6 мес после родов повторно определяли титр антител к антигену Rh0(D).

**Результаты.** После введения отечественного иммуноглобулина человека анти-Rh0(D) побочных эффектов и аллергических реакций не зарегистрировано. Все 37 (100 %) женщин были родоразрешены в сроках доношенной беременности, из них абдоминально — 7 (18,9 %). Все дети родились с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов без гемолитической болезни. Титр антител к антигену Rh0(D) был отрицательным у 24 (64,9 %) женщин через 6 мес после родов. У 13 (35,1 %) матерей имелся поствакцинальный титр антител не выше 1 : 2, что допускается инструкцией к препарату иммуноглобулина человека анти-Rh0(D). Повторный результат у них был отрицательным через 12 мес после родов.

**Заключение.** Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность организации и медикаментозного оказания комплексной специфической антенатальной и послеродовой профилактики первичной изоиммунизации отечественным иммуноглобулином анти-Rh0(D) у Rh-отрицательных женщин.

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь плода; послеродовая профилактика резус-изоиммунизации; пренатальная профилактика резус-изоиммунизации; резус-изоиммунизация; резус-конфликт при беременности; титр антител к антигену Rh0(D); человеческий иммуноглобулин анти-Rh0(D).

### Как цитировать:

Харкевич О.Н., Доровская Е.Н. Эффективность организации и специфической профилактики резус-конфликта при беременности // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 141–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar312193>



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar312193>

Research Article

# The effectiveness of the organization and specific prevention of Rh-conflict during pregnancy

Ol'ga N. Kharkevich, Elena N. Dorovskaya

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**AIM:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the organization and medical provision of complex specific antenatal and postpartum prevention of primary isoimmunization with domestic anti-Rh0(D) immunoglobulin in Rh-negative women.

**MATERIALS AND METHODS:** To achieve the goal, an algorithm for managing pregnancy in Rh-negative women was developed, complex antenatal and postpartum prophylaxis of primary isoimmunization with anti-Rh0(D) immunoglobulin was carried out, and its effectiveness was evaluated in 37 women who gave birth to Rh-positive newborns. If antibodies to the Rh0(D) antigen were not detected, then at 28 weeks pregnant women were administered human immunoglobulin anti-Rh0(D) at a dose of 1500 IU (300 µg). Anti-Rh0(D) antibody titer was monitored every 2–3 weeks before delivery. Mothers were re-introduced with human anti-Rh0(D) immunoglobulin at a dose of 1500 IU (300 µg) within 24–72 hours after the birth of an Rh-positive child. 6 months after delivery, the antibody titer to the Rh0(D) antigen was re-determined.

**RESULTS:** After the introduction of domestic human immunoglobulin anti-Rh0(D), side effects and allergic reactions were not registered. All 37 (100%) women were delivered at term, of which 7 (18.9%) were delivered abdominally. All newborns were born with an Apgar score of 8–9 without hemolytic disease. The titer of antibodies to the Rh0(D) antigen was negative in 24 (64.9%) women 6 months after delivery. 13 (35.1%) mothers had a post-vaccination antibody titer not higher than 1 : 2, which is allowed by the instructions for the anti-Rh0(D) human immunoglobulin preparation. They tested negative again 12 months after delivery.

**CONCLUSION:** The results of the study showed a rather high efficiency of the organization and medical provision of complex specific antenatal and postpartum prevention of primary isoimmunization with domestic anti-Rh0(D) immunoglobulin in Rh-negative women.

**Keywords:** antibody titer to Rh0(D) antigen; fetal hemolytic disease; human immunoglobulin anti-Rh0(D); postpartum prophylaxis of rhesus isoimmunization; prenatal prophylaxis of rhesus isoimmunization; rhesus-conflict pregnancy; rhesus isoimmunization.

## To cite this article:

Kharkevich ON, Dorovskaya EN. The effectiveness of the organization and specific prevention of Rh-conflict during pregnancy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):141–147. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar312193>

Received: 05.03.2023

Accepted: 16.05.2023

Published: 30.06.2023

Гемолитическая болезнь плода (ГБП) развивается у беременных женщин, когда организм матери синтезирует антитела в ответ на чужеродные для него эритроцитарные антигены плода. В 95 % всех клинически значимых случаев ГБП обусловлена несовместимостью по фактору резус (Rh), в 4,9–5 % — по системе ABO и менее чем в 0,1 % случаев — по другим изосерологическим системам [1–3]. Групповая несовместимость крови матери и плода по системе ABO встречается чаще других видов изоиммунного конфликта, когда у матери 0(I) группа крови, а у плода любая другая. Однако ГБП и новорожденно протекает, как правило, в стертой форме, и интенсивная терапия не требуется. Наиболее частым клинически значимым типом иммунологической несовместимости организмов матери и плода является несовместимость по Rh-фактору [1, 3].

Насчитывается 6 основных антигенов Rh-фактора, антиген (фактор) Rh0(D) — основной из них. Он содержится в эритроцитах 85 % людей, проживающих в Европе. По мере продвижения с запада на восток частота его наличия существенно снижается. Подавляющее число жителей Азии являются носителями антигена Rh0(D), поэтому Rh-конфликт при беременности у них встречается гораздо реже, чем у европейцев [3, 4].

На основании наличия в эритроцитах антигена Rh0(D) выделяют Rh-положительную кровь. Кровь людей, эритроциты которых лишены этого антигена, относят к Rh-отрицательному типу. Люди с Rh-положительной кровью могут быть гомозиготными (DD) и гетерозиготными (Dd). Среди всех мужчин с Rh-положительной кровью 40–45 % являются гомозиготными (DD), и доминантный ген D всегда передается плоду. Определение гетеро- и гомозиготности отца затруднено для внедрения в рутинную

медицинскую практику из-за высокой стоимости исследования. Поэтому беременность у Rh-отрицательной женщины от Rh-положительного мужчины целесообразно вести как беременность с Rh-положительным плодом [3–5].

Патогенез ГБП включает 3 основных компонента: 1) первичную изоиммунизацию; 2) продукцию анти-Rh-антител иммунными клетками Rh-отрицательной женщины; 3) проникновение анти-Rh-антител через плаценту в организм плода, которые вызывают гемолиз (разрушение) эритроцитов ребенка, развитие анемии, гипербилирубинемии, гипervолемии, формирование очагов экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке плода, приводящее к гипертрофии этих органов [5].

Образование Rh-антител у Rh-отрицательной женщины возможно не только при вынашивании беременности, но и при самопроизвольном и медицинском аборте, а также после эктопической беременности. По данным научной литературы, частота изоиммунизации в этом случае составляет около 3 % [2, 3, 6, 7].

Профилактика первичной изоиммунизации по Rh-фактору является самым первым и наиболее важным компонентом снижения перинатальной заболеваемости и смертности от ГБП. Методы профилактики первичной изоиммунизации по фактору резус могут быть неспецифическими и специфическими. Неспецифические методы являются немедикаментозными, они направлены на предупреждение попадания Rh-положительных эритроцитов в кровотоки Rh-отрицательной женщины. Специфическая профилактика направлена на предупреждение выработки анти-Rh-антител у Rh-отрицательной женщины к Rh-положительным эритроцитам плода. Она может быть плановой и экстренной (при осложнениях беременности) [5].

## Этапы патогенеза ГБП

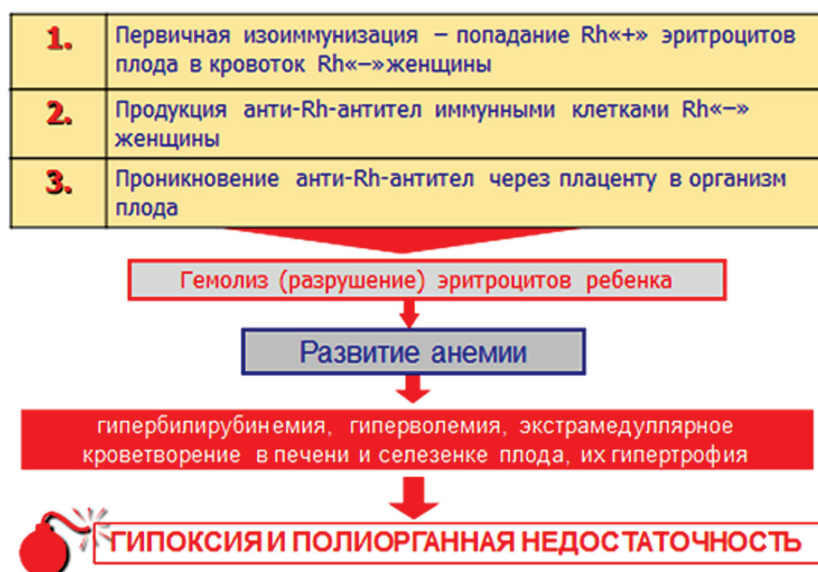


Рис. 1. Этапы патогенеза гемолитической болезни плода

Эффективность плановой послеродовой профилактики первичной изоиммунизации иммуноглобулином анти-Rh0(D), вводимым в дозе 1250 ME (250 мкг) в течение 72 ч после родов, доказана многочисленными клиническими исследованиями в 70-е гг. XX в. [8, 9]. Она широко применялась и продолжает применяться в нашей стране. Дородовая плановая профилактика иммуноглобулином анти-Rh0(D) в сочетании с послеродовой начала успешно применяется в европейских странах в конце 70-х – начале 80-х гг. прошлого столетия, что в значительной степени способствовало решению проблемы резус-конфликтной беременности [10].

Плановая специфическая дородовая профилактика изоиммунизации по Rh-фактору в Российской Федерации впервые была регламентирована письмом Министерства здравоохранения и социального развития (МЗ) от 16 декабря 2011 г. № 15-4/10/2-12699 «Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика». Нормативный документ регулярно обновляется, и в настоящее время действуют Методические рекомендации, утвержденные МЗ от 02.11.2020, «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода» [2]. Согласно протоколу, если во время беременности анти-Rh-антитела не образовались, то в сроке беременности 28 нед и в течение 24–72 ч после родов вводят иммуноглобулин человека анти-Rh0(D) в дозе, указанной в инструкции производителем, при рождении Rh-положительного ребенка.

Внедрение комплексной специфической дородовой и послеродовой профилактики резус-конфликтной беременности в европейских странах позволило снизить ее частоту в 29 раз (с 46 до 1,6 на 100 тыс. родов) [11, 12]. В то же время проблема резус-конфликтной беременности в нашей стране продолжает оставаться актуальной [13–15]. Поэтому целью исследования явилась оценка эффективности организации и медикаментозного оказания комплексной специфической антенатальной и послеродовой профилактики первичной изоиммунизации отечественным иммуноглобулином анти-Rh0(D) у Rh-отрицательных женщин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели проведена комплексная антенатальная и послеродовая профилактика первичной изоиммунизации иммуноглобулином анти-Rh0(D) и оценена ее эффективность у 37 женщин, родивших Rh-положительных новорожденных. Критериями включения пациенток в исследование являлись: Rh-отрицательная принадлежность крови, отсутствие титра антител к антигену Rh0(D), Rh-положительная принадлежность крови мужа. При отсутствии данных критериев пациентки в исследование не включались. Критериями исключения из исследования являлись: появление титра антител к антигену Rh0(D) до 28 нед гестации, необходимость

экстренной специфической профилактики изоиммунизации по Rh-фактору и Rh-отрицательная принадлежность крови новорожденного.

Возраст женщин, включенных в исследование, составил от 21 до 39 лет, средний возраст —  $28,9 \pm 0,03$  лет. Настоящая беременность была первой у 11 (29,7 %) женщин. В анамнезе имели беременность и роды 26 (70,3 %) женщин, из них 23 (62,2 %) родили Rh-положительных детей и были привиты иммуноглобулином анти-Rh0(D) в течение 72 ч после родов. У 9 (24,3 %) пациенток в анамнезе имелись прерывания беременности в малом сроке, 8 из них вводился иммуноглобулин анти-Rh0(D) в течение 72 ч после прерывания беременности. Сопутствующую экстрагенитальную патологию имели 27 (73 %) женщин. Из них хронический пиелонефрит составил 5 (13,5 %) наблюдений, патология щитовидной железы — 4 (10,8 %), заболевания сердечно-сосудистой системы — 6 (16,2 %), тромбофилии — 7 (18,9 %), заболевания суставно-мышечной системы — 3 (8,1 %) наблюдения.

Организация оказания медицинской помощи Rh-отрицательным беременным женщинам проводилась по разработанному нами алгоритму (рис. 2) [5].

Комплексная антенатальная и постнатальная профилактика первичной изоиммунизации включала следующие этапы диагностики, профилактики и контроля эффективности:

**Этап 1.** Rh-отрицательной женщине проводили исследование титра антител к антигену Rh0(D) при взятии на диспансерный учет по беременности. При их отсутствии пациентку включали в группу исследования.

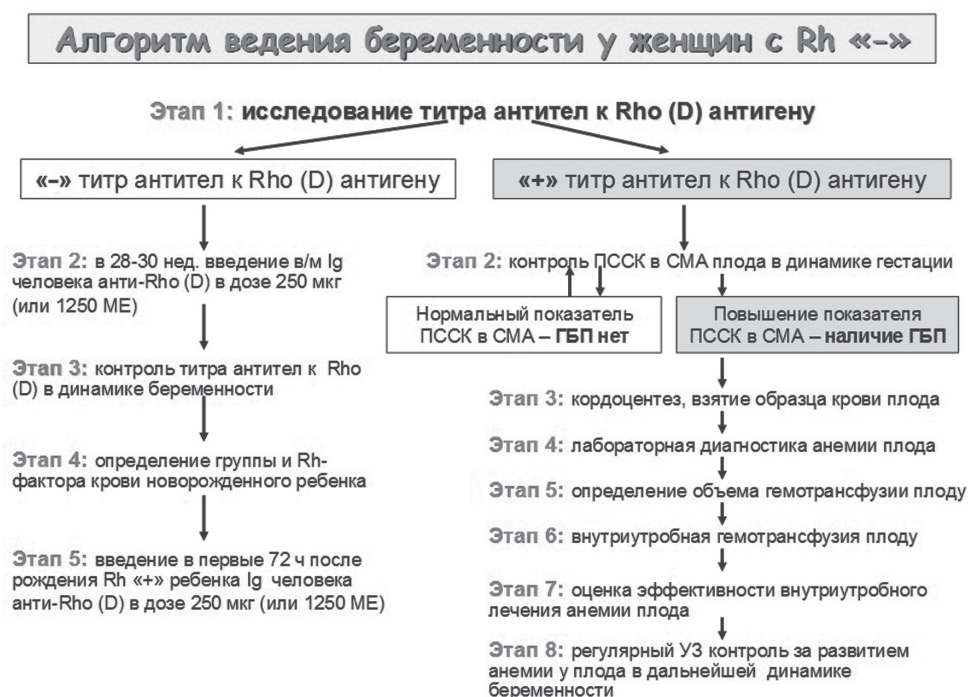
**Этап 2.** Начиная с 7 нед гестации каждый месяц определяли титр антител к антигену Rh0(D). Если антитела не выявлялись, то в сроке беременности 28 нед вводили внутримышечно отечественный иммуноглобулин человека антирезус-Rh0(D) в дозе 1500 ME (300 мкг). Развитие побочных эффектов и аллергических реакций контролировали в течение 30 мин после введения препарата.

**Этап 3.** После проведения антенатальной профилактики первичной изоиммунизации продолжали контролировать титр антител анти-Rh0(D) каждые 2–3 нед до родоразрешения.

**Этап 4.** Сразу после родоразрешения определяли группу крови и Rh-фактор у новорожденного ребенка. Женщины, родившие Rh-отрицательных детей, из исследования исключались.

**Этап 5.** В течение 24–72 ч после рождения Rh-положительного ребенка матерям повторно вводили внутримышечно иммуноглобулин человека анти-Rh0(D) в стандартной дозе — 1500 ME (300 мкг).

**Этап 6.** Через 6 мес после родоразрешения выполняли контрольное обследование привитых женщин, родивших Rh-положительных детей, на наличие титра антител к антигену Rh0(D). При слабopоложительном (не более 1 : 2) титре антител к антигену Rh0(D) исследование повторяли через 12 мес.



**Рис. 2.** Алгоритм оказания медицинской помощи Rh-отрицательным беременным женщинам

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения отечественного иммуноглобулина человека анти-Rh0(D) побочных эффектов и аллергических реакций не зарегистрировано. Акушерские осложнения, не связанные с антенатальной профилактикой первичной изоиммунизации, диагностированы у 19 (51,4 %) из 37 женщин. Угроза невынашивания беременности была выявлена у 9 (24,3 %) пациенток (у 6 из них в связи с истмико-цервикальной недостаточностью); рвота беременных от легкой до умеренной степени — у 7 (18,9 %); анемия беременных легкой степени — у 8 (21,6 %); умеренная преэклампсия — у 5 (13,5 %) беременных. Сочетанные акушерские осложнения имелись у 10 (27 %) пациенток.

Все 37 (100 %) женщин были родоразрешены в сроке доношенной беременности после 37 нед гестации. Из них абдоминально — 7 (18,9 %) женщин: 1 — в связи с дискогенным радикулитом со стойким болевым синдромом; 3 — в связи с длительной антикоагулянтной терапией тромбофилии при беременности; 2 — в связи с упорной слабостью родовой деятельности и 1 — в связи с увеличением тяжести преэклампсии в родах. Остальные 30 (81,1 %) пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути без существенных осложнений. Все новорожденные дети имели удовлетворительную оценку по шкале Апгар от 8 до 9 баллов на 1-й и 5-й мин жизни. Ни у кого из новорожденных детей от матерей, привитых отечественной вакциной антирезус-Rh0(D), не была диагностирована гемолитическая болезнь.

Контрольное обследование на изоиммунизацию выполнено всем женщинам, родившим Rh-положительных детей и получившим профилактику отечественным иммуноглобулином человека анти-Rh0(D) в 28 нед беременности и в течение 3 сут после родоразрешения. Определение титра антител к антигену Rh0(D) через 6 мес после родов показало отрицательный результат в 24 (64,9 %) наблюдениях. В 13 (35,1 %) наблюдениях у матерей имелся поствакцинальный титр антител не выше 1 : 2, что допускается инструкцией к препарату отечественного иммуноглобулина человека анти-Rh0(D). Повторное определение антител к антигену Rh0(D) у всех 13 (35,1 %) женщин показало отрицательный результат через 12 мес после родов.

Таким образом, плановая сочетанная дородовая (в 28 нед) и послеродовая (в течение 72 ч) профилактика изоиммунизации по Rh-фактору отечественным иммуноглобулином человека анти-Rh0(D) в стандартной дозе 300 мкг (1500 ME) внутримышечно является высокоэффективной. В то же время исследования М.А. Ожерельевой и др. показывают, что в нашей стране профилактика резус-конфликтной беременности используется недостаточно широко [13]. По мнению А.Г. Конопляникова и др., положительные изменения в области перинатальной медицины и неонатологии, происходящие в нашей стране в последнее десятилетие, пока не решили проблему иммуноконфликтной беременности [14]. По данным Н.В. Ермоловой и др., в России число женщин с изоиммунизацией по Rh-фактору не снижается, а ГБП продолжает оставаться значимой причиной перинатальной смертности [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность организации и медикаментозного оказания комплексной специфической антенатальной и послеродовой профилактики первичной иммунизации отечественным иммуноглобулином анти-Rh0(D) у Rh-отрицательных женщин. В тех случаях, когда специфическая профилактика первичной иммунизации не проводилась или была неэффективной, необходимо использовать современные технологии пренатальной диагностики и лечения ГБП [2, 5]. Широкое внедрение современных подходов к организации и профилактике Rh-конфликтной беременности может решить проблему

перенатальной заболеваемости и смертности от ГБП в нашей стране.

## 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. Конопляников А.Г., Павлова Н.Г. Исоэрологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. В кн.: Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭТАР-Медиа, 2015. С. 324–334.
2. Конопляников А.Г., Тетруашвили Н.К., Михайлов А.В., и др. Резус-иммунизация. Гемолитическая болезнь плода: клинические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2020. 45 с.
3. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., et al. *Williams Obstetrics*. 25<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Education/Medical, 2018. 1344 p.
4. Moise K.J. Jr. Management of rhesus all immunization in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112, No. 1. P. 164–176.
5. Харкевич, О.Н., Герасимович С.А. Современные пренатальные технологии снижения репродуктивных потерь при гемолитической болезни плода // *ARS медики*. 2012. № 5. С. 104–110.
6. White J., Qureshi H., Massey E., et al. British Committee for Standards in Hematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy // *Transfus. Med.* 2016. Vol. 26, No. 4. P. 246–263. DOI: 10.1111/tme.12299
7. McBain R.D., Crowther C.A., Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation // *Cochrane database Syst. Rev.* 2015. Vol. 2015, No. 9. Art. CD000020. DOI: 10.1002/14651858.CD000020.pub3
8. Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study, 1969–1977 // *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1978. No. 274. P. 1–57.
9. Bartch F., Kjellman H. Postpartum prophylaxis with 250 µg of anti-D In: *Kabi Scientific report*. No. 7999023. Stockholm, 1979. P. 112–123.
10. Hermann M., Kjellman H., Ljunggren C. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 micrograms anti-D immunoglobulin // *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1984. Vol. 124. P. 1–15. DOI: 10.3109/00016348409157011
11. Qureshi H., Massey E., Kirwan D., et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn // *Transfus. Med.* 2014. Vol. 24, No. 1. P. 8–20. DOI: 10.1111/tme.12091
12. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G., et al. Recommendations for the prevention and treatment of hemolytic disease of the fetus and newborn // *Blood Transfus.* 2015. Vol. 13, No. 1. P. 109–134. DOI: 10.2450/2014.0119-14
13. Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Ветров В.В., и др. Профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного и ее тяжелых форм при резус-конфликте (обзор литературы) // *Детская медицина Северо-Запада*. 2015. Т. 6, № 3. С. 42–48.
14. Конопляников А.Г., Сичинава Л.Г., Латышкевич О.А., и др. Прошлое, настоящее и будущее иммунопрофилактики гемолитической болезни плода и новорожденного // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019. № 2 (55). С. 109–115.
15. Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Косенко Л.Б. Профилактика гемолитической болезни у плода и новорожденного // *Главный врач Юга России*. 2022. № 2 (83). С. 14–16.

## REFERENCES

1. Konoplyannikov AG, Pavlova NG. Isoserological incompatibility of maternal and fetal blood. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskiy VE, eds. *Obstetrics. National leadership*. 2<sup>nd</sup> edition, revised and enlarged. Moscow: GETAR-Media Publ.; 2015. P. 324–334. (In Russ.)
2. Konoplyannikov AG, Tetruashvili NK, Mikhailov AV, et al. *Rh isoimmunization. Hemolytic disease of the fetus: clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation Publishing House; 2020. 45 p. (In Russ.)
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*. 25<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Education/Medical; 2018. 1344 p.
4. Moise KJ Jr. Management of rhesus all immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):164–176.

5. Kharkevich ON, Gerasimovich SA. Modern prenatal technologies to reduce reproductive losses in fetal hemolytic disease. *ARS medika*. 2012;(5):104–110. (In Russ.)
6. White J, Qureshi H, Massey E, et al. British Committee for Standards in Hematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med*. 2016;26(4):246–263. DOI: 10.1111/tme.12299
7. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane database Syst Rev* 2015;2015(9): CD000020. DOI: 10.1002/14651858.CD000020.pub3
8. Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study, 1969–1977. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1978(274):1–57.
9. Barch F, Kjellman H. Postpartum prophylaxis with 250 µg of anti-D. In: *Kabi Scientific report*. No. 79 99 023. Stockholm; 1979. P. 112–123.
10. Hermann M, Kjellman H, Ljunggren C. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 micrograms anti-D immunoglobulin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl*. 1984;124:1–15. DOI: 10.3109/00016348409157011
11. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med*. 2014;24(1):8–20. DOI: 10.1111/tme.12091
12. Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, et al. Recommendations for the prevention and treatment of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Blood Transfus*. 2015;13(1):109–134. DOI: 10.2450/2014.0119-14
13. Ozherel'eva MA, Kravchenko EN, Vetrov VV, et al. Prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn and its severe forms in Rh-conflict (literature review). *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2015;6(3):42–48. (In Russ.)
14. Konoplyannikov AG, Sichinava LG, Latyshkevich OA, et al. Past, present and future of immunoprophylaxis of hemolytic disease of the fetus and newborn. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodny brak*. 2019(2(55)):109–115. (In Russ.)
15. Ermolova NV, Petrov YuA, Kosenko LB. Prevention of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Glavny vrach Yuga Rossii*. 2022(2(83)):14–16. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Ольга Николаевна Харкевич**, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры и клиники акушерства и гинекологии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Scopus Author ID: 37034214500; Researcher ID: U-2332-2017; eLibrary SPIN: 7591-5730; Author ID: 845536; e-mail: kharkevich.olga@mail.ru

**Елена Николаевна Доровская**, заместитель начальника (по педиатрической помощи) клиники акушерства и гинекологии; eLibrary SPIN: 1708-6513; AuthorID: 1185485; Web of Science Researcher ID: 1185485; e-mail: el.dorovskaya@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Ol'ga N. Kharkevich**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Professor of the clinic (Department) of obstetrics and gynecology; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; Scopus Author ID: 37034214500; Researcher ID: U-2332-2017; eLibrary SPIN: 7591-5730; Author ID: 845536; e-mail: kharkevich.olga@mail.ru

**Elena N Dorovskaya**, M.D., Deputy Head (Pediatric Care) of the Obstetrics and Gynecology Clinic; eLibrary SPIN: 1708-6513; AuthorID: 1185485; Web of Science Researcher ID: 1185485; e-mail: el.dorovskaya@yandex.ru

УДК 616.314-002-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397527>

Научная статья

## Способ реставрации 2-го класса по G.V. Black

А.Ш. Габараева, Ю.Б. Воробьева, В.А. Железняк

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность темы.** Известно, что кариозный процесс является одной из основных причин нарушения целостности твердых тканей зуба, в особенности кариес контактных поверхностей боковых зубов, который дает наиболее частые осложнения и тяжело поддается лечению. Встает вопрос о поиске нового метода пломбирования полостей 2-го класса по G.V. Black. Одним из способов улучшения качества лечения является добавление армирующего компонента реставрации.

**Цель исследования.** Разработать метод восстановления дефектов твердых тканей зубов 2-го класса по G.V. Black с дополнительным армированием.

**Материалы и методы.** Удаленные зубы препарировались под полости 2-го класса по G.V. Black, проводилось измерение толщины стенок при помощи стоматологического микрометра, полости обрабатывались адгезивной системой Single Bond Universal, образцы делились на две группы, проводилось пломбирование полостей по классической методике композитным материалом 3M ESPE Filtek Ultimate Universal Restorative и по разработанному способу при помощи нити с композитным материалом ГУСЕНИЦА (Arcona), после реставрации зубы подвергались дозированному давлению на испытательной машине, твердомере, торговой марки «Shimadzu».

**Результаты.** При проведении исследований в образцах 2-го класса по G.V. Black, где стенки зуба более 3 мм, с применением нити с композитом сила сжатия увеличилась на 455,4 Н в сравнении с общепринятой методикой пломбирования композитом на 53 % соответственно. В группе 2-го класса по G.V. Black, где стенки зуба менее 3 мм, сила сжатия увеличилась на 660,21 Н по сравнению с классической методикой пломбирования, следовательно, качество пломбирования повысилось на 105 %.

**Заключение.** На основании результатов исследования был разработан «Способ реставрации моляров в случае значительного разрушения коронковой части зуба» (патент РФ № 2783060) для восстановления дефектов 2-го класса по G.V. Black с использованием композитной ленты ГУСЕНИЦА (Arcona) как армирующего компонента. При проведении эксперимента на разрывной машине Shimadzu выявлено, что реставрации, выполненные с использованием композитной ленты, обладают лучшими физико-механическими свойствами, нежели реставрации, проведенные исключительно композитным материалом.

**Ключевые слова:** 2-й класс по G.V. Black; кариес; композиционный материал; нить с композитом «Гусеница»; разрывная машина Shimadzu; реставрация зубов; стоматологический микрометр.

### Как цитировать:

Габараева А.Ш., Воробьева Ю.Б., Железняк В.А. Способ реставрации 2-го класса по G.V. Black // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 149–154. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397527>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397527>

Research Article

# The method of restoration of the second class by G.V. Black

Anna Sh. Gabaraeva, Yulia B. Vorobyova, Vladimir A. Zheleznyak

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** It is known that the carious process is one of the main causes of the destruction of the integrity of the hard tissues of the tooth, especially caries of the contact surfaces of the lateral teeth, which gives the most frequent complications and is difficult to treat. The question arises of finding a new method of filling cavities of class 2 according to G.V. Black. One of the ways to improve the quality of treatment is to add a reinforcing component to the restoration.

**AIM:** To develop a method of restoration of extensive defects of hard tissues of teeth of the second class according to G.V. Black with additional reinforcement, to study this method in an experiment.

**MATERIALS AND METHODS:** The removed teeth were dissected under the cavities of the 2<sup>nd</sup> class according to G.V. Black, the wall thickness was measured using a dental micrometer, the cavities were treated with a Single Bond Universal adhesive system, the samples were divided into 2 groups, the cavities were sealed according to the classical technique with 3M ESPE Filtek Ultimate Universal Restorative composite material and according to the developed method using a thread with composite material (dental fiber light-cured formed CATERPILLAR), after the restoration of the teeth they were subjected to metered pressure on a testing machine, a hardness tester, a trademark "Shimadzu".

**RESULTS:** When conducting studies in samples of class 2 according to G.V. Black, where the tooth walls are more than 3 mm with the use of a thread with a composite, the compression force increased by 455.4 N. in comparison with the generally accepted method of filling with a composite, by 53%, respectively. In the group of class 2 according to G.V. Black, where the walls are less than 3 mm, sealed with a thread with a composite, the compression force increased by 660.21 N compared to the classical sealing technique, therefore, the quality of sealing increased by 105%.

**CONCLUSION:** The "Method of restoration of molars in case of significant destruction of the crown part of the tooth" has been developed (RF Patent No. 2783060). A method for restoring defects of the second class according to G.V. Black using a composite tape as a reinforcing component is proposed. During the experiment on the Shimadzu bursting machine, it was revealed that restorations performed using composite tape have better physical and mechanical properties than restorations performed exclusively with composite material.

**Keywords:** caries; composite material; dental micrometer; dental restoration; Second class in G.V. Black; Shimadzu breaking machine; thread with composite "Caterpillar".

## To cite this article:

Gabaraeva ASh, Vorobyova YuB, Zheleznyak VA. The method of restoration of the second class by G.V. Black. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):149–154. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar397527>

Received: 08.05.2023

Accepted: 20.05.2023

Published: 30.06.2023



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Стоматологическая помощь является наиболее массовым видом медицинского обслуживания, что связано с высокой распространенностью болезней зубов и полости рта среди населения [1]. Исследования показали, что осложнения кариеса зубов (пульпит и периодонтит) составляют значительный процент в структуре стоматологических заболеваний [2]. Однако несостоятельности депульпированных зубов развиваются не только вследствие эндодонтического лечения и связанных с ним изменений. Неадекватные реставрации также могут являться причиной удаления зуба [3]. Для предупреждения таких осложнений, как трещина эмали и фрактура коронки, рекомендуется наружное укрепление депульпированных зубов (искусственная коронка) и применение внутрикорневых штифтов [4]. Несмотря на общие рекомендации и индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба, многие врачи-стоматологи и пациенты останавливаются на реставрации композитным материалом. Основной проблемой использования композитов является их полимеризационная усадка, которая приводит к краевой разгерметизации. Большая усадка может приводить к образованию горизонтальных трещин эмали и дентина и даже к отлому бугра или стенки [5]. Поэтому жевательная группа зубов реставрируется композитами с усадкой ниже 2 %. Также не стоит забывать, что полости 2-го класса по G.V. Black (или полости на контактных аппроксимальных поверхностях премоляров и моляров) наиболее сложны при реставрации. Считается, что в данных клинических ситуациях стоит отдавать предпочтение прямым восстановлением или несъемным конструкциям [6].

Можно сделать вывод, что кариозный процесс является одной из основных причин разрушения не только целостности твердых тканей зуба, но и всей зубочелюстной системы в целом. Особое место в этом вопросе занимает кариес контактных поверхностей боковых зубов, который дает наиболее частые осложнения, сложно диагностируется и тяжело лечится [7, 8]. Частота встречаемости кариеса контактных поверхностей боковых зубов по данным панорамной томографии составляет примерно 20 % [9].

Встает вопрос о поиске нового метода пломбирования полостей 2-го класса по G.V. Black.

Одним из способов улучшения качества лечения, а также сокращения времени его продолжения является добавление армирующего компонента к реставрации [10].

В данной работе рассматривается восстановление полостей 2-го класса по G.V. Black, в частности полостей, охватывающих окклюзионную, медиальную, а также дистальную поверхности (типа МОД). Из-за особенностей конфигурации полости ее стенки в значительной мере подвержены отломам и другим деформациям. Исходя из этого можно предположить, что армирование стенок способно продлить долговечность реставрации и помочь избежать нежелательных деформаций коронки зуба.

*Цель исследования* — разработать метод восстановления обширных дефектов твердых тканей зубов 2-го класса по G.V. Black с дополнительным армированием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было использовано 40 удаленных по медицинским показаниям зубов жевательной анатомо-функциональной принадлежности. Удаленные зубы препарировались по 2-му классу по G.V. Black. Все образцы были поделены на две группы: с толщиной стенок более 3 и менее 3 мм. Вне зависимости от группы полости всех зубов были обработаны по стандартному адгезивному протоколу, использовали адгезив Single Bond Universal. Далее проводилось пломбирование полостей двумя различными способами: при помощи ленты с композитом (как элементом армирования) и восстановления контактной стенки исключительно композитным материалом (3M ESPE Filtek Ultimate Universal Restorative).

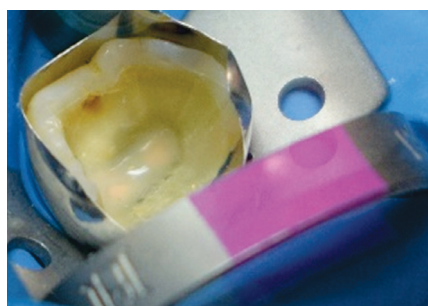
Для примера приводится описание метода пломбирования при помощи композитной ленты для полостей с толщиной стенок 3 мм (рис. 1): композитная лента укладывается циркулярно по экватору полости (рис. 2) и дополнительно на дно полости с переходом на дефект на контактной поверхности зуба (рис. 3). Затем проводятся полимеризация, заполнение полости композитным материалом с реставрацией анатомии зуба, финальная полимеризация, шлифовка и полировка зуба (рис. 4).

Для полостей с толщиной стенок менее 3 мм восстановление проходило соответственно (рис. 5), за исключением того, что нить с композитом укладывалась циркулярно в два слоя. Для пломбирования каждого образца использовалась матрица для полостей типа МОД. В ходе работы использовали лабораторное оборудование: испытательную машину, твердомер, торговой марки «Shimadzu». Зубы подвергались дозированному давлению до появления первой деформации реставрации, результаты фиксировались. На всех промежуточных этапах зубы находились в физиологическом растворе для имитации ротовой жидкости.

### Дизайн исследования

Удаленные зубы разделили на две группы, препарировали и обрабатывали адгезивной системой Single Bond Universal, провели пломбирование полостей по классической методике и с использованием нити с композитом.

После пломбирования зубы поместили в физиологический раствор на 2 нед с целью имитации ротовой жидкости. Затем обе группы исследовали на разрывной машине торговой марки «Shimadzu». Полученные результаты сравнивали между собой.



**Рис. 1.** Полость с толщиной стенок 3 мм



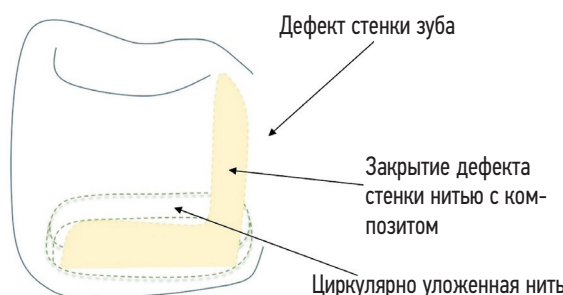
**Рис. 2.** Композитная лента укладывается циркулярно по экватору полости



**Рис. 3.** Конденсация ленты на дно полости с переходом на дефект на контактной поверхности зуба



**Рис. 4.** Итог реставрации



**Рис. 5.** Схема укладки нити с композитом в полость зуба

#### Критерии соответствия

В исследовании применялись промышленно выпускаемые стоматологические материалы.

#### Условия проведения

Исследования проводились на базе кафедр общей стоматологии и научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

#### Продолжительность исследования

2 года.

#### Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство не проводилось.

#### Методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования проводилась с помощью испытательной машины, твердомера, торговой

марки «Shimadzu» в научно-исследовательском центре Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

#### Статистический анализ

Сравнительный анализ проводился на основании показателей разрывной машины Shimadzu до появления первой деформации образца с фиксацией показателей максимальной силы сжатия, максимального напряжения, максимальной деформации, модуля упругости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Основные результаты исследования

В ходе эксперимента было установлено, что реставрации (группа 2 — 20 зубов), выполненные исключительно композитным материалом (табл. 1), выдерживают меньшую силу воздействия, чем реставрации (группа 1 — 20 зубов), выполненные с использованием армирующего компонента «Гусеница» (Arkona) (табл. 2).

**Таблица 1.** Эксперимент с композитным материалом

Имеющиеся ткани (стенки полости), мм	Макс. сила (сжатие), Н	Макс. напряжение, Н/м <sup>2</sup>	Макс. деформация, %	Модуль упругости, Н/м <sup>2</sup>
1-я группа образцов: 2-й класс по G.V. Black, стенки более 3 мм	850,41	12,78	14,36	61,01
2-я группа образцов: 2-й класс по G.V. Black, стенки менее 3 мм	623,35	9,22	11,41	52,08

**Таблица 2.** Эксперимент с применением композитной ленты «Гусеница»

Имеющиеся ткани (стенки полости), мм	Макс. сила (сжатие), Н	Макс. напряжение, Н/м <sup>2</sup>	Макс. деформация, %	Модуль упругости, Н/м <sup>2</sup>
1-я группа образцов: 2-й класс по G.V. Black, стенки более 3 мм с композитной лентой	1305,81	16,22	21,15	73,79
2-я группа образцов: 2-й класс по G.V. Black, стенки менее 3 мм с композитной лентой	1283,56	13,30	29,93	78,12

### Дополнительные результаты исследования

При работе с образцами на основании визуального анализа было установлено отличие в результатах восстановления стенок полости типа МОД: при деформации матрицы стенки, восстановленные композитным материалом, меняли анатомию и получались неровными, в то время как лента с композитом лучше держала форму за счет своей плотности. В дальнейшем это сказывалось на удобстве заключительной обработки при реставрации в контактных пунктах.

### Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствуют.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено экспериментальное исследование. 40 жевательных зубов, ранее удаленных по медицинским показаниям, препарировали с формированием полостей 2-го класса по G.V. Black. Половину из них восстанавливали общепринятым методом — композиционным материалом, другую половину — разработанным способом. Затем образцы подвергали дозированному давлению в разрывной машине Shimadzu до появления первой деформации образца с фиксацией показателей максимальной силы сжатия, максимального напряжения, максимальной деформации, модуля упругости.

В эксперименте установлены более высокие физико-механические свойства реставраций, выполненных по разработанному способу, по сравнению с общепринятыми композитными.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при анализе результатов выявлено, что разработанный метод за счет армирующего компонента (нити с композитом) повышает прочность и, как следствие, долговечность проведенной реставрации. Данный метод может быть позиционирован как временно долгосрочный способ реставрации и применяться в том числе для лечения военнослужащих.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** А.Ш. Габараева — подготовка биологического материала (зубов), написание текста; Ю.Б. Воробьева — проведение лабораторных исследований, написание текста; В.А. Железняк — правка текста, контроль исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

**Благодарности.** Благодарим научно-исследовательский центр Военно-медицинской академии под руководством профессора К.П. Головки.

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**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.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишняков Н.И., Данилов Н.О., Прозорова Н.В. Изучение заболеваемости кариесом зубов по данным обращаемости населения за стоматологической помощью // Вестник СПбГУ. 2007. № 4. С. 133–142.
2. Иоарданишвили А.К., Ковалевский А.М., Балин В.В., и др. Факультетская стоматология. Руководство для врачей-стоматологов / Под ред. А.К. Иоарданишвили, А.М. Ковалевского. М.: СИМФ, 2015. 504 с.
3. Корневская Н.А. Постэндодонтическая реставрация в стоматологии. Учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2018. 175 с.
4. Адилханян В.А. Особенности восстановления зубов после эндодонтического лечения. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 101 с.
5. Полянская Л.Н., Богдан Г.П., Макарова О.В. Реставрационная терапия. Особенности применения современных материалов для прямой реставрации зубов. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2009. 48 с.

6. Салова А.В., Рехачев В.М., Николаев А.И., Шаломай Л.И. Особенности препарирования и восстановления композитными материалами полостей II класса по Блэку (активная и пассивная методики) // Институт стоматологии. 2003. № 1. С. 97–99.
7. Мелехов С.В. Обоснование лечебно-профилактических мероприятий и прогноза при развитии осложненных кариеса зубов. Автореф. дис. ... на докт. мед. наук. М., 1997. 26 с.
8. Мелконян К.Г. Клиническая оценка взаимного влияния хронического пародонтита и кариеса корня зуба. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 118 с.

9. Хейгетян А.В. Эффективность современных методов диагностики и лечения пациентов с дефектами твердых тканей контактных поверхностей боковых зубов. Дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 198 с.
10. Воробьева Ю.Б., Железняк В.А., Габараева А.Ш. Патент № 2783060 Российская Федерация, МПК А61С5/00/ Способ реставрации моляров в случае разрушения коронковой части зуба: заявл. 20.01.2022; опубл. 08.11.2022. Заявитель и патентообладатель ВМедА. 18 с.

## REFERENCES

1. Vishnyakov NI, Danilov NO, Prozorova NV. The study of the incidence of dental caries according to the population's appeal for dental care. *Vestnik SPBGU*. 2007;(4):133–142. (In Russ.)
2. Iordanishvili AK, Kovalevsky AM, Balin VV, et al. *Faculty Dentistry. A guide for dentists*. Iordanishvili AK, Kovalevsky AM, eds. Moscow: SIMK Publ.; 2015. 504 p. (In Russ.)
3. Korenevskaya NA. *Post-endodontic restoration in dentistry*. Teaching aid. Vitebsk: VSMU Publ.; 2018. 175 p. (In Russ.)
4. Adilkhanyan VA. *Osobennosti vosstanovleniya zubov posle endodonticheskogo lecheniya* [dissertation]. Moscow; 2003. 101 p. (In Russ.)
5. Polyanskaya LN, Bogdan GP, Makarova OV. *Restoration therapy. Features of the use of modern materials for direct restoration of teeth*. Educational and methodical manual. Minsk: BSMU Publ.; 2009. 48 p. (In Russ.)
6. Salova AV, Rekhachev VM, Nikolaev AI, Shalomay LI. Features of preparation and restoration of cavities of class II by Black with composite materials (active and passive techniques). *Institute of Dentistry*. 2003;(1):97–99. (In Russ.)
7. Melekhov SV. *Obosnovaniye lechebno-profilakticheskikh meropriyatiy i prognoza pri razvitii oslozhneniy kariyesa zubov* [dissertation]. Moscow; 1997. 26 p. (In Russ.)
8. Melkonyan KG. *Klinicheskaya otsenka vzaimnogo vliyaniya khronicheskogo parodontita i kariyesa kornya zuba* [dissertation]. Moscow; 2004. 118 p. (In Russ.)
9. Heigetyan AV. *Effektivnost' sovremennykh metodov diagnostiki i lecheniya patsiyentov s defektami tverdykh tkaney kontaktnykh poverkhnostey bokovykh zubov* [dissertation]. StSMU Publ.; 2016. 198 p. (In Russ.)
10. Vorobyeva YuB, Zheleznyak VA, Gabaraeva ASH. Patent No. 2783060 Russian Federation, IPC A61C5/00/ Method of restoration of molars in case of destruction of the crown part of the tooth: application 20.01.2022; publ. 08.11.2022. The applicant and the patent holder of the VMedA. 18 p. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

\***Анна Шамилевна Габараева**, курсант 5-го курса 5-го факультета, участник научного кружка ВНОКС; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7744-6484>; eLibrary SPIN: 8086-5263; Author ID: 1120588; e-mail: gabaraevaan@mail.ru

**Юлия Борисовна Воробьева**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей стоматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0394-7868>; eLibrary SPIN: 9690-1182; Author ID: 1100718; e-mail: doctor32@bk.ru

**Владимир Андреевич Железняк**, докт. мед. наук, доцент, начальник кафедры общей стоматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-4450>; eLibrary SPIN: 3895-3730; Author ID: 772894; e-mail: zhva73@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\***Anna Sh. Gabaraeva**, cadet of the 5<sup>th</sup> year of the 5<sup>th</sup> faculty, member of the scientific circle of VNOKS; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7744-6484>; eLibrary SPIN: 8086-5263; Author ID: 1120588; e-mail: gabaraevaan@mail.ru

**Yulia B. Vorobyeva**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the General Dentistry Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0394-7868>; eLibrary SPIN: 9690-1182; Author ID: 1100718; e-mail: doctor32@bk.ru

**Vladimir A. Zheleznyak**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, the Head of the General Dentistry Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-4450>; eLibrary SPIN: 3895-3730; Author ID: 772894; e-mail: zhva73@yandex.ru

УДК 57.042

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

Научная статья

# Патофизиологические маркеры сниженной устойчивости здоровых людей к умеренной гипоксической гипоксии

А.Е. Ким<sup>1</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup>, Е.Б. Шустов<sup>2</sup>, В.П. Гананольский<sup>1</sup>, И.В. Борисова<sup>1</sup>, М.К. Ржепецкая<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Несмотря на обилие исследований в области высотной физиологии и медицины, проблема устойчивости к умеренной гипоксии практически не изучалась. Частично это связано со сложностями методологического характера: исследования проводились на здоровых людях и альпинистах, которые хорошо переносят воздействие умеренной гипоксии. Такие исследования стали необходимыми в связи с развитием гипокситерапии.

**Цель исследования.** Поиск показателей функционального состояния человека, высокочувствительных к воздействию умеренной гипобарической гипоксии.

**Материалы и методы.** Обследуемую группу составили 65 практически здоровых мужчин 19–25 лет, прошедших отбор для работы в условиях высокогорья. Исследовались основные показатели, характеризующие состояние центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем в состоянии относительного покоя и при выполнении дозированной двухступенчатой велоэргометрической пробы в условиях нормоксии (высота 0) и при барокамерном подъеме в климатическом комплексе TABAY (Япония) на высоты 3500 и 4500 м. Статистически анализировались особенности динамики показателей при переходе от нормоксии к состояниям умеренной гипоксии, корреляционные связи между показателями, их чувствительность к гипоксическому воздействию, значимость реактивности на гипоксическое воздействие и мобилизации функциональных резервов организма в устойчивости к гипоксии.

**Результаты.** Показано, что ключевыми патофизиологическими маркерами сниженной устойчивости организма к умеренному гипоксическому воздействию являются быстрое снижение уровня сатурации периферической крови, высокая реактивность сердечно-сосудистой и дыхательной систем на гипоксическое воздействие, а также избыточная мобилизация функциональных резервов организма в ответ на предъявление дополнительной физической нагрузки.

**Заключение.** Представленные материалы подтверждают, что функциональное состояние здорового человека в условиях умеренной гипоксии в состоянии покоя определяется уровнем сатурации его периферической крови. Сохранение сатурации на более высоком уровне обеспечивает поддержание оптимального уровня функционального состояния, физической и операторской работоспособности, меньшую степень напряжения респираторной и сердечно-сосудистой систем.

**Ключевые слова:** гипоксическая гипоксия; патофизиологические маркеры; резистентность; сатурация крови; функциональное состояние.

## Как цитировать:

Ким А.Е., Цыган В.Н., Шустов Е.Б., Гананольский В.П., Борисова И.В., Ржепецкая М.К. Патофизиологические маркеры сниженной устойчивости здоровых людей к умеренной гипоксической гипоксии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 155–165. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

Research Article

# Pathophysiological markers of reduced resistance of healthy people to moderate hypoxic hypoxia

Aleksey E. Kim<sup>1</sup>, Vasiliy N. Tsygan<sup>1</sup>, Evgeniy B. Shustov<sup>2</sup>, Vyacheslav P. Ganapolsky<sup>1</sup>,  
Irina V. Borisova<sup>1</sup>, Marina K. Rzhpetskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Despite the abundance of research in the field of high-altitude physiology and medicine, the problem of resistance to moderate hypoxia has not been practically studied. This is partly due to methodological difficulties: the studies were conducted on healthy people and climbers who tolerated the effects of moderate hypoxia well. Such studies have become necessary in connection with the development of hypoxic therapy.

**AIM:** To search for indicators of the functional state of a person that are highly sensitive to the effects of moderate hypobaric hypoxia.

**MATERIAL AND METHODS:** The examined group consisted of 65 practically healthy men aged 19–25 years who were selected for work in high mountains. The main indicators characterizing the state of the central nervous system, cardiovascular and respiratory systems were studied in a state of relative rest and when performing a dosed two-stage bicycle ergometric test, in normoxia conditions (altitude 0) and during a pressure chamber rise in the TABAY climate complex (Japan) to altitudes of 3500 and 4500 m. Statistically analyzed were the characteristics of the dynamics of indicators during the transition from normoxia to states of moderate hypoxia, correlations between indicators, their sensitivity to hypoxic effects, the significance of reactivity to hypoxic effects and mobilization of the body's functional reserves in resistance to hypoxia.

**RESULTS:** It has been shown that the key pathophysiological markers of reduced body resistance to moderate hypoxic exposure are a rapid decrease in the level of peripheral blood saturation, high reactivity of the cardiovascular and respiratory systems to hypoxic exposure, as well as excessive mobilization of the body's functional reserves in response to additional physical activity.

**CONCLUSION:** The presented materials confirm that the functional state of a healthy person under conditions of moderate hypoxia at rest is determined by the level of saturation of his peripheral blood. Maintaining saturation at a higher level ensures the maintenance of an optimal level of functional state, physical and operator performance, a lower degree of stress on the respiratory and cardiovascular systems.

**Keywords:** blood saturation; functional state; hypoxic hypoxia; pathophysiological markers; resistance.

**To cite this article:**

Kim AE, Tsygan VN, Shustov EB, Ganapolsky VP, Borisova IV, Rzhpetskaya MK. Pathophysiological markers of reduced resistance of healthy people to moderate hypoxic hypoxia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):155–165. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

Received: 05.05.2023

Accepted: 22.05.2023

Published: 30.06.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Практически одновременно с началом эпохи целенаправленного изучения воздействия пониженного парциального давления кислорода на функциональные системы организма перед исследователями встал вопрос об определении физиологических критериев способности организма противостоять воздействию гипоксии, границах и механизмах резистентности к ней. В общебиологическом плане понятие резистентность (в переводе с лат. «противостоять», «сопротивляться») означает свойство организма сохранять жизнеспособность в неблагоприятных условиях и определяет его устойчивость при воздействии повреждающих факторов. В основном исследователями предлагались в качестве критериев устойчивости организма человека и животных к гипоксии показатели, полученные при воздействии предельно переносимых высот [1]. Однако в целом характеризуя уровень устойчивости, они не отражали динамику процессов, протекающих в организме при гипоксии, или не могли быть использованы в условиях умеренной гипоксии. Сведения о таких показателях, предлагаемых разными авторами [2, 3], представлены в табл. 1.

Несмотря на обилие исследований в области высотной физиологии и медицины, проблема устойчивости к умеренной гипоксии практически не изучалась. Частично это связано и со сложностями методологического характера. Во-первых, исследования проводились на здоровых людях и альпинистах, которые хорошо переносили

воздействие умеренной гипоксии, и для них не возникала необходимость разрабатывать критерии устойчивости к этим условиям. Такие исследования стали необходимыми в связи с развитием гипокситерапии как лечебного и профилактического метода [16], так как подвергаться умеренной гипоксии стали нетренированные люди, лица со сниженными функциональными возможностями [17–20]. Во-вторых, исследования устойчивости в основном проводились на предельно переносимых высотах, что было связано с решением актуальных научных проблем авиационной и космической медицины, а также с приоритетными работами по покорению горных вершин [4, 21, 22]. В связи с этим методологический аппарат исследования устойчивости к неэкстремальным гипоксическим воздействиям так и не был разработан.

На наш взгляд, исследование устойчивости к умеренной гипоксии может строиться исходя из оценки реактивности к дозированному гипоксическому воздействию. Критерием устойчивости при этом будет выступать минимальная реактивность чувствительных к гипоксии физиологических параметров.

Одной из основополагающих характеристик резистентности является величина физиологических резервов. Функциональные резервы организма можно оценить по уровню функционирования, определяемому как разность между величиной максимальной физиологической реакции системы при воздействии возмущающего фактора и его значениями в состоянии относительного покоя [11]. Можно полагать, что при прочих равных условиях

**Таблица 1.** Показатели, предлагаемые для оценки уровня устойчивости к гипоксии

Показатель	Автор и год исследования
Время преодоления дистанции двух верст (отбор солдат для Памирского отряда)	Горбачев П.К. (1890), Кузнецов Н.Е. (1894), Лебедев Д.И. (1897) (цит. по [4])
Переносимость 30-минутной экспозиции в барокамере на «высоте» 5000 м	Стрельцов В.В. (1939) (цит. по [4])
Устойчивость к ступенчатому барокамерному подъему на 5000 м.	Аполлонов А.П., Миролубов В.Т. (1938), Иванов Д.И. (1940), Егоров П.И. (1937), Малкин В.Б. (1960) (цит. по [4])
Устойчивость к двум барокамерным подъемам (5000 и 7500 м)	Малкин В.Б., Асямолова Н.М. (1968) (цит. по [4])
Резервное время на высоте	[2, 5]
Высотный потолок	[2, 6]
Степень насыщение венозной крови кислородом	[2, 7, 8]
Соотношение аэробного и анаэробного метаболизма	[9]
Индекс работоспособности для прогнозирования гипоксической устойчивости	[10]
Переносимость велоэргометрии для прогнозирования устойчивости к гипоксии	[11, 12]
Проба на задержку дыхания для прогнозирования устойчивости к гипоксии	[7]
Уровень эритроцитов, гемоглобина, гранулоцитов крови	[13, 14]
Изменения электроэнцефалографии при выполнении нормобарической гипоксической пробы	[15]

(мощность воздействия, соматометрические характеристики организма, исходное функциональное состояние и др.) низкий уровень функционирования системы и ее ограниченная реактивность отражают высокую устойчивость здорового человека к действию возмущающего фактора и, напротив, повышение параметров функционирования и реактивности сопряжены со снижением резистентности к воздействию.

Таким образом, целью исследования стал поиск показателей функционального состояния человека, высокочувствительных к воздействию умеренной гипобарической гипоксии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки уровня устойчивости добровольцев к умеренному гипоксическому воздействию выполнено экспериментальное исследование в климатическом комплексе «ТАВАУ» (Япония), в ходе которого гипоксия создавалась подъемом 65 здоровых испытуемых-добровольцев, мужчин 19–25 лет, на «высоты» 3500 и 4500 м. Через 30 мин пребывания на высоте с испытуемыми выполнялись ортостатическая и клиностатическая пробы. Через 1 ч гипоксического воздействия исследовалась реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на дозированную физическую нагрузку. Еще через 30 мин испытуемые выполняли психологические и психофизиологические

методики. Общая продолжительность гипоксического воздействия составляла 2 ч. Интервал между подъемами на высоты 3500 и 4500 м составлял не менее 3 нед.

Чувствительность показателей, характеризующих функциональное состояние человека в условиях гипоксии, определялась по коэффициенту детерминации и степени достоверности различий, выявляемых методом однофакторного дисперсионного анализа, при переходе от состояния нормоксии (высота «0») к умеренной гипоксии (высоты 3500 м и 4500). При этом более чувствительными считались показатели, для которых влияние гипоксической гипоксии было существенным начиная с высоты 3500 м.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в процессоре таблиц Excel с применением пакета прикладных программ «Анализ данных» для Microsoft методами описательной статистики, частотного, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Физиологические показатели, характеризующие функциональное состояние обследованных лиц на разных высотах в условиях относительного покоя, представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Показатели функционального состояния добровольцев в состоянии относительного покоя в условиях нормоксии и умеренной гипоксии (средние по группе,  $M \pm m$ )

Показатель	Единица измерения	Значения			% к нормоксии	
		нормоксия (высота 0), $n = 65$	высота 3500 м, $n = 35$	высота 4500 м, $n = 65$	высота 3500 м	высота 4500 м
ЛП ПЗМР	мс	198 ± 1	230 ± 2	225 ± 1	116	114
ЛП СЗМР	мс	380 ± 2	387 ± 2	390 ± 2	102	103
ППК	баллы	40,2 ± 0,2	38,9 ± 0,3	34,8 ± 0,3	97	87
РТ	баллы	33,9 ± 0,2	34,9 ± 0,3	37,6 ± 0,2	103	111
Сатурация	%	97,6 ± 0,1	91,1 ± 0,4	86,5 ± 0,5	93	89
МОД	л/мин	4,76 ± 0,12	5,22 ± 0,13	6,02 ± 0,09	110	126
ПО <sub>2</sub>	мл/мин	157 ± 2	187 ± 3	279 ± 3	119	177
ВрЗД	с	84 ± 1	62 ± 1	57 ± 1	74	68
ЧСС	уд./мин	65,5 ± 1,3	74,1 ± 0,9	88,9 ± 0,6	113	136
АДС	мм рт. ст.	116,8 ± 0,3	116,3 ± 0,3	114,1 ± 0,3	99	97
АДД	мм рт. ст.	81,2 ± 0,4	76,8 ± 0,9	75,7 ± 0,4	95	93
МОК	л/мин	4,47 ± 0,01	5,49 ± 0,04	5,59 ± 0,03	123	125

*Примечание.* ЛП ПЗМР — латентный период простой зрительно-моторной реакции; ЛП СЗМР — латентный период сложной зрительно-моторной реакции; ППК — показатель психологического комфорта; РТ — реактивная тревожность; МОД — минутный объем дыхания; ПО<sub>2</sub> — потребление кислорода; ВрЗД — время задержки дыхания на вдохе; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДС — артериальное давление систолическое; АДД — артериальное давление диастолическое; МОК — минутный объем кровообращения.



**Таблица 3.** Результаты дисперсионного анализа влияния умеренной гипоксической гипоксии на показатели функционального состояния в состоянии покоя по отношению к уровню нормоксии

Показатель	Гипоксия 3500 м		Гипоксия 4500 м		Прирост гипоксии	
	<i>D</i>	<i>p</i>	<i>D</i>	<i>p</i>	<i>D</i>	<i>p</i>
МОК	0,91	10 <sup>-52</sup>	0,92	3 × 10 <sup>-70</sup>	0,04	0,04
Сатурация	0,79	10 <sup>-34</sup>	0,90	5 × 10 <sup>-66</sup>	0,47	3 × 10 <sup>-15</sup>
ЛП ПЗМР	0,72	6 × 10 <sup>-29</sup>	0,70	7 × 10 <sup>-36</sup>	0,05	0,03
ВрЗД	0,68	10 <sup>-25</sup>	0,75	5 × 10 <sup>-41</sup>	0,09	0,004
ПО <sub>2</sub>	0,53	2 × 10 <sup>-17</sup>	0,90	2 × 10 <sup>-67</sup>	0,80	8 × 10 <sup>-36</sup>
ЧСС	0,50	3 × 10 <sup>-16</sup>	0,88	2 × 10 <sup>-60</sup>	0,66	7 × 10 <sup>-25</sup>
АДД	0,23	6 × 10 <sup>-7</sup>	0,38	5 × 10 <sup>-15</sup>	0,01	0,24
ППК	0,16	4 × 10 <sup>-5</sup>	0,70	2 × 10 <sup>-35</sup>	0,51	6 × 10 <sup>-17</sup>
РТ	0,09	0,002	0,61	10 <sup>-27</sup>	0,43	2 × 10 <sup>-13</sup>
ЛП СЗМР	0,07	0,01	0,14	9 × 10 <sup>-6</sup>	0,01	0,33
МОД	0,05	0,02	0,35	9 × 10 <sup>-14</sup>	0,22	7 × 10 <sup>-7</sup>
АДС	0,01	0,38	0,21	5 × 10 <sup>-8</sup>	0,15	7 × 10 <sup>-5</sup>

Примечание. *D* — коэффициент детерминации (степень влияния фактора на вариативность показателя); *p* — уровень значимости влияния фактора. Обозначения показателей — см. примечание к табл. 2.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния гипоксии на анализируемые показатели в состоянии относительного покоя в ранжированном по высоте 3500 м виде представлены в табл. 3.

Как следует из материалов табл. 2 и 3, наиболее чувствительными к умеренной гипоксии (высота 3500 м) являются такие показатели функционального состояния в условиях относительного покоя, как МОК (повышение на 23 %), уровень сатурации крови (снижение на 7 %), ЛП ПЗМР (повышение на 16 %) и ВрЗД (снижение на 26 %). Умеренную чувствительность проявляют такие показатели, как ПО<sub>2</sub> (прирост на 19 %) и ЧСС (прирост на 13 %). При этом приросты значений МОК, ЧСС, ПО<sub>2</sub> в покое отражают компенсаторно-приспособительные реакции организма на снижение уровня его кислородной обеспеченности, а снижение скорости ПЗМР и ВрЗД отражают их недостаточную эффективность.

Корреляционный анализ взаимосвязей показателей функционального состояния добровольцев в условиях относительного покоя и нормоксии не выявил существенных взаимосвязей между анализируемыми показателями. На высоте 3500 м отмечено появление отдельных умеренных отрицательных корреляционных связей между показателями состояния ЦНС (ППК и ЛП ПЗМР,  $r = -0,60$ ), а также состоянием тревожности и физической работоспособностью (РТ и PWC<sub>170</sub>,  $r = -0,49$ ). Повышение уровня гипоксии до высоты 4500 м сопровождалось повышением значимости ПО<sub>2</sub> и ЧСС для сохранения функционального состояния ЦНС. Так, были выявлены новые положительные корреляционные связи между ЛП ПЗМР и ЛП СЗМР ( $r = +0,41$ ), ЛП ПЗМР и ПО<sub>2</sub> ( $r = +0,39$ ), ЛП ПЗМР и ЧСС ( $r = +0,32$ ), ЧСС и ПО<sub>2</sub> ( $r = +0,36$ ). Также отмечались

отрицательные корреляционные связи между ППК и ЛП ПЗМР ( $r = -0,53$ ) и ПО<sub>2</sub> ( $r = -0,63$ ). Несмотря на слабый уровень связей, они носили статистически достоверный характер ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты показывают, что у практически здоровых добровольцев в состоянии относительного покоя пребывание на высоте 3500 м вызывает негативной перестройки функционального состояния, а при пребывании на высоте 4500 м для его поддержания требуется некоторая мобилизация функциональных резервов организма.

Для дальнейшего анализа механизмов поддержки функционального состояния здоровых добровольцев в условиях умеренной гипоксии было изучено влияние таких показателей, как сатурация периферической крови, активность симпатической нервной системы, кислородный резерв организма. Для этого методом S-образного шкалирования по кумулятивной частотной кривой в объединенном массиве данных (нормоксия, умеренная гипоксия) определялись точки перегиба, характеризующие границы высокого, среднего и низкого диапазонов значений этих показателей (табл. 4), а затем наблюдения перегруппировывались по уровням показателя, влияние которого оценивалось методом однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты факторного анализа влияния сатурации крови на показатели функционального состояния человека в покое представлены в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, уровень сатурации периферической крови может рассматриваться как ключевой показатель, оказывающий существенное и статистически достоверное влияние на показатели функционального состояния человека в условиях функционального покоя при

**Таблица 4.** Границы диапазонов значений показателей в объединенном (нормоксия, умеренная гипоксия) массиве данных

Показатель	Единица измерения	Диапазон значений		
		низкий	средний	высокий
Сатурация крови	%	85 и ниже	86–95	96 и выше
Индекс симпатикотонии	усл. ед.	–10 и ниже	От –9 до +19	+20 и выше
Время задержки дыхания	с	50 и ниже	51–80	81 и более

**Таблица 5.** Влияние уровня сатурации крови на показатели функционального состояния здоровых людей в состоянии покоя

Показатель	Единица измерения	Контролируемый фактор — сатурация					Неконтролируемые факторы
		центроиды групп			<i>D</i>	<i>p</i>	
		Низкие	Средние	Высокие			<i>D</i>
ЛП ПЗМР	мс	227	227	199	0,68	10 <sup>-40</sup>	0,32
ЛП СЗМР	мс	390	389	379	0,12	10 <sup>-4</sup>	0,88
ППК	баллы	35	36,5	40,1	0,44	10 <sup>-20</sup>	0,56
РТ	баллы	38	36	34	0,40	10 <sup>-17</sup>	0,60
МОД	л/мин	6,2	5,6	4,8	0,26	10 <sup>-10</sup>	0,74
PO <sub>2</sub>	мл/мин	273	240	157	0,59	10 <sup>-31</sup>	0,41
ВрЗД	с	58	60	84	0,71	10 <sup>-44</sup>	0,29
ЧСС	уд./мин	89	82	65	0,64	10 <sup>-37</sup>	0,36
АДС	мм рт. ст.	114	115	117	0,14	10 <sup>-5</sup>	0,86
АДД	мм рт. ст.	75	76	81	0,30	10 <sup>-12</sup>	0,70
МОК	л/мин	5,52	5,56	4,47	0,89	10 <sup>-78</sup>	0,11
PWC <sub>170</sub>	Вт	117	123	196	0,88	10 <sup>-74</sup>	0,12
ИС	усл. ед.	+19	+8	–19	0,66	10 <sup>-37</sup>	0,34

*Примечание.* *D* — коэффициент детерминации (степень влияния фактора на вариативность показателя); *p* — уровень значимости влияния фактора; PWC<sub>170</sub> — мощность нагрузки при пульсе 170 уд./мин; ИС — индекс симпатикотонии Кердо. Обозначения других показателей — см. примечание к табл. 2.

воздействии умеренной гипоксической гипоксии. В наибольшей степени это влияние проявлялось в отношении таких показателей, как МОК, физическая работоспособность в тесте PWC<sub>170</sub>, ВрЗД (этот показатель отражает кислородный резерв организма), ЛП ПЗМР, уровень симпатикотонии, ЧСС и PO<sub>2</sub> (в порядке убывания значимости влияния). На среднем уровне влияние сатурации проявлялось в отношении таких показателей, как показатель психологического комфорта, уровень реактивной тревожности, уровень АДД и МОД. Для этих показателей влияние сатурации проявляется на фоне действия неконтролируемых в данном исследовании факторов, оказывающих близкое к уровню сатурации воздействие. Более слабое, но при этом статистически достоверное влияние сатурация проявляла в отношении таких показателей, как АДС и латентный период сложных сенсомоторных реакций, регуляция которых при переходе от условий нормоксии к умеренной гипоксии, вероятно, реализуется другими механизмами.

Обращает на себя внимание тот факт, что два показателя, которые предварительно оценивались нами как способные играть самостоятельную регулируемую

роль в отношении функционального состояния здоровых добровольцев в условиях умеренной гипоксии, а именно степень выраженности кислородного резерва организма и уровень симпатикотонии, оказались высокочувствительными к уровню сатурации.

Результаты проведенного анализа влияния контролируемых факторов на функциональное состояние здоровых людей в условиях умеренной гипоксии в обобщающем виде представлены в табл. 6.

При прочих равных условиях для оценки уровня устойчивости к гипоксии важно оценивать не только текущие значения физиологических показателей, но и реактивность функциональных систем организма в ответ на предъявляемое гипоксическое воздействие. Мерой такой реактивности может быть отношение изменения анализируемой величины к интенсивности воздействия. Для гипоксической гипоксии мерой такого воздействия может быть снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Так, при стандартных условиях атмосферного воздуха в условиях нормоксии (высота 0 м) PO<sub>2</sub> = 159 мм. рт. ст., на высоте 3500 — 103 мм рт. ст., а на высоте 4500 — 91,5 мм рт. ст. Следовательно,

**Таблица 6.** Влияние контролируемых факторов на показатели функционального состояния здоровых добровольцев в состоянии покоя в условиях умеренной гипоксии (коэффициенты детерминации факторного дисперсионного анализа)

Показатель	Контролируемые факторы				Неконтролируемые факторы
	сатурация	симпатикотония	кислородный резерв	суммарно	
ЛП ПЗМР	0,68	0,01	0,01	0,70	0,30
ЛП СЗМР	0,12	0,01	0,01	0,14	0,86
ППК	0,44	0,06	0,04	0,54	0,46
РТ	0,40	0,01	0,02	0,43	0,57
МОД	0,26	0,07	0,07	0,40	0,60
PO <sub>2</sub>	0,59	0,16	0,06	0,81	0,19
ЧСС	0,71	0,34	0,04	1,09*	Не выявлены
АДС	0,14	0,01	0,04	0,19	0,81
АДД	0,30	0,21	0,01	0,52	0,48
МОК	0,89	0,04	0,01	0,94	0,06
PWC <sub>170</sub>	0,88	0,08	0,01	0,97	0,03

*Примечание.* Коэффициент детерминации — степень влияния фактора на вариативность показателя; PWC<sub>170</sub> — мощность нагрузки при пульсе 170 уд./мин. Обозначения других показателей — см. примечание к табл. 2. \* — суммарное значение контролируемых факторов превышает 1,0 из-за того, что не удалось полностью нивелировать влияние сатурации крови на уровень симпатикотонии.

гипоксическое воздействие, связанное с высотой 3500 м, может быть оценено по снижению парциального давления кислорода как равное 56 ед., а с высотой 4500 м — 67,5 ед. Эти данные были использованы нами для оценки влияния умеренной гипоксической гипоксии на реактивность функциональных систем организма.

С учетом ранее представленных данных о чувствительности отдельных показателей функционального состояния здорового человека к умеренной гипоксической гипоксии (табл. 2, 3) для оценки реактивности были отобраны следующие показатели: уровень сатурации периферической крови, ЛП ПЗМР, МОК, ВрЗД, PO<sub>2</sub>, ЧСС, PWC<sub>170</sub>. Необходимо иметь в виду, что реактивность показателя на воздействие не зависит от его знака (снижение или повышение) и должно учитываться по абсолютному значению. Кроме того, значения реактивности по разным шкалам будут иметь размерность отн. ед. и характеризоваться разными масштабами шкал. Поэтому для интегральной оценки реактивности должны будут использоваться нормированные по отношению к распределению случайной величины показатели, которые позволяют осуществлять с ними математические преобразования (например, баллы, стэны, z- или T-оценки). С технической точки зрения наиболее простым вариантом такого нормирования является разбиение диапазона значений показателя на три уровня (низкий, средний и высокий) с помощью процедуры S-образного шкалирования, ранее описанного в этом разделе. При этом для каждого диапазона вводится балльная оценка гипоксической неустойчивости (низкая реактивность — 0 баллов; средний диапазон реактивности — 1 балл; высокая реактивность — 2 балла). Полученные таким образом по каждому из анализируемых показателей баллы могут усредняться или в дальнейшем

суммироваться с аналогичными баллами при оценке других характеристик устойчивости (неустойчивости) к воздействию умеренной гипоксии. Результаты оценки реактивности выбранных показателей при переходе из условий нормоксии к умеренной гипоксии (высоты 3500 и 4500 м) представлены в табл. 7.

Существенное значение для оценки устойчивости к гипоксии также имеет мобилизация функциональных резервов организма. Об их величине и способности к мобилизации можно судить по результатам проб с дополнительно предъявляемыми стандартными нагрузками. В условиях воздействия любых неблагоприятных факторов такой стандартной нагрузкой обычно выступает дозированная физическая нагрузка умеренной интенсивности. В нашем исследовании была использована двухступенчатая велоэргометрическая проба с мощностями выполняемых нагрузок 100 и 150 Вт, используемая для определения показателя физической работоспособности — тест PWC<sub>170</sub>. Физиологические показатели функционального состояния здоровых добровольцев регистрировались в состоянии относительного покоя и сразу после завершения нагрузки 150 Вт. При этом для обеспечения сопоставимости с другими исследованиями изменения показателей нормировались на 100 Вт выполняемой нагрузки, что позволило охарактеризовать полученные индексы как индексы обеспечения нагрузки (респираторного — по динамике МОД; хронотропного — по динамике ЧСС; гемодинамического — по динамике МОК; кислородного — по динамике PO<sub>2</sub>, соответственно ИРОН, ИХОН, ИГОН, ИКОН). Результаты, характеризующие мобилизацию функциональных резервов физиологических систем в условиях умеренной гипоксии в ответ на стандартную физическую нагрузку, представлены в табл. 8.

**Таблица 7.** Оценка реактивности показателей функционального состояния здоровых добровольцев при переходе из состояния нормоксии к умеренной гипоксии на высотах 3500 и 4500 м (отн. ед.,  $M \pm m$ )

Показатель и его динамика	Реактивность		Границы диапазонов по уровням		
	3500 м	4500 м	низкий	средний	высокий
Сатурация, снижение	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,01, 144 %*, $p = 2 \times 10^{-6}$	0,100 и менее	0,101–0,200	0,201 и более
ЛП ПЗМР, повышение	0,55 ± 0,04	0,40 ± 0,02, 72 %, $p = 8 \times 10^{-4}$	0,300 и менее	0,301–0,600	0,601 и более
МОК, повышение	0,018 ± 0,001	0,016 ± 0,001, 92 %, $p = 0,09$	0,0130 и менее	0,0131–0,0220	0,0221 и более
ВрЗД, снижение	0,370 ± 0,018	0,397 ± 0,016, 107 %, $p = 0,27$	0,300 и менее	0,301–0,500	0,501 и более
ПО <sub>2</sub> , повышение	0,597 ± 0,019	1,806 ± 0,047, 302 %, $p = 2 \times 10^{-38}$	0,600 и менее	0,601–2,100	2,101 и более
ЧСС, повышение	0,158 ± 0,012	0,346 ± 0,011, 219 %, $p = 2 \times 10^{-18}$	0,150 и менее	0,151–0,450	0,451 и более
PWC <sub>170</sub> , снижение	1,167 ± 0,018	1,196 ± 0,011, 102 %, $p = 0,18$	1,100 и менее	1,101–1,300	1,301 и более

Примечание. \* — различия в реактивности при повышении высоты с 3500 до 4500 м.

**Таблица 8.** Мобилизация функциональных резервов физиологических систем в условиях умеренной гипоксии в ответ на стандартную физическую нагрузку ( $M \pm m$ )

Показатель	Нормоксия	Высота 3500 м	Высота 4500 м
ИРОН	9,33 ± 0,15, 100 %	11,68 ± 0,18, 125 %, $p = 3 \times 10^{-15}$	13,66 ± 0,13, 146 %, $p = 6 \times 10^{-38}$
ИКОН	517 ± 8, 100 %	884 ± 18, 161 %, $p = 8 \times 10^{-22}$	921 ± 11, 168 %, $p = 7 \times 10^{-38}$
ИХОН	43,1 ± 0,6, 100 %	45,7 ± 0,8, 106 %, $p = 0,01$	45,2 ± 0,5, 105 %, $p = 0,003$
ИГОН	3,97 ± 0,04, 100 %	4,36 ± 0,07, 110 %, $p = 4 \times 10^{-6}$	6,01 ± 0,04, 152 %, $p = 5 \times 10^{-44}$
Сатурация периферической крови, снижение	1,15 ± 0,33	5,4 ± 0,6, $p = 3 \times 10^{-8}$	6,2 ± 0,6, $p = 3 \times 10^{-9}$

Представленные в табл. 8 данные свидетельствуют, что предъявляемая здоровым добровольцам дополнительная стандартная дозированная физическая нагрузка в условиях нормоксии обеспечивает компенсаторную мобилизацию функциональных резервов организма (повышение ПО<sub>2</sub>, легочной вентиляции, ЧСС и МОК), практически обеспечивающих сохранение уровня сатурации крови, зарегистрированного для состояния относительного покоя. В силу умеренной интенсивности нагрузки и ее достаточно кратковременного воздействия гипоксия нагрузки при этом не развивается. Обращает на себя внимание, что хронотропная функция сердца при нагрузке в ответ на возникновение умеренной гипоксической гипоксии дополнительно активируется слабо, что, видимо, связано с преимущественным ответом ЧСС на собственно физическую нагрузку. В связи с этим этот показатель был исключен из дальнейшего анализа возможных

для количественной оценки неустойчивости к гипоксии данных. Однако в условиях умеренной гипоксии та же физическая нагрузка вызывает формирование гипоксии нагрузки, так как степень сатурации периферической крови при этом снижается (в среднем на 4–5 %), что свидетельствует о недостаточности вовлекаемых организмом в обеспечение физической работы функциональных резервов. Так, даже для высоты 3500 м отмечается повышение в среднем на 60 % индекса кислородного обеспечения нагрузки, мобилизация функциональных резервов системы внешнего дыхания повысилась на 25 %, гемодинамики — на 10 %. При повышении уровня гипоксии до высоты 4500 м отмечается более интенсивная мобилизация гемодинамики (со 110 до 152 % от состояния нормоксии) и менее выраженное повышение активности респираторной системы (со 125 до 146 % от уровня нормоксии).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы подтверждают, что функциональное состояние здорового человека в условиях умеренной гипоксии в состоянии покоя определяются уровнем сатурации его периферической крови. Сохранение сатурации на более высоком уровне обеспечивает поддержание оптимального уровня функционального состояния, физической и операторской работоспособности, меньшую степень напряжения респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Реактивность таких показателей, как МОК, время задержки дыхания и  $PWC_{170}$ , находится практически на одном уровне как для высоты 3500 м, так и 4500 м, и ее величина соответствует интенсивности воздействия гипоксического фактора (степени снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе). Однако для таких показателей, как  $PO_2$  в покое, ЧСС и уровень сатурации периферической крови, реактивность на высоте 4500 м существенно (в 1,5–3 раза) превышает таковую на высоте 3500 м. Такие различия в реактивности могут свидетельствовать о том, что даже в условиях относительного покоя при переходе к уровню гипоксии, соответствующему высоте 4500 м, организм вынужден форсировать работу функциональной системы масс-переноса кислорода, вызывая в ней повышенный уровень функционального напряжения. Однако этого функционального напряжения оказывается недостаточно, так как уровень сатурации прогрессивно снижается и начинают ухудшаться (в разной степени выраженности) значения основных показателей функционального состояния.

Несколько иную динамику имеет реактивность показателя ЛП ПЗМР — при повышении уровня гипоксии она достоверно снижается. Это может быть объяснено тем, что для поддержания устойчивого функционального состояния ЦНС организм начинает подключать функциональные

резервы других физиологических систем, в частности гемодинамики. Так, ранее мы уже указывали на характерное для высоты 4500 м появление положительных корреляционных связей между ЛП ПЗМР и  $PO_2$ , ЛП ПЗМР и ЧСС, которые не выявлялись при более мягком гипоксическом воздействии (высота 3500 м). Эти результаты хорошо согласуются с данными других исследователей, описывавших в своих работах вовлечение мозговой и системной гемодинамики для поддержания функционального состояния ЦНС [14, 15, 23].

Представленные данные позволяют предположить, что дополнительная мобилизация функциональных резервов физиологических систем организма физической нагрузкой в условиях умеренной гипоксии может влиять на уровень устойчивости здорового человека к гипоксии.

Таким образом, представленные материалы позволяют рассматривать в качестве патофизиологических маркеров сниженной устойчивости организма к умеренному гипоксическому воздействию быстрое снижение уровня сатурации периферической крови, высокую реактивность сердечно-сосудистой и дыхательной систем на гипоксическое воздействие, а также избыточную мобилизацию функциональных резервов организма в ответ на предъявление дополнительной нагрузки.

## 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. Асташова А.Н., Федоров В.П. Варианты гипоксической тренировки в авиационной и спортивной медицине // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019. Т. 38, № S3. С. 26–28.
2. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986. 272 с.
3. Айдаралиев А.А. Физиологические механизмы адаптации и пути повышения резистентности организма к гипоксии. Фрунзе: Илим, 1978. 190 с.
4. Новиков В.С. История кафедры авиационной и космической медицины. СПб.: Наука, 1995. 77 с.
5. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия // Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1977. 320 с.
6. Березовский В.А., Серебровская Т.В., Ивашкевич А.А. Некоторые индивидуальные особенности адаптации к высоте // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1987. № 1. С. 34–37.
7. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия / Пер. с англ. Э. М. Заводовской и др. М.: Медицина, 1967. 368 с.
8. Колчинская А.З. Системы дыхания, процесс массопереноса кислорода в организме, кислородные режимы организма. В кн.: Вторичная тканевая гипоксия. Киев: Наукова думка, 1983. С. 5–14.
9. Писаренко С.Н. О факторах, определяющих устойчивость организма к общей гипоксии. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Фрунзе, 1983. 26 с.
10. Миррахимов М.М., Айдаралиев А.А., Максимов А.Л. Прогностические аспекты трудовой деятельности в условиях высокогорья. Фрунзе: Илим, 1983. 160 с.
11. Айдаралиев А.А., Максимов А.Л. Адаптация человека к экстремальным условиям: опыт прогнозирования. Л.: Наука, 1988. 124 с.
12. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганопольский В.П., и др. Патофизиологические аспекты взаимодействия гипоксии и физической

нагрузки (экспериментальное исследование) // *Acta Biomed. Sci.* 2022. Т. 7, № 5–2. С. 259–267. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.26

13. Кондашевская М.В., Артемьева К.А., Алексанкина В.В., и др. Индикаторы устойчивости к гипоксии, определяемые по клеточным элементам крови крыс // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021. Т. 57, № 6. С. 475–483. DOI: 10.31857/S0044452921060061

14. Полещук Ю.Р. Резистентность человека к умеренной гипобарической гипоксии и ее фармакологическая коррекция. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 1998. 24 с.

15. Рожков В.П., Трифонов М.И., Бурых Э.А., Сороко С.И. Оценка индивидуальной устойчивости человека к острой гипоксии по интегральным характеристикам структурной функции многоканальной ЭЭГ // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019. Т. 105, № 7. С. 832–852. DOI: 10.1134/S0869813919070082

16. Кулешов В.И., Левшин И.В. Выбор метода баротерапии — периодической гипобарической или гипербарической оксигенации. СПб.: Ювента, 2001. 208 с.

17. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Hypoxia Medical LTD, 1993. 331 с.

## REFERENCES

- Astashova AN, Fedorov VP. Variants of hypoxic training in aviation and sports medicine. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2019;38(S3): 26–28. (In Russ.)
- Agadzhanian NA, Elfimov AI. *Body functions under conditions of hypoxia and hypercapnia.* Moscow: Meditsina Publ.; 1986. (In Russ.)
- Aydaraliyev AA. *Physiological mechanisms of adaptation and ways to increase the body's resistance to hypoxia.* Frunze: Ilim Publ.; 1978. 190 p. (In Russ.)
- Novikov VS. *History of the Department of Aviation and Space Medicine.* Saint Petersburg: Nauka Publ.; 1995. 77 p. (In Russ.)
- Malkin VB, Gippenreiter EB. Acute and chronic hypoxia. *Problems of space biology.* Moscow: NaukaPubl.; 1977. 320 p. (In Russ.)
- Berezovsky VA, Serebrovskaya TV, Ivashkevich AA. Some individual features of adaptation to height. *Space biology and aerospace medicine.* 1987; (1): 34–37. (In Russ.)
- Van Liere E, Stickney C. *Hypoxia.* Moscow: Meditsina Publ.; 1967. (In Russ.)
- Kolchinskaya AZ. Respiratory systems, the process of oxygen mass transfer in the body, oxygen regimes of the body. In: *Secondary tissue hypoxia.* Kyiv: Naukova Dumka Publ.; 1983. P. 5–14. (In Russ.)
- Pisarenko SN. *O faktorakh, opredelyayushchikh ustoychivost' organizma k obshchey gipoksii* [dissertation]. Frunze; 1983. 26 p. (In Russ.)
- Mirrahimov MM, Aydaraliyev AA, Maksimov AL. *Prognostic aspects of labor activity in high mountains.* Frunze: Ilim Publ.; 1983. 160 p. (In Russ.)
- Aydaraliyev AA, Maksimov AL. *Human adaptation to extreme conditions: experience of forecasting.* Leningrad: Nauka Publ.; 1988. 124 p. (In Russ.)
- Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP, et al. Pathophysiological aspects of the interaction of hypoxia and physical activity (experimental study). *Acta Biomed Sci.* 2022;7(5–2):259–267. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.26
- Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.
- Chapman R.F., Stray-Gundersen J., Levine B.D. Individual variation in response to altitude training // *J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 85, No. 4. P. 1448–1456. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.4.1448
- Ключникова Е.А., Балыкина Е.С., Евстигнеева О.В., и др. Влияние гипоксических тренировок на газообмен и транспорт кислорода у лиц пожилого возраста // *Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики.* 2022. № S6. С. 44–47.
- Ahluwalia A., Underwood P.J. Acute Mountain Sickness Score. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32491398
- Ганопольский В.П., Матыцин В.О., Родичкин П.В., Яковлев А.В. Повышение физической работоспособности спортсменов на основе интервальной гипоксической тренировки // *Теория и практика физической культуры.* 2019. № 10. С. 18–19.
- Бочаров М.И., Шилов А.С. Организация биоэлектрических процессов сердца при разной степени острой нормобарической гипоксии у здоровых людей // *Экология человека.* 2020. Т. 27, № 12. С. 28–36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36
- Kondashevskaya MV, Artem'eva KA, Aleksankina VV, et al. Indicators of resistance to hypoxia, determined by the cellular elements of the blood of rats. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology.* 2021;57(6):475–483. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044452921060061
- Poleshchuk YuR. *Rezistentnost' cheloveka k umerennoy gipobaricheskoy gipoksii i yeye farmakologicheskaya korrektsiya* [dissertation]. Saint Petersburg: VmedA Publishing House; 1998. 24 p. (In Russ.)
- Rozhkov VP, Trifonov MI, Burykh EA, Soroko SI. Evaluation of a person's individual resistance to acute hypoxia according to the integral characteristics of the structural function of the multichannel EEG. *Russian Journal of Physiology.* 2019;105(7):832–852. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0869813919070082
- Kuleshov VI, Levshin IV. *The choice of the method of barotherapy — periodic hypobaric or hyperbaric oxygenation.* Saint Petersburg: Yuventa Publ.; 2001. 208 p. (In Russ.)
- Meyerson FZ. *Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation.* Moscow: Hypoxia Medical LTD; 1993. 331 p. (In Russ.)
- Novikov VS, Soroko SI, Shustov EB. *Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction.* Saint Petersburg: Polytechnika-print Publ.; 2018. 548 p. (In Russ.)
- Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD. Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol.* 1998;85(4):1448–1456. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.4.1448
- Klyuchnikova EA, Balykina ES, Evstigneeva OV, et al. Effect of hypoxic training on gas exchange and oxygen transport in the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic.* 2022;(S6):44–47. (In Russ.)
- Ahluwalia A, Underwood PJ. Acute Mountain Sickness Score. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32491398

22. Ganapolsky VP, Matytsin VO, Rodichkin PV, Yakovlev AV. Improving the physical performance of athletes on the basis of interval hypoxic training. *Theory and practice of physical culture*. 2019;(10): 18–19. (In Russ.)

23. Bocharov MI, Shilov AS. Organization of bioelectric processes of the heart in different degrees of acute normobaric hypoxia in healthy people. *Human ecology*. 2020;27(12):28–36. (In Russ.) DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36

## ОБ АВТОРАХ

**\*Алексей Евгеньевич Ким**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; eLibrary SPIN: 7148-1566; AuthorID: 341739; e-mail: alexpann@mail.ru

**Василий Николаевич Цыган**, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патологической физиологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>; Scopus Author ID: 6603136317; eLibrary SPIN: 7215-6206; AuthorID: 645584; e-mail: vn-t@mail.ru

**Евгений Борисович Шустов**, докт. мед. наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ, главный научный сотрудник Научно-клинического центра токсикологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; eLibrary SPIN: 9665-6670; AuthorID 484958; e-mail: shustov-msk@mail.ru

**Вячеслав Павлович Ганопольский**, полковник медицинской службы, докт. мед. наук, врио заведующего кафедрой фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; eLibrary SPIN: 9872-8841; AuthorID: 294755; e-mail: ganvp@mail.ru

**Ирина Вячеславовна Борисова**, канд. фармацевт. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 7560-0806; AuthorID: 1129250; e-mail: borisova\_iv@mail.ru

**Марина Кирилловна Ржепецкая**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 5687-7797; AuthorID: 863726; e-mail: marrje@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Aleksey E. Kim**, M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the Pharmacology Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; eLibrary SPIN: 7148-1566; AuthorID: 341739; e-mail: alexpann@mail.ru

**Vasily N. Tsygan**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Pathological Physiology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>; Scopus Author ID: 6603136317; SPIN: 7215-6206; AuthorID: 645584; e-mail: vn-t@mail.ru

**Evgeniy B. Shustov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, laureate of the State Prize of the Russian Federation, Chief Researcher of the Scientific and Clinical Center of Toxicology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; eLibrary SPIN: 9665-6670; AuthorID 484958; e-mail: shustov-msk@mail.ru

**Vyacheslav P. Ganapolsky**, Colonel of the Medical Service, M.D., D.Sc. (Medicine), Acting Head of the Pharmacology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; eLibrary SPIN: 9872-8841; AuthorID: 294755; e-mail: ganvp@mail.ru

**Irina V. Borisova**, Ph.D. (Pharmaceuticals), Senior Researcher of the Research Department (Habitability) of the Research Center; eLibrary SPIN: 7560-0806; AuthorID: 1129250; e-mail: borisova\_iv@mail.ru

**Marina K. Rzhpetskaya**, M.D., Ph.D. (Medicine), Senior Researcher of the Research Department (Habitability) of the Research Center; eLibrary SPIN: 5687-7797; AuthorID: 863726; e-mail: marrje@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar456457>

Research Article

# Focus on the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids in experimental acute lung injury

Nikita I. Voloshin<sup>1</sup>, Yuliya A. Zamiralova<sup>1</sup>, Victoriya A. Pugach<sup>2</sup>, Vladimir V. Saluhov<sup>1</sup>, Mikhail A. Tyunin<sup>2</sup>, Mikhail A. Kharitonov<sup>1</sup>, Irina A. Odintsova<sup>1</sup>, Pavel A. Slizhov<sup>1</sup>, Aleksey A. Minakov<sup>1</sup>, Dina R. Slutskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

**AIM:** Assessment of the effect of various doses of dexamethasone as an inflammation modulator in experimental lipopoly-saccharide-induced acute lung injury in rats.

**MATERIALS AND METHODS:** Acute lung injury in rats was modeled by intratracheal administration of cell wall lipopolysaccharide from the *Salmonella enterica*. White male rats were divided into groups: a group of intact animals ( $n = 10$ ); the control group ( $n = 40$ ), in which the animals were simulated acute lung injury without further treatment and removed from the experiment on day 3; three experimental groups ( $n = 40$ ), in which, 3 hours after modeling acute lung injury, and then daily once a day for 3 days, dexamethasone solution was administered intraperitoneally in the following doses: in group 1 — 0.52 mg/kg (equivalent to 6.0 mg/day for a person), in group 2 — 1.71 mg/kg (20.0 mg/day for a person), in group 3 — 8.0 mg/kg (94.0 mg/day, pulse therapy for humans). On the 3<sup>rd</sup> day, blood samples were taken from the caudal vena cava in surviving animals for clinical analysis and evaluation of the function of mitochondria of peripheral blood leukocytes. To determine the severity of local inflammatory reactions and pulmonary edema, bronchoalveolar lavage was performed with the study of an endopulmonary cytogram and an assessment of pathomorphological changes in the lung tissue.

**RESULTS:** indicate that dexamethasone reduces the amount of lung tissue damage and animal mortality, dose-dependently reduces the functions of mitochondria and the number of lymphocytes and monocytes in peripheral blood, as well as neutrophils, lymphocytes and macrophages in bronchoalveolar lavage samples.

**CONCLUSION:** The use of dexamethasone at a dose of 0.52 mg/kg (equivalent to 6.0 mg/day for humans) is accompanied by better survival, minimal effect on the viability and functional activity of inflammatory cells. Pulse therapy leads to a significant decrease in the number of immunocompetent cells in bronchoalveolar lavage, mitochondrial dysfunction in the form of a decrease in the ability of these cells to use the reserve power of mitochondrial respiration in response to the action of a stress factor. Excessive inhibition of immunocompetent cells can contribute to the activation of latent and opportunistic infections, which must be taken into account when choosing a dosing regimen for glucocorticosteroids.

**Keywords:** Agilent seahorse XF; acute lung injury; biomodeling; bronchoalveolar lavage; dose-dependent effect; glucocorticosteroids; mitochondrial dysfunction.

## To cite this article:

Voloshin NI, Zamiralova YuA, Pugach VA, Saluhov VV, Tyunin MA, Kharitonov MA, Odintsova IA, Slizhov PA, Minakov AA, Slutskaya DR. Focus on the anti-inflammatory effect of glucocorticosteroids in experimental acute lung injury. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):167–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar456457>

Received: 24.05.2023

Accepted: 10.06.2023

Published: 30.06.2023



УДК 616-002-008.953-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar456457>

Научная статья

## К вопросу о противовоспалительных эффектах глюкокортикостероидов при экспериментальном остром повреждении легких

Н.И. Волошин<sup>1</sup>, Ю.А. Замиралова<sup>1</sup>, В.А. Пугач<sup>2</sup>, В.В. Салухов<sup>1</sup>, М.А. Тюнин<sup>2</sup>, М.А. Харитонов<sup>1</sup>,  
И.А. Одинцова<sup>1</sup>, П.А. Слизов<sup>1</sup>, А.А. Минаков<sup>1</sup>, Д.Р. Слуцкая<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Исследование влияния различных доз дексаметазона как модулятора воспаления при экспериментальном липополисахарид-индуцированном остром повреждении легких у крыс.

**Материалы и методы.** Острое повреждение легких у крыс моделировали посредством интратрахеального введения липополисахарида клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica*. Белые крысы-самцы были разделены на группу интактных животных ( $n = 10$ ); контрольную группу ( $n = 40$ ), в которой животным моделировали острое повреждение легких без дальнейшего лечения и выводили из эксперимента на 3-и сут; 3 опытные группы ( $n = 40$ ), в которых через 3 ч после моделирования острого повреждения легких, а затем ежедневно 1 раз в день в течение 3 сут применяли внутривенно раствор дексаметазона в следующих дозах: в группе 1 — 0,52 мг/кг (эквивалентно 6,0 мг/сут для человека); в группе 2 — 1,71 мг/кг (20,0 мг/сут для человека); в группе 3 — 8,0 мг/кг (94,0 мг/сут, пульс-терапия для человека). На 3-и сут у выживших животных отбирали пробы крови из каудальной полой вены для проведения клинического анализа и оценки функции митохондрий лейкоцитов периферической крови. Для определения степени выраженности местных воспалительных реакций и отека легких проводили бронхоальвеолярное лаважирование с исследованием эндопульмональной цитограммы и оценку патоморфологических изменений в легочной ткани.

Основные результаты работы свидетельствуют, что дексаметазон уменьшает объем повреждения легочной ткани и летальность животных, дозозависимо снижает функции митохондрий и количество лимфоцитов и моноцитов в периферической крови, а также нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов в пробах бронхоальвеолярного лаважа.

**Заключение.** Применение дексаметазона в дозе 0,52 мг/кг (эквивалент 6,0 мг/сут для человека) сопровождается лучшей выживаемостью, минимальным влиянием на жизнеспособность и функциональную активность клеток воспаления. Пульс-терапия приводит к значимому уменьшению количества иммунокомпетентных клеток в бронхоальвеолярном лаваже, митохондриальной дисфункции в виде снижения способности этих клеток использовать резервную мощность митохондриального дыхания в ответ на действие стрессового фактора. Избыточное угнетение иммунокомпетентных клеток может способствовать активации латентных и оппортунистических инфекций, что необходимо учитывать при выборе режима дозирования глюкокортикостероидов.

**Ключевые слова:** Agilent seahorse XF; биомоделирование; бронхоальвеолярный лаваж; глюкокортикостероиды; митохондриальная дисфункция; острое повреждение легких.

### Как цитировать:

Волошин Н.И., Замиралова Ю.А., Пугач В.А., Салухов В.В., Тюнин М.А., Харитонов М.А., Одинцова И.А., Слизов П.А., Минаков А.А., Слуцкая Д.Р. К вопросу о противовоспалительных эффектах глюкокортикостероидов при экспериментальном остром повреждении легких // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 167–176. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar456457>

## BACKGROUND

Currently, recommendations in the medical scientific community are contradictory regarding dosing regimens, preferred drug, timing of administration, and duration of glucocorticosteroid (GCS) therapy for severe lung injury associated with diseases such as acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults, severe novel coronavirus infection (NCI), and severe pneumonia.

Clinical studies have indicated a decrease in the risk of death, particularly in ARDS, while taking low GCS doses, and an increase during pulse therapy [1, 2]. For example, a comparison of pulse therapy, performed for several days, with standard doses of GCS equivalent to 0.5–1.5 mg/kg of methylprednisolone revealed increased risks of lethal outcomes during pulse therapy [1, 3].

The high mortality rates (30%–65%) in patients with diseases accompanied by severe lung damage and the lack of highly effective methods of treatment necessitate the search for effective and safe pharmacological therapy [4, 5].

One of the methods to search for the best means of diagnosing, treating, and preventing ARDS in humans is experimental biomodeling of acute lung injury (ALI) in laboratory animals, which exhibited similar clinical manifestations of ARDS to the extent possible [6]. The lipopolysaccharide (LPS)-induced ALI model in laboratory animals is highly reproducible and manifests as diffuse bilateral lung damage, which fully meets modern scientific and experimental requirements [7].

According to modern recommendations, GCSs are part of the complex treatment of ARDS, severe NCI, and severe pneumonia in humans complicated by ARDS and/or septic shock and are being actively studied to evaluate their efficiency in the treatment of experimental ALI in animals [4, 5, 8–10].

The evaluation of the inflammatory response with a whole range of clinical, laboratory, instrumental, and morphological research methods, in our opinion, will complement the understanding of the effect of GCS on the body.

*The work aimed* to study the effect of various doses of dexamethasone as an inflammation modulator in experimental LPS-induced ALI in mice.

## MATERIALS AND METHODS

The study was performed on 170 outbred male mice (age 8–10 weeks, bodyweight 310–320 g). The animals were kept in vivarium conditions in compliance with basic zoohygienic requirements: temperature range of 22°C–24°C, 12 h of daylight, and free access to food and water. The study was performed in accordance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of

Russia dated April 1, 2016, No. 199n “On approval of the Rules of good laboratory practice.”

ALI was modeled by intratracheal (i/t) administration of LPS of the cell wall of *Salmonella enterica* (Sigma-Aldrich) at a dose of 20 mg/kg. Before i/t administration, the animals were anesthetized with an intraperitoneal (i/p) injection of Zoletil 100 at a dose of 4.0 mg/kg. In this study, i/t administration of LPS was performed using a probe for rats (MicroSprayer® Aerosolizer, model IA-1B, USA) 5 min after anesthesia induction.

The animals were randomly distributed into five groups, namely, intact group ( $n = 10$ ), control group with ALI ( $n = 40$ ), and experimental groups 1–3 ( $n = 10$  in each group) where dexamethasone was administered at doses of 0.52, 1.71, and 8.00 mg/kg, respectively, to animals 3 h after ALI modeling according to the treatment regimen (intraperitoneally once a day for 3 days). Dexamethasone doses were calculated using the interspecies dose transfer taking into account the body surface area and were equivalent to daily doses of GCSs of 6, 20, and 94 mg for humans [11].

On day 3 of the experiment, rat survival was assessed, and after euthanasia of the surviving animals, blood samples were taken from the caudal vena cava for a general blood test and analyzed on an automatic veterinary hematological analyzer (Mythic 18 Vet, Switzerland), and mitochondrial function of leukocytes was assessed using an Agilent Seahorse XF 96 analyzer (USA). Accordingly, peripheral blood leukocytes and lymphocytes were isolated, subsequently inoculated on an XF96 culture microplate at  $1.5\text{--}2.0 \times 10^4$  cells per well, and then incubated for 1 day at a temperature of 37°C in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> in a medium for incubation of XF cells. The cells were washed by removing the nutrient medium twice and replacing it with a nonbuffered medium with pH 7.4, after which the level of basal mitochondrial respiration was measured three times. Further, respiratory modulators were added sequentially to the wells with analyzed cells, namely, (1) ATP synthase inhibitor, oligomycin; (2) protonophore uncoupler, carbonyl cyanide 4 (trifluoromethoxy)phenylhydrazone; and (3) electron transfer inhibitors, rotenone and antimycin A. At each stage, the level of basal mitochondrial respiration was measured three times. Using the data obtained, changes in the rate of oxygen consumption by leukocytes and lymphocytes were plotted in graphs.

After exsanguination, the lung complex was removed and weighed to determine the mass coefficient (LMC). Samples of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were obtained by washing the right lung three times with a sterile phosphate-buffered saline solution, in a volume of 5 mL per 1 kg of animal body weight. Smears were made for cytological examination (Romanowsky–Giemsa stain) from the sample sediment after centrifugation (2 times for 15 min, 1500 rpm), and the total cell count

was determined (Automated Cell Counter RWD C100, USA). In smears, the counts of alveolar macrophages, neutrophilic granulocytes, eosinophilic granulocytes, lymphocytes, and epithelial cells were up to 300 cells in total, after which the percentage of each population was determined, and absolute values were calculated.

The left lung of rats was divided into fragments and used for histological examination and assessment of the degree of moisture saturation.

For histological analysis, one fragment of the left lobe of the lungs was fixed in 10% formalin solution. Thin sections of lungs (5  $\mu\text{m}$  thick) were made and stained with hematoxylin and eosin. Morphometric analysis was performed using a Carl Zeiss Scope 1A light microscope with an Axiocam ERc 5s camera and using the ZEN 2.3 morphometric licensed program. To assess the pathomorphological changes in rat lungs, the prepared sections were analyzed over the entire area by the stereometric method at a magnification of  $\times 63$  with a grid of 25 squares superimposed on each field of view by counting the structures on their top. The inflammatory intra-alveolar infiltration, inflammatory infiltration of interalveolar septa, emphysematous areas, plethora, thrombosis, and infarctions were analyzed.

To determine the degree of moisture saturation, fragment 2 of the left lung was weighed and then dried in a thermostat at  $-60^\circ\text{C}$  for 5 days.

Statistical analysis of the results was performed using GraphPad Prism 8.0 to test the hypotheses. The results were presented as median and upper and lower quartiles  $Me [Q_1; Q_3]$ . For multiple comparisons of quantitative variables, the Kruskal–Wallis test with Dunn's post hoc test was used. The relationship between qualitative indicators (mortality) was assessed by constructing four-field contingency tables and calculating Fisher's exact test based on them. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

After i/t administration of LPS, bilateral diffuse lung damage was recorded, causing edema with high levels of LMC and degree of water saturation, which was accompanied by the death of 40% of control animals. The mortality in groups 1 (dexamethasone, 0.52 mg/kg) and 2 (dexamethasone, 1.71 mg/kg) was lower at 10% and 15%, respectively ( $p = 0.0001$  and  $0.003$ ). The mortality rate in group 3 (dexamethasone 8.0 mg/kg, pulse therapy) was 20%, which was higher than that in the control group and lower than those in comparison groups 1 and 2; however, this difference was not statistically significant. Compared with the control group, groups 1–3 had a decrease in LMC values ( $p = 0.002$ ,  $0.03$ , and  $0.0001$ , respectively) and degree of lung moisture saturation ( $p = 0.006$ ,  $0.04$ , and  $0.02$ , respectively).

In the analysis of general blood test indicators, the absolute lymphocyte count decreased in all experimental groups (1–3) after dexamethasone administration in comparison with the control group ( $p = 0.002$ ,  $0.02$ , and  $0.04$ ). The dose-dependent decrease in blood lymphocyte count is most probably associated with the inhibition of lymphopoiesis and apoptosis of lymphocytes under the influence of GCSs. In addition, the absolute counts of granulocytes ( $p = 0.03$ ,  $0.007$ , and  $0.01$ ) and monocytes ( $p = 0.08$ ,  $0.007$ , and  $0.09$ ) increased in experimental groups 1–3, which may be associated with an increase in the mobilization of these cells from the bone marrow and a decrease in the number of receptors for adhesion molecules on the surface of granulocytes and monocytes, leading to abnormal migration to the inflammation site [12]. Notably, the total leukocyte count in all groups after dexamethasone administration did not differ from those of the control group.

Although no differences were found in the erythrocyte count between the groups, the ALI group (control group and groups 1–3) had significantly higher hemoglobin concentration than intact animals, which was most probably due to a compensatory response to hypoxemia ( $p = 0.01$ ,  $0.03$ ,  $0.02$ , and  $0.008$ ).

The platelet count decreased in the control group and groups 1–3 in comparison with the intact group ( $p = 0.004$ ,  $0.006$ ,  $0.002$ , and  $0.001$ ), whereas the maximum decrease in platelet count was determined in group 3 (pulse therapy) (Table 1). Decreased platelet count in the peripheral blood in the presence of ALI and the use of GCSs in animals may indicate their increased consumption during thrombosis.

On day 3 after ALI modeling, the total cell count in the BALF of the control group was significantly higher than that in the intact group ( $p = 0.03$ ), which indicates the regular migration of leukocytes (including lymphocytes) to the focus of inflammation of the lung tissue (Table 2).

The total cell count and leukocyte count, including live ones, in the BALF of group 3 was statistically significantly lower than those in the intact and control groups and when compared with group 1 ( $p = 0.008$ ,  $0.001$ , and  $0.0002$ ;  $p = 0.02$ ,  $0.0001$ , and  $0.0002$ , respectively). In addition, these indicators were lower in group 2 than in the control group ( $p = 0.02$  and  $0.007$ , respectively).

Changes in cytosin and leukocyte count are most probably a consequence of apoptosis of these cells during corticosteroid administration [12].

The absolute neutrophil count in the BALF of group 3 was less than those in the intact group, control group, and group 1 ( $p = 0.004$ ,  $0.0007$ , and  $0.0002$ ), whereas the value was lower in group 2 than in the control group ( $p = 0.007$ ). Similar changes were noted when analyzing the lymphocyte counts (except for the differences between group 3 and intact group). The macrophage count

**Table 1.** Clinical blood test indicators in rats on day 3 after modeling ALI and treatment with various dexamethasone doses. Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

Indicators	Experimental groups				
	Intact group ( <i>n</i> = 10)	Control group (no treatment) ( <i>n</i> = 24)	Group 1 (D 0.52 mg/kg) ( <i>n</i> = 36)	Group 2 (D 1.71 mg/kg) ( <i>n</i> = 34)	Group 3 (D 8.0 mg/kg) ( <i>n</i> = 32)
Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /L	7.2 [6.2; 9.1]	8.6 [7.0; 11.0]	7.9 [6.9; 8.0]	8.3 [6.7; 11.0]	8.5 [7.2; 10.0]
Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L	5.2 [4.8; 5.6]	5.4 [4.6; 5.8]	1.7*, ** [0.8; 2.2]	2.1*, ** [1.4; 2.8]	2.4*, ** [1.6; 3.0]
Monocytes, 10 <sup>9</sup> /L	0.15 [0.1; 0.2]	0.4 [0.3; 0.5]	0.9*, ** [0.7; 1.2]	1.0*, ** [0.7; 1.3]	1.0*, ** [1.0; 1.3]
Granulocytes, 10 <sup>9</sup> /L	1.8 [1.6; 2.6]	1.5 [1.3; 1.7]	4.4*, ** [3.3; 5.0]	4.6*, ** [3.6; 6.0]	4.1*, ** [3.7; 4.5]
Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /L	7.3 [7.2; 7.3]	7.5 [7.4; 7.7]	6.9 [6.5; 7.8]	7.5 [7.2; 8.1]	7.7 [7.3; 7.9]
Hemoglobin, g/L	134.0 [126; 143]	154.0* [150.0; 160.0]	156.0* [147.0; 166.0]	153.0* [147.0; 166.0]	163.0* [155.0; 164.0]
Plates, 10 <sup>9</sup> /L	728.0# [711; 783]	519.0#* [515.0; 592.0]	548.0#* [506.0; 598.0]	511.0#* [443.0; 586.0]	410.0* [335.0; 449.0]

Note. D, dexamethasone; \* differences are statistically significant relative to the intact group; \*\* differences are statistically significant relative to the control group; # differences are statistically significant relative to group 3 (all  $p < 0.05$ , Kruskal–Wallis test).

**Table 2.** Cytosis and leukocyte count in BALF on day 3 after modeling ALI and treatment with various dexamethasone doses. Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]

Indicators	Experimental groups				
	Intact group ( <i>n</i> = 10)	Control group (no treatment) ( <i>n</i> = 24)	Group 1 (D 0.52 mg/kg) ( <i>n</i> = 36)	Group 2 (D 1.71 mg/kg) ( <i>n</i> = 34)	Group 3 (D 8.0 mg/kg) ( <i>n</i> = 32)
Total cell count, 10 <sup>6</sup> in 1 mL	19.7* [18.8; 20.6]	24.5 [21.2; 26.4]	22.4 [19.8; 22.9]	14.0* [13.7; 16.6]	10.2*, **, *** [9.0; 11.4]
Live cells, 10 <sup>6</sup> in 1 mL	18.3* [16.5; 18.4]	23.2 [21.2; 25.6]	19.0 [17.5; 19.8]	13.3* [12.4; 13.8]	7.6*, **, *** [5.7; 9.0]
Total leukocyte count, 10 <sup>6</sup> in 1 mL	10.3 [9.2; 15.4]	14.3 [13.0; 17.3]	12.8 [11.7; 13.7]	8.3 [7.1; 10.1]	4.0*, **, *** [3.0; 5.4]
Count of live leukocytes, 10 <sup>6</sup> in 1 mL	8.9 [7.6; 10.3]	9.2 [7.6; 9.6]	7.2 [4.8; 8.9]	4.0* [3.0; 5.4]	2.9*, **, *** [2.1; 3.2]

Note. D, dexamethasone; \* differences are statistically significant relative to the control group; \*\* differences are statistically significant relative to the group of intact animals; \*\*\* differences are statistically significant relative to group 1.

was the highest in the control group, and a significant dose-dependent decrease in their count was recorded in animal groups administered with dexamethasone at doses of 1.71 and 8.0 mg/kg ( $p = 0.001$  and  $0.009$ ).

When studying the count of epithelial cells (a marker of the severity of damage to the bronchial and alveolar epithelium), it significantly increased in the control group and all animals after GCS administration compared with the intact group ( $p = 0.001$ ,  $0.01$ ,  $0.02$ , and  $0.05$ ) (Table 3).

An analysis of the mitochondrial function revealed that the rate of oxygen consumption by leukocytes (Fig. 1) was significantly lower in groups 2 and 3 than

in the intact group ( $p = 0.001$  and  $0.0009$ ) and group 3 compared with the control group ( $p = 0.005$ ).

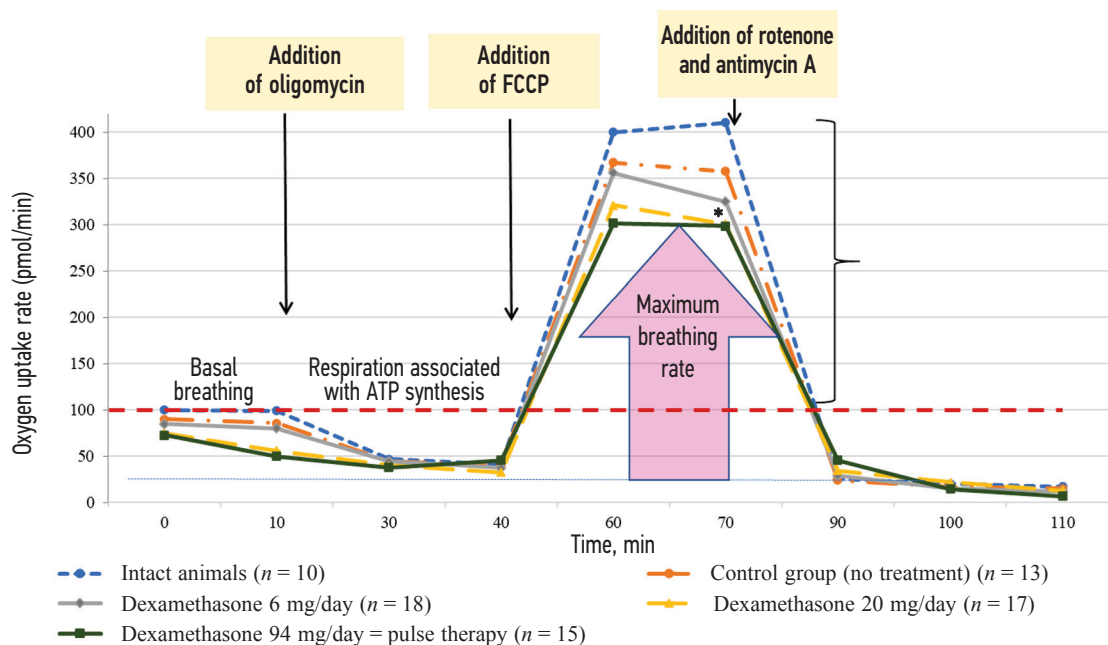
Similar dose-dependent changes were registered in the reserve power of mitochondrial respiration. The power was significantly lower in groups 2 and 3 than in the intact and control groups ( $p < 0.05$ ).

In a pathomorphological study, the histological pattern of lung tissue was first evaluated in the intact group, which showed no pathological changes (Fig. 2a). In the presence of ALI in the control group, pronounced productive inflammatory reaction was determined in the interalveolar septa with interstitial edema and a change in the histological structure was noted in 87% of the studied

**Table 3.** Cellular composition of BALF on day 3 after modeling ALI and treatment with various dexamethasone doses, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Indicators	Experimental groups				
	Intact group (n = 10)	Control group (no treatment) (n = 24)	Group 1 (D 0.52 mg/kg) (n = 36)	Group 2 (D 1.71 mg/kg) (n = 34)	Group 3 (D 8.0 mg/kg) (n = 32)
Neutrophils, abs. in 10 µL	7.0 [6.1; 8.9]	12.0* [11.3; 13.2]	7.1 [6.2; 7.3]	5.0**, *** [4.6; 5.4]	2.1*, **, *** [1.5; 2.9]
Lymphocytes, abs. in 10 µL	2.1 [1.2; 3.2]	3.2 [1.8; 3.2]	3.2 [2.5; 3.4]	0.9** [0.7; 0.9]	1.1**, *** [0.7; 1.3]
Macrophages, abs. in 10 µL	0.7**, *** [0.5; 1.3]	3.1 [2.0; 3.2]	2.8 [2.1; 3.2]	1.5** [1.2; 2.0]	1.3** [0.9; 1.5]
Epithelium, abs. in 10 µL	0.4 [0.2; 0.5]	2.2*, *** [2.0; 3.1]	1.2* [0.9; 1.4]	1.2* [1.2; 1.5]	1.5*, *** [1.4; 2.0]

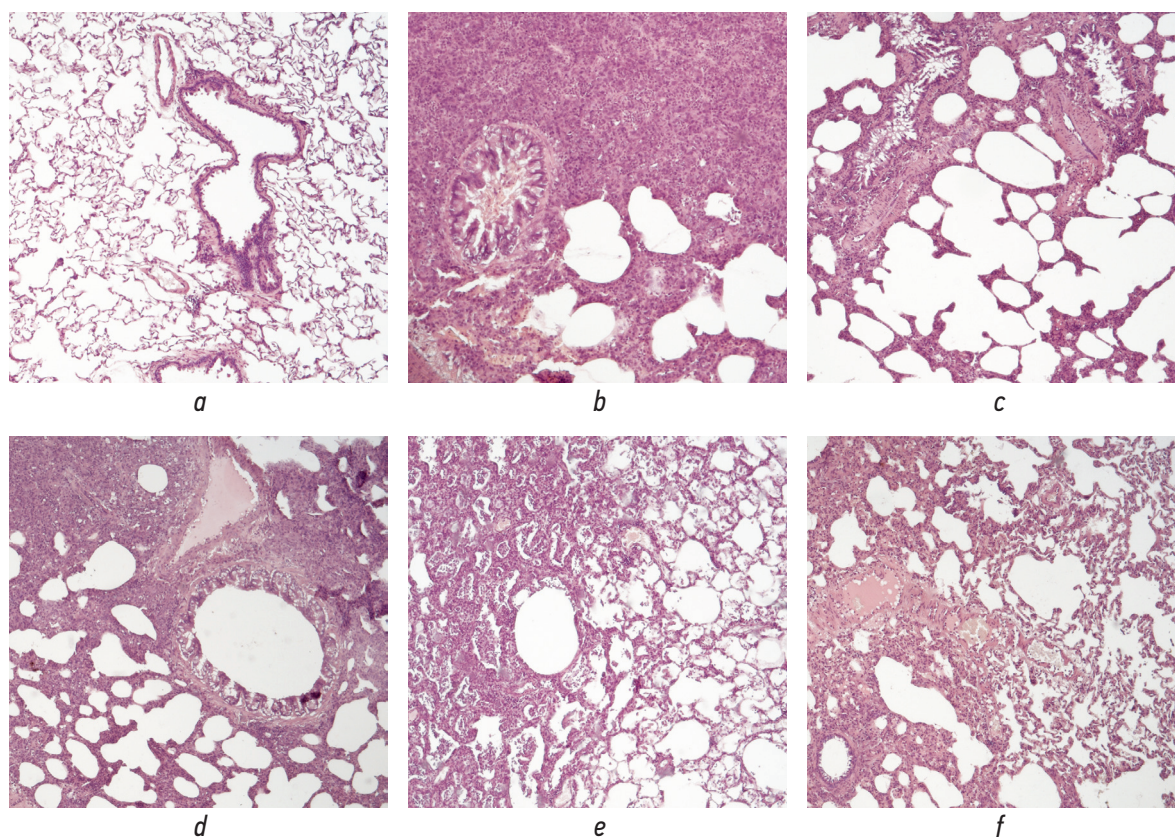
Note. D, dexamethasone; \* differences are statistically significant relative to the intact group; \*\* differences are statistically significant relative to the control group; \*\*\* differences are statistically significant relative to group 1 (all  $p < 0,05$ , Kruskal–Wallis test).

**Fig. 1.** Mitochondrial function of peripheral blood leukocytes in rats on day 3 after the modeling of ALI and use of various dexamethasone doses; \* differences are statistically significant relative to the intact group ( $p < 0,05$ , Kruskal–Wallis test)

fields (Fig. 2b). In addition, the thickness of the aero-hematic barrier areas and destruction of the processes of type I alveolocytes increased, which was characterized by a decrease in the aero-hematic histion area. The cellular infiltrate of these zones was represented by the leukocyte group, mainly neutrophils and macrophages. Foci of focal or complete destruction with exposure of the submucosal layer and hemorrhages were noted in the bronchi. Generating and fresh thrombi were recorded in large and medium vessels, whereas single focal hemorrhages were detected in the parenchyma of the examined lung microspecimens. Alveolar collapse was noted in 14% of the visual fields, alternating in 35%

with zones of compensatory emphysematous alveolar distension.

Pathomorphological changes in the lungs on day 3 of dexamethasone administration at a dose of 0.52 mg/kg were characterized by inflammatory infiltration of leukocytes and macrophages in the destruction zones and occupied up to 66% of the studied area (Fig. 2c). Vascular thrombosis of 4% and plethora of 8% are much less common than those in the control group (no treatment) and group 3 (pulse therapy) (Fig. 2b, e, f). Areas with interalveolar septa collapse and atelectasis were determined in 2% of the examined area. Sites of increased lung airiness occupy 12% more area than that in the control group.



**Fig. 2.** Micrographs of rat lungs on experiment day 3; *a*, normal lung tissue of the control group (without i/t administration of LPS); *b*, ALI without treatment (control group); *c*, ALI, group 1 (dexamethasone 0.52 mg/kg); *d*, ALI, group 2 (dexamethasone 1.71 mg/kg); *e*, *f*, ALI, group 3 (dexamethasone 8.0 mg/kg, pulse therapy). Hematoxylin and eosin staining. Magnification,  $\times 50$

Regarding pathomorphological changes in the lungs of group 2 (1.71 mg/kg), the decrease in the inflammatory response by 6% relative to group 1 with a dosage of 0.52 mg/kg is the most significant. However, infiltration was pronounced in the peribronchial zones, and leukocyte exudates were determined in the lumen of the bronchi (Fig. 2*d*). The area of emphysematous sites decreased by 13% relative to the control group. No thromboses were found in large and medium vessels.

In group 3 (8.0 mg/kg), a characteristic pathomorphological change in the lungs on day 3 was a decrease in the inflamed area (Fig. 2*e*, *f*), which differed from that in the control group (Fig. 2*b*) by 33% and by 12% in group 1 (Fig. 2*c*). In addition, the zones of emphysematous change decreased by 16%, and the plethora of blood vessels decreased by 12%. The number of vascular thromboses detected in the lung parenchyma increased significantly by 11% relative to the control group and by 8% relative to groups 1 and 2.

I/t administration of LPSs to rats led to bilateral diffuse lung injury, which was characterized by severe edema (according to LMC and water saturation) and was accompanied by the death of 40% of animals, which is comparable with the results of modern studies of ALI [6, 7, 9, 13].

In presence of ALI and the use of dexamethasone in all studied doses in rats, positive therapeutic effects were noted, namely, a decrease in mortality, a decrease in the severity of pulmonary edema and leukocyte infiltration of the lung tissue, and a decrease in the number of emphysematous-atelectatic areas.

In BALF of the animals, after modeling ALI and prescribing dexamethasone, a dose-dependent decrease in the lymphocyte count and an increase in the granulocyte and monocyte count in the peripheral blood were recorded, and in BALF, both the total count of live cells and absolute neutrophil, lymphocyte, and macrophage counts decreased. An important pathogenetic factor is also a decrease in functional activity, that is, the ability of leukocytes and lymphocytes of the peripheral blood to respond adequately under stress (in our study, inflammation) according to the assessment of mitochondrial function. Mitochondrial function also dose-dependently increased.

## CONCLUSIONS

Dexamethasone is highly effective for the treatment of animals with experimentally modeled LPS-induced ALI and has obvious dose-dependent anti-inflammatory effects.

The use of dexamethasone at a dose of 0.52 mg/kg (equivalent to 6 mg/day for humans) was associated with better survival and minimal effect on the viability and functional activity of inflammatory cells. In turn, the use of 8.0 mg/kg (equivalent to pulse therapy for humans) leads to a maximum decrease in the leukocyte, lymphocyte, and macrophage count in the focus of inflammation.

Against the dose of equivalent pulse therapy with GCSs, numerous thromboses in the lungs were recorded, which, most likely, caused impairments in the hemostasis system and higher animal mortality.

When prescribing GCSs, its adverse effects must be monitored constantly because of the extremely pronounced inhibition of immune cells. Particularly, when using high doses (pulse therapy), the probability of infection and/or activation of latent and opportunistic infections increases.

## REFERENCES

1. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, et. al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002808. DOI: 10.1183/13993003.02808-2020
2. Stolz E, Klötzsch C, Schlachetzki F, et. al. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol*. 2003;49(4):24–78. DOI: 10.1159/000070197
3. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan B, et. al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. DOI: 10.1001/jama.2021.18295
4. Yaroshetskiy AI, Gritsan AI, Avdeev SN, et. al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome Russian. (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5–39. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
5. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et. al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST
6. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, et. al. Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):725–738. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0210ST
7. Lin S, Wu H, Wang C, et. al. Regulatory T Cells and Acute Lung Injury: Cytokines, Uncontrolled Inflammation, and Therapeutic Implications. *Front Immunol*. 2018;9:1545. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01545
8. Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et. al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Meditsinskiy sovet* 2020;(21):96–102. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
9. Salukhov VV, Voloshin NI, Shperling MI. Effectiveness of various regimens of systemic anti-inflammatory therapy with glucocorticoids in the development of acute LPS-induced lung damage in the experiment. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):111–116. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar104619
10. Griffiths M, McAuley D, Perkins G, et. al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420
11. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, et. al. The choice of dose of the drug for preclinical studies: interspecies transfer of doses. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2020;10(1):19–28 (In Russ.) DOI:10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28
12. Ince LM, Weber J, Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Front Immunol*. 2019;9:3143. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03143
13. Qin M, Qiu Z. Changes in TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):383–387. DOI: 10.3892/etm.2018.6926

## ADDITIONAL INFORMATION

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no external funding.

**Author contributions.** All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

**Ethical considerations.** The study was performed in compliance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), in accordance with the rules of good laboratory practice and Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010, on the protection of animals used for scientific purposes. It was also approved by the local ethical committee of the Kirov Military Medical Academy (Protocol No. 258 dated 12/21/2021). The study was performed in accordance with the ARRIVE standards adopted for conducting preclinical animal studies.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M., et. al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 56, No. 6. P. 2002808. DOI: 10.1183/13993003.02808-2020
2. Stolz E., Klötzsch C., Schlachetzki F., et. al. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis // *Eur. Neurol.* 2003. Vol. 49, No. 4. P. 24–78. DOI: 10.1159/000070197
3. Munch M.W., Myatra S.N., Vijayaraghavan B., et. al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID2 Randomized Trial // *JAMA.* 2021. Vol. 326, No. 18. P. 1807–1817. DOI: 10.1001/jama.2021.18295
4. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // *Анестезиология и реаниматология.* 2020. № 2. С. 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
5. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C., et. al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195, No. 9. P. 1253–1263. DOI: 10.1164/rccm.201703-0548ST
6. Matute-Bello G., Downey G., Moore B.B., et. al. Acute Lung Injury in Animals Study Group. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 44, No. 5. P. 725–738. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0210ST
7. Lin S., Wu H., Wang C., et. al. Regulatory T Cells and Acute Lung Injury: Cytokines, Uncontrolled Inflammation, and Therapeutic Implications // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. Art. 1545. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01545
8. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский Совет.* 2020. № 21. С. 96–102.
9. Салухов В.В., Волошин Н.И., Шперлинг М.И. Эффективность применения различных схем системной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами при развитии острого ЛПС-индуцированного повреждения легких в эксперименте // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2022. Т. 41, № 2. С. 111–116. DOI: 10.17816/rmmar104619
10. Griffiths M., McAuley D., Perkins G., et. al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome // *BMJ Open Respir. Res.* 2019. Vol. 6, No. 1. Art. e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420
11. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., и др. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020. Т. 10, № 1. С. 19–28.
12. Ince L.M., Weber J., Scheiermann C. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 9. Art. 3143. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03143
13. Qin M., Qiu Z. Changes in TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone // *Exp. Ther. Med.* 2019. Vol. 17, No. 1. P. 383–387. DOI: 10.3892/etm.2018.6926

## AUTHORS' INFO

\***Nikita I. Voloshin**, M.D., postgraduate student of Therapy of Doctors Improvement Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; eLibrary SPIN: 6061-4342; Scopus Author ID: 57926549500; Researcher ID: HSG-7925-2023; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com

**Yuliya A. Zamiralova**, student; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5631-9932>; eLibrary SPIN: 7692-9410; Researcher ID: HSG-9775-2023; e-mail: yulia\_nikolaeva@hotmail.com

**Victoriya A. Pugach**, Ph.D. (Biology), Senior researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4290-350X>; eLibrary SPIN: 3739-3699; Scopus Author ID: 57195201128; Researcher ID: ACD-0418-2022; e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Vladimir V. Salukhov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor, the Head of Therapy of Doctors Improvement the first Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; Scopus Author ID: 55804184100; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

\***Никита Игоревич Волошин**, адъюнкт первой кафедры (Терапии усовершенствования врачей); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; eLibrary SPIN: 6061-4342; Scopus Author ID: 57926549500; Researcher ID: HSG-7925-2023; e-mail: nikitavoloshin1990@gmail.com

**Юлия Александровна Замиралова**, студентка; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5631-9932>; eLibrary SPIN: 7692-9410; Researcher ID: HSG-9775-2023; e-mail: yulia\_nikolaeva@hotmail.com

**Виктория Александровна Пугач**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4290-350X>; eLibrary SPIN: 3739-3699; Scopus Author ID: 57195201128; Researcher ID: ACD-0418-2022; e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Владимир Владимирович Салухов**, докт. мед. наук, доцент, начальник первой кафедры (Терапии усовершенствования врачей); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; Scopus Author ID: 55804184100; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



## AUTHORS' INFO

**Mikhail A. Tyunin**, M.D., Ph.D. (Medicine), deputy Head of the center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>; eLibrary SPIN: 6161-7029; Scopus Author ID: 25032311600; e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Mikhail A. Kharitonov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, the Therapy of Doctors Improvement the first Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; eLibrary SPIN: 7678-2278; Scopus Author ID: 57521284600; Researcher ID: H-6056-2015; e-mail: micjul11@yandex.ru

**Irina A. Odintsova**, D.Sc. (Biology), Professor, the Head of the Histology with a Course in Embryology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; eLibrary SPIN: 1523-8394; Scopus Author ID: 6603745712; Researcher ID: 96874; e-mail: odintsova-irina@mail.ru

**Pavel A. Slizhov**, junior researcher of the Department (experimental medicine) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; Scopus Author ID: 57203389614; Researcher ID: X-5497-2018; e-mail: maidel@bk.ru

**Aleksey A. Minakov**, M.D., postgraduate student of Therapy of Doctors Improvement the first Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; eLibrary SPIN-код: 5344-7883; Scopus Author ID: 57926549400; Researcher ID: HSG-9445-2023; e-mail: minacom@mail.ru

**Dina R. Slutskaya**, Ph.D. (Biology), Associate Professor, the teacher of Histology with a Course in Embryology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-2621>; eLibrary SPIN: 2546-9393; Researcher ID: 882535; e-mail: dina\_hanieva@mail.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Михаил Александрович Тюнин**, канд. мед. наук, заместитель начальника центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>; eLibrary SPIN: 6161-7029; Scopus Author ID: 25032311600; e-mail: gniiivm\_7@mil.ru

**Михаил Анатольевич Харитонов**, докт. мед. наук, профессор, первая кафедра (Терапии усовершенствования врачей); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; eLibrary SPIN: 7678-2278; Scopus Author ID: 57521284600; Researcher ID: H-6056-2015; e-mail: micjul11@yandex.ru

**Ирина Алексеевна Одинцова**, докт. биол. наук, профессор, заведующая, кафедра гистологии с курсом эмбриологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; eLibrary SPIN: 1523-8394; Scopus Author ID: 6603745712; Researcher ID: 96874; e-mail: odintsova-irina@mail.ru

**Павел Алексеевич Слизов**, младший научный сотрудник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; Scopus Author ID: 57203389614; Researcher ID: X-5497-2018; e-mail: maidel@bk.ru

**Алексей Александрович Минаков**, адъюнкт первой кафедры (Терапии усовершенствования врачей); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; eLibrary SPIN-код: 5344-7883; Scopus Author ID: 57926549400; Researcher ID: HSG-9445-2023; e-mail: minacom@mail.ru

**Дина Радиковна Слуцкая**, канд. биол. наук, доцент, преподаватель, кафедра гистологии с курсом эмбриологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3910-2621>; eLibrary SPIN: 2546-9393; Researcher ID: 882535; e-mail: dina\_hanieva@mail.ru

УДК 615.1:615.32

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340773>

Обзорная статья

## О возможных перспективах использования каннабиса в медицинских целях

А.П. Титулова, Н.Ю. Гребнева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Использование каннабиса как лечебного средства в медицинской практике в Российской Федерации — один из актуальных и обсуждаемых вопросов. Каннабисом являются верхушки с плодами или цветами (за исключением листьев и семян, которые не должны сопровождаться верхушками растения), из которых не была извлечена смола, а также другие субстанции из одноименного растения рода конопля (*Cannabis* sp.). Надземная часть конопли содержит более 400 различных химических соединений, из которых 61 относятся к каннабиноидам. Из каннабиноидов наиболее изучены тетрагидроканнабинол, каннабидиол и каннабинол. В настоящее время в России применение каннабиса в качестве лекарственного препарата из-за правительственных и производственных запретов не разрешено, что ограничивает клинические исследования для определения безопасности и эффективности его использования в медицинской практике. В то же время в ряде стран использование каннабиса в медицинских целях легализовано. Известны рецептурные препараты на основе каннабиса (дронабинол, набиксимолс, набилон, эпидиолекс), которые применяются за рубежом для лечения различных заболеваний. Вопрос по применению каннабиса в медицинских целях на территории РФ требует дальнейшей проработки с учетом нормативно-правового регулирования.

**Ключевые слова:** дронабинол; каннабидиол; каннабиноиды; каннабинол; набиксимолс; набилон; тетрагидроканнабинол; эпидиолекс.

### Как цитировать:

Титулова А.П., Гребнева Н.Ю. О возможных перспективах использования каннабиса в медицинских целях // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 177–184. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340773>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340773>

Review Article

# On the possible prospects for the use of cannabis for medical purposes

Anastasia P. Titulova, Natal'ya Yu. Grebneva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The use of cannabis as a therapeutic agent in medical practice in the Russian Federation is one of the current and discussed issues. Cannabis is the tops of the eponymous plant of the genus *Cannabis* (*Cannabis* sp.) with flowers or fruits (with the exception of seeds and leaves, if they are not accompanied by tops), from which resin has not been extracted, no matter what name they are designated, as well as other products from this plant. More than 400 different chemical compounds have been found in the chemical composition of the above-ground part of cannabis, of which 61 are cannabinoids. Among cannabinoids the most studied are tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. In Russia, the use of cannabis as a medicine is not currently permitted due to governmental and industrial prohibitions, which limits clinical research to determine the safety and effectiveness of its use in medical practice. At the same time, a number of countries have legalized the use of cannabis for medical purposes. Cannabis-based prescription medications (dronabinol, nabiximols, nabilone, epidiolex) are known to be used abroad to treat various medical conditions. The issue of the use of cannabis for medical purposes on the territory of the Russian Federation requires further elaboration, taking into account the legal and regulatory framework.

**Keywords:** cannabidiol; cannabinoids; cannabinol; cannabis; dronabinol; epidiolex; hemp; nabilone; nabiximols; tetrahydrocannabinol.

## To cite this article:

Titulova AP, Grebneva NYu. On the possible prospects for the use of cannabis for medical purposes. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023; 42(2):177–184. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340773>

Received: 17.04.2023

Accepted: 07.05.2023

Published: 30.06.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Использование каннабиса в медицинских целях является в настоящее время одним из актуальных, обсуждаемых, но в то же время спорных вопросов. В 1961 г. на международном уровне была принята Единая конвенция о наркотических средствах. В ней, в частности, отмечается, что применение в медицине наркотических средств является необходимым для облегчения страданий и боли, что должны быть для таких целей приняты соответствующие меры для удовлетворения потребностей в подобных средствах. Согласно данной конвенции, каннабис классифицируется как наркотик Списка I, это означает, что его использование в медицинских целях разрешено, но он считается наркотическим средством, вызывающим привыкание, с серьезным риском злоупотребления — наряду с другими наркотиками, такими как опиум и кокаин<sup>1</sup>. Каннабис также был включен в Список IV, подмножество Списка I, который касается только самых опасных наркотиков, таких как героин и фентанил. Однако 2 декабря 2020 г. после рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>2</sup> страны — члены Комиссии по наркотическим средствам Организации Объединенных Наций (ООН) проголосовали за исключение каннабиса из Списка IV<sup>3</sup>.

В Российской Федерации (РФ) конопля (растения рода *Cannabis*) согласно Постановлению Правительства РФ от 27.11.2010 № 934 входит в Перечень растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества либо их прекурсоры и подлежащих контролю в РФ<sup>4</sup>. Если форма средства не соответствует Постановлению Правительства РФ от 01.10.2012 № 1002<sup>5</sup>, то при

<sup>1</sup> Единая конвенция о наркотических средствах (Нью-Йорк, 30 марта 1961 г.) (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base-garant-ru.turbopages.org/base.garant.ru/s/2540957/> (дата обращения 01.03.2023).

<sup>2</sup> Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 03.03.2023).

<sup>3</sup> Комиссия по наркотическим средствам Организации Объединенных Наций (ООН). URL: <https://www.unodc.org/unodc/ru/commissions/CND/index.html> (дата обращения 01.03.2023).

<sup>4</sup> Постановление Правительства РФ от 27.11.2010 № 934 «Об утверждении перечня растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества либо их прекурсоры и подлежащих контролю в Российской Федерации, крупного и особо крупного размеров культивирования растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества либо их прекурсоры, для целей статьи 231 Уголовного кодекса Российской Федерации, а также об изменении и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации по вопросу оборота растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества либо их прекурсоры».

<sup>5</sup> Постановление Правительства РФ от 01.10.2012 № 1002 «Об утверждении значительного, крупного и особо крупного размеров наркотических средств и психотропных веществ, а также значительного, крупного и особо крупного размеров для растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, либо их частей, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, для целей статей 228, 228.1, 229 и 229.1 Уголовного кодекса Российской Федерации».

необходимости оценки тяжести преступления в лабораториях после ряда особых процедур подсчитывают количество вещества.

В Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»<sup>6</sup> в 2019 г. были внесены изменения по части совершенствования порядка культивирования наркосодержащих растений. Согласно этому закону, в РФ действует государственная монополия на культивирование наркосодержащих растений с целью использования в учебных, научных целях и в экспертной деятельности, для производства используемых в медицинских целях и (или) в ветеринарии психотропных веществ и наркотических средств.

Культивирование будет проводиться при наличии лицензии только государственными унитарными предприятиями и учреждениями. Для одобрения применения каннабиса в медицинских целях он должен будет пройти контролируемые клинические испытания, которые подтвердят его эффективность, качество, безопасность. Во избежание утечки и рекреационного использования будет проводиться учет лиц, участвующих в обороте. Сейчас в РФ наркотические медикаменты назначают врачи соответствующей категории, а их отпуск происходит по рецепту.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования служили регистр лекарственных средств России, государственный реестр лекарственных средств, патенты на изобретение, статьи научных изданий, опубликованные в базах данных PubMed, PubChem и eLibrary и других открытых ресурсах сети Интернет. В ходе исследования применялись методы системного и структурно-логического анализов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Растение рода конопля (*Cannabis sp.*) — это травянистое двудомное однолетнее растение из семейства коноплевых (*Cannabaceae*). Стебель округлый у основания, прямостоячий, имеет полость, на верхушке 4-гранный и 6-гранный в средней части. Листья расположены на стебле супротивно, а на верхушке — поочередно. Простые листья имеют черешок, зубчатый край, могут быть цельными, трехлопастными (у основания и в верхней части стебля) или пальчато-рассеченными на 5–7 сегментов (в середине стебля). Цветки раздельнополые. Женские цветки собраны в соцветие сложный колос, а мужские — метелка. Плодами являются орешки с двумя створками, по форме несколько вытянутые или яйцевидные. Орешки находятся в брактях, которые после цветения сохраняются.

<sup>6</sup> Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».

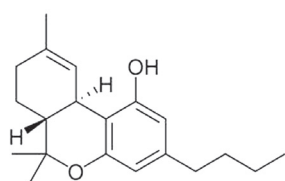


Рис. 1. Тетрагидроканнабинол

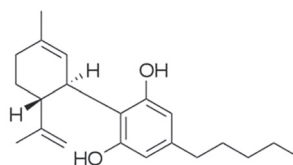


Рис. 2. Каннабидиол

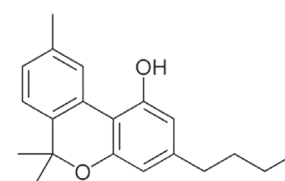


Рис. 3. Каннабинол

В надземной части конопли найдено более 400 различных химических соединений, из которых 61 относятся к каннабиноидам [1]. Каннабиноиды — это биологически активные вещества терпенфенольной группы, сконцентрированные в вязкой смоле растения, которая образуется в структурах, известных как железистые трихомы. Из каннабиноидов наиболее изучены тетрагидроканнабинол (ТГК, или дельта-9-ТГК, рис. 1), каннабидиол (КБД, рис. 2) и каннабинол (КБН, рис. 3).

ТГК был выделен в 1964 г. Рафаэлем Мешуламом и Йехиелем Гаони в Институте Вейцмана, Реховот, Израиль. В 1992 г. Вильямом Девейном и Люмиром Ханушем под руководством профессора Рафаэля Мешулама был выделен эндогенный каннабиноидный нейротрансмиттер анандамид и в дальнейшем определена его структура [2]. Ученые обнаружили мишень в организме человека, на которую воздействуют каннабиноиды. В 1988 г. были установлены и описаны каннабиноидные рецепторы 1-го типа (CB1-рецепторы) [3], а в 1993 г. — 2-го типа (CB2-рецепторы) [4]. CB1-рецепторы расположены в центральной нервной системе. Активация и блокировка CB1 влияют на ноцицепцию, нейропротекцию и процессы памяти. Кроме центральной нервной системы они могут находиться в миокарде, печени, почках, легких, желудочно-кишечном тракте, а также в мышечной стенке сосудов и выстилке эндотелия. CB2 располагаются на эндотелиальных и иммунных клетках. Оба типа рецепторов являются рецепторами, относящимися к классу связанных с G-белком. Сейчас описана кристаллическая структура каннабиноидного рецептора, а также удалось понять, какие происходят изменения при взаимодействии рецепторов с ТГК [5, 6].

Каннабиноиды эндогенного происхождения, синтезируемые в стволе мозга, подавляют тошноту, рвоту и болевой синдром, в гипоталамусе регулируют аппетит, в миндалевидном теле — эмоции, в гиппокампе — память, в коре — психоактивность, на периферии — тонус гладких мышц. Основными мишенями ТГК являются рецепторы CB1 и CB2. Уменьшение концентрации вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата и ингибирование аденилатциклазы связаны с активацией этих рецепторов, что и обуславливает психоактивный эффект ТГК. КБД, в свою очередь, обладает низким сродством к CB1 и CB2 и действует как антагонист. Основным эффектом антагонизма рецепторов CB1 является снижение связывания ТГК [7]. КБД также действует как частичный агонист рецептора серотонина (5-HT 1A) [8]. Он также является лигандом  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов [1, 9, 10].

Всасывание каннабиноидов зависит от пути их введения. Испаряемый и вдыхаемый ТГК имеет аналогичные профили поглощения с курением ТГК с биодоступностью от 10 до 35 %. Пероральный прием имеет самую низкую биодоступность, составляющую приблизительно 6 %, различную абсорбцию в зависимости от используемого средства и самое длительное время достижения пиковых уровней в плазме (от 2 до 6 ч) по сравнению с курением или испарением ТГК. Подобно ТГК, КБД имеет низкую биодоступность при приеме внутрь, примерно 6 %. Низкая биодоступность в значительной степени объясняется значительным метаболизмом при первом прохождении в печени и неустойчивой абсорбцией из желудочно-кишечного тракта. Альтернативные пути введения максимизируют биодоступность и снижают метаболизм при первом прохождении. При сублингвальном введении кроликам биодоступность составляла 16 %, а время достижения максимальной концентрации — 4 ч. Ректальное введение обезьянам удвоило биодоступность до 13,5 % и достигло максимальной концентрации в крови в течение 1–8 ч после введения [11, 12].

В РФ использование каннабиса в медицинских целях запрещено<sup>7, 8</sup>, лекарственные препараты на его основе отсутствуют. В то же время имеется ряд стран, которые легализовали медицинское использование каннабиса: Австралия, Бразилия, Великобритания, Германия, Греция, Израиль, Италия, Канада, Кипр, Колумбия, Ливан, Люксембург, Нидерланды, Новая Зеландия, Перу, Польша, Португалия, Северная Македония, Таиланд, Уругвай, Финляндия, Хорватия, Чехия, Чили, Шри-Ланка, Ямайка.

В настоящее время на западном фармацевтическом рынке представлены различные рецептурные лекарственные препараты на основе каннабиса (см. таблицу).

В легализовавших каннабис зарубежных странах накоплен большой опыт по клиническим исследованиям. Есть основания полагать, что вероятно польза каннабиса при лечении следующих заболеваний:

- атопический дерматит: употребление марихуаны подавляет раздражительность и зуд в тех случаях, когда у пациента есть противопоказания к антигистаминным препаратам и кортикостероидам или их эффективность имеет ограничения;

<sup>7</sup> Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 30.03.2023).

<sup>8</sup> Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 30.03.2023).

**Таблица.** Зарубежные лекарственные препараты на основе каннабиса

Наименование	Активный компонент	Форма выпуска	Показания
Набилон <sup>9</sup> («Cesamet», «Canemes»)	Дельта-9-ТГК	Капсулы	В качестве противорвотного и дополнительного обезболивающего средства при невропатической боли
Дронабинол <sup>10</sup> («Marinol», «Namisol», «Reduvo», «Syndros»)	Дельта-9-ТГК	Раствор для приема внутрь, капсулы	Лечение анорексии и снижения веса у пациентов с ВИЧ, а также для купирования тошноты и рвоты при химиотерапии рака
Набиксимолс <sup>11</sup> («Sativex»)	Стандартизованный экстракт каннабиса (ТГК, КБД)	Пероральный Спрей	Облегчение боли и спазмов при рассеянном склерозе и для купирования болей при онкологических заболеваниях, не устраняемых стандартной терапией
Эпидиолекс <sup>12</sup> («Epidyolex»)	КБД	Раствор для приема внутрь	Терапия эпилептических (судорожных) припадков при синдроме Леннокса–Гасто или синдроме Драве у пациентов в возрасте от 2 лет

- астма: имеются экспериментальные данные, что каннабиноиды оказывают слабое бронхолитическое действие при одновременном отсутствии побочных эффектов, которые свойственны стероидам и β-агонистам. Однако следует учесть, что применение каннабиноидов в форме курения в данном случае противопоказано из-за раздражающих дыхательные пути свойств, необходимо пероральное применение;
- глаукома: как показали эксперименты, проведенные в Калифорнийском университете, каннабис снижает слезоотделение и внутриглазное давление на период 4–5 ч. При этом острота зрения не изменяется, зрачки нормально реагируют на свет;
- психозы, депрессия, другие расстройства эмоциональной сферы: следует учесть, что, с одной стороны, имеется опыт многолетнего применения в прошлом каннабиса для терапии «меланхолии», с другой же — хроническое употребление может привести к усугублению нарушения психического состояния;
- бессонница;
- дистония при нейродегенеративных расстройствах, а также после приема нейролептиков;
- склеродермия;
- спазмы кишечника, отсутствие аппетита при диабетическом гастропарезе и болезни Крона [1, 9, 13–15].

Каннабис может использоваться также при паллиативной помощи.

Для борьбы с тошнотой, как правило, используют стандартные противорвотные препараты (ондансетрон

и др.) или нейролептики. Но они не повышают аппетит и могут помочь не всегда. В области мозга, которая отвечает за возникновение рвоты, имеется много рецепторов СВ1. Если на данных нервных образованиях стимулировать каннабиноидные рецепторы, то это ведет к тому, что чувство тошноты уменьшается, рвота прекращается. При тошноте и рвоте, возникших вследствие химиотерапии, каннабиноиды справляются даже лучше, чем нейролептики, но хуже, чем ондансетрон [16].

КБД может проявлять и противовирусную активность. Так, в журнале Science была опубликована исследовательская статья, в которой говорится, что КБД ингибирует возбудителя коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 *in vitro* и у мышей [17]. У больных СПИДом все применяемые наиболее эффективные противовирусные препараты снижают аппетит, это является нежелательным эффектом при наблюдающемся при этом заболевании синдроме истощения. В мета-анализе 2013 г. установлено, что использование ТГК являлось безопасным и эффективным, так как у пациентов усиливался аппетит, происходил набор веса, а побочные эффекты были легкой или умеренной степени тяжести, некоторые больные не только не похудели, но и прибавили в весе [18].

Однако у каннабиса есть свои побочные эффекты, как и у любого лекарственного вещества. Это усталость, головокружение, повышенный аппетит, нарушение кратковременной памяти и координации движений, сухость во рту, изменение суждений, паранойя или психоз при высоких дозах [1, 9, 14, 19]. Толерантность к этим эффектам развивается в течение нескольких дней или недель. Считается, что количество каннабиса, обычно используемого в медицинских целях, не вызывает каких-либо постоянных когнитивных нарушений у взрослых. Однако при лечении подростков применять каннабис необходимо с осторожностью, так как его употребление, особенно в возрасте до 15 лет, является фактором развития шизофренических расстройств, а также приводит к сильным когнитивным нарушениям.

В настоящее время ведутся работы по поиску новых лекарственных препаратов на основе каннабиса.

<sup>9</sup> Nabilone. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nabilone> (дата обращения 16.03.2023).

<sup>10</sup> Dronabinol. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronabinol> (дата обращения 16.03.2023).

<sup>11</sup> Nabiximols. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nabiximols> (дата обращения 16.03.2023).

<sup>12</sup> Эпидиолекс. URL: <https://www.epidyolex.com/> (дата обращения 16.03.2023).

Из-за того что выращивание и использование каннабиса во многих странах запрещено, актуален поиск альтернативных путей получения каннабиноидов. Путем генной инженерии в 2015 г. были выведены дрожжи, способные производить ТКК, что позволяет отказаться от использования растения, выращивание которого во многих странах незаконно [20].

Несмотря на легализацию каннабиса в ряде зарубежных стран и наличие на их фармацевтическом рынке рецептурных лекарственных препаратов на его основе, вопрос об использовании каннабиса в медицинских целях остается открытым. Так, руководитель делегации РФ, заместитель министра иностранных дел РФ О.В. Сыромолотов на 66-й сессии Комиссии ООН по наркотическим средствам 13 марта 2023 г. заявил, что не все государства демонстрируют готовность к ответственному поведению в антинаркотической области. Международный комитет по контролю над наркотиками (МККН) в ежегодном докладе за 2022 г. сообщает, что каннабис вызывает сильное привыкание и способен быть предметом злоупотребления. МККН с беспокойством отмечает, что субъекты растущей индустрии каннабиса рекламируют свою продукцию, особенно среди молодежи, таким образом снижая восприятие риска, связанного с его употреблением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос о применении каннабиса в медицинских целях является актуальным и в то же время

спорным. В зарубежных странах, легализовавших медицинское применение каннабиса, проводятся направленные клинические исследования каннабиноидов, особенно КБД и дельта-9-ТГК (из которого убрано психоактивное действие). Также в ряде стран легализовано использование рецептурных лекарственных препаратов на его основе. В то же время последствия легализации каннабиса для общества сложно оценить, поскольку в разных странах приняты разные законодательные модели, а данных все еще недостаточно. На территории РФ вопрос по применению каннабиса в медицинских целях требует дальнейшей проработки с учетом нормативно-правового регулирования.

## 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

- Borgelt L.M., Franson K.L., Nussbaum A.M., et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis // *Pharmacotherapy*. 2013. Vol. 33, No. 2. P. 195–209. DOI: 10.1002/phar.1187
- Devane W., Hanus L., Breuer A., et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science*. 1992. Vol. 258, No. 5090. P. 1946–1949. DOI: 10.1126/science.1470919
- Devane W.A., Dysarz F.A. 3<sup>rd</sup>, Johnson M.R., et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain // *Mol. Pharmacol.* 1988. Vol. 34. P. 605–613.
- Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids // *Nature*. 1993. Vol. 365, No. 6441. P. 61–65. DOI: 10.1038/365061a0
- Shao Z., Yin J., Chapman K., et al. High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor // *Nature*. 2016. Vol. 540, No. 7634. P. 602–606. DOI: 10.1038/nature20613
- Hua T., Vemuri K., Nikas S.P., et al. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1 // *Nature*. 2017. Vol. 547, No. 7664. P. 468–471. DOI: 10.1038/nature23272
- Pertwee R.G. Different CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin // *British Journal of Pharmacology*. 2008. Vol. 153, No. 2. P. 199–215. DOI: 10.1038/sj.bjpp.0707442
- Russo E.B., Burnett A., Hall B., et al. Agonist properties of cannabidiol against 5-HT1a receptors // *Neurochemical Research*. 2005. Vol. 30, No. 8. P. 1037–1043.
- Whiting P.F., Wolff R.F., Deshpande S., et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*. 2015. Vol. 313, No. 24. P. 2456–2473. DOI: 10.1001/jama.2015.6358
- Kathmann M., Flau K., Redmer A., et al. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006. Vol. 372, No. 5. P. 354–361. DOI: 10.1007/s00210-006-0033-x
- Perucca E., Bialer M. Critical aspects affecting oral cannabidiol bioavailability and metabolic excretion and related clinical implications // *CNS drugs*. 2020. Vol. 34, No. 8. P. 795–800.
- Scuderi C., Filippis D.D., Iuvone T., et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders // *Phytother. Res.* 2009. Vol. 23. P. 597–602. DOI: 10.1002/ptr.262523
- Zuardi A., Crippa J., Hallak J., et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease // *J. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 23, No. 8. P. 979–983 DOI: 10.1177/0269881108096519
- Morgan C.J., Curran H.V. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis // *Br. J. Psychiatry*. 2008. Vol. 192, No. 4. P. 306–307. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.046649
- Whiting P.F., Wolff R.F., Deshpande S., et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*. 2015. Vol. 313, No. 24. P. 2456–2473. DOI: 10.1001/jama.2015.6358

16. Turgeman I., Bar-Sela G. Cannabis use in palliative oncology: a review of the evidence for popular indications // *Isr. Med. Assoc. J.* 2017. Vol. 19. P. 85–88.

17. Nguyen L.C., Yang D., Dann C., et al. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses // *Science advances.* 2022. Vol. 8. P. 6110.

18. Lutge E.E., Gray A., Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. No. 4. Art. CD005175. DOI: 10.1002/14651858.CD005175.pub3

19. Ларионова Е.В., Шувалова А.А. Современные исследования влияния тетрагидроканнабинола на высшие психические функции // *Психология. Журнал высшей школы экономики.* 2017. Т. 14, № 1. С. 189–199. DOI: 10.17323/1813-8918.2017.1.189.199

20. Zirpel B., Stehle F., Kayser O. Production of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid from cannabigerolic acid by whole cells of *Pichia (Komagataella) pastoris* expressing  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid synthase from *Cannabis sativa L* // *Biotechnol. Lett.* 2015. Vol. 37, No. 9.P. 1869–1875. DOI: 10.1007/s10529-015-1853-x

## REFERENCES

1. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy.* 2013;33(2):195–209. DOI: 10.1002/phar.1187

2. Devane W, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946–1949. DOI: 10.1126/science.1470919

3. Devane WA, Dysarz FA 3<sup>rd</sup>, Johnson MR, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988;34:605–613.

4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;365(6441): 61–65. DOI: 10.1038/365061a0

5. Shao Z, Yin J, Chapman K, et al. High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor. *Nature.* 2016;540(7634): 602–606. DOI: 10.1038/nature20613

6. Hua T, Vemuri K, Nikas SP, et al. Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature.* 2017;547(7664): 468–471. DOI: 10.1038/nature23272

7. Pertwee RG. Different CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology.* 2008;153(2):199–215. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707442

8. Russo EB, Burnett A, Hall B, et al. Agonist properties of cannabidiol against 5-HT1a receptors. *Neurochemical Research.* 2005;30(8):1037–1043.

9. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456–2473. DOI: 10.1001/jama.2015.6358

10. Kathmann M, Flau K, Redmer A, et al. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006;372(5):354–361. DOI: 10.1007/s00210-006-0033-x

11. Perucca E, Bialer M. Critical aspects affecting oral cannabidiol bioavailability and metabolic excretion and related clinical implications. *CNS drugs.* 2020;34(8):795–800.

12. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, et al. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res.* 2009;23:597–602. DOI: 10.1002/ptr.262523

13. Zuairi A, Crippa J, Hallak J, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):979–983 DOI: 10.1177/0269881108096519

14. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry.* 2008;192(4):306–307. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.046649

15. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456–2473. DOI: 10.1001/jama.2015.6358

16. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis use in palliative oncology: a review of the evidence for popular indications. *Isr Med Assoc J.* 2017;19:85–88.

17. Nguyen LC, Yang D, Dann C, et al. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Science advances.* 2022;8:6110.

18. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD005175. DOI: 10.1002/14651858.CD005175.pub3

19. Larionova EV, Shuvalova AA. Modern studies of the influence of tetrahydrocannabinol on higher mental functions. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics.* 2017;14(1):189–199. DOI: 10.17323/1813-8918.2017.1.189.199

20. Zirpel B, Stehle F, Kayser O. Production of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid from cannabigerolic acid by whole cells of *Pichia (Komagataella) pastoris* expressing  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid synthase from *Cannabis sativa L*. *Biotechnol Lett.* 2015;37(9):1869–1875. DOI: 10.1007/s10529-015-1853-x

## ОБ АВТОРАХ

**Анастасия Петровна Титулова**, препаратор кафедры биологии им. акад. Е.Н. Павловского;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3689-4837>;  
eLibrary SPIN: 1819-8873; e-mail: [tillsledy@gmail.com](mailto:tillsledy@gmail.com)

## AUTHORS' INFO

**Anastasia P. Titulova**, preparator of the acad. E.N. Pavlovsky Biology Department;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3689-4837>;  
eLibrary SPIN: 1819-8873; e-mail: [tillsledy@gmail.com](mailto:tillsledy@gmail.com)



## ОБ АВТОРАХ

**\*Наталья Юрьевна Гребнева**, канд. фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармации; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2084-9485>; eLibrary SPIN: 3236-0502; e-mail: [n.grebneva@gmail.com](mailto:n.grebneva@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Natal'ya Yu. Grebneva**, Ph.D. (Pharmaceuticals), Lecturer at the Pharmacy Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2084-9485>; eLibrary SPIN: 3236-0502; e-mail: [n.grebneva@gmail.com](mailto:n.grebneva@gmail.com)

УДК 618.396; 575.17

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar162014>

Обзорная статья

## Генетические предикторы инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности

Л.Ш. Цечоева<sup>1, 2</sup>, Е.И. Дементьева<sup>2</sup>, М.Д. Леонова<sup>3</sup>, А.И. Полосков<sup>4</sup>, Ю.В. Гавричкова<sup>5</sup>,  
Н.И. Тапильская<sup>6</sup>, Р.И. Глушаков<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Родильный дом № 13, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия;

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

Проведено ретроспективное одномоментное сравнительное когортное исследование по изучению распространенности полиморфизмов генов, являющихся регуляторами воспалительных реакций. Основную группу составили 96 пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе. Группу сравнения составили 76 женщин аналогичного возраста с двумя и более нормально протекающими беременностями в анамнезе.

У всех пациенток основной группы и группы сравнения проводилось исследование полиморфизма G894T (Glu298Asp, rs1799983) гена *Nos3*, полиморфизм C1234T (p.Leu412Phe, rs3775291) гена *Tlr3*, полиморфизмы C3954T (rs1143644) и C-511T (rs16944) гена *Il1b*, а также полиморфизмы G-308A (rs1800629) и G238A (rs361525) гена *Tnf*. Для сравнительного статистического анализа использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера с определением относительного риска и границ доверительного интервала.

Носительство генотипа T/T гена *Tlr3* (C1234T), аллеля C гена *IL1B* (C3954T) и аллеля A в гене *Tnf* (G238A) увеличивает относительный риск возникновения инфицированного выкидыша в 3,345 раза (95 % доверительный интервал 1,594–7,017; хи-квадрат = 10,779,  $p = 0,002$ ), 5,077 раза (95 % доверительный интервал 2,743–9,396; хи-квадрат = 30,272,  $p < 0,001$ ) и в 2,958 раз (95 % доверительный интервал 1,451–6,032; хи-квадрат = 9,533,  $p = 0,003$ ) соответственно.

**Ключевые слова:** гаплотип; генетические полиморфизмы; инфицированный выкидыш; полимеразно-цепная реакция; преждевременная потеря беременности; толл-подобные рецепторы 3 типа; цитокины.

### Как цитировать:

Цечоева Л.Ш., Дементьева Е.И., Леонова М.Д., Полосков А.И., Гавричкова Ю.В., Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Генетические предикторы инфекционно-зависимого преждевременного прерывания беременности // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 185–195. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar162014>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar162014>

Review Article

# Genetic predictors regarding of infection-dependent pregnancy loss

Leila Sh. Tsechoeva<sup>1, 2</sup>, Elena I. Dementyeva<sup>2</sup>, Margarita D. Leonova<sup>3</sup>, Anton I. Poloskov<sup>4</sup>, Yuliya V. Gavrichkova<sup>5</sup>, Natalya I. Tapil'skaya<sup>6</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Maternity Hospital N 13, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Ott Research institute of obstetrics, gynecology and reproductology, Saint Petersburg, Russia

A retrospective comparative cohort study investigated the prevalence of genetic variants are associated with immune hyper-response of the immune system in women ( $n = 96$ ) with a history of infected miscarriage. The comparison groups subjects was 76 women of the same age with 2 or more normal pregnancies in history.

The frequency of gene polymorphism in patients in all patients of the main group and the comparison group: the G894T polymorphism (Glu298Asp, rs1799983) of the *Nos3* gene, the C1234T (p.Leu412Phe, rs3775291) polymorphism of the *Tlr3* gene, the C3954T (rs1143644) and C-511T (rs16944) polymorphisms of the *IL1B* gene, and G-308A (rs1800629) and G238A (rs361525) of the *Tnf* gene. For comparative statistical analysis, we used the chi-square test and Fisher's exact test with the determination of relative risk and confidence interval (CI).

Comparative analysis showed that polymorphism in defined gene was associated with an increased the relative risk of infected miscarriage: T/T genotype of the *Tlr3* gene (C1234T), the C allele of the *IL1b* gene (C3954T), and the A allele of the *Tnf* gene (G238A) increases the relative risk of infected miscarriage by 3.345 times (95% confidence interval 1.594–7.017; chi-square test = 10.779,  $p = 0.002$ ), 5.077 times (95% confidence interval 2.743–9.396; chi-square test = 30.272,  $p < 0.001$ ) and 2.958 times (95% confidence interval 1.451–6.032; chi-square test = 9.533,  $p = 0.003$ ), respectively.

**Keywords:** cytokines; genetic polymorphisms; haplotype; infected miscarriage; polymerase chain reaction; pregnancy loss; toll-like receptor 3.

## To cite this article:

Tsechoeva LSh, Dementyeva EI, Leonova MD, Poloskov AI, Gavrichkova YuV, Tapil'skaya NI, Glushakov RI. Genetic predictors regarding of infection-dependent pregnancy loss. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):185–195. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar162014>

Received: 31.01.2023

Accepted: 02.03.2023

Published: 30.06.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди акушерской патологии основной вклад в структуру материнской смертности вносят инфекционно-воспалительные заболевания и кровотечения, при этом инфицированный выкидыш, по данным системного обзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2011 г.), в структуре материнской смертности занимает до 10 % [1]. Однако в отличие от других причин, своевременная диагностика и лечение позволяют избежать фатального события и несколько минимизировать риски ранних и поздних осложнений [2]. В сравнении с другими инфекционными заболеваниями женской репродуктивной системы при инфицированном выкидыше даже в случае благоприятного исхода совокупность реактивных изменений плодворности и смежных анатомических образований как следствие инфекционного процесса оказывает значительное влияние на последующую реализацию репродуктивной функции и значительно повышает риск развития трубно-перитонеального бесплодия. Данные обстоятельства при относительно невысокой инцидентности определяют не столько медицинское, сколько социальное значение этой группы заболеваний [3]. Риск развития инфицированного выкидыша и его осложненного течения обусловлен, с одной стороны, этиологическими факторами, сведения о которых постоянно расширяются и дополняются новыми таксономическими единицами, а с другой — генетически детерминированными особенностями развития воспалительного ответа на инвазию патогена, который модулируется совокупностью обеспечивающих рост и развитие внутриутробного плода нейрогормональных факторов [4, 5]. В некоторых случаях комбинаторная вариативность генов конкретной женщины обеспечивает избыточный ответ иммунной системы, повреждающая роль которого в терминации гестации является определяющей.

Целью выполненного нами клинико-генетического исследования было изучение полиморфизмов генов, являющихся регуляторами воспаления, у пациенток с инфицированным выкидышем в сроке беременности 16–20 нед.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Концепция и структура исследования

Проведено ретроспективное одномоментное сравнительное когортное исследование по изучению распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с генетически детерминированным гиперответом иммунной системы, у пациенток раннего репродуктивного возраста с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе, находившихся на стационарном лечении по поводу рассматриваемого заболевания с марта 2015-го по декабрь 2020 г. в гинекологических стационарах Санкт-Петербурга, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения. Пациентки были приглашены для участия в исследовании в период с сентября 2021-го по август 2022 г.

Группу сравнения составили 76 пациенток, имевшие 2 и более нормально протекающих беременности в анамнезе и ранее выступавшие или собирающиеся выступить в качестве суррогатных матерей. Выбор группы был обусловлен отсутствием соматических заболеваний, вредных привычек, благоприятным репродуктивным и наследственным анамнезом.

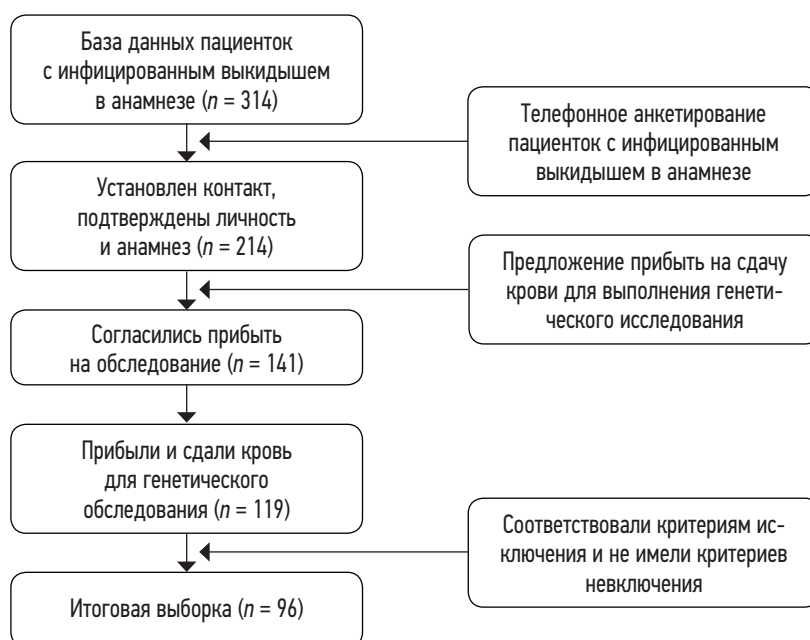
Критерии включения и невключения в исследование были сформированы с целью объективизировать генетическую пенетрантность в исследуемой когорте.

### Критерии включения в исследование:

- возраст участницы клинико-генетического исследования в пределах 20–34 лет включительно в период стационарного лечения по поводу инфицированного выкидыша;
- документально подтвержденный инфицированный выкидыш в сроке беременности от 16 до 20 нед;
- желание и возможность участницы клинико-генетического исследования выполнить все предусмотренные протоколом исследования процедуры, подтвержденное наличием письменного информированного добровольного согласия.

### Критерии невключения в исследование:

- возраст участницы клинико-генетического исследования 19 лет и менее или 35 лет и более в период стационарного лечения по поводу инфицированного выкидыша;
- гинекологические заболевания, относящиеся к группе N80–N98 МКБ 10-го пересмотра, требующие хирургического лечения и/или назначения гормональной терапии (за исключением пациенток, которым с целью лечения инфицированного выкидыша была выполнена гистерэктомия);
- наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2–3-й степени и/или инвазивного рака шейки матки, а также любого другого онкологического заболевания в анамнезе;
- суб- и некомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной системы, развитие которых было диагностировано до нахождения в стационаре по поводу инфицированного выкидыша;
- аддитивные расстройства и психиатрические заболевания, солидные злокачественные опухоли любой топической локализации или лимфопролиферативные заболевания как в анамнезе, так и выявленные в период проведения исследования;
- пациентки с ВИЧ-позитивным статусом, хроническими вирусными гепатитами и/или с сифилисом в анамнезе;
- нежелание пациентки принимать участие в сдаче любого из обозначенного в перечне объема исследований.



**Рисунок.** Селекция пациенток в исследование

### Селекция пациенток в исследовании

Женщины были приглашены из ранее сформированной базы данных пациенток, находившихся на лечении в Мариинской больнице ( $n = 23$ ) и НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе ( $n = 291$ ). При телефонном анкетировании установлен телефонный контакт с 214 женщинами, на обследование со сдачей крови в период набора респондентов прибыло только 119 женщин, в итоге с учетом критериев включения/невключения емкость итоговой выборки составила 96 человек (см. рисунок).

### Объем обследования пациенток

#### Получение клинического материала для исследования

Все женщины были обследованы на наличие антител в сыворотке крови к ВИЧ-1,2, антителам к *Treponema pallidum*, маркеров вирусных гепатитов В и С.

У подписавших информированное согласие пациенток из кубитальной вены проводили забор крови в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6 % этилендиаминтетрауксусной кислоты (Greiner Bio-one, Австрия).

### Молекулярно-генетические исследования

Экстракцию тотальной ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли набором для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови. Принцип действия набора основан на селективной сорбции нуклеиновых кислот из предварительно лизированного образца на кремниевой мембране с последующей промывкой и элюцией очищенного продукта. (ООО «Биолабмикс», Новосибирск, РФ).

Для постановки реакции брали требуемое количество образца ДНК. Полимеразноцепную реакцию в режиме реального времени (RT-PCR) проводили в объеме

на детектирующем амплификаторе ДТ-Прайм (ООО «ДНК-Технология», Москва, Россия).

У всех включенных в клинико-генетического исследования женщин ( $n = 172$ ) согласно инструкции производителя соответствующих тест-систем методом ПЦР проводилось исследование следующих полиморфизмов: G894T (Glu298Asp, rs1799983) гена эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (*Nos3*), полиморфизм 1234C>T (p.Leu412Phe) гена толл-подобного рецептора 3-го типа *Tlr3* (rs3775291), полиморфизмы 3954C>T (rs1143644) и -511C>T (rs16944) гена интерлейкина 1бета (*Il1b*), полиморфизмы G-308A (rs1800629) и G238A (rs361525) гена фактора некроза опухоли (*Tnf*). Результаты анализов позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллелю 1, гетерозигота, гомозигота по аллелю 2.

### Наблюдение за пациентками

Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентками не было предусмотрено протоколом исследования. После получения результатов молекулярно-генетического исследования пациентки основной группы, не реализовавшие свою репродуктивную функцию и/или планирующие беременность, были направлены к репродуктологу.

### Статистический анализ результатов исследования

При статистическом анализе распределение количественных признаков (возраст в момент лечения основного заболевания) было отличным от нормального, поэтому представлено в виде медианы (с указанием границ доверительного интервала (ДИ); качественные признаки (частота встречаемости аллелей/генотипов в группах) представлены в виде абсолютных значений с определением удельного веса (долей, %).

**Таблица 1.** Четырехпольная таблица сопряженности для сравнительного генетического исследования

Фактор	Инфицированный выкидыш в анамнезе	Группа сравнения	Всего
Определенный генотип (носительство данного аллеля)	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Другие варианты генотипа (носительство другого варианта аллеля)	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Всего	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

Для сравнения частоты встречаемости генотипов (аллелей) в группах в основной и группе сравнения выполнялся расчет критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Однако с учетом относительно небольшой выборки применялся непараметрический точный критерий Фишера. Для точного расчета выбранных критериев выполнялось построение четырехпольной таблицы сопряженности исходя из количества исследуемых групп и признаков (табл. 1).

Для расчета точного критерия Фишера использовалась следующая формула:

$$p = \frac{(a + b)! \times (c + d)! \times (a + c)! \times (b + d)!}{(a)! \times (b)! \times (c)! \times (d)! \times (a + b + c + d)!},$$

где «!» обозначает символ факториала числа.

Отношение шансов (ОШ) вычислялось по формуле:  $ОШ = (a \times b) / (b \times d)$  или  $(a/b) / (c/d)$ , что соответствует отношению абсолютного риска у лиц, имеющих определенный генотип (аллель), к абсолютному риску лиц, которые не имеют данного генотипа (аллеля).

Определения границ ДИ выполняли с использованием стандартной формулы:

$$SE \{\ln(ОШ)\} = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d},$$

где SE — стандартная ошибка логарифма (ln) ОШ.

Определение границ ДИ выполнялось по формуле:

$$\ln(RR) \pm 1,96 \times SE \{\ln(OR)\}$$

Нижняя граница (ДИ):  $\exp^{\ln(OR) - 1,96 \times SE}$ .

Верхняя граница (ДИ):  $\exp^{\ln(OR) + 1,96 \times SE}$ .

Во всех случаях критический уровень значимости принимался традиционным для медико-биологических исследований значения  $p < 0,05$ .

### Этические правила и нормы

Дизайн исследования полностью соответствовал принципам биомедицинской этики, не противоречил основополагающим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта». Информированное согласие, протокол обследования участниц клинико-генетического исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

### Клиническая и социальная характеристика пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе и группы сравнения

В исследование включены 172 женщины (см. табл. 2), при этом в группу сравнения включены 76 пациенток, сопоставимых по возрасту с основной группой. Единственным отличием от основной группы была распространенность вредных привычек (курение): 22,9 % vs 0 % ( $\chi^2 = 30,148$ ,  $p < 0,001$ ), так как суррогатное материнство (формирование группы сравнения) предполагает исключение данной вредной привычки. Среди женщин группы сравнения не было респондентов с индексом массы тела (ИМТ) по Кетле более 30,0 кг/м<sup>2</sup>, в отличие от основной группы, где удельный вес таких пациенток составил 34,4 % ( $\chi^2 = 22,081$ ,  $p < 0,001$ ).

Акушерско-гинекологический анамнез пациенток обеих групп представлен в табл. 3. Следует отметить, что большинство респонденток в группе сравнения имели 2 и более родов ( $n = 67$ , 88,2 %), что является требованием к суррогатным матерям (см. табл. 3). Группа сравнения отличалась меньшим удельным весом диагностических хирургических исследований в анамнезе ( $\chi^2 = 82,279$ ,  $p < 0,001$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенность генотипов G/G, G/T и T/T по полиморфизму G894T (rs1799983) гена *Nos3*, кодирующего эндотелиальную синтазу азота 3-го типа, в основной группе составила 58,3, 38,5 и 3,1 % соответственно, в группе сравнения — 48,7, 40,8 и 10,5 % соответственно (см. табл. 4). Распространенность G-аллеля данного полиморфизма гена *Nos3* в основной группе составила 77,6 %, в группе сравнения — 69,1 %.

Распространенность генотипов C/C, C/T и T/T по полиморфизму C1234T (rs3775291) гена *Tlr3*, кодирующего ген толл-подобного рецептора 3-го типа, в основной группе составила 30,2, 31,3 и 38,5 % соответственно (см. табл. 5). Распространенность рассматриваемых полиморфных вариантов гена *Tlr3* составила для генотипа CC 32,9 %, для CT — 51,3 %, для TT — 15,8 %. Распространенность C аллеля данного гена составила 45,8 % в основной и 58,6 % в сравниваемой группе.

**Таблица 2.** Социальные данные пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе в момент включения в исследование

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Количество пациенток, <i>n</i>	96	76
Возраст (минимальный; максимальный), лет	25–37	26–38
Медиана (25 % перцентиль; 75 % перцентиль), лет	31 (28; 35)	29 (27; 32)
Образование:		
высшее	37 (38,5 %)	14 (18,4 %)
среднее профессиональное	29 (30,2 %)	33 (43,4 %)
среднее	30 (31,3 %)	29 (38,2 %)
Социальный статус:		
замужем	32 (33,3 %)	28 (36,8 %)
в разводе	29 (30,2 %)	39 (51,3 %)
вдова	2 (2,1 %)	1 (1,3 %)
не замужем (постоянный партнер)	33 (34,4 %)	8 (10,5 %)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ):		
18,5–19,9	9 (9,4 %)	–
20,0–25,0	22 (22,9 %)	41 (53,9 %)
25,0–29,9	32 (33,3 %)	35 (46,1 %)
30,0 и выше	33 (34,4 %)	–
Курение:		
Да	24 (22,9 %)	–
Нет	74 (77,1 %)	76 (100,0 %)

**Таблица 3.** Акушерско-гинекологический анамнез пациенток с идиопатическим бесплодием

Показатель	Основная группа, <i>n</i> (%)	Группа сравнения, <i>n</i> (%)
Инфицированный выкидыш в анамнезе	96	0
Гистерэктомия после инфицированного выкидыша	6	0
Кол-во беременностей в анамнезе:		
1	4 (4,2)	0
2	53 (55,2)	29 (38,2)
3+	39 (40,6)	47 (61,8)
Кол-во родов в анамнезе:		
0	2 (2,1)	0
1	65 (67,7)	9 (11,8)
2	21 (21,9)	55 (72,4)
3+	8 (8,3)	12 (15,8)
Внематочная беременность и соответствующий хирургический доступ:		
лапароскопия	8 (8,3)	1 (1,3)
лапаротомия	6 (6,3)	1 (1,3)
	2 (2,1)	0
Неудачные попытки ЭКО в анамнезе	8 (8,3)	6 (7,9)*
Диагностические хирургические исследования в анамнезе:		
гистероскопия	71 (74,0)	4 (5,2)
лапароскопия	56 (58,3)	3 (3,9)
	15 (15,6)	1 (1,3)

Примечание. \* в рамках протоколов сурrogатного материнства.

**Таблица 4.** Частота распределения генотипов G894T (Glu298Asp) гена *Nos3* (rs1799983) у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе

Генотипы, аллели	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	ОШ (ДИ)	$\chi^2$ (p)	F
G/G	56 (58,3)	37 (48,7)	1,48 (0,805–2,704)	1,59 (0,208)	>0,05
G/T	37 (38,5)	31 (40,8)	0,627 (0,307–1,038)	2,806 (0,091)	>0,05
T/T	3 (3,1)	8 (10,5)	0,274 (0,07–1,072)	3,882 (0,049)	>0,05
G	149 (77,6)	105 (69,1)	1,551 (0,957–2,515)	3,192 (0,075)	>0,05
T	43 (22,4)	47 (30,9)	0,645 (0,398–1,045)		

**Таблица 5.** Частота распределения генотипов 1234C>T (p.Leu412Phe) гена *Tlr3* (rs3775291) у пациенток с различным течением инфицированного выкидыша

Генотипы, аллели	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	ОШ (ДИ)	$\chi^2$ (p)	F
C/C	29 (30,2)	25 (32,9)	1,02 (0,538–1,934)	0,004 (0,919)	>0,05
C/T	30 (31,3)	39 (51,3)	0,431 (0,231–0,814)	7,011 (0,008)	>0,05
T/T	37 (38,5)	12 (15,8)	3,345 (1,594–7,017)	10,779 (0,002)	<0,05
C	88 (45,8)	89 (58,6)	0,599 (0,39–0,921)	4,997 (0,026)	>0,05
T	104 (54,2)	63 (41,4)	1,670 (1,086–2,566)		

**Таблица 6.** Частота распределения генотипов 3954C>T (rs1143644) и –511C>T (rs16944) гена *Il1b* у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе

Локус	Генотипы, аллели	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	ОШ (ДИ)	$\chi^2$ (p)	F
3954C>T	C/C	81 (84,4)	40 (52,6)	4,86 (2,386–9,9)	20,491 (<0,001)	<0,05
	C/T	14 (14,6)	24 (31,6)	0,37 (0,176–0,779)	7,119 (0,008)	>0,05
	T/T	1 (1,0)	12 (15,8)	0,056 (0,007–0,442)	13,205 (<0,001)	<0,05
	C	176 (91,7)	104 (68,4)	5,077 (2,743–9,396)	30,272 (<0,001)	>0,05
	T	16 (8,3)	48 (31,6)	0,197 (0,106–0,365)		
–511C>T	C/C	39 (40,6)	30 (39,5)	1,128 (0,608–2,094)	0,146 (0,703)	>0,05
	C/T	35 (36,5)	34 (44,7)	0,709 (0,384–1,31)	1,210 (0,27)	>0,05
	T/T	22 (22,9)	12 (15,8 %)	1,586 (0,728–3,455)	1,359 (0,244)	>0,05
	C	113 (58,8)	94 (61,8)	0,803 (0,571–1,364)	0,316 (0,574)	>0,05
	T	79 (41,2)	58 (38,2)	1,133 (0,733–1,752)		

В гене *Il1b*, кодирующем предшественник интерлейкина 1бета, определяли наиболее часто встречающиеся полиморфизмы 3954C>T (rs1143644) и –511C>T (rs16944). Распространенность генотипов C/C, C/T и T/T по первому полиморфизму в основной группе составила 84,4, 14,6 и 1,0 % соответственно, по второму — 40,6, 36,5 и 22,9 % соответственно (см. табл. 6). В группе сравнения распространенность генотипов C/C, C/T и T/T по полиморфизмам 3954C>T (rs1143644) и –511C>T (rs16944) составила 52,6, 31,6, 15,8 % по первому и 39,5, 44,7, 15,8 % по второму соответственно. Распространенность C аллеля по rs1143644 составила 91,7 и 68,4 % в основной и группе сравнения, а C аллеля по rs16944 58,8 и 61,8 % в сравниваемых группах соответственно.

Распространенность генотипов G/G, G/A и A/A по полиморфизму G308A (rs1800629) гена *Tnf*, кодирующего мультифункциональный провоспалительный

цитокин, относящийся к подсемейству факторов некроза опухолей, в основной группе составила 85,4, 9,4 и 5,2 % соответственно, в группе сравнения — 93,4, 5,3 и 1,3 % соответственно (см. табл. 7). Распространенность генотипов G/G, G/A и A/A по полиморфизму G238A (rs361525) гена *Tnf* в основной группе составила 65,6, 31,2 и 3,1 %. В группе сравнения распространенность генотипов G/G и G/A по полиморфизму G238A (rs361525) гена *Tnf* составила 85,5, 14,5 % соответственно, генотип AA в группе сравнения не встречался. Распространенность G-аллеля полиморфного варианта G238A (rs361525) гена *Tnf* в основной и группе сравнения составила 90,1 и 96,1 % соответственно. Аллель G в полиморфном варианте G238A (rs361525) рассматриваемого гена был идентифицирован в 81,3 % случаев в основной группе и 92,8 % — в группе сравнения соответственно.



**Таблица 7.** Частота распределения генотипов G-308A (rs1800629) и G238A (rs361525) гена *Tnf* у пациенток с инфицированным выкидышем в анамнезе

Локус	Генотипы, аллели	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	ОШ (ДИ)	$\chi^2$ (p)	F
G308A	G/G	82 (85,4)	71 (93,4)	0,412 (0,142–1,202)	2,766 (0,097)	>0,05
	G/A	9 (9,4)	4 (5,3)	1,862 (0,551–6,298)	1,026 (0,311)	>0,05
	A/A	5 (5,2)	1 (1,3)	4,121 (0,471–36,046)	1,909 (0,168)	>0,05
	G	173 (90,1)	146 (96,1)	0,374 (0,146–0,962)	4,454 (0,035)	>0,05
	A	19 (9,9)	6 (3,9)	2,672 (1,040–6,868)		
G238A	G/G	63 (65,6)	65 (85,5)	0,323 (0,15–0,695)	8,352 (0,004)	>0,05
	G/A	30 (31,2)	11 (14,5)	2,686 (1,242–5,807)	6,576 (0,011)	>0,05
	A/A	3 (3,1)	0	н.п.	2,417 (0,121)	>0,05
	G	156 (81,3)	141 (92,8)	0,338 (0,166–0,689)	9,533 (0,003)	>0,05
	A	36 (18,7)	11 (7,2)	2,958 (1,451–6,032)		

**Таблица 8.** Генотипы (аллели), достоверно изменяющие относительный риск возникновения инфицированного выкидыша

Ген	Полиморфизм	Генотип (аллель)	ОШ	95 % ДИ	Критический уровень значимости	
					для критерия $\chi^2$	для F-теста
Увеличивающие относительный риск						
<i>Tlr3</i>	C1234T	генотип T/T	3,345	1,594–7,017	$p = 0,002$	$p < 0,05$
		аллель T	1,67	1,086–2,566	$p = 0,026$	$p > 0,05$
<i>Il1b</i>	C3954T	генотип C/C	4,86	2,386–9,9	$p < 0,001$	$p < 0,05$
		аллель C	5,077	2,743–9,396	$p < 0,001$	$p > 0,05$
<i>Tnf</i>	G238A	аллель A	2,958	1,451–6,032	$p = 0,003$	$p > 0,05$
Уменьшающие относительный риск						
<i>Nos3</i>	G894T	генотип T/T	0,274	0,070–1,072	$p = 0,049$	$p > 0,05$
<i>Tlr3</i>	C1234T	аллель C	0,599	0,39–0,921	$p = 0,026$	$p < 0,05$
		генотип C/T	0,431	0,231–0,814	$p = 0,008$	$p > 0,05$
<i>Il1b</i>	C3954T	генотип C/T	0,37	0,176–0,779	$p = 0,008$	$p > 0,05$
		генотип T/T	0,056	0,007–0,442	$p < 0,001$	$p < 0,05$
<i>Tnf</i>	G-308A	генотип G/G	0,323	0,150–0,695	$p = 0,004$	$p > 0,05$
		аллель G	0,338	0,166–0,689	$p = 0,003$	$p > 0,05$

При проведении сравнительного статистического анализа между наличием генетических полиморфизмов и риском развития инфицированного выкидыша без учета типа инфекционного агента и других факторов установлено, что наличие определенных полиморфизмов в исследуемых генах было наиболее значимым в следующих случаях. Носительство генотипа T/T гена *Tlr3* (C1234T), аллеля C гена *Il1b* (C3954T) и аллеля A в гене *Tnf* (G238A) увеличивает риск возникновения инфицированного выкидыша. С другой стороны, носительство генотипов T/T в гене *Nos3* (G894T), генотипа C/T и/или аллеля C в гене *Tlr3* (C1234T), генотипов C/T и T/T в гене *IL1B* (C3954T), а также генотипа G/G и/или G аллеля *Tnf* (G-308A) не исключает, но снижает относительный риск развития инфицированного выкидыша (см. табл. 8).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Беременность является физиологическим транзиторным иммунодефицитным состоянием, что обеспечивает инвазию в эндометрий полуаллогенного трофобласта, при этом в период беременности отмечается наиболее высокий риск реализации инфекционного процесса в виде болезни. Транзиторная гестационная иммуносупрессия способствует атипичному течению инфекционного процесса в период беременности, при этом при инфицировании плода включаются антагонистические механизмы в отношении пролонгирования или терминации беременности [6].

Генетически детерминированный ответ иммунной системы у пациенток на патогены, особенно в тех случаях, когда инфекционный агент представлен оппор-

тунистическими микроорганизмами, во время беременности определяется в некоторой степени развитием гиперответа иммунной системы [5]. При этом не столько вирулентность инфекта, сколько неадекватная гиперреакция иммунной системы становится основной причиной терминации беременности и индукции выкидыша или преждевременных родов. Некоторые полиморфные варианты генов способны изменить функциональную активность кодируемого ими белка или в редких случаях данный полиморфный вариант может изменять активность экспрессии гена [7]. На современном этапе развития науки большинство данных о роли полиморфного варианта того или иного гена в патологии находится на этапе накопления научных знаний, однако первые шаги к генетическому паспорту и персонализированной медицине были сделаны еще два десятилетия назад. Лимитирующим фактором активного внедрения полногеномных исследований является отсутствие в подавляющем большинстве случаев терапевтических подходов к лечению и профилактике патологии [8]. Поэтому в нашем поисковом исследовании проводился анализ доступных генетических полиморфизмов, внедрение методики определения которых возможно в условиях реальной клинической практики.

В отношении преждевременной потери беременности недавно выполненный Bombell S. et McGuire W. мета-анализ не установил каких-либо значимых корреляций с полиморфными вариантами генов *Tnf* (–308A или –238A), гамма-интерферона IFN (+874T), интерлейкина 1бета *Il1b* (–511T), *IL-6* (–174G) или интерлейкина 10-го типа *Il10* (–1082A, или –819T, или –592A), но при этом были продемонстрированы значимые ассоциации для гена *Il1b* (–31T; ОШ = 2,12, 95 % ДИ 1,04–4,33) и интерлейкина 6-го типа *Il6* (–634G; ОШ = 0,22, 95 % ДИ 0,09–0,57) [9].

Выбор нами для изучения полиморфизма толл-подобного рецептора 3-го типа объяснялся подтверждением его ведущей роли в иммунном ответе на инвазию патогена. Имеются данные, что некоторые полиморфные варианты ассоциированы с повышенной экспрессией данного рецептора в процессе инфицирования. В исследовании M. Rice et al. инфицирование плаценты с развитием хориоамнионита сопровождалось гиперэкспрессией TLR1, TLR3 и TLR8 в сравнении с другими типами рецепторов [10].

В нашем исследовании наличие аллель А полиморфного варианта гена *Tnf* (G238A) практически трехкратно повышало риск возникновения инфицированного выкидыша. Результаты мета-анализа J.A. Kim et al., выполненного на достаточно емкой выборке ( $n_{\text{осн}} = 3437/n_{\text{контр}} = 4016$ ), продемонстрировали, что полиморфизм –308G/A положительно коррелирует с риском привычной потерей беременности, особенно в случаях 3 и более выкидышей. Наличие других полиморфизмов данного гена (–1031T/C, –863C/A и –376G/A) как в гетеро-, так и гомозиготе имело положительную корреляцию с привычной потерей беременности.

Данные по другим полиморфизмам (–857C/T, –238G/A, –308G/A и +488G/A), являются противоречивыми, и наличие корреляций по данным авторов очень часто зависит от этнического состава выборки [11].

Безусловно, беременные с риск-ассоциированными генетическими полиморфизмами требуют определенного клинического подхода при лечении, что особенно актуально в наступающую эпоху персонализированной медицины [12]. Среди возможных лечебных мероприятий при инфицированном выкидыше в группе повышенного риска: дезэскалационные режимы противомикробной химиотерапии, инфузионная терапия, более агрессивный подход к более ранней индукции выкидыша — вся совокупность мероприятий, направленная на профилактику осложнений. Также данная когорта после выписки из стационара требует реабилитационных мероприятий, прегравидарной подготовки при планировании следующей беременности, при этом если спонтанная беременность не наступает в течение календарного года, требуется своевременное направление к специалисту по репродуктивной медицине [13]. В среднесрочной перспективе экономически доступные экспресс-тесты позволят проводить подбор индивидуальной терапии на основе генетического профиля пациентки [14]. Также к настоящему времени обобщенные данные клинических случаев случайной терапии ингибиторами фактора некроза опухоли у женщин с привычной потерей беременности демонстрируют эффективность данного перспективного подхода и отсутствие неблагоприятного воздействия на плод [15].

## ВЫВОДЫ

Носительство генотипа T/T гена *Tlr3* (C1234T), аллеля С гена *Il1b* (C3954T) и аллеля А в гене *Tnf* (G238A) увеличивает риск возникновения инфицированного выкидыша, а носительство генотипов T/T в гене *Nos3* (G894T), генотипа C/T и/или аллеля С в гене *Tlr3* (C1234T), генотипов C/T и T/T в гене *Il1b* (C3954T), а также генотипа G/G и/или аллеля G гена *Tnf* (G-308A) не исключает, но значительно снижает относительный риск развития инфицированного выкидыша.

## 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.** Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ООО «Медицинские технологии» (протокол № 14 от 14.08.2021).

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eschenbach D.A. Treating spontaneous and induced septic abortions // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125, No. 5 P. 1042–1048. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000795
2. Kumar M., Saadaoui M., Al Khodor S. Infections and pregnancy: effects on maternal and child health // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 873253. DOI: 10.3389/fcimb.2022.873253
3. Carbone L., Conforti A., La Marca A., et al. The negative impact of most relevant infections on fertility and assisted reproduction technology // *Minerva Obstet. Gynecol.* 2022. Vol. 74, No. 1. P. 83–106. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04870-3
4. McPherson J.A., Manuck T.A. Genomics of preterm birth — evidence of association and evolving investigations // *Am. J. Perinatol.* 2016. Vol. 33, No. 3. P. 222–228. DOI: 10.1055/s-0035-1571144
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. Redline R.W., Roberts D.J., Parast M.M., et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023. Vol. 228, No. 2. P. 187–202. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.08.010
7. O'Byrne L.J., Alqatari S.G., Maher G.M., et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2022. Vol. 129, No. 8. P. 1236–1246. DOI: 10.1111/1471-0528.17093
8. Cornish E.F., McDonnell T., Williams D.J. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 825075. DOI: 10.3389/fimmu.2022.825075
9. Bombell S., McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2008. Vol. 48, No. 2. P. 147–154. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2008.00843.x
10. Rice M., Nicol A., Nuovo G.J. The differential expression of toll like receptors and RIG-1 in the placenta of neonates with in utero infections // *Ann. Diagn. Pathol.* 2023. Vol. 62. P. 152080. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152080
11. Kim J.A., Bang C.H., Song G.G., et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *Hum. Fertil. (Camb).* 2020. Vol. 23, No. 3. P. 159–169. DOI: 10.1080/14647273.2018.1543899
12. Bagkou Dimakou D., Lissauer D., Tamblyn J., Coomarasamy A., Richter A. Understanding human immunity in idiopathic recurrent pregnancy loss // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022. Vol. 270. P. 17–29. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.024
13. Negishi Y., Shima Y., Takeshita T., Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation // *Immunol. Med.* 2021. Vol. 44, No. 2. P. 98–115. DOI: 10.1080/25785826.2020.1809951
14. Цечоева Л.Ш., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И. Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями // *Гинекология.* 2018. Т. 20, № 1. С. 51–56. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.51-56
15. Wu H., You Q., Jiang Y., Mu F. Tumor necrosis factor inhibitors as therapeutic agents for recurrent spontaneous abortion (Review) // *Mol. Med. Rep.* 2021. Vol. 24, No. 6. P. 847. DOI: 10.3892/mmr.2021.12487

## REFERENCES

1. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1042–1048. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000795
2. Kumar M, Saadaoui M, Al Khodor S. Infections and pregnancy: effects on maternal and child health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:873253. DOI: 10.3389/fcimb.2022.873253
3. Carbone L, Conforti A, La Marca A, et al. The negative impact of most relevant infections on fertility and assisted reproduction technology. *Minerva Obstet Gynecol.* 2022;74(1):83–106. DOI:10.23736/S2724-606X.21.04870-3
4. McPherson JA, Manuck TA. Genomics of preterm birth — evidence of association and evolving investigations. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):222–228. DOI: 10.1055/s-0035-1571144
5. Тапильская Н.И. 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. Redline RW, Roberts DJ, Parast MM, et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(2):187–202. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.08.010
7. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2022;129(8):1236–1246. DOI: 10.1111/1471-0528.17093
8. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol.* 2022;13:825075. DOI: 10.3389/fimmu.2022.825075
9. Bombell S, McGuire W. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2008;48(2):147–154. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2008.00843.x
10. Rice M, Nicol A, Nuovo GJ. The differential expression of toll like receptors and RIG-1 in the placenta of neonates with in utero infections. *Ann Diagn Pathol.* 2023;62:152080. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152080
11. Kim JA, Bang CH, Song GG, et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Hum Fertil (Camb).* 2020;23(3):159–169. DOI: 10.1080/14647273.2018.1543899
12. Bagkou Dimakou D, Lissauer D, Tamblyn J, Coomarasamy A, Richter A. Understanding human immunity in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;270:17–29. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.024
13. Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and patho-

gen-associated inflammation. *Immunol Med.* 2021;44(2):98–115. DOI: 10.1080/25785826.2020.1809951

**14.** Tsechoeva LSh, Glushakov RI, Tapil'skaya NI. An infected late miscarriage associated with a genetically determined enhanced immune response in patients with recurrent viral and

bacterial infections. *Gynecology.* 2018;20(1):51–56 (In Russ.) DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.51-56

**15.** Wu H, You Q, Jiang Y, Mu F. Tumor necrosis factor inhibitors as therapeutic agents for recurrent spontaneous abortion (Review). *Mol Med Rep.* 2021;24(6): 847. DOI: 10.3892/mmr.2021.12487

## ОБ АВТОРАХ

**Лейла Шахмурзаевна Цечоева**, канд. мед. наук, заведующая гинекологическим отделением ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»; eLibrary SPIN: 9248-9806; Author ID: 300593; e-mail: doctor-leila@yandex.ru

**Елена Ивановна Дементьева**, врач – акушер-гинеколог, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; e-mail: 02102005@bk.ru

**Мargarita Дмитриевна Леонова**, врач – акушер-гинеколог, заведующая родильным отделением, «Родильный дом № 13» для беременных и рожениц с сердечно-сосудистой патологией; 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, Военно-медицинская академия; eLibrary SPIN: 3465-2522; Author ID: 1089007; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

**Юлия Владимировна Гавричкова**, врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения №2 СПбГБУЗ «Мариинская больница»; e-mail: \_ignatenkoiulija@gmail.com

**Наталья Игоревна Тапильская**, докт. мед. наук профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, заведующая отделом репродуктологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН; Scopus Author ID: 0000-0001-5309-0087; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

**\*Руслан Иванович Глушаков**, докт. мед. наук, начальник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; eLibrary SPIN: 6860-8990; Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Leila Sh. Tsechoeva**, M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of division of gynecology of the I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; Library SPIN: 9248-9806; Author ID: 300593; e-mail: doctor-leila@yandex.ru

**Elena I. Dementyeva**, M.D., doctor – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; e-mail: 02102005@bk.ru

**Margarita D. Leonova**, M.D., doctor – obstetrician-gynecologist, the Head of the Maternity Department, "Maternity Hospital No. 13" for pregnant women and women in labor with cardiovascular pathology; 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 of Military Medical Academy; eLibrary SPIN: 3465-2522; Author ID: 1089007; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

**Yuliya V. Gavrichkova**, M.D., doctor – obstetrician-gynecologist, gynecological department №2 of City Mariinsky Hospital; e-mail: \_ignatenkoiulija@gmail.com

**Natalya I. Tapil'skaya**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, the Head of Reproductology Department of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Scopus Author ID: 0000-0001-5309-0087; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

**\*Ruslan I. Glushakov**, M.D., D.Sc. (Medicine), the Head of the Department (medical and biological research) of the Research Center, Military Medical Academy; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; 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

УДК 61:355.232.6:091(091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar321860>

Научная статья

## Племянник баронета Виллие: материалы из фонда библиотеки Военно-медицинской академии

А.В. Гордиенко, С.А. Мамаева

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Цель статьи — ввести в научный оборот малоизвестные рукописные материалы из фонда библиотеки Военно-медицинской академии, содержащие дополнения к фактам биографии, личностным характеристикам и близкому окружению президента Медико-хирургической академии, лейб-медика трех императоров баронета Якова Васильевича Виллие. В статье представлены исторические детали передачи в библиотеку Военно-медицинской академии личного архива семей Виллие и Рюль потомком прославленных медиков, талантливым художником Михаилом Яковлевичем Виллие. Приводятся фрагменты переписки племянника баронета, его полного тезки и также лейб-медика Якова Васильевича Виллие – младшего (или 2-го) с шотландскими родственниками и друзьями, в которых, в частности, раскрываются особенности медицинского образования в России в начале XIX в. Написанные от руки по-английски неразборчивым почерком письма молодого Виллие почти 100 лет пролежали в рукописном фонде, прежде чем благодаря усилиям библиографа Галины Михайловны Рослик к ним было привлечено внимание специалистов, способных их прочесть и перевести. В статье излагаются также подробности карьеры и личной судьбы шотландского доктора Я.В. Виллие 2-го на службе при великом князе Михаиле Павловиче. Затрагивается тема беспрецедентного завещания баронета Виллие о передаче всего наследства для целей строительства гражданской больницы в память великого князя Михаила Павловича.

**Ключевые слова:** Иван Федорович Рюль; лейб-медик; Медико-хирургическая академия; Михаил Яковлевич Виллие; Михайловская больница; фонд рукописей библиотеки Военно-медицинской академии; Яков Васильевич Виллие; Яков Васильевич Виллие 2-й.

### Как цитировать:

Гордиенко А.В., Мамаева С.А. Племянник баронета Виллие: материалы из фонда библиотеки Военно-медицинской академии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 197–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar321860>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar321860>

Research Article

# The baronet's nephew Willie: materials from the collection of the library of the Military Medical Academy

Aleksandr V. Gordienko, Svetlana A. Mamaeva

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The purpose of the article is to introduce into scientific circulation little-known handwritten materials from the library of the Military Medical Academy, containing additions to the facts of the biography, personal characteristics and close circle of the President of the Medical-Surgical Academy, the life physician of the three emperors, Baronet Yakov Vasilyevich Willie. The article presents the historical details of the transfer of the personal archive of the Willie and Ruhl families to the library of the Military Medical Academy by a descendant of famous doctors, a talented artist Mikhail Yakovlevich Willie. Fragments of the correspondence of Willie's nephew — the full namesake and also the life physician Yakov Vasilyevich Willie Jr. (or 2<sup>nd</sup>) — with Scottish relatives and friends are given, in which, in particular, the features of medical education in Russia at the beginning of the 19<sup>th</sup> century are revealed. Handwritten in English in an illegible handwriting, the letters of young Willie lay in the manuscript fund for almost 100 years before, thanks to the efforts of the bibliographer Galina Mikhailovna Roslik, they were attracted to the attention of specialists who could read and translate them. The article also describes the details of the career and personal fate of the Scottish doctor Ya.V. Willie II in the Russian service, under Grand Duke Mikhail Pavlovich. The topic of the unprecedented testament of Baronet Willie on the transfer of the entire inheritance for the construction of a civil hospital in memory of Grand Duke Mikhail Pavlovich is touched upon.

**Keywords:** Ivan Fyodorovich Ryul; Life Physician; Manuscript Fund of the Library of the Military Medical Academy; Medical-Surgical Academy; Mikhail Yakovlevich Willie; Mikhailovskaya Hospital; Yakov Vasilyevich Willie; Yakov Vasilyevich Willie 2<sup>nd</sup>.

**To cite this article:**

Gordienko AV, Mamaeva SA. The baronet's nephew Willie: materials from the collection of the library of the Military Medical Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):197–206. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar321860>

Received: 04.04.2023

Accepted: 23.04.2023

Published: 30.06.2023

В обширной коллекции латинских диссертаций, хранящейся в фонде библиотеки Военно-медицинской академии, имеется диссертация на степень доктора медицины, изданная в 1816 г. в Эдинбурге, подписанная именем Якова Виллие (Jacobus Wylie), — «De Hydrecephalo Acuto» («Острая гидроцефалия») [1]. На обложке книги засвидетельствован, по-видимому автором, акт ее дарения: «25 сентября 1818 г., Петербург». На титульном листе имеется дарственная надпись с автографом. По наличию штампа мы делаем вывод, что первоначально книга находилась в библиотеке Общества русских врачей (рис. 1).

Эта находка послужила отправной точкой для интересных размышлений и поисков. Очевидно, что эта диссертация не могла принадлежать прославленному хирургу, полвека стоявшему у руля российской военной медицины, — Якову Васильевичу Виллие [2–4]. Хотя он родом из Шотландии и получил образование в Эдинбурге, но это произошло много ранее. А к 1816 г. он давно был признанным специалистом, непревзойденным мастером своего дела, лейб-медиком российского императорского двора и даже баронетом (рис. 2) [5].

На тот момент он уже 10 лет возглавлял медицинский департамент военного министерства и на протяжении 8 лет был президентом Медико-хирургической академии [6, 7].

Так чья же диссертация оказалась в наших руках? Обращение к истории и к родословной знаменитого баронета позволило нам найти ответ на этот вопрос. В XXI в. не так хорошо известно, как в позапрошлом, что у лейб-медика Якова Васильевича Виллие был племянник и полный его тезка, тоже связавший свою судьбу с Россией<sup>1</sup> (рис. 3).

Яков Васильевич Виллие 2-й родился в 1794 г. в Данди (Dundee, Scotland) в семье Уильяма Уайли (William Wylie) и его супруги Энн Сапорт (Ann Support). Завершив в 1816 г. образование на медицинском факультете Эдинбургского университета, в мае 1817 г. он приехал в Россию «на ловлю счастья и чинов», как поступали в то время многие иностранные специалисты, под крыло своего именитого дядюшки [8].

По счастливому стечению обстоятельств, мы знаем о первых годах его пребывания в России буквально из первых уст. В рукописном отделе библиотеки Военно-медицинской академии хранятся 43 письма Якова, написанных им в период с мая 1817-го по август 1818 г. шотландским родственникам и друзьям [9].

Яков Виллие 2-й подробно описывает свои первые шаги на пути к успешной карьере в российской медицине. Из письма от 16 июля 1817 г. мы узнаем, что он «сдал все экзамены и получил подтверждение местной академии на мой эдинбургский диплом доктора, а также получил от нее еще один диплом, являющийся вторым по важности из тех, которые они могут выдавать (потому что у них

<sup>1</sup> В статье Я.В. Виллие-старший (или 1-й) обозначен как Я.В. Виллие без расшифровки после имени, а его племянник — как Я.В. Виллие 2-й.

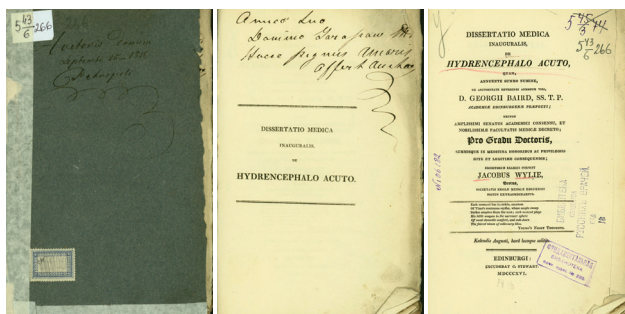


Рис. 1. Титульный лист и обложка диссертации Я. Виллие (J. Wylie) из фонда библиотеки Военно-медицинской академии



Рис. 2. Яков Васильевич Виллие – старший. Портрет работы М.А. Зичи, конец 1840 – начало 1850 гг.



Рис. 3. Яков Васильевич Виллие (James (или Jacobus) Wylie) – младший. Портрет работы В.Ф. Тимма

здесь есть несколько степеней) и который никто не может получить, пока не проведет три крупные операции на живом пациенте. Я сдал все экзамены на это звание и надеюсь, что со временем смогу получить его. Оно было введено дядей, когда он стал руководить Медицинской

коллегией, и мне кажется, что ни один европейский университет не может этого сделать. Это объединенное звание доктора медицины и хирургии» [10, с. 17].

Далее он пишет о строгости и серьезности процедуры российской научной аттестации: «Меня экзаменовали шестнадцать профессоров, и экзамены продолжались два дня... Никто не имеет права иметь врачебную или хирургическую практику или даже продавать лекарства, не сдав экзамены в академии... Даже самые пространственные характеристики о квалификации от самых известных иностранных университетов не удовлетворяют их. Они должны быть обязательно из Петербургской или Московской академии» [10, с. 17].

Племянник в письме к своему другу обстоятельно характеризует состояние медицинского образования в России и роль в этом своего дяди, как он ее видит. Он утверждает, что в России для иностранцев миновали времена легкодоступных и блестящих карьерных возможностей, по крайней мере что касается медицины и хирургии, поскольку собственные российская наука и образование за последние 20 лет сильно продвинулись. И по признанию тех, с кем ему приходилось общаться, несомненная заслуга в этом принадлежит дяде. «Он на свой манер создал медицинскую службу. По-новому преобразовал академию, где студенты живут и обучаются за счет императора и где они должны учиться и совершенствоваться или убираться восвояси; создал несколько новых профессорских должностей, все из которых были заняты людьми больших способностей... он добился привилегий для академии» [10, с. 19].

Виллие 2-й пишет другу, что его дядя весьма горд достижениями российской медицины и своими собственными, и приводит его слова: «Вы — английские хирурги, — говорил он мне не раз, — считаете себя безупречными... и полагаете, что русские медики и хирурги только немного лучше, чем мясники, но, пробыв здесь недолго, вы поймете свою ошибку... Придите в мою академию, сэр, проэкзаменуйте на свой выбор любого студента и вскоре убедитесь, что они знают по крайней мере не меньше, чем студенты в Эдинбурге, Глазго или в Лондоне» [10, с. 19].

После успешной сдачи экзаменов в Медико-хирургической академии Яков получил лицензию на врачебную практику и (видимо, по протекции дяди) чин коллежского советника, был определен на службу ординатором Генерального сухопутного госпиталя в Санкт-Петербурге. Он пишет отцу 18 августа 1818 г.: «Мне полагается домик при госпитале, очень маленький, но для меня достаточный, и солдат в качестве слуги, но я должен сам меблировать свое жилье... Дядя дарит мне форму, шпагу и все остальное, что, как я понимаю, обойдется ему более чем в 1200 рублей» [11, с. 19]. А другу он с самоиронией и насмешливостью молодости сообщает: «Хотелось бы, чтобы ты увидел меня в форме. Боже! Ты бы меня не узнал, такой я в ней пижон. Треуголка — похожая на индейскую пирогу; шпага, которая может служить вертелом по большим

праздникам, хотя и не очень удобным из-за своей длины; сапоги. Господи, помилуй! Какая пара сапог! Со шпорами длиной в полфута по крайней мере... А если мне добавить черные бакенбарды и усы, то я стану похожим на самого отъявленного бандита на службе его императорского величества» [11, с. 20].

Вскоре после приезда в Россию юный шотландец стал именоваться на русский манер Яковом Васильевичем Виллие<sup>2</sup>, он прилагал большие усилия, чтобы как можно быстрее освоить русский язык.

Врачебная практика в Сухопутном госпитале помогала молодому доктору накапливать необходимый опыт: «...меня повысили до должности оператора в большом госпитале, где у меня находятся около трех тысяч больных и где я могу делать почти все, кроме ампутации головы и придельвания новой...» [11, с. 27]; редко проходит день, когда не провожу какую-либо общую операцию, а зачастую и несколько, и каждая из них до сих пор прошла удачно и без смертельного исхода, так что я могу без особого риска сказать, что за эти шесть месяцев я сделал больше операций, чем все ваши хирурги в Данди сделали, наверное, за всю их жизнь» [11, с. 26].

Карьера Якова развивалась стремительно: с марта 1820 г. он уже состоял старшим доктором Гвардейской кавалерии, в 1821 г. — надворный советник, в 1823 г. — инспектор лазаретов пехотных полков гвардии.

В марте 1824 г. он назначен личным врачом великого князя Михаила Павловича (рис. 4) и его супруги великой княгини Елены Павловны с одновременным исполнением должности дивизионного доктора по артиллерии.

Сопровождая своего покровителя во всех поездках и военных походах, Яков Васильевич принимал участие в боевых действиях Русско-турецкой войны 1828–1829 гг.

<sup>2</sup> Большинство историков упоминают о втором крещении Я.В. Виллие 2-го, что является не совсем корректным. И 1-й, и 2-й Виллие исповедовали до конца дней англиканскую веру, и прах их был предан земле на их второй родине на лютеранских кладбищах по соответствующим обрядам. Важная подтверждающая деталь состоит в том, что Волковское и Смоленское кладбища до революционного Петербурга состояли из двух частей: православной и лютеранской (для инославных конфессий). Следует отметить, что этот факт до наступления эпохи веротерпимости в Российской империи считался по крайней мере мужественным, так как двигаться по служебной лестнице было гораздо быстрее, приняв православную веру. Также важно, что Я.В. Виллие, достигнув небывалых карьерных высот, являлся православным храмостроителем не только в своем детище — ИМХА, которым управлял 30 лет (храм-памятник во имя Смоленской Божией Матери), но и на свои деньги и во имя свое после смерти построил клиническую больницу с центральной доминантой — Архангеломихайловским храмом. Оба храма в настоящее время находятся в тех же зданиях, где были освящены, однако разорены и существенно перестроены (богослужения не проводятся). Подробно о прошлом и настоящем храмов, связанных с именем Я.В. Виллие, можно ознакомиться в изданиях: Гордиенко А.В. Духовное наследие Императорской Военно-медицинской академии. СПб.: Дидон, 2018. С. 70–75; Гордиенко А.В. Храм Михаила архангела при Михайловской клинической больнице баронета Виллие. В кн.: Михайловская клиническая больница баронета Виллие (К 140-летию основания больницы) / Под ред. В.В. Тыренко. СПб.: ВМедА, 2013. С. 89–94.





**Рис. 4.** Портрет Великого князя Михаила Павловича. Худ. Ф. Крюгер, начало 1830-х гг.

и Польской кампании 1831 г. [12]. Во время визита в 1843 г. великого князя Михаила Павловича в Англию его лейб-медик был возведен 4 ноября лично королевой Викторией в достоинство сэра [8].

В сентябре 1830 г. он женился на Вере Ивановне Рюль, дочери лейб-медика Ивана Федоровича Рюля<sup>3</sup> (рис. 5) [13]. В семье было три дочери — Анна, Елена и Христина — и сын Михаил.

Яков Васильевич Виллие 2-й находился на русской военно-медицинской службе в общей сложности 33 года, из них 24 — при особе его императорского высочества великого князя. Михаил Павлович умер в 1849 г. Яков Васильевич ненадолго его пережил — скончался 9 октября 1850 г. в Санкт-Петербурге в возрасте 56 лет. Могила Виллие 2-го на Смоленском лютеранском кладбище в настоящее время заброшена и находится в плачевном состоянии. Пирамида рухнула, основание пьедестала перекошено, кладка фундамента просела (рис. 6). Сам памятник, судя по полустертой надписи, сооружен иждивением родного брата усопшего — санкт-петербургского 1-й гильдии купца Егора Васильевича Виллие [14].

В 1817 г. только что прибывший в чужую страну, адаптирующийся к российским реалиям Яков писал своей



**Рис. 5.** Портрет Ивана Федоровича Рюля. Худ. И.В. Лучанинов, 1824 г.

сестре Джесси: «Я из всех сил стараюсь сделать из себя русского. Это хорошее правило: «Когда ты в Риме, веди себя как римлянин». И я стараюсь вполне ответственно проникнуться всеми особенностями <русских> людей и перенять все их обычаи и привычки. За короткое время я надеюсь стать очень respectable русским» [11, с. 23]. Подводя итог жизни Якова Васильевича Виллие-младшего, можно смело утверждать, что ему это вполне удалось — он обрел в России вторую родину, которой служил верой и правдой.

Карьерные достижения Якова Васильевича Виллие 2-го весьма внушительны: почетный лейб-медик, действительный статский советник, главный врач военных учебных заведений.

Впечатляет список его наград, и не только российских: орден Святого Владимира 4-й степени, Святого Владимира 3-й степени (1831 г.) и Святой Анны 2-й степени, прусский орден Красного Орла (Roter Adlerorden) 2-й степени, баденский орден Церингенского Льва (vom Zähringer Löwen), савойский орден Святых Маврикия



**Рис. 6.** Надгробие на могиле Я.В. Виллие 2-го

<sup>3</sup> Иван Федорович (Иоган Георг) Рюль (1768–1846) — доктор медицины и хирургии, придворный хирург, лейб-медик при императрице Марии Федоровне, действительный тайный советник и кавалер, инспектор медицинской части ее учреждений. Внес капитал для выдачи процентов лучшим ученикам, выпускаемым из фельдшерской школы. Изобрел особенную искусственную ногу и напечатал «Фармакопею для руководства врачам» (1824). Внес большой вклад в дело организации психиатрических клиник в Санкт-Петербурге. Разработал устав образцовой клиники (1832), занимался вопросом статистики умалишенных, издал книгу «Опыт статистического обозрения о числе одержимых разными душевными недугами в России» (1840).



**Рис. 7.** Здание Михайловской больницы баронета Виллие, начало XX века

и Лазаря (Ordine dei Santi Maurizio e Lazzaro), а также медали — «За русско-турецкую войну 1828–1829 гг.» и «За взятие Варшавы» [8].

Яков Виллие 2-й был долгие годы лейб-медиком великого князя Михаила Павловича и сына своего, родившегося в 1838 г., назвал его именем, видимо, в знак почтения и признательности высокому покровителю. В этом нет ничего необычного. А вот особая душевная привязанность к его высочеству Михаилу Павловичу Романову не только племянника, но и дяди Виллие остается загадкой для потомков. Баронет Я.В. Виллие, желая оставить о себе память, в знак своей привязанности к России, своему второму отечеству, и глубочайшей признательности к августейшим монархам, «щедротам которых он обязан всем своим состоянием», завещал передать свое немалое наследство на «устройство богоугодного заведения, которое бы носило его имя», а именно больницы для бедных [15]. Протицируем дословно строки завещания, составленного в 1852 г., как они приведены в историческом очерке Г.Г. Скориченко: «Все его движимое и недвижимое имущество продать и вырученные с него деньги, а равно капитал в банковых билетах, ему принадлежащих, разделить на десять равных частей, из которых 2/10 употребить на погребение его, на устройство надгробного памятника и на дела благотворительные по усмотрению его душеприказчиков, а 8/10 на устройство богоугодного заведения, которое носило бы его имя». В дополнение к этому завещанию Виллие выразил желание, чтобы это заведение было гражданской больницей и в память великого князя Михаила Павловича именовалось «больницей Св. Архангела Михаила, учрежденную баронетом Виллие» [16, с. 107]. Принято считать, что архитектурная форма Михайловской больницы (рис. 7) напоминает букву W, но ведь одновременно это и M, зависит от того, как посмотреть с высоты птичьего полета. Почему для семьи Виллие так много значил великий князь? Однако ведь и внучатого племянника Виллие, потенциального наследника баронета, тоже звали Михаил... Сможет ли кто разгадать эту тайну?

Попробуем изложить свое предположение, не претендующее на всеобъемлющий охват вопроса. Речь идет, конечно же, не о формальных взаимоотношениях

«придворный врач – венценосный пациент», которые действительно иногда могут перерасти в крепкие дружеские отношения. Хорошо известно и зафиксировано историками «теплохладное» отношение большинства Романовых к медицине в целом и их лечащим врачам в частности. Существовавшая Придворная медицинская часть, входившая в Министерство императорского двора, безусловно, хорошо знала свое дело и безукоризненно исполняла свой четко очерченный функционал. Однако факт остается фактом: по совершенно непредвиденным обстоятельствам могут пересекаться жизненные пути, казалось бы, внешне очень разных, но, тем не менее, очень близких по духу и по отношению к делу людей. Близких не по крови, не по вере, не по профессии, не по возрасту и не множеству других на первый взгляд кажущихся (чаще только кажущихся) обстоятельств. Применительно к героям нашего повествования следует отметить, что оба: и порфирородный великий князь Российской империи, и баронет туманного Альбиона — являлись по сути отцами-основателями двух рядом расположенных градообразующих «кузниц» столицы империи: медицинской и артиллерийской. Именно за счет их равновеликого вложения своих энергии, таланта, помноженного на их благородство и исключительность, были в начале позапрошлого века зарожжены и дошли до сего дня в своей славе и силе Военно-медицинская (1798) и Артиллерийская (1820) академии. Несложно предположить, что врачебное окормление великого князя баронет Виллие<sup>4</sup> мог доверить только самому преданному лицу из своего окружения, а именно племяннику — Виллие 2-му (при отсутствии своих детей племянники приобретают статус родных сыновей). Но остается беспрецедентным посмертное распоряжение, а главное — увековечивание имени великого князя аккуратно со своим баронетским титулом в названии созданных им великолепных зданий, что и сегодня, по прошествии полутора веков, исправно служат нашему Отечеству<sup>5</sup>. Любопытна реинкарнация в названиях окормляемых великим князем и баронетом учреждений после смены эпох накануне XXI в. Так, почти тридцать лет назад (1995 г.) в целях возрождения исторических традиций Российской армии и в связи со 175-летием со дня образования Военная артиллерийская академия имени М.И. Калинина переименована в Михайловскую

<sup>4</sup> Баронет Виллие из-за своего беззаветного служения России и практически непрерывного участия в войнах первой половины XIX в. до конца жизни так и не обзавелся семьей. Ближайшим по духу считал великого князя Михаила Павловича — «лучшего своего друга». См.: Чистович Я.А. Памятник доктору медицины и хирургии, действительному тайному советнику, баронету Якову Васильевичу Виллие. СПб.: Типография Я. Трея, 1860. С. 39.

<sup>5</sup> На завещанную сумму баронета были построены и содержались до 1917 г. Михайловская клиническая больница баронета Виллие с церковью Архангела Михаила; фонтан «Гигиеня»; жилой дом при Михайловской больнице и часовня; сад и сквер Михайловской больницы; акушерско-гинекологическая клиника баронета Виллие. Все эти шедевры культурного наследия и поныне исправно служат нынешней Военно-медицинской академии.

артиллерийскую академию<sup>6</sup>. По мнению авторов, это событие — свидетельство не только незыблемой связи времен, но и, главное, торжество исторической справедливости по отношению к великому князю Михаилу Павловичу. Более отсроченным выглядит это торжество по отношению к наследию баронета Виллие: созданное по его духовному завещанию, на его деньги и названное в его честь учреждение (Михайловская клиническая больница баронета Виллие) еще только ждет возвращения на свой фасад исторического наименования, просуществовавшего на нем до 1917 г. и легко читаемое на дореволюционных фотографиях. Чуть иначе сложилась судьба бронзовых памятников в их честь: переплавлен единственный монумент в честь великого князя Михаила Павловича перед знаменитым на весь мир Ижевским оружейным заводом; перемещен на задворки ВМА (с глаз долой — из сердца вон), памятник баронету Виллие, почти век украшавший парадный курдонер его детища. У авторов почти нет сомнений, что по прошествии времени будет воссоздан памятник перед оружейным заводом и вернется из ссылки на свое законное место, согласно духовному завещанию<sup>7</sup>, памятник одному из отцов-основателей *Alma Mater* баронету Виллие.

Архивные материалы, на которые опираются авторы статьи, опубликованной в «Альманахе истории медицины», в несколько иной плоскости проливают свет на обстоятельства, связанные с завещанием баронета Виллие. Приведем цитату из письма М.Я. Виллие В.В. Пашутину, датированного 1899 г.: «Мне было лет девять, когда между Баронетом и моим отцом произошел прискорбный разлад. Разгневанный на моего родителя, Яков Васильевич бросил в огонь подписанное уже им духовное завещание, которым я значился его единственным наследником (майоратным), и написал другое, завещая все свое огромное состояние (около двух миллионов) на прекрасную и высоко полезную клинику его имени... В то время я не понимал значения этих событий, но и теперь в сердце своем не нахожу я хулы к памяти деда моего, напротив, я ее высоко чту и горжусь единственным доставшимся мне от него наследием, его славным именем...» [17, с. 356–357].

<sup>6</sup> Указ Президента РФ № 1154 от 17 ноября 1995 г.

<sup>7</sup> Под ныне находящимся на месте памятника баронету Виллие фонтаном «Гигиена» остается закладная доска, положенная рукой президента П.А. Дубовицкого, со следующим текстом (в сокращении): «В лето от Рождества Христова 1858-е в 29-й день Августа месяца, царствования же Императора Александра Второго, во время управления <...> Императорскою Медико-Хирургическою Академиею действительного статского советника Дубовицкого, положена сия доска в основание памятника, сооруженного бывшему с 1808 по 1838 год Президенту вышеназванной Академии, главному по армии медицинскому инспектору, лейб-медику, действительному тайному советнику баронету Якову Васильевичу Виллие, в ознаменование заслуг, оказанных им по образованию врачей и устройству медицинской части в России; <...> ПО ДУХОВНОМУ ЗАВЕЩАНИЮ ЕГО (выделено автором); по проекту архитектора Штакеншнейдера». (Текст на закладной доске под памятником Я. В. Виллие напечатан: Русский инвалид. 1858. 3 ноября. С. 823.)

В то время как Виллие-старший завещал весь капитал на благотворительные цели, вдова Виллие-младшего Вера Ивановна с четырьмя детьми, «оказавшись в тяжелом материальном положении, отдала сына <Михаила> по достижении им четырнадцатилетнего возраста в довольно престижную Школу гвардейских подпрапорщиков и кавалерийских юнкеров» [18]. Вынужденный впоследствии нести военную службу, к которой не испытывал призвания, Михаил Виллие находил утешение в искусстве. Еще в юности он вольнослушателем посещал Академию художеств, а уйдя в отставку, полностью отдался любимому делу — живописи. Он много путешествовал, получил известность в Европе, в России же в 1868 г. ему было присвоено звание академика акварельной живописи; он являлся действительным членом Академии художеств, активным членом Общества русских акварелистов. Он, как и его предки, был удостоен монаршей милости: его работы приобретали для личных коллекций императоры Александр III и Николай II [19].

Характерные особенности М.Я. Виллие тонко подметил в своих воспоминаниях скульптор И.Я. Гинцбург<sup>8</sup>: «Много жизни и веселья вносил в общество вечно бодрый и веселый М.Я. Виллие. Этот художник, тип бывшего военного, всегда держался по-джентельменски, со всеми вежливо и просто. Страстный поклонник всего французского, он до тонкостей знал Париж» [20, с. 79].

В 1899 г., отмечая столетие Военно-медицинской академии, желая почтить заслуги перед отечественной военной медициной баронета Я.В. Виллие, который в течение тридцати лет был ее президентом, конференция академии наградила Михаила Яковлевича Виллие, внучатого племянника и единственного его потомка, нагрудным знаком, учрежденным в память этого юбилея [17]. В 1901 г. за участие во Всемирной выставке в Париже (1900) он был награжден французским орденом Почетного легиона Кавалерского Креста<sup>9</sup>.

Михаил Виллие, помимо прочего, был страстным библиофилом, увлекался книжным делом, библиографией и библиотековедением. Он являлся членом-основателем Русского общества деятелей печатного дела, где в течение шести лет состоял председателем библиографической комиссии; членом-основателем и членом совета Русского общества библиотековедения; членом совета Русского стенографического общества. В последние годы много работал над системой научной библиографической классификации, над новым методом стенографирования и над составлением рифмованного словаря. Собрал специальную библиотеку по вопросам книговедения и стенографии [18].

<sup>8</sup> И.Я. Гинцбург — автор надгробного памятника профессору С.П. Боткину на Новодевичьем кладбище Санкт-Петербурга (ныне находится на территории инфекционной больницы имени С.П. Боткина).

<sup>9</sup> «Канцелярия, по приказу Министра Императорского Двора, имеет честь уведомить, что в 30 день июля сего года последовало высочайшее соизволение на принятие и ношение Академиком живописи Михаилом Виллие пожалованного ему французского Почетного легиона Кавалерского Креста» (РГИА. Ф. 789. Оп. 14. Д. 43. Л. 37).

В июле 1910 г., находясь в Брюсселе, Михаил Яковлевич внезапно почувствовал сильное недомогание и был вынужден обратиться к врачам. Однако даже европейские светила медицины не смогли помочь ему, и он был вынужден вернуться в Петербург. В отличие от своих отца и дяди, остававшихся на своей второй родине представителями англиканской веры<sup>10</sup>, М.Я. Виллие был крещен в православной вере, поэтому и упокоился на Волковском православном кладбище<sup>11</sup>.

В 1908 г. М.Я. Виллие передал в библиотеку Военно-медицинской академии ценный архив: копии писем своего отца Якова Васильевича, собранные в одном томике [9]; дневники и переписку деда — И.Ф. Рюля. Написанные от руки по-английски неразборчивым почерком письма молодого Виллие почти 100 лет пролежали в рукописном фонде, прежде чем благодаря усилиям библиографа академической библиотеки Галины Михайловны Рослик к ним было привлечено внимание специалистов, способных их прочесть и перевести. Таковыми оказались переводчик Юрий Петрович Бондаренко, историк-архивист Сергей Николаевич Искюль и историк-любитель барон из Шотландии Гордон Керру.

Фрагменты писем, не содержащие конфиденциальной информации, были опубликованы с комментариями Ю.П. Бондаренко в двух номерах журнала «История Петербурга» за 2002 г. [10, 11]. Но, видимо, не попали в поле зрения специалистов по истории военной медицины. По оценке представителей российской культурной

элиты, «его письма, которые можно назвать литературными гравюрами Петербурга начала XIX в.», стали «драгоценным свидетельством эпохи» [21]. Но эти письма не только содержат личные впечатления молодого шотландского мигранта о российской действительности, не только рисуют нам эффектные картины природных и архитектурных достоинств Петербурга, но и способны поведать об известных людях, исторических фигурах, с которыми он соприкасался и контактировал и о которых откровенно писал родственникам. Особый интерес представляют строчки, в которых племянник упоминает о своем знаменитом дядюшке. Благодаря этим живым свидетельствам мы больше узнаем о личности Виллие-старшего, о чертах его характера, свойствах человеческой натуры, что «по-новому раскрывает его характер, подкрепляя или опровергая сложившиеся о нем исторические стереотипы» [10, с. 14].

## 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. *Dissertatio medica inauguralis, de hydrencephalo acuto: quam, annuente summo numine: ex auctoritate reverendi admodum viri, D. Georgii Baird, SS.T.P. Academiae Edinburgenae Praefecti: necnon amplissimi senatus academici consensu, et nobilissimae facultatis medicae decreto: pro gradu doctoratus, summisque in medicina honoribus ac privilegiis rite et legitime consequendis / eruditorum examini subjicit Jacobus Wylie, Scotus, Societatis Regiae Medicae Edinensis Socius Extraordinarius. Edinburgi: Excudebat C. Stewart, 1816. 74 p.*
2. Тюкин В.П., Чурилов Л.П. Яков Васильевич Виллие — полвека во главе российской медицины // *Медицина. XXI век. 2006. № 5. С. 100–107.*
3. Ермолаева К.А., Владимиров Э.И. Я.В. Виллие: жизненный путь патриота и врача // *Молодежный инновационный вестник. 2022. Т. 11, № S2. С. 52–57.*
4. Воробей С.В., Медведев В.Р., Погодин Ю.И., Тарасевич Ю.В. Яков Васильевич Виллие — выдающийся организатор здравоохранения и военной медицины России XIX века // *Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2012. Т. 7, № 4. С. 101–110.*
5. Будко А., Журавлев Д. «...Был полностью предан». История «русского шотландца» Якова Виллие // *Родина. 2012. № 7. С. 82–85.*
6. Грум К. Баронет Я.В. Виллие. Биографический очерк // *Друг здравия. 1854. № 12. С. 51–58.*
7. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Тюкин В.П. Герой Отечественной войны 1812 г. баронет Яков Васильевич Виллие и русская медицина // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2012. Т. 7, № 2. С. 974–995.*
8. Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Меркушев И.А. Два Виллие // *Клиническая медицина. 2022. Т. 100, № 1. С. 63–67. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-1-63-67*
9. Wylie James, младший / племянник. *Epistolae ad amicos scriptae transmissae*. Май 1817 г. – сент. 1818 г., Санкт-Петербург: рукопись — автограф на англ. яз. Место хранения: рукописный фонд Фундаментальной библиотеки Военно-медицинской академии.
10. Письма, дневники и воспоминания. Петербург в письмах Я.В. Виллие 2-го / Вступление, подготовка текста, перевод Ю.П. Бондаренко // *История Петербурга. 2002. № 1(5). С. 13–19.*
11. Письма, дневники и воспоминания. Петербург в письмах Я.В. Виллие 2-го / вступление, подготовка текста, перевод Ю.П. Бондаренко // *История Петербурга. 2002. № 2 (6). С. 19–27.*
12. Юркевич Е.И. Судьба четвертого сына императора Павла I // *Военно-исторический журнал. 2007. № 10. С. 61–62.*

<sup>10</sup> Похоронены на лютеранских кладбищах: Волковском — Я.В. Виллие, Смоленском — Я.В. Виллие 2-й.

<sup>11</sup> Место захоронения и руинизированное надгробие на Волковском православном кладбище сохраняется.

13. Никитин А. Воспоминания об Иване Федоровиче Рюле // Русский инвалид. 1847. № 61. С. 244; № 62. С. 248; № 63. С. 253.
14. Захоронение: Виллие Яков Васильевич (2) (James Wylie) // Смоленское лютеранское кладбище. Доступен по: <https://spslc.ru/burial-places/villie-yakov-vasilevich.html> (дата обращения 01.04.23.).
15. Отчет по устройству Михайловской клинической больницы баронета Виллие, с биографическими сведениями об учредителе этой больницы. Санкт-Петербург, 1873. 181 с.
16. Скориченко Г.Г. Императорская Военно-медицинская (медико-хирургическая) академия: исторический очерк. В кн.: Столетие Военного Министерства. 1802–1902. В 13 т. Т. 9. Часть 2: до 1902 г. включительно. СПб.: Тип. П.Ф. Пантелеева, 1910. 233 с.
17. Фисун А.Я., Поддубный М.В. Столетие Военно-медицинской академии: вокруг юбилея. В кн.: Альманах истории медицины:

- неизвестные и спорные страницы. Вып. 2. М.: Династия, 2019. С. 351–362.
18. Бондаренко Ю. Михаил Яковлевич Виллие // Нева. 2003. № 9. С. 17–21.
19. Мозохина Н.А. Российская империя на открытках Михаила Яковлевича Виллие. В сб.: Сохранение культурного наследия и исторического единства России на знаках почтовой оплаты в музеях и частных коллекциях. Сборник методических материалов XII научно-практического семинара по истории почты, филателии и филокартии, Санкт-Петербург, 08–09 октября 2021 года. СПб., 2021. С. 69–80.
20. Гинцбург И.Я. Из прошлого. Воспоминания. Л.: Гос. изд-во, 1924. 183 с.
21. Ефимовская Е. «...Смогу ли полюбить?..»: Санкт-Петербург в письмах Якова Виллие 2-го // Российский писатель. Доступен по: <https://www.rospisatel.ru/efimovskaja-ville.htm> (дата обращения 01.04.23.)

## REFERENCES

1. Dissertatio medica inauguralis, de hydrecephalo acuto: quam, annuente summo numine: ex auctoritate reverendi admodum viri, D. Georgii Baird, SS.T.P. Academiae Edinburgenae Praefecti: necnon amplissimi senatus academici consensu, et nobilissimae facultatis medicae decreto: pro gradu doctoratus, summisque in medicina honoribus ac privilegiis rite et legitime consequendis / eruditorum examini subjicit Jacobus Wylie, Scotus, Societatis Regiae Medicae Edinensis Socius Extraordinarius. Edinburgi: Excudebat C. Stewart, 1816. 74 p.
2. Tyukin VP, Churilov LP. Yakov Vasilievich Willie — half a century at the head of Russian medicine. *Med.-XXI*. 2006;(5):100–107. (In Russ.)
3. Ermolaeva KA, Vladimirova EI. Ya.V. Willie: the life path of a patriot and a doctor. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2022;11(S2): 52–57. (In Russ.)
4. Vorobey SV, Medvedev VR, Pogodin Yul, Tarasevich YuV. Yakov Vasilyevich Willie — an outstanding organizer of healthcare and military medicine in Russia in the 19<sup>th</sup> century. *Zhizn' bez opasnosti. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie*. 2012;7(4):101–110. (In Russ.)
5. Budko A, Zhuravlev D. "...Was completely betrayed." The story of the "Russian Scot" Jacob Willie. *Rodina*. 2012;(7):82–85. (In Russ.)
6. Grum K. Baronet Ya.V. Villie. Biographical sketch. *Drug zdraviya*. 1854;(12):51–58. (In Russ.)
7. Churilov LP, Stroev Yul, Tyukin VP. Hero of the Patriotic War of 1812 Baronet Yakov Vasilyevich Willie and Russian medicine. *Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them (Human Potential)*. 2012;7(2):974–995. (In Russ.)
8. Simonenko VB, Abashin VG, Merkushev IA. Two Villiers. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):63–67. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-1-63-67
9. Wylie James, Jr. / nephew. *Epistolae ad amicos scriptae transmissae*. May 1817 – Sept. 1818, St. Petersburg: manuscript — autograph in English. Location: manuscript fund of the Fundamental Library of the Military Medical Academy.
10. Bondarenko YuP, introduction, text preparation, translation from English. Letters, diaries and memoirs. Petersburg in the letters of Ya.V. Willie 2<sup>nd</sup>. *Istoriya Peterburga*. 2002;1(5):13–19. (In Russ.)
11. Bondarenko YuP, introduction, text preparation, translation from English. Letters, diaries and memoirs. Petersburg in the letters of Ya.V. Willie 2<sup>nd</sup>. *Istoriya Peterburga*. 2002;2(6):19–27. (In Russ.)
12. Yurkevich EI. The Destiny of the Forth Son of Emperor Paul I. *Military History Magazine*. 2007;(10):61–62. (In Russ.)
13. Nikitin A. Memories of Ivan Fedorovich Ryul. *Russkiy invalid*. 1847;(61):244; (62):248; (63):253. (In Russ.)
14. Burial: Villie Yakov Vasil'evich (2) (James Wylie) [Internet]. Smolensk Lutheran cemetery. (In Russ.) Available at: <https://spslc.ru/burial-places/villie-yakov-vasilevich.html> (accessed 1.04.23.).
15. Report on the arrangement of the Mikhailovsky Clinical Hospital by Baronet Willie, with biographical information about the founder of this hospital. Saint Petersburg; 1873. 181 p. (In Russ.)
16. Skorichenko GG. Imperial Military Medical (Medical and Surgical) Academy: a historical essay. In: *Century of the War Ministry*. 1802–1902 In 13 vols. Vol. 9. Part 2: up to 1902 inclusive. Saint Petersburg: P.F. Panteleev Printing House; 1910. 233 p. (In Russ.)
17. Fisun AY, Poddubnyi MV. Centenary of the Military Medical Academy: around the anniversary. In: *Almanac of the History of Medicine: Unknown and Controversial Pages*. Issue 2. Moscow: Dynastiya Publ.; 2019. P. 351–362. (In Russ.)
18. Bondarenko Yu. Mikhail Yakovlevich Villie. *Neva*. 2003;(9):17–21. (In Russ.)
19. Mozokhina NA. The Russian Empire on postcards by Mikhail Yakovlevich Willie. In: *Sokhranenie kul'turnogo naslediya i istoricheskogo edinstva Rossii na znakakh pochtovoi oplaty v muzeyakh i chastnykh kollektsiyakh*. Collection of methodological materials of the XII scientific and practical seminar on the history of mail, philately and philocarty, Saint Petersburg, 08–09 Oct 2021. Saint Petersburg; 2021. P. 69–80. (In Russ.)
20. Gintsburg IYa. *From past. Memories*. Leningrad: State Publishing House; 1924. 183 p. (In Russ.)
21. Efimovskaya E. "... Can I fall in love?..": St. Petersburg in the letters of Jacob Willie 2<sup>nd</sup> // Rossiyskiy pisatel'. (In Russ.) Available at: <https://www.rospisatel.ru/efimovskaja-ville.htm> (accessed 01.04.23.)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Александр Волеславович Гордиенко**, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>; eLibrary SPIN: 5049-3501; Author ID: 301134; e-mail: [gord503@mail.ru](mailto:gord503@mail.ru)

**Светлана Анатольевна Мамаева**, канд. педагог. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-1958>; Web of Science Researcher ID: X-8369-2018; eLibrary SPIN: 4240-8872; e-mail: [svetanma@list.ru](mailto:svetanma@list.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Aleksand V. Gordienko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Hospital Therapy Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6901-6436>; eLibrary SPIN: 5049-3501; Author ID: 301134; e-mail: [gord503@mail.ru](mailto:gord503@mail.ru)

**Svetlana A. Mamaeva**, Ph.D. (Pedagogical); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6775-1958>; Web of Science Researcher ID: X-8369-2018; eLibrary SPIN: 4240-8872; e-mail: [svetanma@list.ru](mailto:svetanma@list.ru)

УДК 618.145-006.2-001.5-002-073

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340778>

Обзорная статья

## Визуализационная диагностика разрыва эндометриоидной кисты с гемоперитонеумом

В.В. Рязанов<sup>1, 2</sup>, Г.К. Садыкова<sup>1, 2</sup>, И.С. Железняк<sup>2</sup>, И.В. Бойков<sup>2</sup>, В.В. Ипатов<sup>2</sup>, Р.А. Постановов<sup>1</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Эндометриоидная киста яичника является наиболее частым вариантом наружного эндометриоза. Клинические проявления варьируют от бессимптомных до негативно влияющих на качество жизни и повседневную активность женщины репродуктивного возраста. Разрыв эндометриоидной кисты с кровоизлиянием в брюшную полость встречается у 3 % женщин с данной патологией, являясь относительно редким осложнением.

Разорвавшиеся эндометриоидные кисты могут представлять собой диагностическую и хирургическую проблему: такие пациентки имеют симптомы острого живота и нестабильную гемодинамику, а визуализационная картина разрыва эндометриоидной кисты может имитировать злокачественное новообразование яичников. В связи с этим врачу неотложной лучевой диагностики необходимо хорошо знать семиотику эндометриоидной кисты с разрывом и кровоизлиянием в брюшную полость.

Представлен клинический случай впервые выявленной крупной эндометриоидной кисты, осложненной кровоизлиянием в брюшную полость, у пациентки 32 лет, которой в условиях приемного отделения проводились нативная компьютерная томография и ультразвуковое исследование.

На основании изучения отечественной и зарубежной литературы подготовлен литературный обзор по основным аспектам лучевой семиотики эндометриоидных кист с разрывом и кровоизлиянием в брюшную полость и вопросам дифференциальной диагностики разрыва эндометриоидных кист с разрывами функциональных кист и злокачественных кистозных образований яичников.

**Ключевые слова:** гемоперитонеум; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; разрыв кисты яичника; ультразвуковая диагностика; эндометриоз; эндометриоидная киста; яичник.

### Как цитировать:

Рязанов В.В., Садыкова Г.К., Железняк И.С., Бойков И.В., Ипатов В.В., Постановов Р.А. Визуализационная диагностика разрыва эндометриоидной кисты с гемоперитонеумом // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 207–214. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340778>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340778>

Review Article

# Diagnostic imaging of ovarian endometrioma rupture with hemoperitoneum

Vladimir V. Ryazanov<sup>1,2</sup>, Gulnaz K. Sadykova<sup>1,2</sup>, Igor S. Zheleznyak<sup>2</sup>, Igor V. Boykov<sup>2</sup>,  
Victor V. Ipatov<sup>2</sup>, Roman A. Postanogov<sup>1</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

An endometrioid ovarian cyst (known as endometrioma) is the most common variant of external endometriosis. Clinical symptoms range from asymptomatic to negatively affecting on quality of life and daily activities of a reproductive age woman. Rupture of an endometrioid cyst with hemorrhage into the abdominal cavity occurs in 3% of women with this pathology, which is a rare complication.

Ruptured endometrioid cysts may present a diagnostic and surgical challenge: patients may have acute abdominal symptoms and hemodynamic instability, also imaging of a ruptured endometrioid cyst may mimic ovarian malignancy. Therefore, the emergency radiologist needs to know the semiotics of an endometrioid cyst with rupture and hemorrhage into the abdominal cavity.

We represent the clinical case of a prime diagnosed large endometrioid cyst in a 32-year-old patient, complicated by hemorrhage in the abdominal cavity. In the emergency department, the patient underwent native computed tomography and ultrasound investigation.

Based on the study of Russian and foreign literature, the review was made about main aspects of radiation semiotics of endometrioid cysts with rupture and hemorrhage in the abdominal cavity and about of differential diagnosis of rupture of endometrioid cysts with ruptures of functional cysts and malignant cystic ovarian formations.

**Keywords:** computed tomography; endometrioma; endometriosis; hemoperitoneum; magnetic resonance imaging; ovary; ovarian cyst rupture; ultrasound diagnostics.

**To cite this article:**

Ryazanov VV, Sadykova GK, Zheleznyak IS, Boykov IV, Ipatov VV, Postanogov RA. Diagnostic imaging of ovarian endometrioma rupture with hemoperitoneum. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):207–214. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar340778>

Received: 17.04.2023

Accepted: 14.05.2023

Published: 30.06.2023



Эндометриоз не теряет своей актуальности в современной гинекологии, представляя собой мультифакторное состояние, при котором происходят имплантация и разрастание ткани за пределами полости матки, по морфологическим и функциональным свойствам схожей с эндометрием, с поражением 6–10 % женщин репродуктивного возраста [1–4].

Различают эндометриоз генитальный и экстрагенитальный. При генитальном эндометриозе очаги локализуются в органах женской половой системы (матка, маточные трубы, яичники, влагалище, брюшина малого таза), при экстрагенитальном эндометриозе импланты могут встречаться в любой локализации вне репродуктивной системы. В свою очередь, генитальный эндометриоз подразделяется на внутренний, с поражением матки, перешейка и интерстициального отдела маточных труб, и наружный, с поражением яичников, остальных отделов маточных труб, брюшины, влагалищной части шейки матки и влагалища [3].

Для эндометриоза характерны признаки злокачественного процесса: способность клеток к миграции, наличие локальных и отдаленных очагов, инвазии с последующим поражением органов-мишеней [1].

На сегодня этиология эндометриоза достоверно не известна, патогенез до конца не изучен, клиническая картина неспецифична (тазовая боль, бесплодие и нерегулярное маточное кровотечение), отсутствуют диагностические маркеры [1–3]. У 30–50 % женщин репродуктивного возраста эндометриоз может протекать без клинической симптоматики [5].

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза остаются лапароскопия и биопсия с последующим гистологическим исследованием препарата, но и она не обладает абсолютной точностью [5].

Эндометриозные кисты яичников — наиболее частая форма наружного эндометриоза, они встречаются у 17–44 % женщин с эндометриозом [6].

Возраст пациенток с эндометриозными кистами составляет 18–50 лет [3, 5]. В литературе описаны редкие случаи врожденных форм эндометриоза.

Эндометриозные кисты вызваны кровоизлиянием эктопической ткани эндометрия в яичник, что приводит к дегенерации продуктов крови, окруженных паренхимой яичника. Как правило, эндометриозные кисты состоят из фиброзных стенок с выстилкой из эндометриального эпителия, стромы и желез, а полость заполнена кровью за счет циклических изменений в эпителиальных клетках эндометриозных гетеротопий. Накопление крови при отсутствии возможности дренирования ведет к растяжению стенок и росту кисты. Содержимое эндометриозной кисты имеет густую консистенцию, «шоколадный» цвет. При выраженном стромальном компоненте и васкуляризации киста является функциональной, что обеспечивает склонность к прогрессирующему росту. Присутствие эндометриального компонента на поверхности яичника

приводит к хронической воспалительной реакции (обостряющейся согласно циклам) и спаечному процессу в малом тазу. Капсула эндометриозной кисты обычно прочно спаяна с тканью яичника [3, 6].

Острый разрыв эндометриозных кист — редкое осложнение, частота которого точно не известна [7], по другим литературным данным, имеет место примерно у 3 % женщин с эндометриозными кистами и обычно происходит при эндометриозных кистах размерами более 6 см [4, 6]. Для эндометриозных кист характерным является «протечка» содержимого в брюшную полость с последующим воспалением, фиброзом и образованием спаек за счет микроперфораций стенки кисты, тогда как острый разрыв кисты является относительно редким осложнением и может быть связан с тяжелым перитонитом и нестабильной гемодинамикой [1, 8]. Согласно современной литературе, разрыв эндометриозной кисты редко диагностируется до операции, поскольку имеет сходство с другими, более распространенными неотложными состояниями брюшной полости, может имитировать злокачественное новообразование яичников [6, 8].

Представляем клинический случай пациентки с острым разрывом эндометриозной кисты яичника с гемоперитонеумом без анамнеза эндометриозной болезни, диагностированного при дооперационном ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Пациентка Ф. 32 лет доставлена бригадой скорой помощи в приемное отделение с выраженным болевым синдромом в нижней половине живота.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 3 дней, когда отметила возникновение указанных выше жалоб; изначально боль появилась в правой подвздошной области, пациентка самостоятельно принимала эспумизан с незначительным эффектом. В связи с сохранением боли в нижней половине живота и усилением интенсивности боли вызвала бригаду скорой медицинской помощи.

Анамнез жизни: хронические заболевания, операции и травмы отрицает.

Репродуктивный анамнез: менструации с 12 лет, по 5 дней, через 28 дней, контрацепцией не пользовалась; беременностей не было; хронические заболевания отрицает, при последнем гинекологическом осмотре и УЗИ органов малого таза около 4 лет назад — без патологии.

Объективные данные: температура тела 36,6; кожные покровы бледные, чистые; пульс 82 уд./мин, ритмичный; АД 115/75 мм рт. ст.; живот в дыхании участвует, вздут, незначительно напряжен, умеренно болезненный в мезогастррии, в околопупочной области, правая подвздошная область безболезненна.

При бимануальном исследовании: в проекции правых придатков пальпируется болезненное несмещаемое образование, размерами около 15 × 10 см.

Клинический анализ крови: лейкоциты (WBC)  $14,53 \times 10^9/\text{л}$  (4–10), эритроциты (RBC)  $5,09 \times 10^{12}/\text{л}$

(3,8–5,1), гемоглобин (HGB) 152 г/л (117–155), тромбоциты (PLT)  $373 \times 10^9$ /л (150–400), гематокрит (HCT) 43,6 % (33–45), СРБ (количественный) 230,6 мг/л (<5).

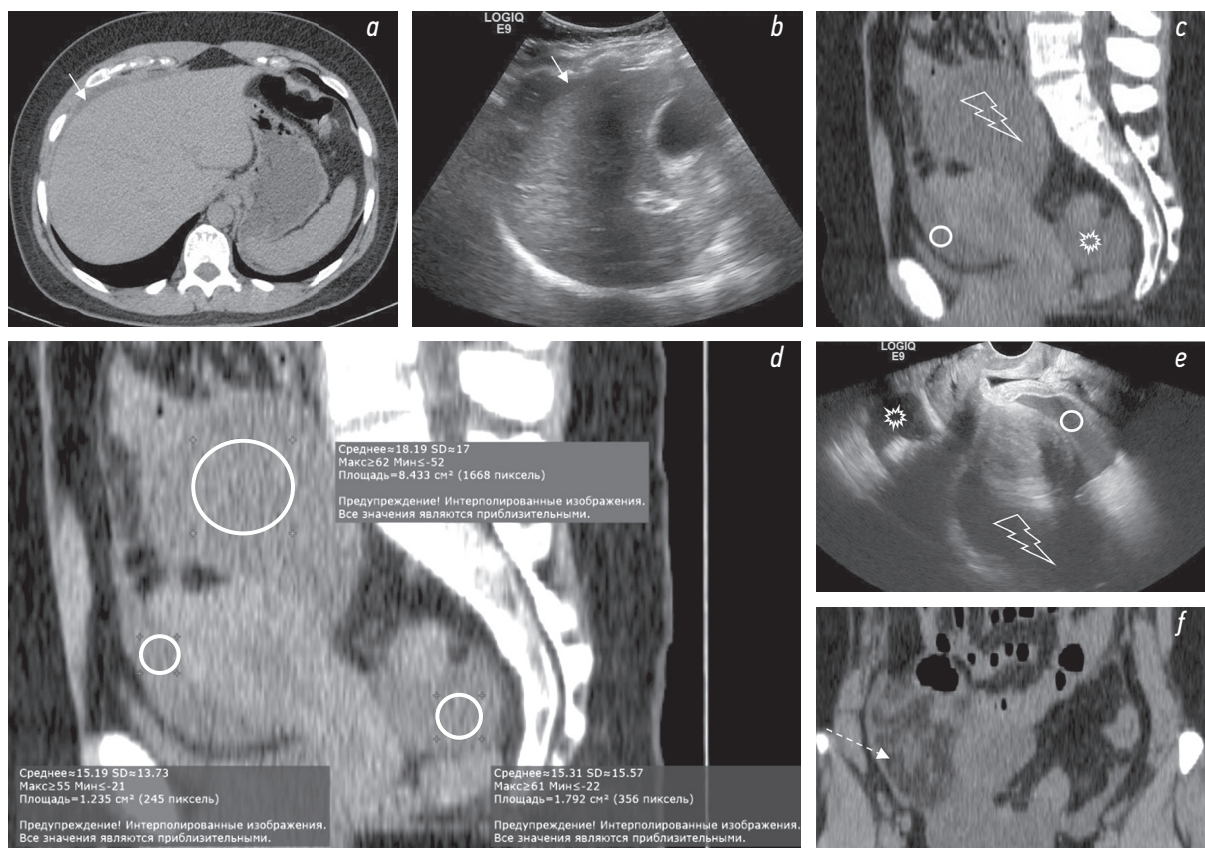
В экстренном порядке выполнены бесконтрастная компьютерная томография (КТ) живота и таза, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

При КТ без внутривенного контрастирования выявлены свободная жидкость в полости таза, по боковым фланкам, около печени (рис. 1, *a, c, d*); в области правого яичника образование жидкостной плотности размерами до  $77 \times 67$  мм (рис. 2, *a*), стенка неравномерной толщины, до 7 мм (рис. 3, *a, b*); инфильтрация большого сальника (рис. 1, *f*), остальные органы без особенностей. Заключение: КТ-признаки свободной жидкости в брюшной полости, образования правого яичника. При КТ грудной клетки не выявлены признаки неопластического или инфекционного процесса.

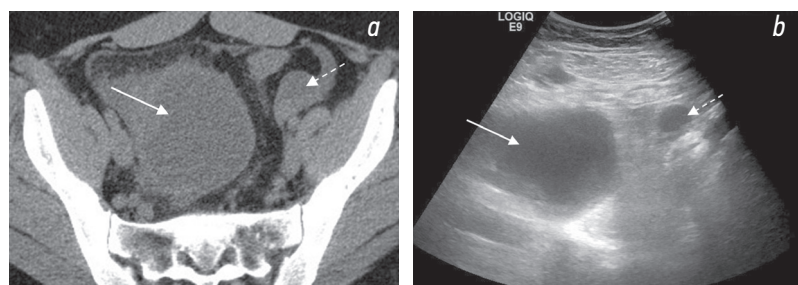
При УЗИ: свободная жидкость в брюшной полости (преимущественно около печени, в гепаторенальном кармане, в правом боковом канале толщиной слоя до 10 мм) и малом тазу (рис. 1, *b, e*). В области правых придатков определяется образование (размерами около

$65 \times 70 \times 90$  мм) с содержимым в виде мелкодисперсной эховзвеси («матовое стекло»), стенками неравномерной толщиной 7–10 мм с прилежащими по наружному контуру гипоехогенными массами (сгустки?) (рис. 3, *c*). В околоматочном пространстве эховзвесь в жидкости идентична содержимому кисты в яичнике (рис. 4, *a, b*). Матка и левый яичник (рис. 2, *b*) без эхоструктурных особенностей. Паренхиматозные органы брюшной полости и забрюшинного пространства без УЗ-признаков структурной патологии. Заключение: УЗ-признаки могут соответствовать гемоперитонеуму вследствие разрыва кисты правого яичника (вероятно, эндометриоидной).

В экстренном порядке выполнено удаление образования правого яичника в пределах здоровых тканей с использованием комбинированного эндоскопического доступа и иммуногистохимическим исследованием удаленных тканей. Интраоперационно: в малом тазу: эвакуировано 200 мл жидкой крови и «шоколадного» содержимого; правые придатки матки: яичник превращен в однокамерное гладкостенное кистозное образование размерами  $10 \times 16 \times 12$  см, с линейным разрывом длиной 2 см без продолжающегося кровотечения. С помощью биполярной коагуляции и острым путем капсула кисты выделена



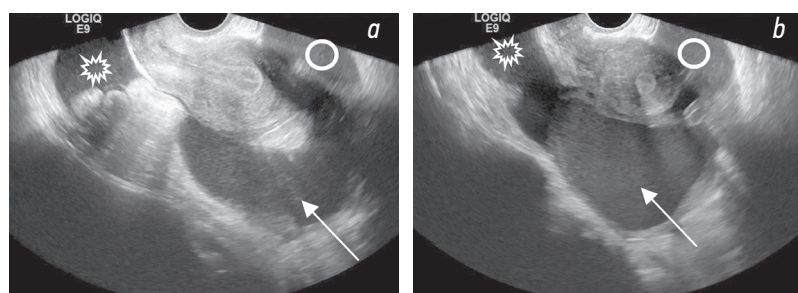
**Рис. 1.** На нативной КТ-томограмме в аксиальной плоскости (*a*) и на трансабдоминальной сонограмме (*b*) визуализируется свободная жидкость около печени (стрелка). На нативных КТ-томограммах в сагиттальной (*c, d*) плоскости и на трансвагинальной сонограмме (*e*) показана кровь в виде свободной жидкости в маточно-пузырном пространстве (круг) и в маточно-прямокишечном пространстве (звездочка). Эндометриоидная киста (молния) визуализируется на КТ-томограммах (*c, d*), трансвагинальной сонограмме (*e*). На КТ-томограмме (*d*) показаны коэффициенты ослабления рентгеновского излучения в единицах Хаунсфилда в эндометриоидной кисте и в свободной жидкости в полости малого таза. Инфильтрация большого сальника справа (пунктирная стрелка) на КТ-томограмме во фронтальной плоскости (*f*)



**Рис. 2.** На нативной КТ-томограмме в аксиальной плоскости (а) и на трансабдоминальной сонограмме (b) показаны правый яичник с эндометриодной кистой (стрелка) и левый яичник, содержащий фолликул (пунктирная стрелка)



**Рис. 3.** На нативных КТ-томограммах в аксиальной плоскости (а, b) в месте наибольшего утолщения стенок кисты (стрелка) с наружной стороны прилежат сгустки (пунктирная стрелка). Аналогичная трансабдоминальная сонограмма (с)



**Рис. 4.** На трансвагинальных сонограммах (а, b) показан идентичный сонографический паттерн жидкости в эндометриодной кисте (стрелка) и свободной жидкости в маточно-пузырном пространстве (круг) и в маточно-прямокишечном пространстве (звездочка)

из ложа в пределах здоровых тканей. Оставшейся здоровой ткани яичника — около 1/3. Ложе кисты прицельно точечно коагулировано. Гемостаз полный, стабильный. Макропрепарат: на разрезе однокамерная, гладкостенная киста правого яичника, без разрастаний, содержимое «шоколадное». Материал отправлен на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Хирургический диагноз: разрыв кисты правого яичника, гемоперитонеум.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Органы репродуктивной системы у женщин детородного возраста являются наиболее частым источником спонтанного внутрибрюшинного кровотечения (гемоперитонеума). После исключения внематочной беременности разрыв кисты яичника является наиболее частой причиной спонтанного гемоперитонеума у небеременных пациенток. Разрыву чаще подвергаются физиологические кисты (фолликулярная, желтого тела), реже патологические кисты, в частности эндометриодные [8].

Эндометриоз яичников является распространенным заболеванием у женщин репродуктивного возраста. Эндометриодная киста, осложненная разрывом, является редким состоянием. Хроническая циклическая боль типична для эндометриоза, но редка острая боль в животе из-за разрыва эндометриодной кисты, которая клинически может симулировать не только разрыв функциональной кисты яичника, но и другую хирургическую патологию.

Патогенез острого разрыва кисты эндометрия неизвестен, его предполагаемыми причинами являются беременность, травма, спайки, рост или инфицирование кисты [7].

УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) остаются основными методами визуализации для обследования женщин с подозрением на гинекологическую патологию. Для эндометриодных кист яичников определены высокая чувствительность и специфичность трансвагинального УЗИ и МРТ: чувствительностью 0,93 и специфичностью 0,96, чувствительностью 0,95 и специфичностью 0,91 соответственно [9].

КТ не является методом выбора при эндометриоидных кистах. В отделениях оказания неотложной помощи МРТ недоступна, УЗИ проводится не всегда, а КТ часто выполняется в качестве первого визуализационного метода для определения причины абдоминальной и тазовой боли.

В независимости от используемого метода визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) для эндометриоидных кист с разрывом и/или гемоперитонеумом можно выделить основные признаки, которые помогут не только в диагностике, но и в дифференциальной диагностике с разрывом функциональных кист яичников и новообразованиями яичников:

- эндометриоидные кисты локализуются в основном сбоку и сзади от матки [9, 10];
- эндометриоидные кисты чаще бывают множественными и/или двусторонними, в отличие от других геморрагических кист, которые обычно бывают односторонними; когда двусторонние эндометриоидные кисты связаны межовариальными спайками, их часто описывают как «целующиеся» яичники [7–10];
- эндометриоидные кисты имеют средний максимальный диаметр значительно больший, чем функциональные кисты (диапазон 4–13 и 1,5–6 см соответственно) [7, 8], сопоставимый или меньший размер в сравнении с кистозными или кистозно-солидными образованиями;
- эндометриоидная киста может быть однокамерной или многокамерной: многокамерный вид может быть обусловлен наличием нескольких отдельных кист, тесно прилежащих друг к другу, между ними могут быть тонкие или толстые перегородки [7, 8];
- неправильная форма кисты чаще наблюдается при разрыве эндометриоидной кисты, а функциональные кисты при разрыве чаще имеют правильно округлую форму [7];
- толщина стенки в эндометриоидных кистах больше, чем в функциональных (среднее значение максимальной толщины 3 мм (диапазон 2–6 мм) и 1,5 мм соответственно) [7–10];
- двойной контур стенки эндометриоидной кисты;
- очаговая неоднородность или разрушение стенки чаще встречались в разорванных функциональных кистах, чем в эндометриоидных [7];
- при внутривенном усилении функциональные кисты, как правило, имеют кольцо периферического усиления, а разорвавшиеся эндометриоидные кисты демонстрирует неспецифический, вариабельный характер усиления, который не отличает их от других доброкачественных и злокачественных образований, контрастирование стенки эндометриоидной кисты свидетельствует об активных воспалительных изменениях [7];
- активная экстравазация внутривенного контрастного вещества в функциональных кистах наблюдалась в месте разрыва из яичника намного чаще и крайне

редко в эндометриоидных кистах, поскольку стенка эндометриоидной кисты состоит в основном из фиброзной ткани со скудной васкуляризацией, а стенка функциональных кист обильно васкуляризирована в лютеиновую фазу [7, 8];

- при внутривенном контрастировании внутреннее содержимое эндометриоидной кисты контрастное вещество не накапливает;
- инфильтрация перитонеальной жировой клетчатки наблюдается в 75 % разорвавшихся эндометриоидных кист яичников и в 53 % разорвавшихся функциональных кист, хотя это различие статистически не значимо, однако степень инфильтрации перитонеального жира более выражена при разрыве эндометриоидных кист и предоперационно может ошибочно предполагаться карцинома яичников с карциноматозом брюшины [7, 8];
- жидкость при разорвавшихся эндометриоидных кистах обычно ограничивается полостью таза, что свидетельствует об ассоциированных тазовых спайках, а при разрывах функциональных кист и кистозных новообразованиях гемоперитонеум будет присутствовать часто не только в малом тазу, но и во всей брюшной полости, часто ассоциируясь со «сторожевыми» сгустками у травмированного яичника. Большое количество свободной жидкости в полости брюшины чаще встречается при разрывах кисты желтого тела, но умеренное или большое количество отмечается более чем у половины пациенток с разрывом эндометриоидных кист [7, 8].

Редкость острой гематомы и активной экстравазации внутривенного контрастного вещества при разрыве эндометриоидной кисты можно объяснить вытеканием внутреннего содержимого. В то время как при разрывах кист желтого тела гемоперитонеум обусловлен кровотечением из места разрыва вследствие повышенной васкуляризации яичника в лютеиновую фазу и потенциально катастрофичен, поскольку может быстро привести к массивному внутрибрюшному кровотечению [7].

Довольно редко при эндометриозе встречается асцит, имеющий признаки экссудата. Асцит, связанный с эндометриозом, в основном массивный и может сочетаться с плевральным выпотом. Предполагают, что асцит при эндометриозе может быть вызван разрывом эндометриоидных кист с последующим раздражением клеток брюшины и образованием реактивного экссудата, поражением печени эндометриозом; раздражением брюшины кровью и клетками эндометрия, попадающими в брюшную полость [11], что может имитировать диффузное воспалительное заболевание или карциноматоз брюшины.

Подводя итоги разбора визуализационных признаков при использовании любого метода визуализации, отметим заключение авторов [7], что главными визуализационными признаками при разрыве эндометриоидной кисты являются киста и асцит, но не гемоперитонеум.

Частная семиотика эндометриоидных кист при УЗИ, МРТ, КТ многообразна с учетом того, что это, как правило, длительный процесс периодического кровоизлияния в полость кисты, что приводит к многообразию паттернов: от простых кистозных образований до имитирующих солидные новообразования.

Однако можно выделить наиболее характерные признаки эндометриоидной кисты в каждом отдельно взятом визуализационном методе. Внутреннее содержимое кисты может быть любой экзогенности, интенсивности, плотности, но в большинстве случаев [7–10]:

- при УЗИ: жидкостное с наличием гомогенной мелко-дисперсной экзогенной взвеси («матовое стекло»);
- при МРТ: гомогенно высокий интенсивный сигнал на T1-взвешенном изображении, гипоинтенсивный или изоинтенсивный (со слабым повышением) на T2-взвешенном изображении; гомогенный характер повышения или понижения сигнала с эффектом равномерного «затенения», кольцо гемосидерина по периферии;
- при КТ: плотностные показатели кистозного содержимого 30–35 единиц Хаунсфилда.

Из всех методов визуализации только при УЗИ в режиме реального времени возможно оценить подвижность яичника с эндометриоидной кистой, для которой характерно ограничение подвижности за счет выраженного спаечного процесса, а также оценить отсутствие смещения внутреннего содержимого кисты [9, 10].

УЗИ позволяет с высокой степенью вероятности установить гемоперитонеум вследствие разрыва эндометриоидной кисты при наличии в жидкости околоматочного пространства эховзвеси, идентичной внутреннему содержанию кисты. Именно это и позволило в нашем случае на дооперационном этапе при УЗИ правильно

предположить это патологическое состояние, которое было подтверждено интраоперационно, в то время как при КТ предположили новообразование яичника.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для врачей, работающих в отделениях лучевой диагностики, важно знать семиотику эндометриоидной кисты с разрывом и/или кровоизлиянием в брюшинную полость и уметь дифференцировать с разрывами функциональных кист яичников, с разрывами кистозных новообразований яичников. Важное значение имеет дооперационное выявление эндометриоидных кист для планирования хирургического вмешательства, поскольку они часто сопровождаются перитонеальными спайками, другими формами наружного эндометриоза. Разорвавшиеся эндометриоидные кисты иногда представляют собой диагностическую и хирургическую проблему, поскольку у пациентов с разорвавшейся кистой нередко наблюдаются симптомы острого живота, связанные с интенсивной болью и нестабильными показателями гемодинамики, а также такие кисты могут имитировать злокачественное новообразование яичников.

## 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. Арсланян К.Н., Харченко Э.И., Логинова О.Н. Что мы знаем сегодня об эндометриоидных кистах яичников? // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 6. С. 103–107. DOI: 10.17116/repro201824061103
2. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., и др. Современные представления об эндометриоидных кистах яичников // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 3. С. 98–105. DOI: 10.17116/repro201521398-105
3. Смирнова Т.А., Жукович А.С. Современные аспекты лечения эндометриоидных кист яичников малого размера у пациенток репродуктивного возраста // Медицинский журнал. 2019. Т. 36, № 2. С. 108–114.
4. Ваулина Е.Н., Артымук Н.В., Зотова О.А. Редкие и острые осложнения эндометриоза у беременных // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6, № 1. С. 69–76. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-69-76
5. Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Масс Е.Е., и др. Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза // Гинекология. 2022. Т. 24, № 3. С. 167–173. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201508
6. Young H., Bui T.L., Cramer S.E., et al. Ruptured endometrioma in a nonpregnant patient: a case report // Journal of Medical Case Reports 2022. Vol. 16., No. 1. Art. 161. DOI: 10.1186/s13256-022-03361-3
7. Choi N.J., Rha S.E., Jung S.E., et al. Ruptured endometrial cysts as a rare cause of acute pelvic pain: can we differentiate them from ruptured corpus luteal cysts on CT scan? // Journal of Computer Assisted Tomography. 2011. Vol. 35, No. 4. P. 454–458. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31821f4bd2
8. Lee Y.R. CT imaging findings of ruptured ovarian endometriotic cysts: emphasis on the differential diagnosis with ruptured ovarian functional cysts // Korean Journal of Radiology. 2011. Vol. 12, No. 1. P. 59–65. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.1.59
9. Русина Е.И., Ярмолинская М.И., Иванова А.О. Современные подходы при лучевой диагностике эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69, № 2. С. 59–72. DOI: 10.17816/JOWD69259-72

10. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 3. Ультразвуковая диагностика заболеваний женских половых органов / Под ред. Г.Е. Труфанова, В.В. Рязанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 232 с.

11. Gungor T., Kanat-Pektas M., Ozat M., Zayifoglu Karaca M. A systematic review: endometriosis presenting with ascites // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2011. Vol. 283, No. 3. P. 513–518. DOI: 10.1007/s00404-010-1664-1

## REFERENCES

1. Arslanyan KN, Kharchenko EI, Loginova ON. What do we know about endometrioid cysts today? *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):103–107. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201824061103

2. Dubrovina SO, Berlim YuD, Gimbut VS, et al. Modern view on endometriomas. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(3):98–105. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro201521398-105

3. Smirnova TA, Zhukovich AS. Modern aspects of treatment of endometriotic ovarian cysts is a small size in women of reproductive age. *Meditsinskiy zhurnal*. 2019;36(2):108–114. (In Russ.)

4. Vaulina EN, Artyukov NV, Zotova OA. Rare and acute complications of endometriosis in pregnant women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(1):69–76. (In Russ.) DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-69-76

5. Podzolkova NM, Fadeev IE, Mass EE, et al. Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis: A review. *Gynecology*. 2022;24(3):167–173. (In Russ.) DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201508

6. Young H, Bui TL, Cramer SE, et al. Ruptured endometrioma in a nonpregnant patient: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2022;16(1):161. DOI: 10.1186/s13256-022-03361-3

7. Choi NJ, Rha SE, Jung SE, et al. Ruptured endometrial cysts as a rare cause of acute pelvic pain: can we differentiate them from ruptured corpus luteal cysts on CT scan? *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2011;35(4):454–458. DOI: 10.1097/RCT.0b013e31821f4bd2

8. Lee YR. CT imaging findings of ruptured ovarian endometriotic cysts: emphasis on the differential diagnosis with ruptured ovarian functional cysts. *Korean Journal of Radiology*. 2011;12(1):59–65. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.1.59

9. Rusina EI, Yarmolinskaya MI, Ivanova AO. Modern methods for radiological diagnosis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):59–72. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD69259-72

10. Trufanov GE, Ryazanov VV, eds. *Practical ultrasound diagnostics: guideline for doctors* in 5 vol. Vol. 3. Ultrasound diagnostics of diseases of the female genital organs. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016. 232 p. (In Russ.)

11. Gungor T, Kanat-Pektas M, Ozat M, Zayifoglu Karaca M. A systematic review: endometriosis presenting with ascites. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011;283(3):513–518. DOI: 10.1007/s00404-010-1664-1

## ОБ АВТОРАХ

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

**Гулназ Камальдиновна Садыкова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518x>;  
eLibrary SPIN: 3115-7430; e-mail: kokonya1980@mail.ru

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

**Игорь Валерьевич Бойков**, докт. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9594-9822>;  
eLibrary SPIN: 1453-8437; e-mail: qwertycoolt@mail.ru

**Виктор Владимирович Ипатов**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-4616>;  
eLibrary SPIN 2893-9880; e-mail: mogidin@mail.ru

\***Роман Анатольевич Постаногов**, ассистент кафедры;  
адрес: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0523-9411>;  
eLibrary SPIN: 8686-1597; e-mail: r.a.postanogov@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

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

**Gulnaz K. Sadykova**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-518x>;  
eLibrary SPIN: 3115-7430; 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; e-mail: igzh@bk.ru

**Igor V. Boykov**, M.D., D.Sc. (Medicine); Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9594-9822>;  
eLibrary SPIN: 1453-8437; e-mail: qwertycoolt@mail.ru

**Victor V. Ipatov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9799-4616>;  
eLibrary SPIN 2893-9880; mogidin@mail.ru

\***Roman A. Postanogov**, M.D., Assistant;  
address: 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0523-9411>;  
eLibrary SPIN: 8686-1597; e-mail: r.a.postanogov@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author