

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

EDN: <https://elibrary.ru/bjesye>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-3-138-157>

УДК 57.084.1

© Коллектив авторов, 2024

Котский М.А.¹, Бонитенко Е.Ю.¹, Тоньшин А.А.¹, Поливцев В.П.², Мальков С.Ю.², Родченкова П.В.¹, Блинцова Н.В.¹, Муравская М.П.¹, Ткачук Ю.В.¹, Каниболоцкий А.А.^{3,4}, Кочоян А.А.^{5,6}**Жидкостная респираторная десатурация. Первый опыт применения на крупных биообъектах**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр-т Будённого, 31, Москва, 105275;²ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Университетская ул., 33, Севастополь, 299053;³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Большая Сухаревская площадь, 3, Москва, 129090;⁴ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Шарикоподшипниковская ул., 9, Москва, 115088;⁵ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, ул. Поликарпова, 12/13, Москва, 125284;⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117513

Введение. Статья представляет собой продолжение публикации результатов экспериментальных исследований по подтверждению эффективности профилактики острой декомпрессионной болезни (ОДКБ) у лабораторных животных методом жидкостной респираторной десатурации (ЖРДС). ЖРДС — метод профилактики декомпрессионных нарушений, основанный на выведении из организма метаболически индифферентных газов (и в частности, азота) в процессе спонтанного дыхания жидкостью или жидкостной искусственной вентиляции лёгких (ЖИВЛ), при наличии градиента напряжений «из тканей в дыхательную жидкость». Метод позволяет провести быстрое рассасывание организма от метаболически индифферентных газов в процессе жидкостной респирации перед началом и/или в процессе декомпрессии, тем самым создавая условия для использования сверхкоротких режимов декомпрессии без риска развития декомпрессионных нарушений.

Цель исследования — экспериментально подтвердить возможность использования ЖРДС в качестве метода профилактики ОДКБ на крупных лабораторных животных (минипигах).

Материалы и методы. Исследования выполнены на минипигах ($n=8$) породы Визенау мужского и женского пола возрастом 4–5,5 месяца и весом 7,1–11,2 кг. Животные контрольной ($n=4$) и опытной ($n=4$) групп выдерживались в воздушной среде под повышенным давлением (0,5 МПа) в течение 60 минут с целью насыщения тканей индифферентным газом (азотом). После чего животные опытной группы под тем же давлением переводили на 30-минутную ЖИВЛ перфтордекалином, насыщенным кислородом в нормобарических условиях. Декомпрессию в контрольной и опытной группы осуществляли безостановочно в течение 80 и 40 секунд соответственно. Изучали следующие показатели: степень выраженности клинических проявлений ДКБ (изменение гемодинамических и респираторных показателей), в том числе по данным ультразвукового исследования (УЗИ) газообразования в камерах сердца и крупных сосудах печени, выживаемость животных в группах, а также патологоанатомические изменения.

Результаты. Клинические проявления, результаты УЗИ сердца и венозных сосудов печени, а также морфологического исследования свидетельствовали о развитии у животных контрольной группы тяжёлых острых постдекомпрессионных нарушений (ПДН), явившихся причиной неблагоприятных исходов в 100% случаев. В свою очередь, состояние всех животных опытной группы после декомпрессии оценивалось как стабильное. По данным УЗИ отмечено наличие незначительного количества газовых пузырьков в правых отделах сердца и венозных сосудах печени, которые исчезали спустя несколько часов. Отклонения показателей функции внешнего дыхания от фоновых значений (одышка по смешанному типу с участием вспомогательной мускулатуры и др.) так же, как и компенсаторные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (вариабельность сердечного ритма и нестабильность гемодинамических показателей) наблюдавшиеся на 2–4 сутки являлись последствиями применения ЖИВЛ перфтордекалином в гипербарических условиях.

Выводы. *Использованный режим компрессии (выдержка в воздушной среде под манометрическим давлением 0,4 МПа в течение 60 мин. с последующей 80-секундной безостановочной декомпрессией) позволил спровоцировать у минипигов развитие тяжёлых ПДН, проявившихся выраженным внутрисосудистым газообразованием, развитием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, ставшими причиной развития неблагоприятных исходов.*

Адаптированный под минипигов ультразвуковой метод визуальной оценки выраженности внутрисосудистого газообразования, в совокупности с динамикой изменения показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, позволили оценивать не только состояние животных, находящихся в наркозе, но и эффективность мер по профилактике ПДН.

Применение ЖИВЛ с использованием перфторуглеродной жидкости, полностью насыщенной только кислородом при нормальных условиях, позволило обеспечить частичное удаление из организма животных опытной группы индифферентного газа (азота), растворившегося в тканях в процессе пребывания в среде сжатого воздуха, перед декомпрессией и тем самым осуществить профилактику ОДКБ методом ЖРДС, что в свою очередь дало возможность успешно реализовать сверхкороткий режим декомпрессии, несовместимый с жизнью в контрольной группе.

Состояние животных опытной группы после ЖРДС определялось поражением лёгких, вызванным перфтордекалином при проведении ЖИВЛ в условиях гипербарии, что проявлялось происходящими изменениями показателей функции внешнего дыхания и компенсаторными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдавшимися в течение первых 4-х суток.

Этика. Исследования с участием лабораторных животных проходили с соблюдением следующих нормативных актов: Хельсинкской декларации 2000 г. «О гуманном отношении к животным», Приказа Минздрава СССР № 755

от 12.08.1977 г. «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приказа Минздравоохранения России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Ключевые слова: жидкостное дыхание; жидкостная искусственная вентиляция лёгких; перфтордекалин; декомпрессионная болезнь; режим декомпрессии; постдекомпрессионные нарушения; жидкостная респираторная десатурация

Для цитирования: Котский М.А., Бонитенко Е.Ю., Тоньшин А.А., Поливцев В.П., Мальков С.Ю., Родченкова П.В., Блинова Н.В., Муравская М.П., Ткачук Ю.В., Каниболоцкий А.А., Кочоян А.А. Жидкостная респираторная десатурация. Первый опыт применения на крупных биообъектах. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(3): 138–157. <https://elibrary.ru/bjesye> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-3-138-157>

Для корреспонденции: Котский Михаил Андреевич, e-mail: 79031227522@yandex.ru

Участие авторов:

Котский М.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Бонитенко Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Тоньшин А.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Поливцев В.П. — разработка гипербарического стенда и аппарата для ЖИВА;

Мальков С.Ю. — сбор и обработка данных;

Родченкова П.В. — сбор и обработка данных, проведение УЗ исследования;

Блинова Н.В. — сбор и обработка данных;

Муравская М.П. — сбор и обработка данных;

Ткачук Ю.В. — сбор и обработка данных;

Каниболоцкий А.А. — проведение патоморфологических исследований;

Кочоян А.А. — проведение патоморфологических исследований.

Финансирование. Работа была выполнена при финансовой поддержке Фонда перспективных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 18.03.2024 / Дата принятия к печати: 25.03.2024 / Дата публикации: 05.04.2024

Введение. В ряде случаев профессиональная деятельность требует непосредственного пребывания человека в условиях, характеризующихся значительными перепадами окружающего давления водной и/или газовой среды, что влечёт за собой риск развития специфических заболеваний и травм. Ярким примером является — кессонная (декомпрессионная) болезнь Т70.3 по МКБ-10 (ДКБ) — профессиональное заболевание лиц, работающих в условиях изменённого давления газовой и водной среды, которое проявляется комплексом патологических явлений, связанных с образованием в результате неадекватной декомпрессии свободных газовых пузырьков в крови и других тканях организма, пересыщенного индифферентным газом [1, 2]. С этим заболеванием сталкиваются водолазы, кессонные рабочие, лётчики и другие специалисты [3].

Метаболически индифферентные газы (газы-разбавители кислорода, азот и/или гелий), будучи необходимым компонентом дыхательных газовых смесей и растворившись под давлением в тканях и средах организма, в случае неадекватной декомпрессии становятся пузырьками газа в тканях и газовыми эмболами. Единственный возможный способ превентивно повлиять на их появление в организме дада технология применения жидкостей в качестве дыхательного субстрата. Жидкость, практически не меняющая свой объём при перепадах давления, может позволить обеспечить газообмен без риска кислородного отравления при отсутствии газов-разбавителей, то есть без риска развития острой декомпрессионной болезни (ОДКБ). Принципиальная возможность этого была показана на стерофондине, оксигенированном под давлением 0,8 МПа [4].

Gollan F. и Clark L.C. [5] в своих работах продемонстрировали похожие результаты, но с использованием перфторуглеродной (ПФУ) жидкости. Мыши, дышавшие ПФУ жидкостью, выживали после компрессии, выдержки под давлением 33,5 атм. и последующей 5-секундной декомпрессии. В то время как животные, дышавшие газом, умирали при извлечении из барокамеры. В более позднем исследовании Lynch P.R. с соавт. [6] показали влияние компрессии, выдержки (7 атм. в течение 1 часа) и декомпрес-

сии (18 м/мин.) на физиологические параметры, образование сосудистых газовых пузырьков и выживаемость хомяков после дыхания газом или оксигенированной ПФУ жидкостью. После декомпрессии выживаемость в группе животных, пребывавших на спонтанном газовом дыхании, составила 9/15 в течение 15 мин. после извлечения из барокамеры. Патологоанатомическое исследование показало наличие большого количества пузырьков газа в правом желудочке сердца у этих животных. В то время как гибели в группе животных, дышавших ПФУ жидкостью, не наблюдалось. Спустя 30 мин. после декомпрессии в правых отделах сердца этих животных пузырьков газа обнаружено не было. Подтверждённая в экспериментах возможность исключить риск ДКБ у животных, дышавших жидкостью и помещаемых в среду под высоким давлением, стала основой для развития недоступного ранее направления — исследования переносимости млекопитающими высоких гидростатических давлений.

В ранних научных работах по оценке влияния общей объёмной компрессии на изолированные органы и ткани было определено, что центральная нервная система (ЦНС) является наиболее чувствительной к указанному воздействию [7]. Kylstra J.A. с соавт. [8] в опытах на мышках, погруженных в оксигенированную ПФУ жидкость и дышавших спонтанно, подтвердили, что гидростатическое давление порядка 5–8 МПа вызывает двухфазовую реакцию: сперва в виде усиления локомоторной активности, а при дальнейшем повышении давления — клонико-тонические судороги, арефлексию и апноэ. Таким образом, технология жидкостного дыхания (ЖД) позволила определить порядок предельно переносимого для высших млекопитающих гидростатического давления, хотя на сегодняшний день эти сведения имеют лишь чисто теоретическое значение.

В настоящей статье коллектив авторов предлагает рассмотреть принципиально другой, имеющий прикладной характер подход к использованию технологии ЖД, а именно — ускоренное выведение индифферентных газов из предварительно насыщенного организма, уже

пребывавшего под давлением. Эта возможность реализуется за счёт свойства дыхательных жидкостей (ДЖ) осуществлять основной газовый обмен O_2 и CO_2 в организме при полном отсутствии газов-разбавителей, что позволяет элиминировать индифферентные газы из тканей организма в окружающую среду в процессе ЖД до начала декомпрессии (и/или в её процессе) по сверхукороченным режимам. Такое применение является актуальным в случаях, когда риск развития ОДКБ является одним из основных факторов, ограничивающих возможность аварийного выхода, например, для подводников из терпящей бедствие подводной лодки или акванавтов из барокамеры после длительного пребывания в условиях повышенного давления газовой среды [9].

Настоящая статья является продолжением публикации результатов экспериментальных исследований по подтверждению эффективности профилактики ОДКБ у лабораторных животных методом жидкостной респираторной десатурации (ЖРДС). ЖРДС — метод профилактики декомпрессионных нарушений, основанный на выведении из организма метаболитически индифферентных газов (в частности азота) спонтанного дыхания жидкостью или жидкостной искусственной вентиляции лёгких (ЖИВЛ), при наличии градиента напряжений «из тканей в дыхательную жидкость». Метод позволяет провести быстрое рассорщение организма от метаболитически индифферентных газов перед началом и/или в процессе декомпрессии, тем самым создавая условия для использования сверхукороченных режимов декомпрессии без риска развития декомпрессионных нарушений [10, 11].

Представлены результаты экспериментального моделирования ОДКБ у крупных лабораторных животных (минипигов), критерии оценки степени выраженности острых декомпрессионных нарушений (расстройств), в том числе с помощью УЗИ, а также результаты профилактики внутрисосудистого газообразования методом ЖРДС.

Цель исследования — экспериментальное подтверждение возможности использования ЖРДС в качестве метода профилактики ОДКБ на модели крупных лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследования выполнены на минипигах породы Визенау мужского и женского пола возрастом 4–5,5 месяца и весом 7,1–11,2 кг. Длительность карантина животных составляла 30 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр животных, при котором оценивалось поведение и общее состояние. Во время карантина и в процессе исследования животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014¹ на стандартном водном и пищевом рационе в индивидуальных клетках в отдельном помещении вивария. В исследование включались здоровые животные, отобранные по

¹ ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

результатам осмотров и клинических исследований. По критерию массы тела для проведения исследований были отобраны 8 минипигов и рандомизированы по массе тела на две группы (контрольную и опытную) по 4 животных в каждой. Животные обеих групп выдерживались в воздушной среде под повышенным давлением с целью насыщения тканей индифферентным газом (азотом). Режим воздействия на животных опытной группы отличался от контроля наличием дополнительного времени выдержки под давлением, в ходе которого осуществлялась ЖИВЛ ПФУ жидкостью, насыщенной кислородом при нормальных условиях. Характеристика условий проведения исследований по группам представлена в **таблице 1**.

Исследования были выполнены с использованием лабораторного гипербарического стенда (ЛГС), представляющего собой автоматизированный резервуар для пребывания крупных лабораторных животных в условиях повышенного давления газовой и/или жидкостной среды. Схема ЛГС с расположенным в нем лабораторным животным представлена на **рисунке 1**.

Каждое животное после соответствующей подготовки (премедикации — введения атропина 0,02 мг/кг, тавеги-

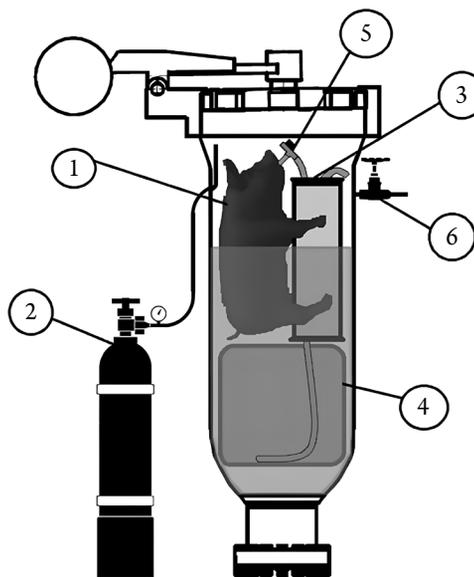


Рис. 1. Экспериментальный лабораторный гипербарический стенд. (1 — биообъект, зафиксированный в частично затопленном водой гипербарическом стенде; 2 — источник сжатого воздуха с системой регулирования давления; 3 — аппарат ЖИВЛ; 4 — мягкий бак — резервуар ДЖ; 5 — дистанционный переключатель для перехода с самостоятельного газового дыхания на жидкостное принудительное; 6 — вентильный кран для осуществления вентиляции газового объема капсулы и декомпрессии)

Таблица 1

Характеристика условий проведения экспериментов

Группы животных	Время компрессии до 0,5 МПа (абсолютное), мин.	Продолжительность, мин.		Время декомпрессии, сек.
		выдержки в среде сжатого воздуха при 0,5 МПа	аппаратного ЖД при 0,5 МПа	
Контрольная	2	60	0	80
Опытная			30	40

ла 0,025 мг/кг, анальгина 7 мг/кг; анестезиологического обеспечения — в/м введения золетила-100 и медитина 0,1% в дозе 10,0 и 0,03 мг/кг соответственно; интубация трубкой 5–6.5 ID) размещали в ЛГС согласно **рисунку 1**. С целью получения контролируемых характеристик ЖИВЛ, а также для размещения необходимого оборудования, животное располагали вертикально. Мягкостенный резервуар с оксигенированной ДЖ укладывался на дно ЛГС. Для того, чтобы минимизировать гравитационное воздействие ДЖ на лёгкие животного в процессе ЖИВЛ ЛГС на $\frac{2}{3}$ заполнялся пресной водой. Температура воды поддерживалась на уровне 32,0–33,0°C, что позволяло стабилизировать температурный режим при проведении экспериментов.

В процессе воздействия наркотизированное животное находилось в ЛГС на спонтанном дыхании. Дистанционный переключатель обеспечивал сообщение интубационной трубки с газовой средой ЛГС. Повышение давления достигали подачей сжатого воздуха из баллона (2) в камеру ЛГС, контроль давления и скорость набора давления осуществляли с помощью манометра и секундомера. Для получения развёрнутой картины ОДКБ у минипигов использовался режим пребывания в условиях избыточного давления воздушной среды 0,4 МПа в течение 60 мин. С целью профилактики баротравмы лёгких компрессию осуществляли в течение первой минуты до 0,1 МПа, после чего ускоряли подачу газа и к концу второй минуты достигали целевого значения. В период 60-минутной выдержки под давлением с целью удаления углекислого газа и стабилизации концентрации кислорода в среде осуществлялась вентиляция ЛГС путём постоянной подачи сжатого воздуха со скоростью около 40 л/мин. и сброса, настраиваемого частичным открыванием вентильного крана.

Для проведения ЖИВЛ в условиях гипербарии у животных опытной группы был разработан аппарат с открытым дыхательным контуром, предназначенный для обеспечения принудительной жидкостной вентиляции лёгких

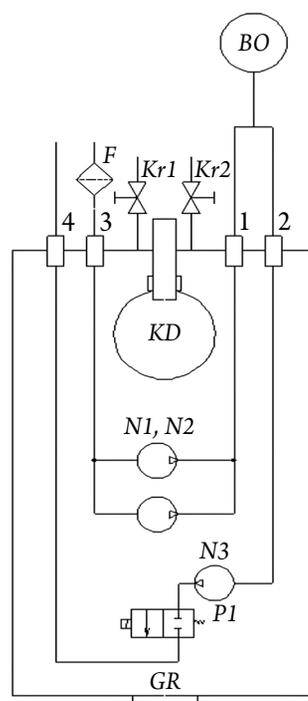
у биологических объектов с массой тела не более 20 кг в условиях нормо- и гипербарии (**рис. 2**). Аппарат ЖИВЛ состоит из герметичной ёмкости диаметром 130 мм и высотой 400 мм, в которой расположены погружные микронасосы: обеспечивающий вдох — $N1, N2$ и выдох — $N3$. На выходе насоса $N3$ установлен управляемый клапан ($P1$). Микронасосы через тройник связаны с биологическим объектом (BO). Для компенсации давления внутри ёмкости установлен компенсатор давления (KD), представляющий собой упругую латексную оболочку. На входе забора ДЖ установлен внешний фильтр (F). Краны $Kr1$ и $Kr2$ предназначены для заливки в аппарат ЖИВЛ диэлектрической жидкости. Для связи с системой управления и питания в нижней части оболочки установлен герморазъём.

В качестве ДЖ использовался перфтордекалин производства АО «ГалоПолимер» (ТУ 95.1233-92), оксигенированный барботажем при атмосферном давлении с помощью кислородного концентратора *Mark 5 nuvo Lite* (*Nidek Medical Products Inc.*, США,) до 85–95 об.%. Степень насыщенности ДЖ кислородом определяли с помощью кислородомера Актакон АГТ-3010 (ООО «Актакон», Россия). Температуру ДЖ до и после эксперимента измеряли с помощью термометра лабораторного ТЛ-4 (ОАО «Термоприбор», Россия).

Перевод животных опытной группы на ЖИВЛ осуществляли после внутривенного введения заранее приготовленной дозы эсмерона 0,6 мл/кг. После введения миорелаксанта осуществляли переключение электро-магнитного клапана (дистанционного переключателя) на контур, сообщаемый с аппаратом ЖИВЛ. Аппарат ЖИВЛ в свою очередь, осуществлял принудительную вентиляцию лёгких животного жидкостью в течение 30 минут в режиме контроля по объёму, частоте дыхания 4 дых./мин, дыхательном объёме 20–22 мл/кг, соотношение вдох : выдох 1 : 3. Каждая новая порция ДЖ «на вдох» поступала из мягкостенного резервуара. «Выдох» осуществлялся



А



Б

Маркировка
входов-выходов:
1 — «вдох»,
2 — «выдох»,
3 — забор ДЖ,
4 — возврат ДЖ

Рис. 2. Внешний вид (А) и гидравлическая схема (Б) аппарата ЖИВЛ

принудительно в процессе работы аппарата ЖИВА. Жидкость после эвакуации из лёгких изливалась во внутреннее пространство ЛГС.

Декомпрессию в контрольной группе проводили безостановочно, в течение 80 сек, с тенденцией к замедлению при переходе от 0,2 МПа к атмосферному давлению с целью профилактики баротравмы лёгких. В опытной группе в связи с отсутствием эффекта расширения дыхательного субстрата «при всплытии», декомпрессию проводили с постоянной и максимально возможной скоростью — в течение 40 сек.

Животных опытной группы после извлечения из стенда переводили с ЖИВА на искусственную вентиляцию лёгких (ИВА) в режиме поддержки по давлению с ЧД — 20–25 дых/мин; ДО — 12–15 мл/кг; МОД — 240–400 мл/кг/мин; концентрация кислорода в дыхательной смеси (F_{iO_2}) — 0,21. Указанный выше режим позволял поддерживать показатели кислотно-основного состояния и газового состава артериальной крови на уровне нормальных значений (pH — 7,45–7,55; парциальное давление углекислого газа (p_aCO_2) — 35–42 мм рт. ст.; парциальное давление кислорода (p_aO_2) — 100–110 мм рт. ст.; BE — 2–5 ммоль/л). Через 1 час после извлечения из стенда животные переводились на спонтанное дыхание. Животным опытной группы осуществлялась фармакологическая коррекция, которая включала в себя: форсированный диурез (с объёмом инфузии — 12 мл/кг, маннит — 150 мг/кг), десенсибилизирующую (преднизолон — 6 мг/кг; тавеил — 0,1 мг/кг) и антибактериальную (цефтриаксон — 40 мг/кг) терапию, применение кардиотонических (кордиамин — 25 мг/кг), обезболивающих (анальгин — 20 мг/кг), ноотропных (мексидол 2,5% — 5 мг/кг) препаратов и антикоагулянтов (гепарин — 200 ЕД/кг).

Искусственную вентиляцию лёгких животных опытной группы после извлечения из ЛГС выполняли аппаратом *Zislne MV200* (ООО «Тритон-ЭлектроникС», Россия). Контроль кислотно-основного состояния артериальной крови, анализ газов и электролитов осуществляли анализатором *GEM Premier 3500* (*Instrumentation Laboratory*, США).

Оценка основных физиологических показателей проводилась с помощью монитора прикроватного реаниматолога и анестезиолога переносного МПР6-03 (ООО «Тритон-электроникС», Россия) и электрокардиографа для ветеринарии Поли-Спектр-8ЕХ (ООО «Нейрософт», Россия) с помощью которых регистрировали следующие параметры: насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови (SpO_2); частота сердечных сокращений (ЧСС) с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ); частота дыханий (ЧД); дыхательный объём (ДО); минутный объём дыхания (МОД); ректальная температура ($T_{рект}$); неинвазивное систолическое ($АД_{сист}$) и диастолическое ($АД_{диаст}$) артериальное давление.

Регистрация газовых пузырьков (ГП) в кровеносном русле с помощью портативных доплеровских звуковых индикаторов скорости кровотока достаточно широко применяется в практике медицинского обеспечения водолазных спусков. Факт возможного присутствия в кровотоке так называемых «молчащих» пузырьков, которые не вызывают жалоб и не приводят к развитию ДКБ, широко известен практикующим специалистам [2]. Однако с целью более наглядного выявления профилактического эффекта экспериментального воздействия нами использовался аппарат ультразвукового сканирования серии *LOGIQ F6* (*GE*

Healthcare, США), позволяющий непосредственно визуализировать газовые структуры *in situ* с привязкой к анатомической локализации. Регистрацию наличия газовых структур осуществляли в камерах сердца и крупных сосудах печени.

Следует отметить, что клиническое обследование и оценка наличия ГП с помощью УЗ-исследований осуществлялась у животных, находящихся в состоянии медикаментозного сна. Для того чтобы охарактеризовать тяжесть состояния животного и отличить бессимптомное внутрисосудистое газообразование, не представляющего угрозу для жизни и здоровья, от газовой эмболии и ДКБ были разработаны критерии оценки степени выраженности постдекомпрессионных нарушений (ПДН) (*табл. 2*). Оценка результатов регистрации ГП в камерах сердца осуществлялась по расширенной шкале Эфтедаля–Брубакка [12] и указана в баллах: 0 — нет ГП в поле зрения; I — редкие ГП; II — один ГП на каждые 4 сердечных цикла; III — один ГП в каждом сердечном цикле; IVa — один ГП на $см^2$; IVb — не менее трех ГП на $см^2$; IVc — множество ГП, различимых между собой; V — пенообразное состояние, ГП не поддаются исчислению.

В качестве абсолютного критерия тяжёлой степени ПДН было выбрано наличие множественных ГП в левых отделах сердца (в артериальном русле) при отсутствии дефектов межпредсердной перегородки.

Общий анализ крови оценивали с помощью автоматического гематологического анализатора *URIT-2900 VET PLUS* (*URIT Medical Electronic Co.*, Китай). Биохимические показатели крови исследовали автоматическим биохимическим анализатором *FUJI DRI-CHEM 4000i* (*FUJIFILM Co.*, Япония).

Патоморфологическое исследование включало в себя аутопсию, макро- и микроскопическое (гистологическое) исследование внутренних органов. Исследуемые ткани фиксировались в 10% растворе забуференного формалина в течение 24 часов, после чего проходили стандартную обработку в изопропиловом спирте и парафине для изготовления гистологических препаратов. Для микроскопического исследования срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое и микроморфометрическое исследование проводилось при помощи светооптического микроскопа *Leica DM LS* (*Leica Mikrosystems CMS GmbH*, Германия), оснащённого окуляр-микрометром. Микрофотографирование осуществляли при помощи цифровой фотокамеры *Leica DC320* (*Leica Mikrosystems CMS GmbH*, Германия).

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики при помощи программы *Microsoft Excel*. Для анализа данных применялась описательная статистика: подсчитаны средние значения (M) и стандартные ошибки среднего (m). Данные проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия анализировались параметрическими методами с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В отношении данных, принадлежащих к распределению, отличному от нормального, применяли непараметрический метод Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. При извлечении из стенда все животные контрольной группы находились на спонтанном дыхании в состоянии медикаментозного сна. Температура тела составляла — $32,5 \pm 0,8^\circ\text{C}$ (при фоновой — $38,4 \pm 0,5^\circ\text{C}$). К 12–20 минуте ЧД увеличивалась в 1,8 раза и достигала 65 ± 6 дых./мин. (фон —

Диагностические признаки острых постдекомпрессионных нарушений у минипигов

№	Клинические признаки	Отсутствие острых ПДН	Степень выраженности острых ПДН		
			лёгкая	средняя	тяжёлая
1	2	3	4	5	6
Клинические признаки					
1.	Нарушение дыхания	отсутствуют	отсутствуют	выражены	после декомпрессии тахипноэ сменяется брадипноэ или патологическим типом дыхания
2.	Нарушение сердечной деятельности по данным ЭКГ	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют	ишемия миокарда, нарушения проводимости и ритма
3.	Неврологические нарушения, боли, почесывания и др.	отсутствуют	вероятны	высокая вероятность	высокая вероятность в случае выживаемости
Признаки, выявляемые при УЗИ					
4.	Пузырьки газа в артериальном русле и левых отделах сердца	отсутствуют (0)	отсутствуют (0)	единичные, регистрируются в отдельных сердечных циклах (I–III)	множественные (IVa–IVc)
5.	Пузырьки газа в правых отделах сердца	единичные или множественные (I–III)	множественные, присутствуют в каждом сердечном цикле (III–IVc)	множественные, камеры сердца не дилатированы; ток крови сохранен (IVc)	множественные, камеры сердца дилатированы, створки трикуспидального клапана не смыкаются, ток крови отсутствует (V)
6.	Пузырьки газа в сосудах печени	отсутствуют или единичные	единичные или множественные (<3 на см ²)	множественные (>3 на см ²); ток крови по сосудам сохранен	множественные, сливаются в эмболы; воротная вена полостью заполнена газом, ток крови по сосудам нарушен

36±3 дых./мин.), ДО ~ 4,8 мл/кг (фон — 10,1±2,4 мл/кг), МОД ~ 398 мл/мин/кг (фон — 360,3±11,4 мл/мин/кг). ЧСС — 112±12 уд./мин. (фон — 78±10 уд./мин), сердечный ритм по данным ЭКГ — синусовый, АД неинвазивным способом достоверно не определялось, SpO₂ — 53±2% (фон — 97±2%). После чего наблюдалась резкая декомпенсация со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, которая проявлялась развитием дыхания типа Чейна–Стокса, сопровождавшегося потерей сигнала с ЭКГ и пульсоксиметра. Регистрировалась фибрилляция желудочков, которая быстро переходила в асистолию. Гибель животных в контрольной группе составила 100% при среднем времени наступления летальных исходов после декомпрессии равном 37,5±8,4 мин.

При УЗИ животных контрольной группы было установлено, что после декомпрессии ПГ появились в:

- сосудах печени на 5–7 мин. сначала единичные, затем множественные, исчислению не поддавались, воротная вена была полостью заполнена газом, ток крови по сосудам нарушен (рис. 3А);
- правых отделах сердца на 7–10 мин. сначала единичные, затем множественные, не поддающиеся исчислению (рис. 3Б), к 20–27 мин. камеры сердца были дилатированы, створки трикуспидального клапана не смыкались, кровоток отсутствовал;
- левых отделах сердца на 10–20 мин. сначала единичные, затем множественные (рис. 3В), к 25–30 мин. ток крови прекращался, кровь имела пенообразный характер, скопления газа препятствовали исследованию.

По данным патоморфологического исследования у всех животных контрольной группы обнаружено:

- наличие пенистой крови в полостях сердца и крупных сосудах (рис. 4);
- полнокровие сосудов лёгких и капилляров межальвеолярных перегородок, субплевральные, перибронхиальные и альвеолярные кровоизлияния, выраженная эмфизема с субплевральными полостями (рис. 5А);
- стазы эритроцитов в капиллярах и полнокровие сосудов миокарда и эпикарда, печени, селезёнки и почек;
- полнокровие сосудов оболочек и вещества мозга, периваскулярный отёк как ствола, так и корковой области больших полушарий.

Представленная выше клиническая картина (изменения гемодинамических и респираторных показателей), данные двухмерного УЗИ, а также результаты морфологического исследования свидетельствовали о развитии у животных контрольной группы тяжёлых ПДН, явившихся причиной развития неблагоприятного исхода.

Обследование у животных опытной группы после извлечения из станда также осуществлялось в состоянии медикаментозной седации. Температура тела составляла 31,9±0,4°C (при фоновой — 38,4±0,5°C). Кожные покровы были холодными, видимые слизистые нормальной окраски. У всех животных отмечалась брадикардия (ЧСС — 52±4 уд./мин.), артериальное давление, а также SpO₂ — не определялись.

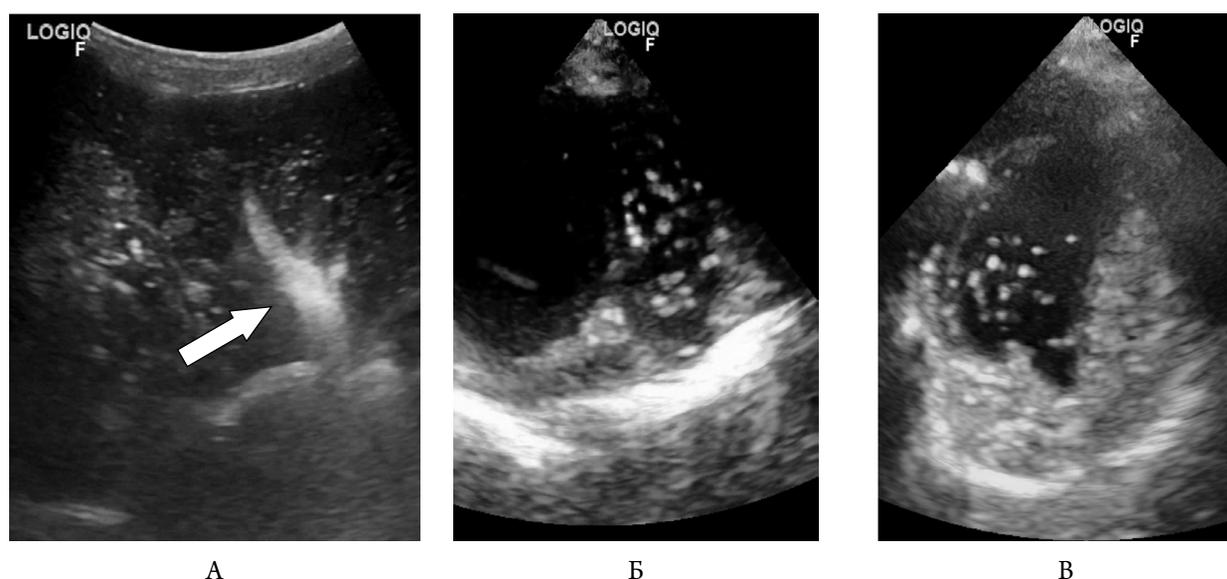


Рис. 3. УЗИ признаки тяжёлой степени постдекомпрессионных нарушений у животных контрольной группы (А — газ в воротной вене (отмечено стрелкой); Б — множественные пузырьки газа в правых отделах сердца; В — множественные пузырьки газа в левых отделах сердца, правые отделы заполнены пеной)

При УЗИ было установлено, что ГП после декомпрессии у животных опытной группы регистрировались в:

- сосудах печени с 5-й мин.; единичные или множественные (до 1 на см^2), ток крови по сосудам был сохранён;
- правых отделах сердца — на 5–7 мин., единичные или множественные (до трёх ГП на см^2), ток крови не нарушен, размеры камер сердца не изменены, створки трикуспидального клапана смыкались полностью;
- левых отделах сердца газовые включения отсутствовали.

Спустя 1 час после декомпрессии происходило восстановление показателей внешнего дыхания и системной

гемодинамики по мере нормализации температурного гомеостаза и на фоне проводимой терапии. В процессе наблюдения количество пузырьков газа в правых отделах сердца и воротной вене прогрессивно уменьшалось, и уже через 6 часов после декомпрессии в сосудистом русле они не определялись. В опытной группе неблагоприятных исходов в течение всего периода наблюдения (7 суток) зарегистрировано не было.

Выбор жёсткого режима декомпрессии позволил в полной мере продемонстрировать различия между группами. Так, в контрольной группе выбранный режим привёл к ОДКБ со 100% летальным исходом, в то время как в опытной состоянии животных было стабильным, а результаты УЗИ интерпретировались как бессимптомное наличие незначительного количества ГП в венозном русле, так как никаких поведенческих нарушений, которые могли бы косвенно указывать на симптомы ДКБ (неврологические расстройства, боль, почёсывания и др.) зарегистрированы не были [13].

После декомпрессии состояние животных опытной группы на 1-е сутки оценивалось как средней степени тяжести, что проявлялось значительным снижением аппетита до $36 \pm 12\%$ от фоновых значений, тахикардией (136 ± 29 уд/мин; $p < 0,05$), артериальной гипертензией ($142,6 \pm 16,8/96,1 \pm 16,4$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), одышкой по инспираторно-экспираторному типу (ЧД — $78,4 \pm 15,0$ дых./мин.; $p < 0,05$; ДО — $7,2 \pm 1,2$ мл/кг; МОД — 565 ± 47 мл/кг/мин. $p < 0,05$) (табл. 3).

В течение последующих 2-х суток состояние животных прогрессивно улучшалось, восстанавливалось потребление пищи, уменьшались гемодинамические нарушения и выраженность дыхательных расстройств. На пятые сутки состояние животных по всем изучаемым показателям не отличалось от фоновых значений.

Все выше представленные изменения определялись в первую очередь поражением лёгких, вызванным ПФУ жидкостью (перфтордекалином) в процессе ЖИВА в условиях гипербарии, а также компенсаторными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы —



Рис. 4. Пенообразное содержимое правых отделов сердца животного контрольной группы

Таблица 3

Изменение клинических показателей животных (миниpigов) опытной группы ($M \pm m$) после ЖРДС

Показатели	Фон	Время после ЖРДС, сутки						
		1	2	3	4	5	6	7
Общее состояние	удовл.	средней тяжести	средней тяжести	средней тяжести	удовл.	удовл.	удовл.	удовл.
Физическая активность	не изменена	резко снижена	резко снижена	резко снижена	снижена	снижена	не изменена	не изменена
Приём пищи, % от нормы	100	36±12	53±14	78±16	89±10	100	100	100
$T_{\text{рект}}$, °C	38,7±0,2	39,3±0,3	39,7±0,2	39,3±0,1	39,1±0,2	38,8±0,2	39,0±0,2	38,6±0,3
Масса тела, % от фона	100,0	н/д	н/д	73,3±0,9	н/д	86,5±1,1	н/д	93,5±0,9
Сердечно-сосудистая система								
ЧСС, уд/мин	91,6±7,6	136,3±19,5*	н/д	120,0±10,8*	н/д	113,6±8,0	н/д	108,1±9,2
$AD_{\text{сист}}$ мм рт ст	110,0±13,2	142,6±16,8*	н/д	138,3±10,3	н/д	113,0±13,2	н/д	105,0±9,2
$AD_{\text{диаст}}$ мм рт ст	63,5±15,4	96,1±16,4	н/д	100,8±23,2	н/д	75,3±9,6	н/д	78,2±9,6
Дыхательная система								
ЧД, дых/мин	35,0±7,4	78,4±15,0	н/д	59,1±12,1*	н/д	43,5±18,2	н/д	40,2±11,7
ДО, мл/кг	9,2±0,5	7,2±1,2	н/д	7,3±1,1	н/д	7,9±0,8	н/д	7,8±0,6
МОД, мл/кг/мин	322±24	565±47	н/д	432±43*	н/д	344±29	н/д	313±21
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры	–	+++	++	++	+	+	–	–
Характер дыхания								
Форсированный вдох	–	++	++	++	+	–	–	–
Форсированный выдох	–	+	+	+	–	–	–	–
Хрипы	–	сухие	сухие	сухие	–	–	–	–

Примечание: признак отсутствует — «–»; признак выражен — «+++», не значительно выражен — «++», не выражен — «+».
* — статистически достоверное ($p < 0,05$) отличие от фона.

Таблица 4

Гематологические и биохимические показатели крови ($M \pm m$) животных опытной группы (миниpigов) после ЖРДС

Показатели	Время после ЖРДС, сутки		
	0 (фон) (n=4)	3 (n=4)	7 (n=4)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	14,9±0,4	20,7±0,8*	12,1±2,6
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	7,5±1,2	8,6±0,3	8,9±0,5
Гемоглобин, г/л	160±18	159±2	162±5
Гематокрит, %	42±5	40±2	43±1
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	411±77	258±13*	289±17*
АсАТ, Ед/л	48±11	64±3	62±7
АлАТ, Ед/л	64±18	86±13	76±14
ЛДГ, Ед/л	678±134	971±85	866±33
КФК, Ед/л	342±138	1947±211*	1177±146*
КФК МВ, Ед/л	278±3	235±9*	290±11
Общий белок, г/л	71,0±6,1	85,2±5,1	73,3±6,1
Альбумин, г/л	44±3	46±4	46±2
Остаточный азот мочевины, ммоль/л	3,90±0,31	4,55±0,42	4,43±0,51
Креатинин, мкмоль/л	50±3	55±5	49±5
Общий билирубин, мкмоль/л	5,30±1,10	7,29±0,89	5,21±0,31

Примечание: АсАТ — аспаратаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза. * — статистически достоверное ($p < 0,05$) отличие от фона.

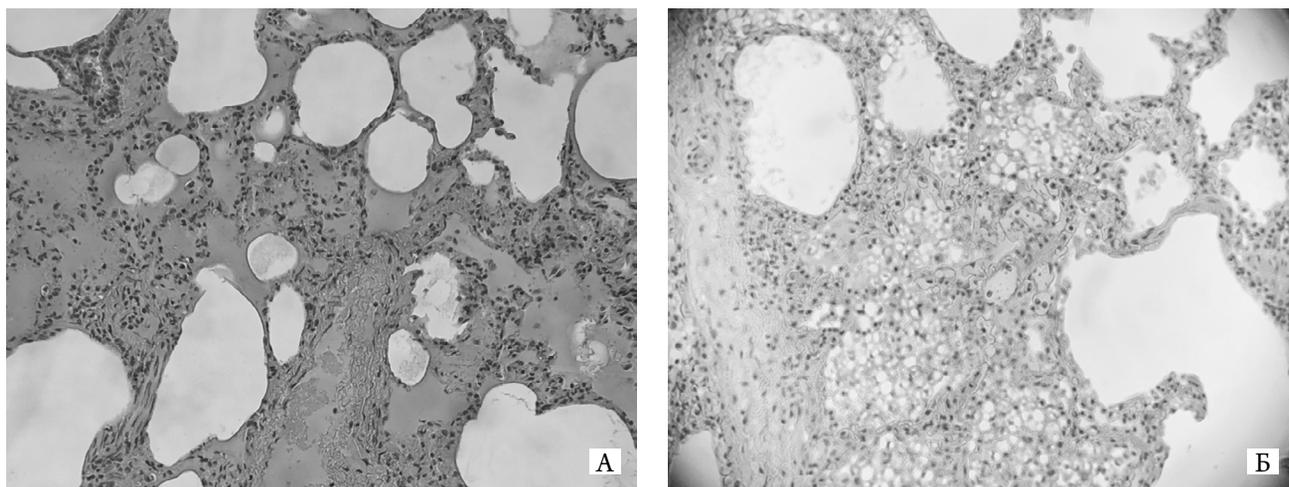


Рис. 5. Микропрепарат тканей лёгкого животного контрольной (А) и опытной (Б) группы (гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$)

вариабельностью сердечного ритма и нестабильностью гемодинамических показателей (*табл. 3*). При этом на ЭКГ изменений выявлено не было. В течение всего периода наблюдения при рентгенографии органов грудной клетки лёгкие были без видимых очаговых изменений, лёгочный рисунок усилен в прикорневых и заднебазальных отделах преимущественно за счёт сосудистого компонента, корни за срединной тенью, синусы свободны.

Совокупной причиной динамики гематологических и биохимических показателей крови (*табл. 4*) может быть комплекс наслаивающихся друг на друга реакций организма, вызванных повреждением лёгочной ткани в процессе неадаптивной жидкостной вентиляции при неестественном положении тела (когда вес ДЖ создаёт дополнительное травмирующее воздействие), а также процессом восстановления. Так, увеличение количества лейкоцитов ($p < 0,05$) может быть обусловлено не только повреждающим действием принудительной жидкостной вентиляции, но и реакцией иммунной системы, прежде всего нейтрофилов и макрофагов, на присутствие в лёгочной ткани нерастворимой ПФУ жидкости [14]. В свою очередь увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, выявленное на 3-и сутки ($p < 0,05$) после ЖИВЛ с тенденцией к последующему снижению к 7-м ($p < 0,05$), может быть вызвано активным участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры при выраженном инспираторно-экспираторном тахипноэ.

Согласно результатам патоморфологических исследований животных опытной группы, выведенных из эксперимента на 7-е сутки, со стороны лёгких в ряде случаев отмечался умеренно выраженный альвеолярный отёк, очаговые скопления пенистых макрофагов, эмфизема и утолщение межальвеолярных перегородок (*рис. 5Б*). Со стороны других органов и патологических изменений не обнаружено. Результаты патологоанатомического исследования подтверждают ранее высказанное мне-

ние о том, что повреждение лёгких в процессе ЖИВЛ является ведущим, в то время как изменения со стороны других органов и систем всего лишь компенсаторные реакции.

Выводы:

1. *Использованный режим компрессии (выдержка в воздушной среде под манометрическим давлением 0,5 МПа (40 м вод. ст.) в течение 60 мин. с последующей 80 секундной безостановочной декомпрессией) позволил спровоцировать у минипигов развитие тяжёлых ПДН, проявившихся выраженным внутрисосудистым газообразованием, развитием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, приводящих к развитию неблагоприятных исходов.*

2. *Адаптированный под минипигов ультразвуковой метод визуальной оценки выраженности внутрисосудистого газообразования, в совокупности с динамикой изменения показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем, позволили оценивать не только состояние животных, находящихся в наркозе, но и эффективность мер по профилактике ПДН.*

3. *Применение ЖИВЛ с использованием ПФУ жидкости, полностью насыщенной только кислородом при нормальных условиях, позволило обеспечить частичное удаление из организма животных опытной группы индифферентного газа (азота), растворившегося в тканях в процессе пребывания в среде сжатого воздуха, перед декомпрессией и тем самым осуществить профилактику ОДКБ методом ЖРДС, что в свою очередь дало возможность успешно реализовать сверхукороченный режим декомпрессии, несовместимый с жизнью в контрольной группе.*

4. *Состояние животных опытной группы после ЖРДС определялось поражением лёгких, вызванным перфтордекалином при проведении ЖИВЛ в условиях гипербарии, что проявлялось проходящими изменениями показателей функции внешнего дыхания и компенсаторными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдавшимися в течение первых 4-х суток.*

Список литературы

1. Об утверждении перечня профессиональных заболеваний. <https://clck.ru/39WVSt> (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.04.2012 № 417Н (Редакция от 27.04.2012)). Режим доступа: свободный.
2. Смолин В.В., Соколов Г.М., Павлов Б.Н. *Водолазные спуски до 60м метров и их медицинское обеспечение. Изд. 4-е, переработанное и дополненное.* М.: Фирма «Слово»; 2013.

3. Физиология подводного плавания и аварийно-спасательного дела: Учебник под ред. проф. И.А. Сапова. Л.: Воен-мед. акад. им. С.М. Кирова; 1986.
4. Kylstra J.A., Tissing M.O., Van der Maen A. Of mice as fish. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1962; 8: 378–83. <https://doi.org/10.1097/00002480-196204000-00077>
5. Gollan F., Clark L.C. Prevention of bends by breathing an organic liquid. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. 1967; 29: 102–109.
6. Lynch P.R., Wilson J.S., Shaffer T.H., Cohen N. Decompression incidence in air- and liquid-breathing hamsters. *Undersea Biomed Res*. 1983; 10(1): 1–10.
7. Крисс А.Е. *Жизненные процессы и гидростатическое давление*. М.: «Наука»; 1973.
8. Kylstra J.A., Nantz R., Crowe J., Wagner W., Saltzman H.A. Hydraulic compression of mice to 166 atmospheres. *Science*. 1967; 158: 793–794.
9. Котский М.А., Бонитенко Е.Ю., Тоньшин А.А., Родченкова П.В. Перспективы использования технологии жидкостного дыхания при спасании экипажей терпящих бедствие подводных лодок. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(9): 566–578. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-566-578>
10. Котский М.А., Бонитенко Е.Ю., Макаров А.Ф., Каниболоцкий А.А., Кочоян А.А., Литвинов Н.А. О возможности использования жидкостного дыхания для профилактики развития декомпрессионных нарушений. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(2): 91–100. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-2-91-100>
11. Котский М.А., Бонитенко Е.Ю., Тоньшин А.А., Родченкова П.В., Муравская М.П., Ткачук Ю.В., Каниболоцкий А.А., Кочоян А.А. Жидкостная респираторная десатурация — новый метод профилактики декомпрессионной болезни. *Медицина труда и промышленная экология*. 2023; 63(1): 4–17.
12. Møllerlökken A., Blogg S.L., Doolette D.J., Nishi R.Y., Pollock N.W. Consensus guidelines for the use of ultrasound for diving research caisson. *Diving Hyperb. Med*. 2016; 46(1): 26–32.
13. Зверев Д.П., Бычков С.А., Мясников А.А., Ярков А.М., Хаустов А.Б., Кленков И.Р., Фокин С.Г. Возможности ультразвуковых способов в диагностике декомпрессионной болезни. *Морская медицина*. 2021; 7(4): 75–83. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2021-7-4-75-83>
14. Carpenter J.W., Carpenter S. *Exotic animal formulary*. Elsevier Science. 2022. ISBN: 9780323833929. ISBN-10: 0323833926.

Информация об авторах:

Котский Михаил Андреевич

старший научный сотрудник целевой поисковой лаборатории трансляционной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

E-mail: 79031227522@yandex.ru

Бонитенко Евгений Юрьевич

главный научный сотрудник лаборатории разработки метода газо-жидкостной искусственной вентиляции лёгких ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», д-р мед. наук.

E-mail: eu_bonitenko@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3627-7031>

Тоньшин Антон Александрович

зав. лабораторией разработки метода газо-жидкостной искусственной вентиляции лёгких, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», канд. биол. наук.

E-mail: atonshin@yandex.ru

Поливцев Виктор Петрович

заведующий лабораторией экспериментальных систем жизнеобеспечения биологических объектов ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», канд. тех. наук, доцент.

E-mail: polivcev.viktor@yandex.ru

Мальков Сергей Юрьевич

руководитель научной группы лаборатории экспериментальных систем жизнеобеспечения биологических объектов «Экспериментальные системы жизнеобеспечения биологических объектов» ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет».

E-mail: 941800@bk.ru

Родченкова Полина Владиславовна

научный сотрудник лаборатории разработки метода газо-жидкостной искусственной вентиляции лёгких «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

E-mail: pollyrodch@gmail.com

Блинцова Наталия Владимировна

старший научный сотрудник лаборатории разработки метода газо-жидкостной искусственной вентиляции лёгких ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

E-mail: n1972031@yandex.ru

Муравская Маргарита Павловна

научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

E-mail: margovasili@yandex.ru

Ткачук Юлия Валерьевна

научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

E-mail: spinne93@mail.ru

Каниболоцкий Александр Алексеевич

врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; канд. мед. наук, доцент.

E-mail: dr.kaa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6123-8387>

Кочоян Арман Левонович

заведующий отделением медико-криминалистических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, доцент кафедры судебной медицины им. П.А. Минакова лечебного факультета ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, канд. мед. наук.

E-mail: amleo.79@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1455-1247>
