



www.reanimatology.com

ISSN 1813-9779 (print)

ISSN 2411-7110 (online)

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

GENERAL REANIMATOLOGY

Scientific-and-Practical Journal

Том 22

Volume 22

№ 2

2026

**Коллектив ФНКЦ РР
и редакция журнала «Общая реаниматология»
поздравляют директора ФНКЦ РР,
Академика РАН Гречко А. В.
и первого заместителя директора ФНКЦ РР,
д. м. н. Яковлева А. А.
с присуждением Государственной премии
Российской Федерации имени Маршала Советского Союза
Г. К. Жукова в области военной науки**

Указом Президента Российской Федерации Владимира Владимировича Путина от 27 апреля 2026 г. Директор ФНКЦ РР, Академик РАН Гречко А. В. и первый заместитель директора ФНКЦ РР, д. м. н. Яковлев А. А. удостоены Государственной премии Российской Федерации имени Маршала Советского Союза Г. К. Жукова в области военной науки за создание технологий и алгоритмов реабилитации, абилитации и ресоциализации для участников Специальной военной операции.

Премия имени легендарного полководца, героя Советского Союза Георгия Константиновича Жукова, учрежденная в ознаменование Победы в Великой Отечественной войне (Указ Президента Российской Федерации от 28 октября 1996 г. № 1499), является одной из высших государственных наград в области оборонной науки и техники. Государственная премия Российской Федерации имени Маршала Советского Союза Г. К. Жукова в области военной науки присуждается Президентом Российской Федерации одному наиболее выдающемуся научному коллективу один раз в год. Быть удостоенным этой награды — значит не просто внести вклад в науку, а совершить подвиг во имя Родины и укрепления ее Вооруженных Сил. Государственная премия Российской Федерации им. Маршала Советского Союза Г. К. Жукова в области военной науки присуждается за значимые научные работы, исследования и открытия, существенно обогатившие отечественную военную науку и внесшие значительный вклад в укрепление обороноспособности страны и сохранение исторической памяти о событиях отечественной военной истории, за создание фундаментальных военно-теоретических трудов по вопросам обеспечения обороны страны и безопасности госу-



дарства, а также строительства Вооруженных Сил Российской Федерации и других войск.

Государственная премия Российской Федерации имени Маршала Советского Союза Г. К. Жукова в области военной науки, врученная руководителям ФНКЦ РР — высшее признание их заслуг, имеющих стратегическое значение для обороноспособности страны и защиты ее граждан!

*Поздравляем директора ФНКЦ РР,
Академика РАН А. В. Гречко
и первого заместителя директора —
руководителя НИИ реабилитологии
им. проф. Пряникова И. В. ФНКЦ РР,
д. м. н. А. А. Яковлева
с высокой наградой!*

К юбилею профессора Валерия Владимировича Лихванцева

Валерий Владимирович Лихванцев родился 7 апреля 1956 г. В 1979 г. с отличием окончил лечебный факультет Рязанского медицинского института имени академика И. П. Павлова. Профессиональный путь начал врачом в лечебных учреждениях РСФСР. В 1982 г. прошел первичную специализацию по анестезиологии-реаниматологии и работал врачом в различных учреждениях страны. В 1986 г. перешел в Институт хирургии им. А. В. Вишневского, где последовательно прошел все ступени — от врача до главного научного сотрудника.

В 1991 г. защитил докторскую диссертацию, а в 1996 г. получил звание профессора по специальности «анестезиология-реаниматология». В 1999–2003 гг. был председателем Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов. С 2004 по 2020 гг. занимал руководящие должности в Мединцентре Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса при Министерстве иностранных дел Российской Федерации (ГлавУпДК при МИД РФ), Научно-исследовательском институте общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М. Ф. Владимирского. В настоящее время работает в Федеральном научно-клиническом центре реаниматологии и реабилитологии.

Профессор В. В. Лихванцев — один из ведущих анестезиологов-реаниматологов страны, внесший существенный вклад в развитие специальности. Он автор 335 научных трудов и более 10 учебных пособий. Под его руководством активно развивается научная школа доказательной анестезиологии и реаниматологии, подготовлены 38 кандидатов и 8 докторов медицинских наук, создана первая в РФ открытая база данных реанимационных пациентов (RICD) — мощный национальный исследовательский ресурс. Им впервые в России опубликованы методические рекомендации



по принципам анализа данных на промежуточных этапах исследований.

Валерий Владимирович успешно сочетает научную и педагогическую деятельность, читает лекции и ведет семинары в Сеченовском университете. Входит в редколлегии журналов «Анестезиология и реаниматология», «Вестник анестезиологии и реаниматологии», является редактором международного журнала «Frontiers in Anesthesiology». Действительный член и участник правления ведущих российских профессиональных ассоциаций (МНОАР), а также действительный член Европейского общества анестезиологии и интенсивной терапии (ESAIC) и Европейского общества кардиоторакальной анестезиологии и интенсивной терапии (EACTAIC).

Коллеги и ученики Валерия Владимировича особенно ценят редкое сочетание высокой требовательности и справедливости. Он никогда не оставляет без внимания чужую мысль, всегда открыт для диалога, новых идей и конструктивной критики. При всей своей занятости он щедро делится опытом, передает знания молодому поколению, поддерживает в начинаниях. Для многих он не просто наставник, а пример врача и ученого, которому хочется соответствовать.

Редакция журнала «Общая реаниматология», друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Валерия Владимировича Лихванцева с юбилеем, желают крепкого здоровья и новых достижений в медицинской науке.

Инструкции Автору до подачи статьи (редакция 21.04.2025)

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле содержится вся необходимая информация на русском или английском языке, указаны все источники информации, имеется полный комплект рисунков и таблиц, все цитаты оформлены корректно.

1. Чек-листы для подготовки статей

Редакция журнала «Общая реаниматология» рекомендует авторам использовать при подготовке статей и других материалов следующие чек-листы, разработанные и периодически обновляемые международными организациями в области здравоохранения (EQUATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research; SWIHM, Scientific Writing in Health & Medicine <https://www.swihm.com/course/>):

При подготовке **статьи, отражающей результаты рандомизированных клинических исследований** — CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial.

При подготовке **статьи, отражающей результаты неэкспериментальных исследований** — The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies.

При подготовке **систематического обзора и мета-анализа** — PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Резюме обзора тематического поля рекомендуем структурировать следующим образом: масштаб проблемы (1–3 предложения из введения); цель обзора (одинаковые формулировки в резюме и во введении); количество, критерии, базы данных отбора источников; конкретные рассмотренные вопросы в соответствии с выделенными подзаголовками в основной части обзора); ограничения исследований по вопросам темы; заключение (сокращенный вариант заключения из основной части обзора).

При подготовке **описания клинического наблюдения** — The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development, <https://www.carestatement.org/checklist>; Научное описание клинического наблюдения с учетом рекомендаций SWIHM, Scientific Writing in Health & Medicine, 2019.

При подготовке **статьи, отражающей результаты качественных исследований** — SRQR (Standards for reporting qualitative research).

При подготовке **статьи, отражающей результаты прогностических исследований** — STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies.

2. Этика исследования и согласие пациента

Биомедицинские исследования с участием людей в качестве субъектов должны соответствовать принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. DOI: 10.1001/jama.2013.281053); быть предварительно одобренными Комитетом(ами) по этике, связанным(и) с учреждением(ями), в котором(ых) они были выполнены.

Пациенты и волонтеры имеют право на конфиденциальность, которое не должно нарушаться без Информированного согласия на участие в исследовании (далее ИС) и публикацию его результатов в обезличенном виде. ИС должно быть подписано участниками исследования или их законными представителями. Пациенту, которого можно идентифицировать, или его законному представителю рукопись должна быть показана до публикации и получено информированное согласие на ее публикацию.

Информация об одобрении проведения исследования и о наличии ИС должна быть приведена в разделе «Материалы и методы». Для этого необходимо указать номер Протокола, содержащего решение Комитета по этике, с датой его принятия, а также отметить, что ИС получено.

3. Исследования на животных

Исследования на животных должны быть представлены в соответствии с руководящими принципами ARRIVE (Животные в исследованиях: отчетность об экспериментах *in vivo*, <https://arriveguidelines.org/>).

4. Взаимодействие Авторы и Редакции

Обращения Авторы в Редакцию принимаются в письменном виде на электронную почту или сайт: journal_or@mail.ru; <http://www.reanimatology.com/>.

Отправка статей осуществляется через личный кабинет Автора после авторизации на сайте журнала: <http://www.reanimatology.com/>.

По справочным вопросам подготовки, подачи, рецензирования, текущего и финального статуса статьи Авторы имеют право обратиться к ответственному секретарю журнала.

По спорным вопросам и для отзыва статьи Авторы направляют Заявление на имя Главного редактора журнала, где кратко и четко излагают существо вопроса и свои аргументы.

Редакция отправляет комментарии редакторов, рецензии и другую рабочую информацию Автору, ответственному за переписку с Редакцией.

Прямой конфликт между Автором(ами) и Редакцией (далее стороны) решается путем переговоров сторон в соответствии с действующим законодательством РФ и международными нормативно-правовыми актами, регулирующими публикацию рукописей в медицинских журналах.

Подтверждение принятых Авторами и Редакцией решений основано на следующих положениях:

- Редакция в праве считать, что **Автор, ответственный за переписку с Редакцией, выражает мнение всего авторского коллектива.**

- Копии электронных сообщений и приложенных электронных документов достаточны для доказательства решений, принятых Авторами и Редакцией.

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ OBŠAÂ REANIMATOLOGIÂ

научно-практический рецензируемый журнал
Выходит с 2005 г.

- охватывает вопросы медицины критических состояний
- публикует рукописи на русском и английском языках бесплатно
- включен в базы данных SCOPUS (с 2015 г.), PИИЦ, RSCI, DOAJ и др. базы данных; Перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-18690 от 02 ноября 2004 г. Печатное издание журнал «Общая реаниматология» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Периодичность: 6 раз в год

Учредитель: © Фонд «Медицина критических состояний», член Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ), Москва, Россия



Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

При поддержке Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Supported by Russian Federation of Anesthesiologists and Resuscitologists

GENERAL REANIMATOLOGY OBŠHCHAYA REANIMATOLOGIYA

Scientific-and-Practical Peer-Reviewed Journal
Since 2005

- Covers issues of critical care medicine
- Manuscripts in Russian and English are published free-of-charge
- Included in SCOPUS (since 2015), RINTs, RSCI, DOAJ, and other databases, as well as in the Official list of editions recommended for publication of dissertations (PhD, DSci) by the Russian Higher Attestation Commission

Registration certificate of the Journal «Obshchaya reanimatologiya» (General Reanimatology): ПИ № ФС77-18690, November 2, 2004, Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Sphere of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage

Publication Frequency: 6 numbers per year.

Founder:

© «Emergency Medicine» Fund, Member of the Association of Scientific Editors and Publishers (ASEP), Moscow, Russia

Издатель:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия

Publisher:

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

РЕДАКТОРЫ

В. В. МОРОЗ, главный редактор, член-корр. РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

А. Н. КУЗОВЛЕВ, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

А. М. ГОЛУБЕВ, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

В. Т. ДОЛГИХ, заместитель главного редактора, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

Д. А. ОСТАПЧЕНКО, научный редактор, д. м. н., Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова (г. Москва, Россия)

В. М. ПИСАРЕВ, научный редактор, д. м. н., профессор, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С. БАРАМИ, профессор, Международное общество по изучению шока, Институт экспериментальной и клинической травматологии им. Л. Больцмана (г. Вена, Австрия)

А. Е. БАУТИН, д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л. БОССАРТ, профессор, Консультативный комитет Европейского совета по реанимации (г. Антверпен, Бельгия)

Г. А. БОЯРИНОВ, д. м. н., профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет (г. Нижний Новгород, Россия)

Ж.-Л. ВИНСЕНТ, профессор, Больница Эрасме Университета Либре (г. Брюссель, Бельгия)

А. В. ГРЕЧКО, Академик РАН, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (г. Москва, Россия)

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (г. Кемерово, Россия)

EDITORS

Viktor V. MOROZ, Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Artem N. KUZOVLEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Research Institute of Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Arkady M. GOLUBEV, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Vladimir T. DOLGIH, Deputy Editor-in-Chief, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Dmitry A. OSTAPCHENKO, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, N. I. Pirogov Moscow City Hospital №1 (Moscow, Russia)

Vladimir M. PISAREV, Scientific Editor, MD, PhD, DSci, Professor, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Soheyl BAHRAMI, Professor, PhD, The International Federation of Shock Society (IFSS), Ludwig Boltzmann Institute of Experimental and Clinical Traumatology (Vienna, Austria)

Andrey E. BAUTIN, MD, V. A. Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia)

Leo L. BOSSAERT, MD, Professor, Board of Advisory Committee, European Resuscitation Council University of Antwerpen (Belgium)

Gennady A. BOYARINOV, MD, PhD, DSci, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Jean-Louis VINCENT, Professor, Erasme Hospital, Universite Libre de Bruxelles (Belgium)

Andrey V. GRECHKO, PhD, DSci, Professor, Member of RAS, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Moscow, Russia)

Evgeny V. GRIGORYEV, MD, PhD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Research Scientific Institute of Clinical Studies of complex problems of cardiovascular diseases, Siberian Branch, RAS (Kemerovo, Russia)

А. Ш. ЖУМАДИЛОВ, д. м. н., профессор, Национальный координационный центр экстренной медицины (г. Астана, Казахстан)
И. Б. ЗАБОЛОТСКИХ, д. м. н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет (г. Краснодар, Россия)
М. Н. ЗАМЯТИН, д. м. н., профессор, Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова Минздрава России (г. Москва, Россия)
Б. ЗАУГЕЛЬ, д. м. н., профессор, клиника анестезиологии-реаниматологии Гамбургского Университета (г. Гамбург, Германия)
Н. А. КАРПУН, д. м. н., Городская клиническая больница № 68 (г. Москва, Россия)
М. Ю. КИРОВ, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, Северный Государственный медицинский Университет (г. Архангельск, Россия)
И. А. КОЗЛОВ, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (г. Москва, Россия)
П. КОХАНЕК, профессор, Центр исследований проблем реаниматологии им. П. Сафара, Университет Питтсбурга (г. Питтсбург, США)
Дж. ЛАНДОНИ, профессор, Университет Вита-Салуте Сан Раффаэле (г. Милан, Италия)
К. М. ЛЕБЕДИНСКИЙ, д. м. н., профессор, Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Россия)
Д. П. НОЛАН, профессор, Королевский объединенный госпиталь (г. Бат, Великобритания)
С. А. ПЕРЕПЕЛИЦА, д. м. н., Балтийский Федеральный университет им. И. Канта (г. Калининград, Россия)
С. С. ПЕТРИКОВ, Академик РАН, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, (Москва, Россия)
В. И. РЕШЕТНЯК, д. м. н., профессор, Российский Университет Медицины Минздрава России (г. Москва, Россия)
В. В. РИМАСHEВСКИЙ, д. м. н., доцент, Белорусский Государственный медицинский университет (г. Минск, Беларусь)
Д. М. САБИРОВ, д. м. н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан)
Б. Д. САНИОВА, д. м. н., профессор, Университетский госпиталь (г. Мартин, Словакия)
Н. Д. УШАКОВА, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону, Россия)
М. Я. ЯДГАРОВ, рецензент методов статистической обработки данных, к. м. н., НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
П. А. ПОЛЯКОВ, рецензент методов статистической обработки данных, НИИ реабилитологии им. проф. И. В. Пряникова ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
О. Н. СЫТНИК, переводчик и библиограф, к. м. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)
Н. В. ГОЛУБЕВА, ответственный секретарь, к. б. н., НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (г. Москва, Россия)

Оригинал-макет: Н. В. Голубева

Верстка: С. В. Шишков

Типография: отпечатано в ООО «Авансед солюшнз». 119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 19, стр. 1. www.aov.ru

Контакты с редакцией:

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Тел.: +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

сайт: www.reanimatology.com

Доступ к контенту: открытый под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Подписка и распространение: индекс издания по каталогу «Книга-Сервис» — 46338.

Цена свободная

Подписано в печать: 14.05.2026

Agzam Sh. ZHUMADILOV, MD, Professor, National Coordination Center for Emergency Medicine (Astana, Kazakhstan)

Igor B. ZABOLOTSKI, MD, PhD, DSci, Professor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Michael N. ZAMYATIN, MD, PhD, DSci, Professor, Institute for Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bernd SAUGEL, MD, Professor, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Nikolai A. KARPUN, MD, PhD, DSci, City Hospital № 68 (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. KIROV, MD, DSci, Professor, Corr. Member of RAS, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Igor A. KOZLOV, MD, PhD, DSci, Professor, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Patrick M. KOCHANNEK, MD, FCCM, Professor, P. Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh School of Medicine (USA)

Giovanni LANDONI, MD, Associate Professor, Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

Konstantin M. LEBEDINSKY, MD, DSci, Professor, I. I. Mechnikov North-Western Medical University (St. Petersburg, Russia)

Jerry P. NOLAN, Professor, Royal United Hospital (Bath, UK)

Svetlana A. PEREPELITSA, MD, DSci, I. Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Sergey S. PETRIKOV, DSci, Professor, Member of RAS, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department (Moscow, Russia)

Vasily I. RESHETNYAK, MD, PhD, DSci, Professor, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladislav V. RIMASHEVSKY, MD, PhD, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Djurabay M. SABIROV, DSci, Professor, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, Uzbekistan)

Beata D. SANIOVA, MD, PhD, DSci, Professor, University Hospital (Martin, Slovak Republic)

Natalia D. USHAKOVA, MD, PhD, DSci, Professor, Rostov Cancer Research Institute, (Rostov-on-Don, Russia)

Mikhail Ya. YADGAROV, Statistical Data Reviewer, PhD, MD with advanced diploma in computer science, I.V. Pryanikov Scientific Research Institute of Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Petr A. POLYAKOV, Statistical Data Reviewer, I.V. Pryanikov Scientific Research Institute of Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Oksana N. SYTNIK, Translator and Bibliographer, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Natalya V. GOLUBEVA, Managing Editor, PhD, V. A. Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow, Russia)

Artwork: Natalia V. Golubeva

Page-proof: Sergey V. Shishkov

Printing House:

Printed at LLC «Advanced Solutions». 19, Leninsky prospekt, build. 1, Moscow, 119071. www.aov.ru

Contacts:

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia.

Tel. +7-495-694-17-73.

E-mail: journal_or@mail.ru;

Web: www.reanimatology.com

Open Access Journal under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription:

Index 46338, refer to catalog of «Книга-Сервис»

Signed for printing: 14.05.2026

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

Прогностическая способность экспресс-шкал
у реанимационных пациентов с COVID-19
А. А. Носков, И. Б. Заболотских

6 Predictive Performance of Rapid Scoring Scales
in Intensive Care Patients with COVID-19
Alexey A. Noskov, Igor B. Zabolotskikh

Сравнительная оценка эквивалентности
раннего послеоперационного применения
двух аминокислотных смесей
*И. С. Симутис, А. Ю. Яковлев, Ю. В. Леваднев,
М. А. Савельева, К. С. Блицын,
Р. С. Перфильев, А. Ю. Сморгалов*

15 Comparative Assessment of Equivalence
of the Post-Operative Use
of Two Amino Acid Solutions
*Jonas S. Simutis, Alexey Yu. Yakovlev, Yuriy V. Levadnev,
Maria A. Saveleva, Kristina S. Blitsön, Roman S. Perefilev,
Andrey Yu. Smorkalov*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

Влияние FTY720 на липиды, церамид,
TNF α мозга при острой церебральной ишемии у крыс
П. Н. Герасимов, И. Г. Брындына

29 The Effect of FTY720 on Brain Lipids, Ceramide,
and TNF- α in Acute Cerebral Ischemia in Rats
Pavel N. Gerasimov, Irina G. Bryndina

Положительные эффекты ингаляции криптона
после черепно-мозговой травмы у крыс
*В. В. Антонова, Д. В. Куйдин, Е. А. Боева,
Р. А. Черпаков, М. А. Любомудров,
З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев*

38 The Beneficial Effects of Krypton Inhalation
Following Traumatic Brain Injury in Rats
*Viktoriya V. Antonova, Dmitry V. Kuidin, Ekaterina A. Boeva,
Rostislav A. Cherpakov, Maxim A. Lyubomudrov,
Zoya I. Tsokolaeva, Sergey N. Kalabushev*

ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

FOR PRACTITIONER

Применение системы веноартериальной
экстракорпоральной мембранной оксигенации
при рефрактерной остановке кровообращения
вследствие акцидентальной гипотермии:
клиническое наблюдение
*Э. З. Алиев, А. М. Талызин, Д. А. Козлов,
В. Ю. Пиковский, П. А. Давыдов, Д. А. Косолапов,
М. В. Голубева, В. А. Полторанина,
Е. В. Макаренко, Е. В. Микиртычева*

50 The Use of Veno-Arterial Extracorporeal
Membrane Oxygenation System
for Refractory Circulatory Arrest Due
to Accidental Hypothermia:
a Clinical Case Report
*Elnur Z. Aliyev, Alexey M. Talyzin, Danil A. Kozlov,
Vadim Yu. Pikovskii, Petr A. Davydov, Denis A. Kosolapov,
Maria V. Golubeva, Victoria A. Poltoranina,
Elena V. Makarenko, Evgenia V. Mikirtycheva*

ЮРИДИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

ETHICAL AND LEGAL ISSUES

Приглашаем к публичной дискуссии по теме статьи:
Пассивная эвтаназия и прекращение терапии,
поддерживающей жизнь,
в социокультурных дискурсах западных стран и России:
историко-философский анализ
Р. Е. Тарабрин

56 We invite you to a public discussion on the topic of the article:
Passive Euthanasia and the Withdrawal
of Life-Sustaining Therapy in the Sociocultural Discourses
of Western Countries and Russia:
a Historical and Philosophical Analysis
Roman. E. Tarabrin

Прогностическая способность экспресс-шкал у реанимационных пациентов с COVID-19

А. А. Носков^{1,2*}, И. Б. Заболотских^{1,2,3}

¹ Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

² Краевая клиническая больница № 2 Минздрава Краснодарского края, Россия, 350012, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, к. 2

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. А. Носков, И. Б. Заболотских. Прогностическая способность экспресс-шкал у реанимационных пациентов с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (2): 6–14. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-2-2661> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Алексей Андреевич Носков, noalean@mail.ru

Резюме

COVID-19 остается одной из значимых причин госпитализаций и летальных исходов, нередко сопровождаемых септическими осложнениями. Для раннего выявления пациентов с высоким риском развития сепсиса и летального исхода требуются надежные и простые прогностические инструменты.

Цель исследования. Оценить прогностическую способность шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев SIRS в прогнозе сепсиса, септического шока и летального исхода у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Выполнили ретроспективное исследование у 870 пациентов с подтвержденной COVID-19, госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации. Для каждого пациента рассчитывали баллы по шкалам REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериям SIRS при поступлении. Прогностическую способность шкал оценивали посредством ROC-анализа, временные ассоциации — модели пропорциональных рисков Кокса, кумулятивный риск исхода — методом Каплана–Мейера.

Результаты. Шкала REMS продемонстрировала удовлетворительную прогностическую способность для летального исхода и септического шока ($AUC=0,780$ и $0,724$ соответственно) и неудовлетворительную для сепсиса ($AUC=0,677$), $p < 0,0001$. Шкалы NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS показали неудовлетворительные результаты для всех исходов. Результаты анализа методом Каплана–Мейера показали, что у пациентов с высокими баллами по REMS сепсис, либо септический шок развивался раньше, сокращался период выживания ($p < 0,0001$). По модели Кокса REMS имела наибольшее отношение рисков (ОР 1,215; 95% ДИ 1,178–1,254) и индекс конкордантности ($C=0,656$).

Заключение. Экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS обладают статистически значимой прогностической ценностью, однако только REMS обеспечивает удовлетворительную точность прогноза септического шока и летального исхода у пациентов с COVID-19. Ограничением исследования являлись его одноцентровый и ретроспективный характер.

Ключевые слова: риск летального исхода при COVID-19; экспресс-шкалы; REMS; NEWS; NEWS2; qSOFA; критерии SIRS; сепсис; септический шок

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictive Performance of Rapid Scoring Scales in Intensive Care Patients with COVID-19

Alexey A. Noskov^{1,2*}, Igor B. Zabolotskikh^{1,2,3}

¹ Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Mitrofana Sedina Str., 350063 Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Area, 6 Krasnykh Partizan Str., bldg 2, 350012 Krasnodar, Krasnodar Area, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Ministry of Education and Science of Russia, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

COVID-19 remains one of the most significant causes of hospital admissions and deaths, frequently associated with septic complications. Reliable and simple prognostic tools are required to identify patients at high risk of developing sepsis and death early on.

Aim of the study. To evaluate the prognostic ability of the REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA, and SIRS criteria in predicting sepsis, septic shock, and mortality in patients with COVID-19.

Materials and methods. A retrospective study was performed on 870 patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized in anesthesiology and intensive care units. REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA, and SIRS

scores were calculated for each patient upon admission. The predictive ability of the scales was evaluated using ROC analysis, temporal associations were assessed using the Cox proportional hazards model, and the cumulative risk of outcome was assessed using the Kaplan–Meier method.

Results. The REMS scale demonstrated satisfactory predictive ability for mortality and septic shock (AUC=0.780 and 0.724, respectively) and unsatisfactory for sepsis (AUC=0.677), $p<0.0001$. The NEWS, NEWS2, qSOFA, and SIRS scales showed unsatisfactory results for all outcomes. The Kaplan–Meier analysis showed that patients with high REMS scores developed sepsis or septic shock earlier and had shorter survival ($p<0.0001$). The Cox model identified REMS as the scale with the highest risk ratio (RR 1.215; 95% CI 1.178–1.254) and concordance index ($C=0.656$).

Conclusion. The REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA, and SIRS rapid scales have a statistically significant prognostic value, but only the REMS provides a satisfactory accuracy in predicting septic shock and death in patients with COVID-19. The study was limited by its single-center and retrospective design.

Keywords: COVID-19 mortality risk; rapid scales; REMS; NEWS; NEWS2; qSOFA; SIRS criteria; sepsis; septic shock

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Алексей Андреевич Носков / Alexey A. Noskov: <https://orcid.org/0000-0002-0662-9358>

Игорь Борисович Заболотских / Igor B. Zabolotskikh: <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

По данным ВОЗ в Российской Федерации, на конец декабря 2025 г. было зарегистрировано около 404 тыс. летальных исходов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1]. Хотя к концу 2025 г. пандемия фактически завершилась, и заболеваемость снизилась, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и в настоящее время нередко встречаются сепсис и септический шок с развитием полиорганной недостаточности [2]. При этом, несмотря на высокую летальность среди пациентов с этими осложнениями [3–5], в Российской Федерации по-прежнему отсутствуют простые и валидированные инструменты раннего прогноза развития сепсиса и септического шока у больных с COVID-19.

В международной литературе описано широкое применение шкал qSOFA [6, 7], NEWS и NEWS2 [8, 9], REMS [10], а также критериев SIRS [11] для быстрой оценки тяжести состояния при инфекциях. Однако их сравнительная прогностическая эффективность именно у пациентов с COVID-19, причем не только в отношении сепсиса, и либо септического шока, но и в отношении летального исхода, изучена недостаточно. Это обуславливает необходимость сравнительного анализа нескольких экспресс-шкал в одной когорте пациентов и сопоставления их диагностических характеристик.

В связи с этим поставили цель сравнить прогностическую ценность шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критериев для прогноза развития сепсиса, септического шока и летального исхода у пациентов ОАР с COVID-19, а также построили модель пропорциональных рисков для оценки временной зависимости числа баллов по шкалам и срока неблагоприятного исхода.

Материал и методы

Выполнили ретроспективное наблюдательное исследование с использованием данных электронных медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с апреля 2020 г. по январь 2022 г. в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) ККБ № 2 города Краснодара. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заключения НЭК № 104 от 22.10.2021).

Анализировали данные 986 пациентов, 116 из них исключили из исследования в соответствии с критериями исключения. Для окончательного анализа использовали данные 870 пациентов, из них у 492 (56,6%) наступил летальный исход, у 516 (59,3%) развился сепсис, у 429 (49,3%) пациентов развился септический шок.

Заключение о наличии у пациента инфекции SARS-CoV-2 (код по дополненной МКБ-10 — U07.1) основывали на зафиксированном в медицинских записях диагнозе и результатах ПЦР-диагностики (по данным Роспотребнадзора). Исходы фиксировали по дате события в электронной истории болезни. В качестве предполагаемого очага инфекции при установлении сепсиса, либо септического шока рассматривали инфекцию нижних дыхательных путей (COVID-19-ассоциированная пневмония), при наличии соответствующей фиксации в электронной медицинской карте. Диагнозы использовали в том виде, как они были указаны лечащими врачами, без ретроспективной реклассификации.

В исследование включали пациентов старше 18 лет, поступающих в отделения анестезиологии-реаниматологии с подтвержденным или подозреваемым на момент поступления в ОАР диагнозом коронавирусной инфекции. Из исследования исключали пациентов: при отсутствии в медицинских картах необходимой для анализа информации (физикальные и лабораторные показатели, данные об исходах); с гематологическими заболеваниями; любыми хирургическими заболеваниями.

гическими вмешательствами (кроме трахеостомии); с наличием злокачественных новообразований (ЗНО); входящих в когорту досуточной летальности; получающих программный гемодиализ; имеющих ХСН 2Б и более степени; в остром периоде ОНМК или ЧМТ; а также — получающих ИВЛ на момент поступления в отделения анестезиологии-реаниматологии.

414 пациентов (47,6%) имели мужской пол. Медиана возраста всех пациентов составила 66,0 (55,0–75,0) лет. Все они получали лечение в соответствии с временными рекомендациями МЗ РФ [12] и методическим рекомендациям ФАР [13].

В базу данных исследования вносили демографические (пол и возраст) данные, наличие сепсиса, либо септического шока и инфекции SARS-CoV-2 у пациента, исход госпитализации (выписка из стационара или смерть) и другие клинические показатели, необходимые для расчета баллов шкал qSOFA, NEWS, NEWS2, REMS и критериев SIRS. Баллы шкал высчитывали ретроспективно, анализируя данные, зафиксированные в первые минуты поступления в ОАР.

Для статистического анализа данных использовали непараметрические методы в связи с ненормальным распределением большинства количественных признаков (по критерию Шапиро–Уилка). Количественные показатели представили в виде Me ($Q1$; $Q3$), где Me — медиана, $Q1$ – $Q3$ — межквартильный размах; качественные — в виде абсолютных значений и процентов n (%).

Количественные показатели сравнивали с использованием критерия Манна–Уитни. Категориальные признаки — χ^2 -теста; при малых ожидаемых частотах — точного критерия Фишера.

Прогностическую способность шкал REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS оценивали с помощью ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), 95% доверительного интервала (95% ДИ), чувствительности, специфичности и индекса Youden (J) для выявления оптимального порогового значения. В соответствии с общепринятой классификацией Hosmer–Lemeshow [14] прогностическую способность принимали:

- как неудовлетворительную при AUROC < 0,7;
- удовлетворительную при AUROC = 0,7–0,8;
- хорошую при AUROC = 0,8–0,9;
- отличную при AUROC > 0,9.

Значения чувствительности или специфичности $\geq 0,90$ считали высокими, 0,80–0,89 — удовлетворительными и < 0,80 — умеренными или низкими.

Кумулятивный риск и время до наступления неблагоприятных исходов (развитие сепсиса, септического шока, смерть) оценивали методом Каплана–Мейера с использованием лог-ранк теста для сравнения кривых. Для уточнения влияния числа баллов различных шкал на риск события применяли модель пропорциональных рисков Кокса с расчетом отношений рисков (ОР) и 95% ДИ. Предположение пропорциональности рисков проверяли с использованием теста остатков Шенфельда. Для шкалы

REMS выявили нарушение предположения пропорциональности рисков. В связи с этим применили модель Кокса с время-зависимым эффектом REMS.

Пациентов стратифицировали в зависимости от пороговых значений экспресс-шкал, определенных по результатам ROC-анализа.

Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$. Данные обрабатывали с использованием программы MedCalc 20.027 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Для проверки предположения пропорциональности рисков при использовании регрессии Кокса применяли R версии 4.5.1.

Результаты исследования

Схему отбора пациентов представили на рис. 1.

В табл. 1 представили сравнение анализируемых в шкалах исходных показателей у выживших и умерших пациентов.

Выявили, что умершие пациенты в среднем были старше по возрасту, чем выжившие, чаще имели нарушения сознания, показатели частоты их дыхания были выше, а показатели пульсоксиметрии ниже. В большем числе случаев им была необходима кислородная поддержка, сепсис и септический шок развивались чаще.

Результаты ROC-анализа прогнозов летального исхода, сепсиса и септического шока.

Результаты ROC-анализа прогностической способности экспресс-шкал в отношении летального исхода представили в табл. 2.1.

Удовлетворительную прогностическую способность продемонстрировала шкала REMS

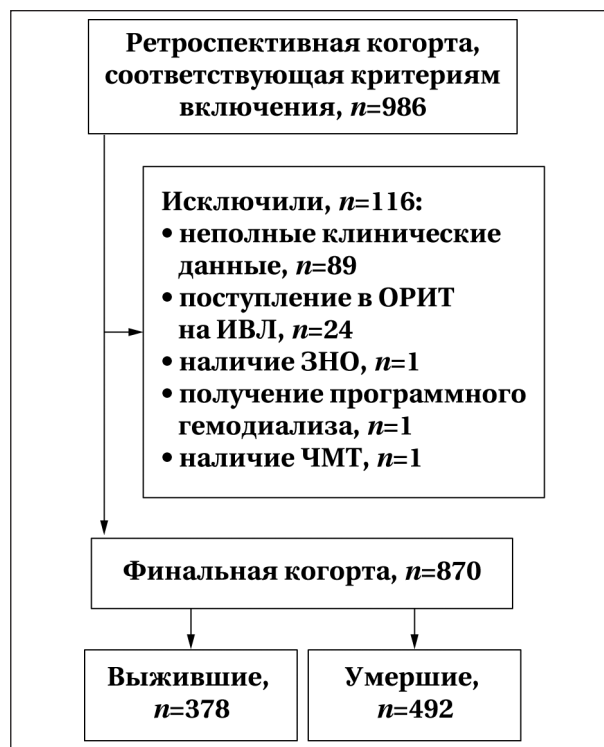


Рис. 1. Схема отбора пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов при поступлении в ОАР.

Показатели	Значения показателей			p
	Все пациенты, n=870	Выжившие, n=378	Умершие, n=492	
Возраст, лет, Me (IQR)	66,0 (55,0–75,0)	57,0 (39,3–68,0)	71,0 (64,0–79,0)	<0,0001*
Летальность, n (%)	492 (56,6)			
Систолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	125,0 (120,0–130,0)	125,0 (120,0–130,0)	126,5 (120,0–131,0)	0,5202
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me (IQR)	80,0 (70,0–80,0)	79,0 (70,0–80,0)	80,0 (70,0–80,0)	0,9080
Среднее АД, мм рт. ст., Me (IQR)	93,0 (87,8–97,0)	93,0 (87,0–97,0)	93 (88,0–97,0)	0,5110
ЧСС, в мин, Me (IQR)	82,0 (78,0–90,3)	81,0 (77,0–90,0)	82,0 (78,0–95,0)	0,1974
ЧДД, в мин, Me (IQR)	19,0 (18,0–20,0)	18,0 (18,0–20,0)	19,0 (18,0–21,0)	0,0001*
SpO ₂ , %, Me (IQR)	94,0 (88,0–96,0)	95,0 (92,3–97,0)	93,0 (85,0–96,0)	<0,0001*
Температура тела, °C, Me (IQR)	37,2 (36,7–37,8)	37,1 (36,7–37,7)	37,2 (36,7–37,8)	0,6112
ШКГ, баллы, Me (IQR)	15 (15–15)	15 (15–15)	15 (14–15)	<0,0001*
Оксигенотерапия, n (%)	489 (56,2)	167 (43,3)	322 (66,1)	<0,0001*
Сепсис, n (%)	516 (59,3)	91 (24,1)	425 (86,4)	<0,0001*
Септический шок, n (%)	429 (49,3)	8 (2,1)	421 (85,6)	<0,0001*

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; ШКГ — шкала ком Глазго. Для табл. 1, 3: Me — медиана; IQR — межквартильный размах. * — $p < 0,05$ по точному критерию Фишера для качественных показателей и по критерию Манна–Уитни для количественных показателей.

Таблица 2.1. ROC-анализ прогноза летального исхода.

Шкала	AUC (95% ДИ)	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	p
REMS	0,780 (0,751–0,807)	> 4	81,07	61,46	0,4253	<0,0001
NEWS	0,678 (0,646–0,709)	> 7	54,12	73,96	0,2807	<0,0001
NEWS2	0,678 (0,646–0,709)	> 6	62,96	66,15	0,2911	<0,0001
qSOFA	0,618 (0,584–0,650)	> 0	44,03	76,82	0,2086	<0,0001
SIRS	0,578 (0,544–0,611)	> 1	41,56	71,09	0,1266	<0,0001

Примечание. Для таблиц 2.1–2.3: AUC — area under curve, площадь под кривой; точка отсечения с наибольшим индексом Youden J.

Таблица 2.2. ROC-анализ прогноза сепсиса.

Шкала	AUC (95% ДИ)	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	p
REMS	0,677 (0,645–0,708)	> 4	73,39	53,63	0,2702	<0,0001
NEWS	0,613 (0,580–0,646)	> 5	69,47	47,49	0,1696	<0,0001
NEWS2	0,608 (0,575–0,641)	> 6	57,34	60,06	0,1739	<0,0001
qSOFA	0,579 (0,545–0,612)	> 0	40,12	72,91	0,1302	<0,0001
SIRS	0,583 (0,549–0,616)	> 1	41,68	72,07	0,1375	<0,0001

Таблица 2.3. ROC-анализ прогноза септического шока.

Шкала	AUC (95% ДИ)	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Индекс Youden J	p
REMS	0,724 (0,693–0,754)	> 4	79,75	52,90	0,3266	<0,0001
NEWS	0,642 (0,609–0,674)	> 7	53,33	68,39	0,2172	<0,0001
NEWS2	0,639 (0,606–0,671)	> 6	62,72	60,86	0,2358	<0,0001
qSOFA	0,592 (0,558–0,624)	> 1	18,77	96,13	0,1489	<0,0001
SIRS	0,574 (0,541–0,607)	> 1	42,22	69,46	0,1168	<0,0001

(AUC 0,780; 95% ДИ 0,751–0,807; $p < 0,0001$). Оптимальное пороговое значение (cut-off) составило > 4 баллов с удовлетворительной чувствительностью 81,1% и низкой специфичностью 61,5% (индекс Youden J 0,425).

Прогностическая способность шкал NEWS (AUC 0,678), NEWS2 (AUC 0,678), qSOFA (AUC 0,618) и SIRS (AUC 0,578) оказалась неудовлетворительной.

Результаты ROC-анализа прогностической способности экспресс-шкал в отношении развития сепсиса представили в табл. 2.2.

При прогнозе данного события все шкалы показали неудовлетворительную прогностическую точность.

Результаты ROC-анализа прогностической способности экспресс-шкал в отношении септического шока представили в табл. 2.3.

Наибольшую площадь под ROC-кривой показала шкала REMS (AUC 0,724; 95% ДИ 0,693–0,754; $p < 0,001$), продемонстрировав наилучшее сочетание умеренной чувствительности (79,75%) и низкой специфичности (52,9%). Шкалы NEWS (AUC=0,642), NEWS2 (AUC=0,639), qSOFA (AUC=0,592) и SIRS (AUC=0,574) имели неудовлетворительную прогностическую способность.

Сравнительные ROC-кривые экспресс-шкал в прогнозе исходов представили на рис. 2. REMS имела статистически значимые отличия по AUROC от остальных шкал ($p < 0,001$).

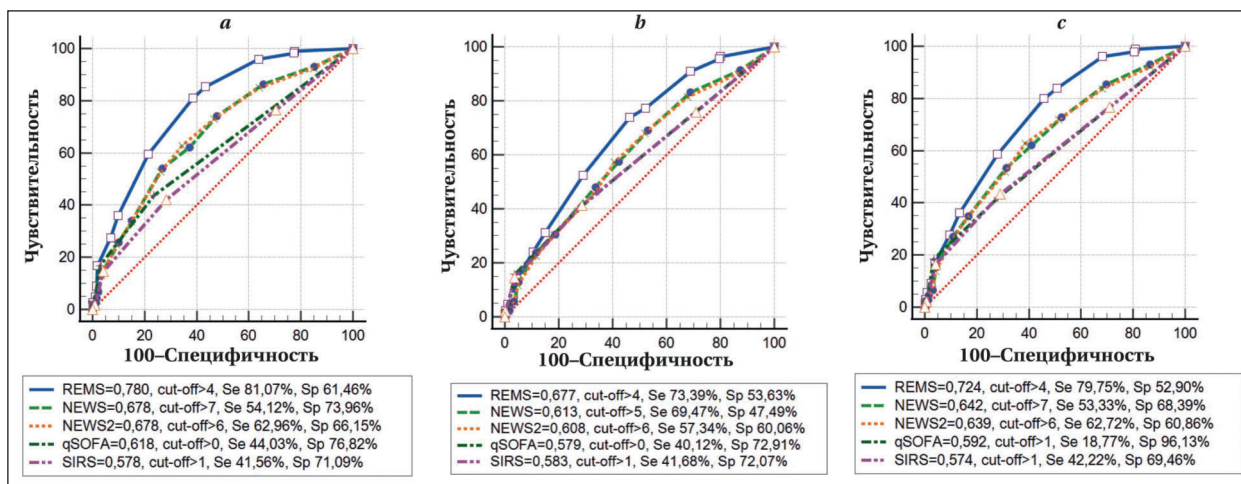


Рис. 2. Сравнительные ROC-кривые экспресс-шкал в прогнозе: (а) летального исхода; (б) сепсиса; (с) септического шока. Cut-off — точка отсечения с наибольшим индексом Youden J; Se — чувствительность; Sp — специфичность.

Таблица 3. Анализ кумулятивной вероятности наступления исходов по методу Каплана–Мейера (REMS).

Событие	χ^2	p	ОР (95% ДИ)	Медианное время, дни, Me (IQR)	
				низкий риск	высокий риск
Летальный исход	95,50	< 0,0001	2,57 (2,13–3,10)	16 (15–21)	9 (8–10)
Сепсис	45,71	< 0,0001	1,89 (1,57–2,27)	15 (14–16)	10 (9–11)
Септический шок	73,01	< 0,0001	2,42 (1,97–2,96)	18 (16–21)	11 (10–13)

Примечание. χ^2 — значение критерия лог-ранк-теста для сравнения кривых выживаемости; ОР — отношение рисков, рассчитанное по модели Кокса.

Таблица 4. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса (REMS).

Исход	χ^2	p	ОР (95% ДИ)	C (95% ДИ)
Летальный	143,69	< 0,0001	1,215 (1,178–1,254)	0,656 (0,630–0,681)
Сепсис	77,75	< 0,0001	1,154 (1,118–1,191)	0,611 (0,585–0,637)
Септический шок	122,72	< 0,0001	1,214 (1,174–1,256)	0,651 (0,624–0,678)

Примечание. χ^2 — значение критерия хи-квадрат для общей модели; ОР — отношение рисков (hazard ratio); C-index — индекс конкордантности Харрелла; 95% ДИ — доверительный интервал.

Анализ выживаемости по методике Каплана–Мейера.

Анализ по методу Каплана–Мейера проводили только для шкалы REMS вследствие неудовлетворительной разрешающей способности остальных шкал.

Для анализа выживаемости методом Каплана–Мейера пациентов стратифицировали на группы высокого и низкого риска в соответствии с пороговыми значениями экспресс-шкал, определенными при ROC-анализе для различных исходов.

Для REMS точка отсечения составила > 4 для всех исходов; в группу низкого риска попали 325 (37,4%) пациентов, в группу высокого риска — 545 (62,6%).

Анализ времени до наступления конечных точек проводили в пределах всей госпитализации. Время наблюдения для каждого пациента определяли как интервал от момента поступления до развития события (летального исхода, сепсиса или септического шока), либо до выписки из стационара, после которой пациента рассматривали как цензурированное наблюдение. Максимальная продолжительность наблюдения соответствовала продолжительности гос-

питализации пациента с наибольшим сроком пребывания. Достижение кумулятивной вероятности 100% на кривых Каплана–Мейера отразило тот факт, что к концу периода наблюдения все пациенты, оставшиеся под наблюдением, испытали событие, и не свидетельствовало о тотальной летальности или универсальном развитии осложнений.

Анализ по методу Каплана–Мейера для шкалы REMS показал статистически значимые различия для всех событий (табл. 3, рис. 3).

Для всех событий получили статистически значимые различия у пациентов высокого и низкого риска ($p < 0,0001$). Медианное время до наступления события было статистически значимо короче у пациентов высокого риска.

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса.

Анализ пропорциональных рисков Кокса проводили также только для шкалы REMS.

Результаты проведенного анализа (табл. 4) показали, что REMS продемонстрировала статистически значимую ассоциацию для всех событий: ОР 1,215 для летального исхода, ОР 1,154 для сепсиса и ОР 1,214 для септического шока ($p < 0,0001$ во всех случаях).

В модели с время-зависимой ковариатой взаимодействие REMS со временем не достигло статистической значимости для летального исхода ($p=0,112$), что указывает на отсутствие выраженной временной модификации эффекта. Эффект снижался со временем для сепсиса (OR 0,937 [95% ДИ 0,904–0,972]) и септического шока (OR 0,961 [95% ДИ 0,926–0,997]).

Обсуждение

Проведенный анализ подтвердил прогностическую значимость REMS для оценки событий у пациентов с COVID-19, включая наступление летального исхода, развитие сепсиса и септического шока. По данным ROC-анализа, наибольшую AUC для всех трех конечных точек показала шкала REMS, что свидетельствует о ее наилучшей дискриминационной способности в исследуемой когорте. NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS продемонстрировали низкие значения AUC, что отражает их сомнительную ценность для стратификации риска в контексте COVID-19.

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями. В работах M. C. Vedovati и соавт. [15] и W. Tsai и соавт. [16] REMS показала сходные значения (AUC 0,793 и 0,773 соответственно) при прогнозировании летальности. Аналогичные результаты получены M. Kamal и соавт. [17], где оценивалась комбинированная конечная точка (тяжелая пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок); при этом AUC составила 0,765, что близко к приведенным в работе данным.

Шкалы NEWS и NEWS2 продемонстрировали низкую прогностическую способность. Это согласуется с результатами J. Alencar и соавт. [18] и S. Accordino [19], которые при прогнозировании летального исхода у пациентов с COVID-19 для NEWS получили AUC < 0,7, и данными L. J. Scott и соавт. [20] и P. A. G. Aristizabal и соавт. [21], которые, оценивая NEWS2 для прогнозирования летального исхода, также получили неудовлетворительные результаты (AUC 0,65 и 0,68 соответственно).

По нашим данным, на текущий момент времени нет статей с отдельной оценкой прогностической способности NEWS и NEWS2 в отношении развития сепсиса или септического шока. Однако M. Kamal и соавт. [17] оценивали NEWS2 как предиктор развития тяжелой формы заболевания (тяжелая пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок), получив AUC=0,739. При этом размер выборки был ограниченным ($n=219$), потому к результатам данной работы следует относиться с осторожностью.

Для qSOFA и SIRS полученные результаты (AUC 0,58–0,62) также соответствуют литературным данным. Так, J. Alencar и соавт. [18] сообщили

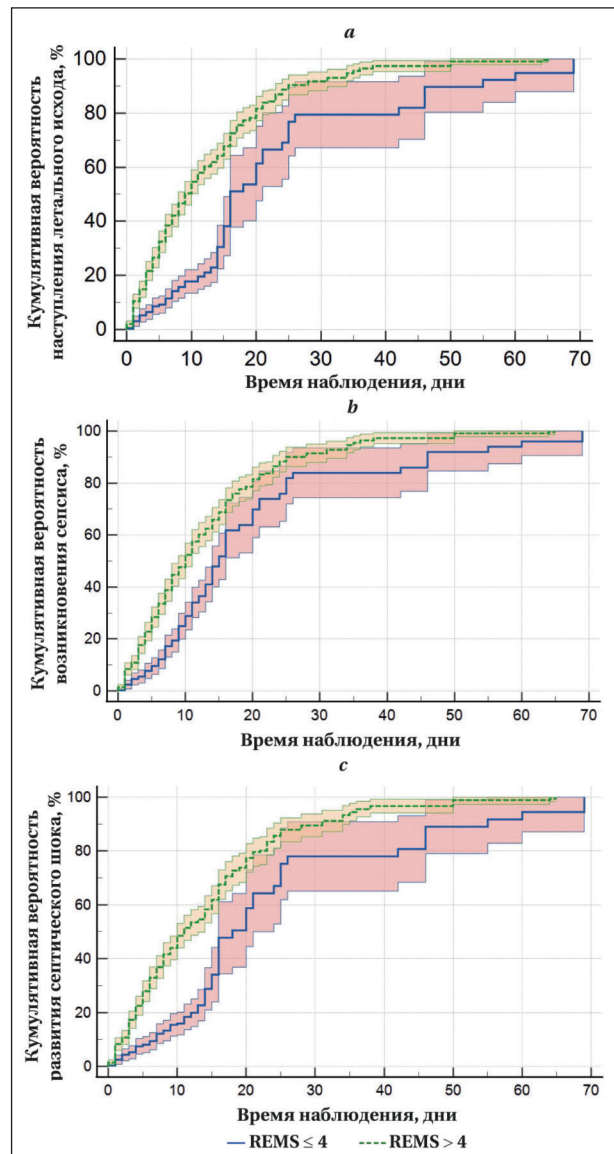


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера для летального исхода (а); сепсиса (b); септического шока (с).

о низкой точности qSOFA и SIRS при прогнозировании 30-дневной летальности (AUC 0,55 и 0,58 соответственно). В исследовании M. Kamal и соавт. [17] при прогнозировании развития тяжелой формы заболевания (тяжелая пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок) для qSOFA был получен AUC = 0,671.

Впервые оценили шкалу REMS как инструмент стратификации риска при анализе времени до наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Выявили, что разделение пациентов на имеющих низкий (≤ 4 баллов) и высокий (> 4 баллов) риск по шкале REMS ассоциировано со статистически значимыми различиями во времени до развития неблагоприятных событий, что подтвердили методом Каплана–Мейера.

В отличие от ранее опубликованных работ [22], в которых методы анализа выживаемости

применялись преимущественно к отдельным физиологическим параметрам, входящим в состав шкалы REMS, в настоящем исследовании суммарный балл шкалы использовали как интегральный прогностический показатель в рамках анализа времени до наступления события.

Данные, полученные в результате анализа по Каплану–Мейеру, согласовались с результатами регрессионного анализа Кокса, при котором REMS имела наибольшее отношение рисков ($HR=1,215$; 95% ДИ 1,178–1,254) и наивысший индекс конкордантности ($C=0,656$). Это подтверждает устойчивую зависимость между тяжестью состояния, выраженной по REMS, и вероятностью неблагоприятных исходов событий, однако следует заметить, что при анализе времени до летального исхода, сепсиса и септического шока предположение пропорциональности рисков для шкалы REMS оказалось нарушено. Для корректной оценки эффекта REMS использовали модель Кокса с время-зависимой ковариатой, учитывающую изменение влияния шкалы на риск во времени. Прогнозирующая ценность REMS для сепсиса и септического шока оказалась наиболее выражена на ранних этапах госпитализации и постепенно снижалась со временем, что подчеркивает ее высокую клиническую значимость для раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных событий. Для летального исхода временная зависимость эффекта REMS не достигла статистической значимости.

Отдельно следует отметить, что результаты выполненного ретроспективного анализа в целом соответствуют результатам ранее опубликованного нами метаанализа [23], где шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и критерии SIRS показали сходные результаты при прогнозировании госпитальной летальности (AUC 0,808; 0,782; 0,749; 0,722 и 0,662 соответственно) и неблагоприятных событий (AUC 0,733; 0,778; 0,778, 0,662 и 0,607 соответственно), однако качество доказательств по GRADE для всех шкал было низким или очень низким вследствие высоких рисков систематической ошибки, возможного публикационного смещения, или высокой гетерогенности. При этом умеренное качество доказательств отмечалось только у шкалы REMS в связи с выраженным эффектом (AUC для летального исхода 0,82), низким риском систематической ошибки и отсутствием публикационного смещения.

Преимущество REMS, вероятно, связано с ее комплексным характером: шкала учитывает не только физиологические показатели (частоту дыхания, ЧСС, артериальное давление, уровень сознания и сатурацию), но и возраст — независимый предиктор летальности при COVID-19.

Таким образом, REMS отражает как выраженность системной воспалительной реакции, так и резервные возможности организма.

Неудовлетворительная прогностическая сила NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS, вероятно, объясняется их изначальным назначением. NEWS и NEWS2 разработаны преимущественно для раннего выявления ухудшения состояния госпитализированных пациентов, тогда как qSOFA и SIRS ориентированы на скрининг сепсиса, а не на прогнозирование исходов у тяжелых больных. Следует добавить, что оценка прогностической значимости шкалы qSOFA в отношении сепсиса, либо септического шока имеет методологическое ограничение, связанное с частичным пересечением предикторов шкалы с клиническими критериями, используемыми при установлении данных осложнений, что может приводить к смещению оценок прогностической точности. Несмотря на указанное ограничение, анализ прогностической способности qSOFA в отношении сепсиса и септического шока представляется клинически обоснованным, поскольку шкала изначально предложена как инструмент ранней идентификации пациентов с инфекцией, имеющих повышенный риск неблагоприятного исхода.

Важно указать, что в настоящем исследовании прогностические характеристики NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS оказались ниже, чем в ряде публикаций периода начала пандемии COVID-19 и в ранее выполненном нами метаанализе [23]. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, в исследовании включили только когорту пациентов ОАР с высокой частотой развития сепсиса, септического шока и наступления летального исхода, тогда как многие ранние работы анализировали более гетерогенные госпитальные когорты. В условиях исходно тяжелой и клинически однородной популяции дискриминационная способность универсальных экспресс-шкал закономерно снижается. Во-вторых, исследования периода начала пандемии COVID-19 выполнялись в иных клинко-эпидемиологических условиях — при другой структуре госпитализируемых пациентов, иной лечебной тактике и до накопления опыта ведения данной категории больных, что затрудняет прямое сопоставление показателей AUC. В-третьих, в части ранних публикаций приводились комбинированные конечные точки, включавшие перевод в ОРИТ, дыхательную недостаточность, ИВЛ или иные неблагоприятные события, тогда как в настоящем исследовании оценивали определенные неблагоприятные клинические события. Наконец, ряд высоких оценок, представленных в ранних работах, следует интерпретировать с

осторожностью, поскольку качество доказательств для большинства шкал оставалось низким или очень низким вследствие выраженной гетерогенности, риска систематической ошибки и возможного публикационного смещения [23].

Стоит уточнить, что включение шкал NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS в анализ прогноза летального исхода было обусловлено их широким использованием в реальной клинической практике в качестве быстрых инструментов первичной оценки тяжести состояния и стратификации риска. В условиях пандемии именно эти шкалы нередко применялись на догоспитальном этапе, в приемных отделениях и при маршрутизации пациентов, что делало клинически значимой проверку их прогностических свойств в отношении наиболее жесткой конечной точки — летального исхода. Таким образом, их включение в исследование преследовало сравнительную цель: определить, в какой степени широко используемые экспресс-инструменты сохраняют дискриминационную способность у когорты тяжелых пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации.

Полученные результаты согласуются с современными данными о том, что REMS является универсальным инструментом, способным оценивать риск смерти и осложнений у широкого круга пациентов в критических состояниях. Применение REMS в клинической практике может повысить точность ранней стратификации риска при поступлении пациентов с COVID-19 и способствовать своевременному началу интенсивной терапии.

Исследование имеет несколько ограничений. Его ретроспективный характер может способствовать систематическим ошибкам при сборе данных, а одноцентровой дизайн ограничивает обобщаемость результатов. Кроме того, отсутствует внешняя валидация, что требует подтверждения выводов в независимых выборках. Тем не менее, использование трех независимых

статистических подходов (ROC-анализа, анализа выживаемости и регрессии Кокса) обеспечило высокую согласованность и статистическую значимость полученных данных. Дополнительно следует отметить, что исследуемая выборка пациентов состояла из пациентов, госпитализированных в ОАР, что обусловило высокую частоту летальных исходов, развития сепсиса и септического шока. В связи с этим полученные результаты характеризуют прогностическую ценность исследуемых шкал в популяции госпитализированных тяжелых пациентов и не могут быть напрямую экстраполированы на более широкую популяцию пациентов с COVID-19.

В целом, результаты подтверждают, что шкала REMS является наиболее точным инструментом для прогнозирования летальности и септических осложнений у пациентов с COVID-19, тогда как NEWS и NEWS2 подходят для динамического наблюдения, а qSOFA и SIRS могут использоваться как вспомогательные скрининговые шкалы на догоспитальном и раннем госпитальном этапах.

Заключение

Экспресс-шкалы REMS, NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS обладают статистически значимой прогностической ценностью в отношении развития сепсиса, либо септического шока, летальности у пациентов с COVID-19.

Только шкала REMS показала удовлетворительную прогностическую точность у пациентов с COVID-19 при прогнозировании летального исхода и септического шока.

Шкалы NEWS, NEWS2, qSOFA и SIRS обладают неудовлетворительной прогностической способностью и не могут быть рекомендованы для стратификации пациентов с COVID-19 по степени тяжести, а также для прогнозирования неблагоприятных событий в качестве инструментов первичной стратификации риска при поступлении пациентов, однако имеют ценность для динамического наблюдения за их состоянием.

Литература

1. World Health Organization. COVID-19 deaths dashboard. Ссылка активна на 11.01.2026.
2. Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Макацария А. Д., Слуханчук Е. В., Третьякова М. В., Риццо Г., Самбукова Н. В. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75 (2): 118–128. DOI: 10.15690/vramn1335
3. Soriano J. B., Murthy S., Marshall J. C., Relan P., Diaz J. V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (4): e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099 (21)00703-9
4. Wolff D., Nee S., Hickey N. S., Marschollek M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53 (6): 426–433. DOI: 10.1080/23744235.2021.1899490
5. Nyberg T., Ferguson N. M., Nash S. G., Webster H. H., Flaxman S., Andrews N., Hinsley W., et al. Comparative analysis of the risks of hospitalization and death associated with SARS-CoV-2 Omicron vs Delta. *Lancet*. 2022; 399 (10332): 1303–1312. DOI: 10.1016/S0140-6736 (22)00462-7
6. Fernando S. M., Tran A., Taljaard M., Cheng W., Rochwerger B., Seely A. J. E., Perry J. J. Prognostic accuracy of the quick Sequential Organ Failure Assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018; 168 (4): 266–275. DOI: 10.7326/M17-2820
7. Jiang J., Yang J., Jin Y., Cao J., Lu Y. Role of qSOFA in predicting mortality of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (40): e12634. DOI: 10.1097/MD.00000000000012634
8. Lim W. T., Fang A. H., Loo C. M. Use of the National Early Warning Score (NEWS) to identify acutely deteriorating patients with sepsis in an acute medical ward. *Ann Acad Med Singap*. 2019; 48 (5): 145–149.
9. Mhd Yunin N. S., Tan T. L. National Early Warning Score 2 (NEWS2) as a prognostic tool for adult patients in the emergency department: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2025; 20 (6): e0326058. DOI: 10.1371/journal.pone.0326058

10. Nolan B., Tien H., Haas B., Saskin R., Nathens A. B. The Rapid Emergency Medicine Score: a critical appraisal of its measurement properties and applicability to the air retrieval environment. *Air Med J.* 2019; 38 (3): 154–160. DOI: 10.1016/j.amj.2019.02.001
11. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M. H. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992; 101 (6): 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
12. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 (03.06.2020). Ссылка активна на 13.02.2026. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19), version 7 (03.06.2020). Accessed February 13, 2026. (In Russ.)]
13. Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Лебединский К. М., Проценко Д. Н., Авдеев С. Н., Андреев А. А., Арсентьев Л. В., и соавт. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова.* 2021; 1 (S): 9–143. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-S1-9-143
14. Hosmer D. W., Lemeshow S. *Applied Logistic Regression.* 2nd ed. New York: Wiley-Interscience; 2013. ISBN 9780470582473
15. Vedovati M. C., Barbieri G., Urbini C., et al. Clinical prediction models in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter cohort study. *Respir Med.* 2022; 202: 106954. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106954
16. Tsai W., Chen C., Jo S.Y., et al. Evaluation of early warning scores on in-hospital mortality in COVID-19 patients: a tertiary hospital study from Taiwan. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59 (3): 464. DOI: 10.3390/medicina59030464
17. Kamal M., Hasan S. M.T., Sarmin M., et al. Prognostic accuracy of early warning scores for predicting serious illness and in-hospital mortality in patients with COVID-19. *PLOS Glob Public Health.* 2024; 4 (3): e0002438. DOI: 10.1371/journal.pgph.0002438
18. Alencar J., Gómez Gómez L. M., Cortez A. L., et al. Performance of NEWS, qSOFA, and SIRS scores for assessing mortality, early bacterial infection, and ICU admission in COVID-19 patients in the emergency department. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 779516. DOI: 10.3389/fmed.2022.779516
19. Accordino S. Performance of prognostic scoring systems in patients with COVID-19 interstitial pneumonia in acute medical unit. *Intern Emerg Med.* 2021; 16 (6): 1549–1556.
20. Scott L. J., Tavaré A., Hill E. M., et al. Prognostic value of National Early Warning Scores (NEWS2) and component physiology in hospitalised patients with COVID-19: a multicentre study. *Emerg Med J.* 2022; 39 (8): 589–594. DOI: 10.1136/emmermed-2020-210624
21. Aristizabal P. A. G., Chavarria T. P. L., Hernandez S. I. V., Acosta F. R., Carmona M. P. S., Ospina P. A. S., Florez C. J. A., et al. External validation of two clinical prediction models for mortality in COVID-19 patients (4C and NEWS2) in three centers in Medellín, Colombia: assessing the impact of vaccination over time. *Infect Dis Now.* 2024; 54 (5): 104921. DOI: 10.1016/j.idnow.2024.104921. PMID: 38703825.
22. Hu H., Kong W., Yao N., Qiu Y., Yao R. Prognostic value of three rapid scoring scales and combined predictors for the assessment of patients with coronavirus disease 2019. *Nurs Open.* 2022; 9 (3): 1865–1872. DOI: 10.1002/nop.2.934
23. Носков А. А., Глушко Е. И., Заболотских И. Б. Экспресс-шкалы в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: систематический обзор и метаанализ. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова.* 2025; (3): 141–161. DOI: 10.21320/1818-474X-2025-3-141-161

Поступила 11.01.2026

Принята 07.04.2026

Публикация онлайн 17.04.2026

Сравнительная оценка эквивалентности раннего послеоперационного применения двух аминокислотных смесей

И. С. Симулис^{1,2*}, А. Ю. Яковлев³, Ю. В. Леваднеч^{2,4},
М. А. Савельева^{2*}, К. С. Блицин^{2*}, Р. С. Перфильев³, А. Ю. Сморгалов³

¹ Северо-Западный окружной научно-клинический центр
им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России,
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России,
Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко,
Россия, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

⁴ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса
Россия, 190961, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

Для цитирования: И. С. Симулис, А. Ю. Яковлев, Ю. В. Леваднеч, М. А. Савельева, К. С. Блицин, Р. С. Перфильев, А. Ю. Сморгалов. Сравнительная оценка эквивалентности раннего послеоперационного применения двух аминокислотных смесей. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (2): 15–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-2-2687> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Ионас Стасио Симулис, simutis@mail.ru; Мария Анатольевна Савельева, aritnnru@list.ru; Кристина Сергеевна Блицин, kblitzine@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить по ключевым аминокислотным, биохимическим и биоимпедансным показателям, насколько сопоставимы нутритивные и метаболические эффекты двух аминокислотных растворов, различающихся по аминокислотному профилю и наличию сорбита, при их использовании в составе стандартизированной комбинированной послеоперационной нутритивной поддержки у пациентов абдоминальной онкохирургии.

Материал и методы. Провели проспективное рандомизированное исследование в двух специализированных стационарах. Включили 120 нутритивно сохранных пациентов 18–80 лет с опухолями толстой кишки I–III стадии и анестезиологическим риском II–III класса по ASA (средний ИМТ 25,3–27,6 кг/м²), перенесших плановые абдоминальные вмешательства и нуждавшихся в парентеральном белково-углеводном питании не менее 5 суток. Пациентов случайным образом распределяли на две группы (по 60 в каждую): Амипарценин и Аминовен. Обе схемы предусматривали введение аминокислотного раствора 10 мл/кг/сут в сочетании с 10% раствором декстрозы 10 мл/кг/сут на фоне раннего энтерального питания. Аминокислотный и нутритивный профиль оценивали до начала нутритивной поддержки (T0), на 2 е (T1) и 5 е (T2) послеоперационные сутки. Основные показатели: сумма разветвленных аминокислот (BCAA_sum), сумма ароматических аминокислот (AAA_sum), отношение BCAA/AAA, интегральный показатель аминокислот цикла мочевины (UreaCycle_sum) и индексные отношения орнитин/цитруллин, аргинин/орнитин, аргинин/цитруллин. Дополнительно анализировали общий белок, альбумин, азотистый баланс, биоимпедансный показатель активной клеточной массы (АКМ), креатинин, маркеры функции печени и электролитный профиль. Для оценки клинической эквивалентности применяли анализ двух односторонних тестов (TOST) с заранее заданными границами клинически допустимой разницы (Δ) для каждого показателя.

Результаты. К 5-м суткам в обеих группах отметили статистически значимые изменения общего белка и альбумина, отражающие переход ранней катаболической фазы и влияние нутритивной поддержки; межгрупповых различий по этим показателям не выявили, а TOST анализ подтвердил их эквивалентность в пределах предопределенных границ Δ . Суммарный уровень разветвленных аминокислот (BCAA_sum) увеличивался от T0 к T1 и затем стабилизировался к T2 в обеих группах; фактор «группа» и взаимодействие «группа×период» не были значимыми ($p=0,285$ и $p=0,362$ соответственно), однако эквивалентность по абсолютным значениям BCAA_sum на T2 при узкой границе $\Delta=10$ мкмоль/л не подтвердили ($p\text{-TOST}>0,05$). Для AAA_sum фиксировали различия по фактору «группа» ($p=0,035$) и по взаимодействию «период×группа» ($p=0,0099$) с выравниванием абсолютных значений к T2. Отношение BCAA/AAA и индексные показатели цикла мочевины (орнитин/цитруллин, аргинин/орнитин, аргинин/цитруллин) оставались стабильными, без межгрупповых отличий, и соответствовали критериям эквивалентности во все периоды наблюдения. По данным биоимпедансного анализа в группе Амипарценин зарегистрировали более выраженный прирост активной клеточной массы (по Фридману $p=0,00001$; межгрупповые различия в T1: $p=0,0048$, в T2: $p=0,00014$), тогда как в группе Аминовен значимой динамики не отметили; при этом TOST анализ с учетом широкой Δ показал формальную эквивалентность по АКМ. Показатели креатинина, мочевины, трансаминаз и электролитов оставались сопоставимыми между группами и находились в пределах клинически допустимых интервалов; по этим показателям эквивалентность схем подтвердили.

Закключение. В раннем послеоперационном периоде растворы Амипарценин и Аминовен 10% обеспечивают сопоставимый аминокислотный, нутритивный и биохимический эффект в составе

стандартизированной комбинированной нутритивной поддержки у пациентов абдоминального онкологического профиля. По большинству ключевых аминокислотных индексов (включая ВСАА/ААА), маркеров воспаления, белкового обмена, функций печени и почек и электролитного баланса схемы соответствуют критериям эквивалентности. Обнаруженные различия по абсолютным значениям ВСАА_sum, ААА_sum, UreaCycle_sum и малонового диальдегида (МДА) не трансформируются в клинически значимые сдвиги на протяжении первых 5 суток после операции.

Ключевые слова: амипарценин; аминовен; парентеральная нутритивная поддержка; аминокислотные растворы; абдоминальная онкохирургия; азотистый баланс; аминокислотный профиль

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при поддержке компании производителя ООО «Медикал лизинг консалтинг», которая предоставила исследуемые препараты (Амипарценин и Аминовен 10%) и оказала финансовую поддержку в организации лабораторных исследований и публикации статьи. Спонсор не участвовал в разработке протокола исследования, сборе и статистической обработке данных, анализе результатов, написании текста рукописи.

Comparative Assessment of Equivalence of the Post-Operative Use of Two Amino Acid Solutions

Ionas S. Simutis^{1,2*}, Alexey Yu. Yakovlev³, Yuriy V. Levadnev^{2,4}, Maria A. Saveleva^{2*}, Kristina S. Blitsõn^{2*}, Roman S. Perefilev³, Andrey Yu. Smorkalov³

¹ Sokolov Northwestern District Research and Clinical Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia, 4 Ave. Culture, 194291 Saint Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, 47 Piskarevskii prospect, 195067 St. Petersburg, Russia

³ N. A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova Str., 603126 Nizhny Novgorod, Russia

⁴ Rauchfuss Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies 8 Ligovsky Ave., 190961 St. Petersburg, Russia

Summary

Objective: to compare the nutritional and metabolic effects of two amino acids-containing solutions, differed in amino acid profiles and sorbitol presence, when employed as a part of standardized combined post-operative nutritional support in patients undergoing surgery for abdominal cancer.

Materials and Methods. A prospective randomized study was conducted in two specialized hospitals. The study included 120 nutritionally stable patients aged 18–80 with stage I–III colorectal tumors and ASA class II–III anesthetic risk (mean BMI 25.3–27.6 kg/m²), who underwent elective abdominal surgeries and required parenteral administration of protein-carbohydrate nutrition solution (PCNS) for at least 5 days. Patients were randomly assigned into two groups for receiving PCNS formulations Amiparcenin or Aminoven formulated at 10-percent concentration (60 patients, each group). Both regimens involved administering an amino acid solution at 10 ml/kg/day in combination with a 10% dextrose solution at 10 ml/kg/day, alongside with early enteral feeding. The amino acid and nutritional profiles were assessed before initiation of nutritional support (T0), on the 2nd (T1), and 5th (T2) postoperative days. Key indicators included the sum of branched-chain amino acids (BCAA_sum), the sum of aromatic amino acids (AAA_sum), the ratio of BCAA/AAA, the integral indicator of amino acids in the urea cycle (UreaCycle_sum), and index ratios of ornithine to citrulline, arginine to ornithine, and arginine to citrulline. Additionally, total protein, albumin, nitrogen balance, bioimpedance indicator of active cellular mass (BCM), creatinine, liver function markers, and electrolyte profiles were analyzed. To evaluate clinical equivalence, a two one-sided tests (TOST) analysis was employed with pre-defined limits of clinically acceptable difference (Δ) for each parameter.

Results. By day 5, both groups showed statistically significant changes in total protein and albumin levels, reflecting the transition from the early catabolic phase and the impact of nutritional support; no intergroup differences were observed for these parameters, and the TOST analysis confirmed their equivalence within the predefined limits of Δ . The branched-chain amino acids (BCAA_sum) level increased from T0 to T1 and then stabilized at T2 in both groups; the factors «group» and the «group×period» interaction were not significant ($p=0.285$ and $p=0.362$, respectively), however, the equivalence of absolute BCAA_sum values at T2 with a narrow $\Delta=10 \mu\text{mol/L}$ was not confirmed ($p\text{-TOST}>0.05$). For AAA_sum, differences were documented based on the «group» factor ($p=0.035$) and the interaction «period×group» ($p=0.0099$), with alignment of absolute values at T2. The ratio of BCAA/AAA and the index indicators of the urea cycle (Orn/Cit, Arg/Orn, Arg/Cit) remained stable, with no intergroup differences, and met the equivalence criteria throughout all observation periods. According to bio-impedance analysis, the Amiparcenin group showed a more significant increase in active cell mass (p by Friedman = 0.00001; intergroup p at T1 = 0.0048, at T2 = 0.00014), while the Aminoven group did not show significant dynamics; moreover, the TOST analysis with a wide Δ showed formal equivalence in BCM. Creatinine, urea, transaminases, and electrolyte levels remained comparable between the groups and were within clinically acceptable ranges; equivalence for these parameters was confirmed.

Conclusion. In the early postoperative period, Amiparcenin and Aminoven 10% solutions provide comparable amino acid and nutritional supply, and biochemical effects as a part of standardized combined nutritional support in patients with abdominal cancers. The studied regimens met equivalence criteria for most essential amino acid indicators (including BCAA/AAA), markers of inflammation, protein metabolism, liver and kidney function, and electrolyte balance. The differences found in absolute values of BCAA_sum, AAA_sum, UreaCycle_sum, and malondialdehyde (MDA) do not translate into clinically significant shifts during the first 5 days post-surgery.

Keywords: *amiparcenin; aminoven; parenteral nutritional support; amino acid solutions; abdominal cancer surgery; nitrogen balance; amino acid profile*

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Financial Support. The study was conducted with the support of the manufacturer company LLC «Medical Leasing Consulting», which provided the studied drugs (Amiparcenin and Aminoven 10%) and offered financial support for organizing laboratory research and publishing the article. The sponsor did not participate in designing of the study protocol, data collection and statistical processing, analysis of the results, or manuscript writing.

Информация об авторах / Information about the authors:

Ионас Стасио Симутис / Jonas S. Simutis: <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>

Алексей Юрьевич Яковлев / Alexey Yu. Yakovlev: <https://orcid.org/0000-0002-4616-5711>

Юрий Викторович Леваднєв / Yuriy V. Levadnev: <https://orcid.org/0000-0003-4087-9462>

Мария Анатольевна Савельева / Maria A. Saveleva: <https://orcid.org/0009-0008-5667-115X>

Кристина Сергеевна Блицын / Kristina S. Blitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-2347-0123>

Роман Сергеевич Перефилев / Roman S. Perefilev: <https://orcid.org/0000-0002-7059-7493>

Андрей Юрьевич Сморгалов / Andrey Yu. Smorkalov: <https://orcid.org/0009-0009-4951-8533>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Для большинства пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта нутритивная недостаточность и кахексия к моменту госпитализации являются не теоретическим риском, а реальностью. По данным международных и национальных исследований, у 30–70% онкологических больных выявляются снижение массы тела, потеря мышечной ткани и нарушения метаболизма, ассоциирующиеся с ростом частоты послеоперационных осложнений, удлинением сроков госпитализации и ухудшением прогноза [1–4].

Рекомендации ESPEN по питанию онкологических больных, по клиническому питанию в хирургии, клинические рекомендации ESMO и отечественные документы подчеркивают, что оценка нутритивного статуса и его коррекция должны рассматриваться как обязательная часть стандарта ведения пациентов с опухолями ЖКТ [1–3, 5–9]. В них подчеркивается необходимость раннего начала питания, приоритета энтерального пути с добавлением парентерального компонента при невозможности обеспечить целевой белково-энергетический ввод только через желудочно-кишечный тракт.

Комбинированная схема (энтеральное + парентеральное питание) рассматривается как рациональный подход, когда ожидается, что только энтеральное питание в первые дни не позволит покрыть ≥ 50 –60% потребности в белке и энергии либо при наличии высокой нутритивной угрозы [5–9]. В такой ситуации парентеральный компонент дает возможность «добрать» аминокислоты и калории, пока энтеральный путь ограничен.

Ключевым элементом парентеральной части схемы является аминокислотный раствор. Имен-

но он определяет, какой набор аминокислот реально получает пациент, как меняется аминокислотный профиль плазмы и насколько эффективно организм может компенсировать хирургический стресс. Состав стандартных и специализированных смесей (содержание азота, соотношение разветвленных и ароматических аминокислот, наличие аргинина, гистидина, серо-содержащих аминокислот и др.) и их возможное влияние на исходы подробно обсуждаются в обзорах и руководствах ESPEN по парентеральному питанию и периоперационному ведению [10–13].

Отдельное значение придается коэффициенту Фишера — отношению суммы разветвленных аминокислот к сумме ароматических (BCAA/AAA). Показано, что при циррозе печени снижение этого отношения ассоциируется с риском печеночной энцефалопатии и неблагоприятным прогнозом, тогда как его нормализация рассматривается как желаемый эффект нутритивной терапии [14, 15]. На этом фоне активно внедряются BCAA-обогащенные растворы для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, однако для хирургических больных без декомпенсации функции печени стандартные аминокислотные смеси остаются основой терапии [5, 10–15].

Несмотря на большой объем данных по питанию онкологических пациентов в целом, вопрос о том, насколько выбор конкретного стандартного аминокислотного раствора влияет на аминокислотный профиль плазмы и азотистый обмен у хирургических пациентов, изучен ограниченно. Существуют отдельные рандомизированные исследования, где сравнивались различные аминокислотные составы у тяжелых пациентов (нейрохирургия, трансплантация костного мозга, неонатология) с оценкой аминокислотного про-

филя, азотистого баланса и клинических параметров [12–19]. При этом большинство работ либо фокусируются на специализированных формулах (ВСАА- или глутамин-обогащенные растворы), либо посвящены сравнению путей введения и общих схем (энтеральное vs парентеральное, премиксы vs компаундированные смеси) [5, 12, 13, 19–21]. Прямые исследования клинико-биохимической сопоставимости стандартных аминокислотных растворов в контексте строго стандартизированной комбинированной нутритивной поддержки у онкологических хирургических пациентов практически отсутствуют.

Дополнительной проблемой является то, что в клинической практике различные стандартные аминокислотные растворы, отличающиеся между собой по числу аминокислот, их соотношениям и наличию/отсутствию небелковых калорий (например, сорбита), часто используются как взаимозаменяемые компоненты парентерального питания [10–12, 22]. При этом доказательная база, подтверждающая их эквивалентность по ключевым аминокислотным и нутритивным показателям, крайне ограничена. Современные обзоры подчеркивают, что выбор аминокислотной формулы парентерального питания (ПП) в значительной степени основывается на теоретических соображениях и косвенных данных, а хорошо спроектированных испытаний эквивалентности (equivalence/non-inferiority) между различными стандартными растворами мало [14, 15, 21, 23].

В этой связи актуальным представляется исследование, которое не претендует на фармакокинетическую биоэквивалентность лекарственного средства, а оценивает эквивалентность клинико-биохимического эффекта двух стандартных аминокислотных растворов, отличающихся по составу и наличию дополнительного энергетического субстрата, в условиях строго стандартизированной комбинированной нутритивной поддержки у однородной группы пациентов с опухолями толстой кишки.

Цель исследования — оценить по ключевым аминокислотным, биохимическим и биомпедансным показателям, насколько сопоставимы нутритивные и метаболические эффекты двух аминокислотных растворов, различающихся по аминокислотному профилю и наличию сорбита, при их использовании в составе стандартизированной комбинированной послеоперационной нутритивной поддержки у пациентов абдоминальной онкохирургии.

Материал и методы

Дизайн исследования. Провели проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование клинико-биохимической сопоставимости двух аминокислотных растворов для парентерального пита-

ния. В нем участвовали два специализированных стационара (г. Санкт-Петербург и г. Нижний Новгород). Период включения — с июля по декабрь 2025 г.

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л. Г. Соколова ФМБА России (протокол № 4 от 22.05.2025 г.) и согласован на межцентровом уровне. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и правилам надлежащей клинической практики (GCP). От всех пациентов получили письменное информированное согласие. Протокол исследования не регистрировали в общедоступных регистрах клинических исследований, что рассматривали как методологическое ограничение.

После скрининга и подписания информированного согласия пациентов рандомизировали на две группы в зависимости от назначения препарата Аминовен 10% либо Амипарценин:

- группа Аминовен (контроль);
- группа Амипарценин (исследуемая схема).

Соотношение — 1:1. Последовательность случайного распределения формировалась независимым статистиком с использованием компьютерно-генерированного списка. Для реализации рандомизации использовали запечатанные непрозрачные пронумерованные конверты, вскрываемые только после окончательного включения пациента и подписания информированного согласия.

Объем выборки (минимум 120 пациентов, по 60 в каждую группу) рассчитали заранее, исходя из первичной конечной точки — отношения ВСАА/ААА на 5-е сутки после операции (T2). При планировании принимали ожидаемое среднее значение отношения ВСАА/ААА около 3,0 в обеих группах, стандартное отклонение порядка 0,5 и интервал клинически допустимой разницы $\Delta = \pm 0,3$ (примерно $\pm 10\%$ от среднего). При уровне значимости $\alpha = 0,05$ и мощности $1 - \beta = 0,90$ требуемый объем составил не менее 54 пациентов каждой группы; с учетом возможного выбывания из рег-protocol-популяции целевой объем был увеличен до 60 пациентов на группу (всего 120 пациентов).

Схему потока пациентов по этапам скрининга, рандомизации, наблюдения и включения в различные популяции анализа представили на рис. 1.

Критерии включения. Включали пациентов при одновременном выполнении следующих условий:

1. Возраст от 18 до 80 лет.
2. Наличие подтвержденного онкологического заболевания I–III стадии (опухоли толстой кишки).
3. Плановое радикальное или циторедуктивное вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта.
4. Анестезиологический риск II–III класса по шкале Американского общества анестезиологов (ASA).
5. Операционно-анестезиологический риск по шкале P-POSSUM более 5%.
6. Ожидаемая длительность комбинированной нутритивной поддержки — не менее 5 суток в связи

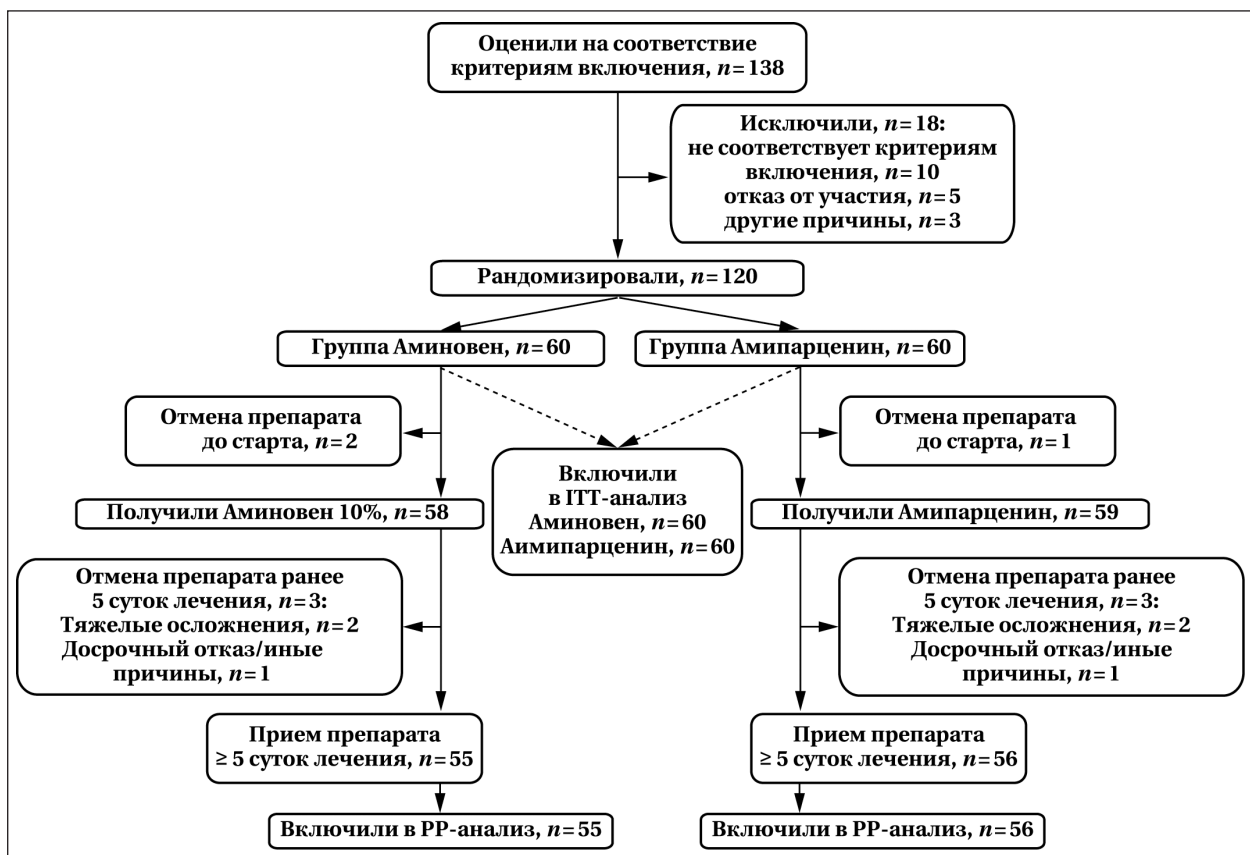


Рис. 1. Схема отбора и включения пациентов в исследование.

с невозможностью или недостаточной эффективностью чисто энтерального питания (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по периоперационной нутритивной поддержке [1–3, 5–11]).

7. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения. Не включали в исследование или исключали из per-protocol-анализа пациентов при наличии:

- рефрактерной кахексии (9–12 баллов по шкале стадирования кахексии 2018 года [2]);
- IV стадии опухолевого процесса;
- субкомпенсированного или декомпенсированного сахарного диабета;
- выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин);
- печеночной недостаточности в стадии суб- или декомпенсации;
- хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA;
- имплантированного кардиостимулятора;
- отказа от участия в исследовании.

В период наблюдения из per-protocol-анализа исключали пациентов при развитии:

- тромбоэмболии легочной артерии, острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения;
- острого желудочно-кишечного кровотечения;
- пневмоторакса;
- острого повреждения почек;

- тяжелых инфекционных осложнений, развившихся в первые 5 суток после операции.

Рандомизированных пациентов, начавших исследуемое лечение, но выбывших по указанным причинам, сохраняли в ITT-популяции, но не включали в PP-анализ.

Нутритивная поддержка и исследуемое вмешательство. Все пациенты получали комбинированную нутритивную поддержку — сочетание энтерального и парентерального питания — в соответствии с рекомендациями Европейского общества клинического питания и обмена веществ и отечественными клиническими рекомендациями [1–3, 5–11]. Парентеральный компонент рассматривали как дополнение к раннему энтеральному питанию, а не как полное парентеральное питание.

Расчет потребности в питании. Идеальная масса тела: по формуле Брока (масса, кг = рост, см — 100). Суточная потребность в аминокислотах: 1,2 г/кг идеальной массы тела. Суточная потребность в энергии: 25 ккал/кг идеальной массы тела. Вклад белка: 4 ккал на 1 г аминокислот.

Остаток энергии распределяли между углеводами и жирами, соблюдая рекомендуемые ограничения по скоростям инфузии (для глюкозы — не более 0,5 г/кг в ч, для жировых эмульсий — не более 0,11 г/кг в ч) [1–3, 5–11].

Парентеральный компонент. В группе Амипарценин пациенты получали аминокислотный раствор (11 аминокислот, концентрация аминокислот

около 9,1%, дополнительный источник энергии — сорбит 50 г/л, =200 ккал/л) в дозе 10 мл/кг/сут (в среднем 500–700 мл/сут), что соответствовало приблизительно 1,0–1,1 г аминокислот/кг/сут. Раствор вводили преимущественно через центральный венозный катетер со скоростью не более 1 мл/мин, одновременно с 10% раствором декстрозы 10 мл/кг/сут.

В группе Аминовен 10% пациенты получали стандартный аминокислотный раствор (15 аминокислот, концентрация аминокислот 10%, без дополнительных небелковых калорий) в дозе 10 мл/кг/сут (также = 1,0–1,1 г аминокислот/кг/сут) и 10% раствор декстрозы 10 мл/кг/сут. Дополнительные небелковые калории в обеих группах обеспечивали главным образом за счет энтерального питания; при необходимости по решению лечащего врача могли использоваться жировые эмульсии, однако они не были объектом сравнительного анализа в настоящем исследовании. Это означает, что применение, дозировку и тип жировых эмульсий не контролировали протоколом, что может рассматриваться как дополнительный неконтролируемый фактор, способный повлиять на энергетический баланс, азотистый обмен и динамику активной клеточной массы.

Энтеральный компонент. Энтеральное питание (через назоинтестинальный зонд) начинали, как правило, со следующих суток после вмешательства. Объем, концентрацию и суточную дозу стандартной питательной смеси увеличивали постепенно до достижения не менее 70% расчетной суточной потребности в белке и энергии [1–3, 5–11].

Оценка эффективности. Оценивали следующие показатели:

1. Аминокислотный профиль:

- сумма разветвленных аминокислот (BCAA_sum: лейцин, изолейцин, валин);
- сумма ароматических аминокислот (AAA_sum: фенилаланин, тирозин, триптофан);
- отношение BCAA/AAA (коэффициент Фишера) [14, 15];
- показатели аминокислот цикла мочевины: орнитин, цитруллин, аргинин; интегральный показатель UreaCycle_sum и индексные соотношения орнитин/цитруллин, аргинин/орнитин, аргинин/цитруллин.

Эти индексы традиционно используются при печеночной недостаточности, но мы рассматривали их шире — как интегральные маркеры аминокислотного баланса и метаболизма азота, применимые и у хирургических пациентов без тяжелой печеночной декомпенсации [14–16].

2. Нутритивный статус и состав тела:

- биоимпедансный анализ (аппарат «ДИАМАНТ», Россия): активная клеточная масса (АКМ).

Из множества параметров биоимпедансного анализа заранее выбрали активную клеточную массу как основную биоимпедансную конечную точку, поскольку именно АКМ наиболее последовательно ассоциируется с риском осложнений и выживаемостью у онкологических пациентов [4, 24]. Это позволило

сфокусировать анализ и избежать чрезмерной множественности сравнений.

3. Лабораторные и клинические показатели:

- общий белок, альбумин;
- креатинин, цистатин С;
- АсАТ, АлАТ, коэффициент де Ритиса, билирубин;
- С-реактивный белок;
- азотистый баланс по суточному выведению азота с мочевиной.

Все показатели собирали в трех точках: до начала нутритивной поддержки (T0), на вторые (T1) и пятые (T2) послеоперационные сутки.

Первичные конечные точки:

- BCAA_sum;
- AAA_sum;
- отношение BCAA/AAA;
- концентрация С-реактивного белка (СРБ).

Основной конечной точкой для расчета объема выборки и формального анализа эквивалентности мы выбрали отношение BCAA/AAA на 5-е сутки (T2).

Вторичные конечные точки: показатели белкового обмена (общий белок, альбумин), АКМ, азотистый баланс, маркеры функции печени и почек, электролиты, интегральные и индексные показатели цикла мочевины.

Популяции для анализа:

Intention-to-treat (ITT): все 120 рандомизированных пациентов, анализируемые в соответствии с исходной рандомизацией.

Per-protocol (PP): пациенты, завершившие протокол без существенных нарушений и получившие парентеральный компонент комбинированной нутритивной поддержки не менее 5 суток.

Эквивалентность и изменения показателей анализировали преимущественно в PP-популяции; ITT-анализ использовали для проверки устойчивости результатов и отражения «реальной клинической практики».

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Аминокислотный профиль плазмы определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (анализатор «Agilent 1260 Infinity», США). Биохимические показатели (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, АсАТ, АлАТ, билирубин, СРБ, электролиты) — на автоматическом анализаторе «Cobas c702» (Roche). Цистатин С — иммунонефелометрией («BN ProSpec», Siemens). Малоновый диальдегид (МДА) — спектрофотометрическим методом с тиобарбитуровой кислотой. Активную клеточную массу оценивали биоимпедансным анализом («ДИАМАНТ», Россия). Все методы валидированы, вариабельность ≤8%.

Статистический анализ. Использовали программу Statistica версии 15 (StatSoft, США).

Нормальность распределения оценивали тестами Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и Шапиро–Уилка.

При нормальном распределении данные представляли как $M \pm SD$ с 95% доверительным интервалом; при ненормальном — как $Me [Q1; Q3]$.

Для сравнения независимых групп использовали *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни, для парных измерений — парный *t*-критерий или критерий Уилкоксона.

Для анализа динамики во времени (T0, T1, T2) применяли ANOVA repeated measures или критерий Фридмана. При наличии общей значимости проводили попарные сравнения между периодами с использованием парного *t*-критерия или критерия Уилкоксона с поправкой Холма–Бонферрони на множественные сравнения.

Влияние факторов «группа», «период» и их взаимодействия («группа × период») на показатели BCAA_sum, AAA_sum, отношение BCAA/AAA и уровень С-реактивного белка оценивали с помощью ANOVA repeated measures с расчетом частичной доли объясненной дисперсии (partial η^2).

Для учета возможных вмешивающихся факторов (возраст, пол, исходные биохимические параметры) в ряде моделей выполняли дополнительную коррекцию (ANCOVA/модели с повторными измерениями с включением ковариат).

Анализ эквивалентности (TOST). Для оценки эквивалентности между группами по отношению BCAA/AAA, индексным показателям цикла мочевины, азотистому балансу, креатинину, общему белку, альбумину, показателям функции печени и электролитам использовали подход двух односторонних тестов (Two One-Sided Tests, TOST). Для каждого показателя до начала исследования установили интервал клинически допустимой разницы [− Δ ; + Δ] (зона клинической незначимости).

Эквивалентность признавали, если:

- 90% доверительный интервал разности средних (либо отношения геометрических средних для лог-трансформированных показателей) полностью находился в пределах [− Δ ; + Δ];

- оба односторонних теста TOST имели $p < 0,05$.

Для аминокислотных суммарных показателей (BCAA_sum, AAA_sum, UreaCycle_sum) использовали относительные Δ , выраженные в процентах, для электролитов — абсолютные Δ ($\text{Na}^+ \pm 3$ ммоль/л, $\text{K}^+ \pm 0,3$ ммоль/л, $\text{Cl}^- \pm 3$ ммоль/л, $\text{Ca}^{2+} \pm 0,1$ – $0,15$ ммоль/л). Результаты TOST-анализа свели в отдельную таблицу (табл. 3) с указанием эффекта, 90% ДИ и решения «эквивалентен/не эквивалентен».

Пропущенные данные. Пропуски по основным показателям и временным точкам были единичными. ANOVA и критерий Фридмана использовали только у пациентов с полным набором наблюдений по соответствующему показателю. Множественную импутацию не применяли. Возможное влияние пропусков рассмотрели в разделе «Ограничения исследования».

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика пациентов. Всего включили 120 пациентов, по 60 человек в каждую группу. Пациенты характеризовались сохранным нутритивным статусом: средний ИМТ в группе Амипарценин составил $27,64 \pm 3,59$ кг/м², в группе Аминовен — $25,34 \pm 3,84$ кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Значимых биохимических отклонений от нормы на исходном этапе не фиксировали. Группы Амипарценин и Аминовен были сопоставимы по возрасту, полу, локализации и стадии опухоли, степени анестезиологического риска, объему и длительности операции (табл. 1)

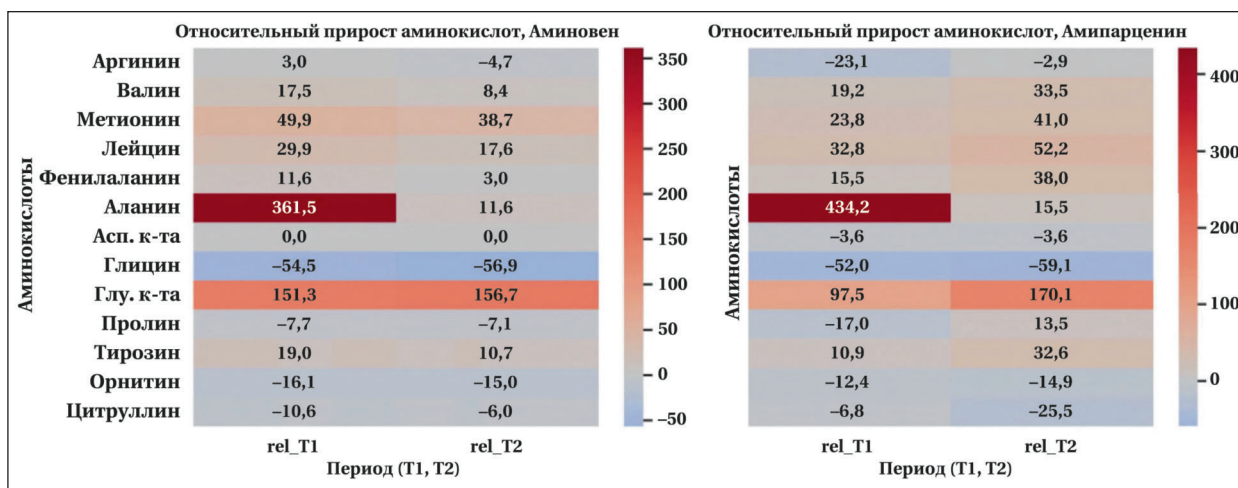
На исходном этапе (T0) показатели массы тела, индекса массы тела, биоимпедансные параметры (включая активную клеточную массу),

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Показатели	Значения показателей в группах		<i>p</i>
	Амипарценин, <i>n</i> = 60	Аминовен, <i>n</i> = 60	
Возраст, лет	66,8 ± 6,4	60,6 ± 13,8	0,002
Мужской пол, <i>n</i> (%)	37 (61,7)	24 (40,0)	0,028
ИМТ	27,64 ± 3,59	25,34 ± 3,84	0,34
Локализация опухоли:	4 (6,7)	0 (0,0)	0,115
доброкачественная опухоль толстой кишки, <i>n</i> (%)			
Локализация опухоли:	14 (23,3)	13 (21,7)	0,115
прямая и ректосигмовидная кишка, <i>n</i> (%)			
Локализация опухоли:	42 (70,0)	47 (78,3)	0,115
толстая кишка (проксимально), <i>n</i> (%)			
Стадия: I	19 (31,7)	19 (31,7)	0,976
Стадия: II	22 (36,7)	23 (38,3)	0,976
Стадия: III	19 (31,7)	18 (30,0)	0,976
ASA класс: II	40 (66,7)	38 (63,3)	0,848
ASA класс: III	20 (33,3)	22 (36,7)	0,848
Длительность операции, мин	195,6 ± 30,4	185,8 ± 42,4	0,151
Эпидуральная аналгезия, <i>n</i> (%)	42 (70,0)	40 (66,7)	0,844
Активная клеточная масса (АКМ) T0, кг	47,43 ± 2,88	48,05 ± 4,47	0,371
Общ.белок, г/л	56,77 ± 8,45	59,80 ± 5,35	0,221
Альбумин, г/л	33,12 ± 5,32	31,80 ± 3,52	0,113
Креатинин, мкмоль/л	92,45 ± 29,26	102,83 ± 33,19	0,072
АсАТ, Ед./л	32,38 ± 12,05	35,53 ± 17,92	0,261
АлАТ, Ед./л	37,27 ± 10,62	40,73 ± 17,47	0,192
Билирубин, мкмоль/л	10,57 ± 4,55	16,04 ± 7,70	0,000
Коэффициент де Ритиса, у. е.	0,87 ± 0,28	0,92 ± 0,34	0,371

Таблица 2. Исходные суммарные аминокислотные показатели (T0) и p межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни).

Показатели	Значения показателей в группах, $M \pm SD$		p (T0)
	Аминовен	Амипарценин	
BCAA_sum	384,8 $\pm$ 103,7	327,0 $\pm$ 108,8	0,1094
AAA_sum	138,3 $\pm$ 42,0	103,0 $\pm$ 31,2	0,208
BCAA_AAA_ratio	2,9 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 0,8	0,2599
UreaCycle_sum	139,7 $\pm$ 35,8	152,3 $\pm$ 67,3	0,9527

**Рис. 2. Тепловые карты средних относительных приростов аминокислот (% от T0) в группах Аминовен и Амипарценин.**

показатели общего белка, альбумина, креатинина и функции печени не имели клинически существенных различий между группами (табл. 1).

По аминокислотному профилю на старте различий по сумме разветвленных аминокислот и отношению BCАА/ААА не обнаружили; ААА_sum в группе Амипарценин была ниже, чем в группе Аминовен, что впоследствии отразилось на динамике этого показателя (табл. 2).

Аминокислотный профиль. Общую динамику относительных приростов аминокислот в плазме крови на фоне применения различных аминокислотных растворов представили на тепловых картах (рис. 2) и суммарных графиках (рис. 3). Она свидетельствует о высокой степени сопоставимости аминокислотного эффекта между схемами.

Сумма разветвленных аминокислот (BCАА_sum, рис. 3, а). После начала комбинированной нутритивной поддержки в обеих группах BCАА_sum увеличивалась к T1 с небольшим снижением или стабилизацией к T2, то есть динамика показателя была однонаправленной в обеих группах.

Внутригрупповой анализ (по Фридману):

- Аминовен: $p=0,2285$;
- Амипарценин: $p=0,0515$.

Межгрупповые различия по BCАА_sum в каждой точке наблюдения не были статистически значимыми (T0: $p=0,110$; T1: $p=0,379$; T2: $p=0,740$). ANOVA с повторными измерениями

подтвердила влияние фактора времени ($p=0,0209$) при отсутствии значимого эффекта группы и взаимодействия «группа×период».

TOST-анализ при строгом интервале эквивалентности ($\Delta = 10$ мкмоль/л) не подтвердил эквивалентность схем по абсолютным значениям BCАА_sum на T2, несмотря на однотипную динамику.

Сумма ароматических аминокислот (ААА_sum, рис. 3, б). Для ААА_sum динамика в группах различалась. В группе Амипарценин по критерию Фридмана зафиксирована выраженная общая динамика ($p=0,00188$) с тенденцией к росту к T1 и достоверным увеличением к T2 относительно T0 и T1. В группе Аминовен изменения ААА_sum были «мягче» и не достигали статистической значимости ($p=0,09697$).

Межгрупповые сравнения показали:

- на T0 ААА_sum была ниже в группе Амипарценин ($p=0,019$);
- на T1 различия сохранялись ($p=0,006$);
- к T2 значения сближались, и статистически значимой разницы не отмечали ($p=0,338$).

ANOVA repeated measures выявила значимое влияние факторов «группа», «период» и их взаимодействия, что отражает различные траектории изменения ААА_sum с последующим выравниванием абсолютных значений к пятому дню. TOST-анализ не подтвердил эквивалентность абсолютных уровней ААА_sum на ранних этапах наблюдения, но к T2 различия умень-

Таблица 3. Результаты анализа эквивалентности (TOST) между группами Амипарценин и Аминовен (PP популяция, $n=120$).

Показатели	Период	Δ^*	Решение
BCAA_sum	T2	± 10 мкмоль/л	Не подтверждена
AAA_sum	T0, T1, T2	$\pm 15\%$	Не подтверждена
Отношение BCAA/AAA	T0, T1, T2	$\pm 15\%$	Подтверждена
UreaCycle_sum	T2	$\pm 15\%$	Не подтверждена
Orn/Cit, Arg/Orn, Arg/Cit	T2	$\pm 15\%$	Подтверждена
С-реактивный белок (СРБ), GMR	T0, T1, T2	$\pm 25\%$	Подтверждена
Общий белок	T2	$\pm 10\%$	Подтверждена
Альбумин	T0, T1, T2	$\pm 10\%$	Подтверждена
Креатинин	T2	$\pm 15\%$	Подтверждена
Цистатин С	T0, T1	$\pm 20\%$	Подтверждена
Мочевина	T2	$\pm 20\%$	Подтверждена
Азотистый баланс ($\Delta T2-T0$)	—	$\pm 20\%$	Подтверждена
Активная клеточная масса (АКМ)	T1, T2	± 10 усл. ед.	Подтверждена
Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-	T2	$\pm 3 / \pm 0,3 / \pm 0,1 / \pm 3$	Подтверждена
Малоновый диальдегид (МДА)	T0, T1, T2	$\pm 20\%$	Не подтверждена

Примечание. Orn/Cit, Arg/Orn, Arg/Cit — орнитин/цитруллин, аргинин/орнитин, аргинин/цитруллин. GMR (Geometric Mean Ratio) — отношение геометрических средних. * — конкретные значения Δ для каждого показателя задали до начала исследования и привели в разделе «Статистический анализ». Все p значения TOST указали по данным отчета статистика; TOST анализ выполнили на совокупной выборке 120 пациентов (PP анализ — по соответствующему показателю). Для АКМ в отчете использовали широкую клинически допустимую границу $\Delta = 10$ усл. ед., что отражает межаппаратную и межпациентскую вариабельность.

шались и не сопровождалась заметными клиническими эффектами (табл. 3).

Отношение разветвленных и ароматических аминокислот (BCAA/AAA, рис. 3, с). Отношение BCAA/AAA (коэффициент Фишера) во всех точках оставалось в диапазоне, характерном для пациентов без тяжелой печеночной недостаточности. По критерию Фридмана значимой динамики коэффициента не выявили ни в одной группе ($p > 0,3$); межгрупповых отличий также не обнаружили ($p > 0,2$ в каждый период). ANOVA repeated measures не показала значимого влияния факторов «группа», «период» и «группа $\times$ период» на коэффициент Фишера.

TOST-анализ продемонстрировал, что отношение BCAA/AAA во все периоды наблюдения соответствует критериям эквивалентности между схемами: 90% ДИ разности между группами полностью попадали в заранее определенный интервал $[-\Delta; +\Delta]$.

Показатели цикла мочевины (UreaCycle_sum, рис. 3, д). Интегральный показатель UreaCycle_sum в обеих группах изменялся умеренно, без четкой однонаправленной динамики по критерию Фридмана. При этом между группами фиксировались различия по абсолютным значениям UreaCycle_sum, и TOST-анализ не подтвердил эквивалентность по этому суммарному показателю.

Отношения орнитин/цитруллин, аргинин/орнитин и аргинин/цитруллин:

- не изменялись статистически значимо по критерию Фридмана;
- не различались между группами в отдельные периоды;
- соответствовали критериям эквивалентности по TOST во все периоды.

С учетом сопоставимых уровней креатинина и азотистого баланса различия по UreaCycle_sum расценили без клинически значимого влияния на утилизацию азота.

Нутритивные показатели и состав тела.

Общий белок и альбумин (рис. 3, е, ф). К пятому послеоперационному дню в обеих группах концентрация общего белка и альбумина значительно изменялась по сравнению с исходными значениями.

В группе Аминовен общий белок и альбумин увеличивались между всеми парами временных точек (T0–T1, T1–T2, T0–T2), для большинства сравнений $p < 0,001$. В группе Амипарценин динамика была сопоставимой, со статистически значимым повышением между всеми парами периодов наблюдения.

Межгрупповых отличий по абсолютным значениям общего белка и альбумина в каждую точку наблюдения не выявили. TOST-анализ показал, что различия между схемами по этим показателям находились в пределах заранее определенного интервала клинически допустимой разницы, и эквивалентность подтвердили (табл. 3).

Активная клеточная масса по данным биоимпедансного анализа (рис. 3, г). В группе Амипарценин по данным биоимпедансного анализа фиксировали отчетливую положительную динамику активной клеточной массы:

- критерий Фридмана: $p = 0,00001$;
- попарные сравнения (Уилкоксона) подтвердили рост АКМ между T0 и T1, T1 и T2 и между T0 и T2 ($p < 0,01$).

В группе Аминовен общая динамика АКМ по критерию Фридмана была менее выраженной и не достигала уровня статистической значи-

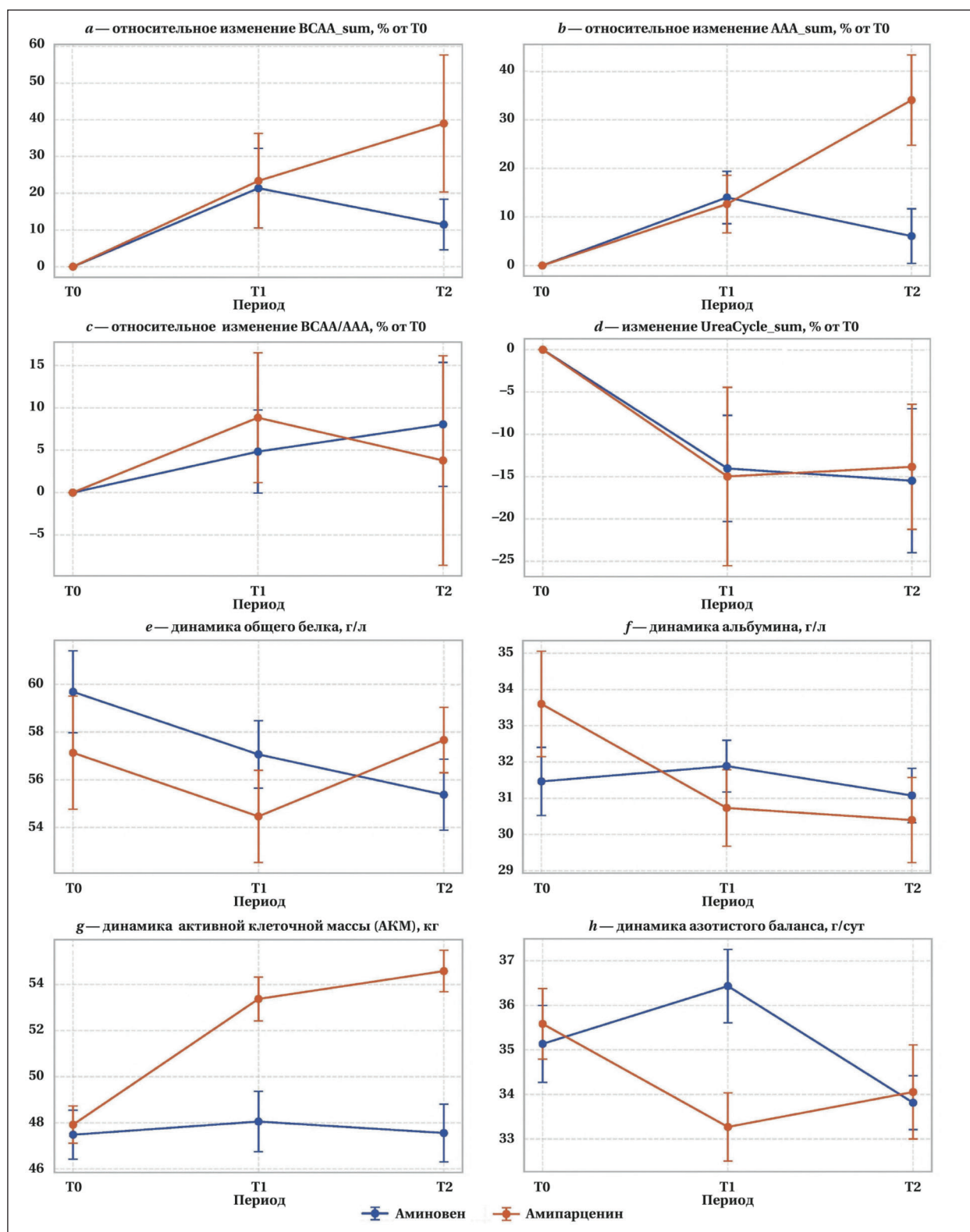


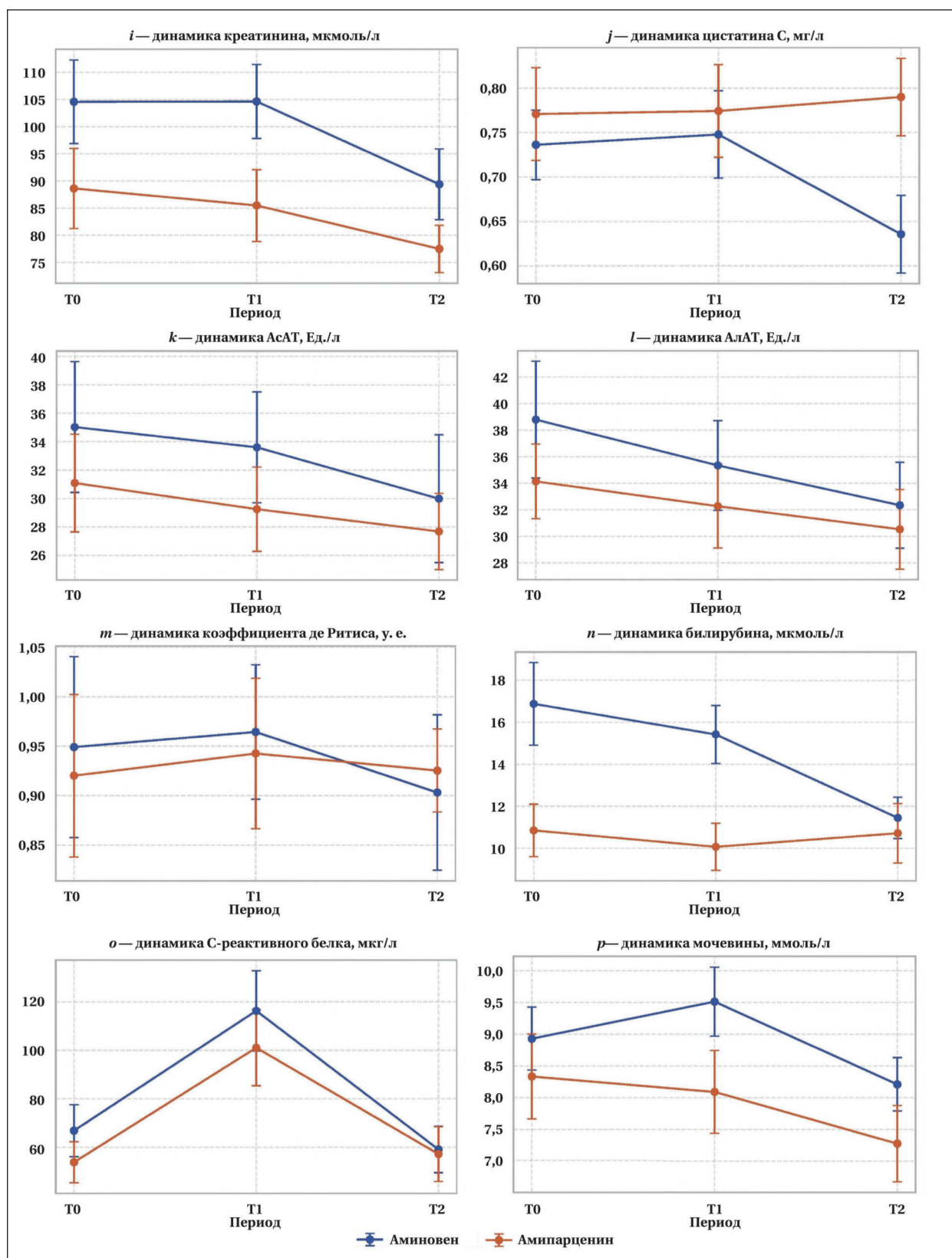
Рис. 3. Динамика показателей в группах Аминовен и Амипарцентин.

Примечание. Ось X — временные точки исследования. Показатели: аминокислотного профиля — а-д; нутритивного статуса и состава тела — г; функции почек — и, ж; функции печени — к-п; прочие лабораторные и клинические — е, ф, h, o, p.

мости ($p=0,18435$), хотя тенденция к увеличению показателя также присутствовала.

При сравнении между группами исходные значения АКМ были сопоставимы ($p=0,770$), а на 2-е и 5-е сутки в группе Амипарцентин они стано-

вились значимо выше (T1: $p=0,004816$; T2: $p=0,000139$). При этом TOST-анализ при широкой Δ показал формальную эквивалентность схем по АКМ, что свидетельствует о том, что даже более выраженный прирост АКМ в группе Ами-



Продолжение рис. 3.

парценин оставался в пределах заранее определенной зоны клинически допустимых различий.

Азотистый баланс (рис. 3, *h*). Азотистый баланс в группе Амипарценин значительно улучшался в течение пяти суток (критерий Фридмана

$p=0,00001$), в группе Аминовен аналогичная тенденция была статистически незначимой ($p=0,20584$). При межгрупповых сравнениях:

- на T0 различий по балансу азота не отмечали ($p=0,6726$);

- на T1 и T2 выявили значимые отличия ($p=0,0392$ и $p=0,001556$ соответственно), с более благоприятными значениями в группе Амипарценин.

TOST-анализ показал, что разность изменений $\Delta(T2-T0)$ между группами оставался в пределах заранее заданного клинического интервала, и эквивалентность по азотистому балансу в целом сохранялся (табл. 3).

Функция почек. Концентрации креатинина и цистатина С в обеих группах оставались в пределах референсных значений и не демонстрировали тенденции к значимому росту к пятому дню наблюдения (рис. 3, *i, j*). Межгрупповых различий по этим показателям не фиксировали. TOST-анализ подтвердил эквивалентность влияния обеих схем на маркеры функции почек в периоды наблюдения (табл. 3).

Функция печени и электролиты. Показатели функции печени (АсАТ, АлАТ, коэффициент де Ритиса, концентрация билирубина, рис. 3, *k, l, m, n*) могли умеренно изменяться в раннем послеоперационном периоде, но в целом оставались в допустимых границах и не различались между группами. TOST-анализ показал, что значения этих маркеров в обеих схемах во все периоды находился в пределах клинически допустимых интервалов, что указывает на отсутствие выраженного гепатотоксического эффекта ни у одного из растворов.

Эквивалентность была также статистически подтверждена для концентраций натрия, калия, кальция и хлоридов на всех временных точках при заранее заданных клинически релевантных границах Δ (TOST, $p<0,01$; табл. 3).

Обсуждение

Главным практическим вопросом в контексте нашего исследования является не столько выявление принципиальных отличий между двумя конкретными препаратами, сколько оценка того, можно ли рассматривать разные стандартные аминокислотные растворы (с отличиями по аминокислотному профилю и наличию/отсутствию сорбита) как клинико-биохимически сопоставимые компоненты комбинированной нутритивной поддержки у пациентов абдоминального онкологического профиля.

Важно подчеркнуть, что в исследование включили преимущественно сохраненных пациентов с избыточной массой тела (средний ИМТ $25,3-27,6$ кг/м²) и отсутствием выраженных биохимических нарушений, поэтому полученные результаты в первую очередь применимы к данной категории больных. В немногочисленных исследованиях, где сопоставлялись разные аминокислотные формулы (у тяжелых нейрохирургических пациентов, у больных после транс-

плантации костного мозга, у недоношенных детей), анализировались аминокислотный профиль, азотистый баланс и отдельные клинические показатели [12, 14–19]. При этом большинство современных работ по парентеральному питанию фокусируются на сравнении маршрутов и режимов (энтеральное vs парентеральное, премиксы vs компаундированные смеси) либо на специализированных смесях (BCAA-, глутамин-, омега-3-обогащенные формулы) [5, 12, 13, 20, 21]. Исследований, изначально спроектированных как испытания эквивалентности стандартных аминокислотных растворов с использованием TOST-подхода и заранее заданных клинических Δ , практически нет.

Полученные результаты в целом согласуются с действующими рекомендациями ESPEN, ESMO, Минздрава РФ и Федерации анестезиологов-реаниматологов [1–3, 5–11], в которых подчеркивается, что у онкологических пациентов без тяжелой печеночной недостаточности ключевыми факторами исхода являются:

- своевременное начало питания (по возможности в первые сутки после операции);
- достижение целевого белково-энергетического ввода нутриентов;
- приоритет энтерального пути с добавлением парентерального компонента при невозможности обеспечить потребности только через ЖКТ.

В нашем исследовании аминокислотный профиль и коэффициент Фишера (отношение BCAA/AAA) оставались в клинически приемлемом диапазоне и не различались между группами. Это согласуется с концепцией, согласно которой при отсутствии декомпенсации функции печени стандартные аминокислотные растворы, как правило, обеспечивают адекватное соотношение BCAA/AAA, и специализированные BCAA-обогащенные смеси целесообразны преимущественно у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью [5, 10–13]. Важно подчеркнуть, что коэффициент Фишера использовали не как суррогат печеночной энцефалопатии, а как интегральный маркер аминокислотного баланса и стресс-метаболизма.

Различия в абсолютных значениях BCAA_{sum} и AAA_{sum} между растворами отражают особенности их состава и исходных уровней аминокислот, что ожидаемо по данным сравнительных работ [12, 14, 16–19], но не привели к формированию клинически значимого аминокислотного дисбаланса. Это подтверждается эквивалентностью отношения BCAA/AAA и индексных показателей цикла мочевины (орнитин/цитруллин, аргинин/орнитин, аргинин/цитруллин), а также сопоставимыми значениями азотистого баланса и маркеров функции печени и почек.

Интегральный показатель UreaCycle_sum статистически отличался между группами и не удовлетворял формальным критериям эквивалентности по TOST-анализу, однако индексные отношения метаболитов цикла мочевины оставались стабильными и эквивалентными, а уровни креатинина, мочевины и азотистый баланс были сопоставимыми. В совокупности это позволяет рассматривать выявленные отличия по UreaCycle_sum без клинически значимого влияния на утилизацию азота.

Обе схемы сопровождалась ожидаемыми изменениями общего белка и альбумина, характерными для раннего послеоперационного периода и проводимой нутритивной поддержки, а также улучшением азотистого баланса. Эти данные согласуются с результатами рандомизированных исследований и метаанализов, демонстрирующих, что адекватная периоперационная нутритивная поддержка (энтеральная, парентеральная или комбинированная) снижает частоту осложнений и длительность госпитализации у пациентов с опухолями ЖКТ [4, 5, 11, 21, 22]. При этом полученные результаты уточняют, что в рамках одной и той же схемы комбинированной поддержки выбор между двумя стандартными аминокислотными растворами с различиями по составу и наличию сорбита не оказывает существенного влияния на клинико-биохимические показатели у пациентов без тяжелой печеночной и почечной недостаточности.

Более выраженный прирост активной клеточной массы и значимое улучшение азотистого баланса в группе раствора с сорбитом (Амипарценин) могут указывать на несколько более быстрый набор функционально активной мышечной массы и уменьшение выраженности катаболизма в ранние сроки после операции. Учитывая, что сниженная АКМ и неблагоприятные биоимпедансные показатели ассоциируются с повышенным риском осложнений и худшей выживаемостью у оперируемых онкологических пациентов [4, 24], это наблюдение выглядит клинически перспективным. Однако, с позиций формального TOST-анализа, даже эти различия остаются в пределах заранее заданных границ Δ для АКМ, что позволяет трактовать схемы как клинически сопоставимые по этому показателю. Для оценки влияния на «жесткие» исходы (осложнения по Clavien–Dindo, выживаемость, качество жизни) необходимы более масштабные и длительные исследования.

Выполненное исследование дополняет многочисленные данные литературы, в которых сравнивали различные аминокислотные составы и парентеральные схемы, чаще в специализированных популяциях (недоношенные дети, тяжелые нейрохирургические пациенты, боль-

ные после трансплантации костного мозга) [12, 14, 16–19]. В отличие от приведенных работ оценили клинико-биохимическую сопоставимость двух стандартных аминокислотных растворов в группе взрослых онкологических пациентов абдоминального профиля на фоне строго стандартизированной комбинированной нутритивной поддержки с использованием формального TOST-подхода.

Ограничения исследования включают:

- фокус на промежуточных биохимических и нутритивных показателях с коротким периодом наблюдения (первые пять суток после операции);
- отсутствие прямой оценки отдаленных клинических исходов (летальность, тяжелые осложнения по Clavien–Dindo, выживаемость, качество жизни);
- исключение части пациентов из РР-анализа после рандомизации при развитии тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде, что может приводить к систематической ошибке (attrition bias) и смещать результаты в сторону более благоприятной картины, несмотря на проведение ITT-анализа;
- отсутствие проспективной регистрации протокола в общедоступных регистрах клинических исследований;
- отбор относительно гомогенной популяции (I–III стадия опухолевого процесса, без тяжелой сопутствующей патологии печени и почек), что ограничивает экстраполяцию результатов на более тяжелые категории больных.

Эти ограничения необходимо учитывать при интерпретации результатов и планировании дальнейших исследований.

При отсутствии специфических ограничений выбор конкретного препарата, вероятнее всего, будет определяться доступностью, стоимостью и логистическими факторами. В особых клинических ситуациях (например, при тяжелой печеночной недостаточности, выраженной кахексии, сложных сочетаниях сопутствующей патологии) целесообразна индивидуализация тактики и дальнейшее накопление данных.

Заключение

У пациентов абдоминальной онкохирургии в раннем послеоперационном периоде на фоне стандартизированной комбинированной нутритивной поддержки использование аминокислотных растворов Амипарценин и Аминовен 10% сопровождается сопоставимыми аминокислотными индексами (включая отношение BCAA/AAA) и показателями азотистого обмена.

Различия в абсолютных суммарных концентрациях отдельных аминокислот (BCAA_sum, AAA_sum) и суммарных метаболитов цикла моче-

вины (UreaCycle_sum) не приводят к клинически значимому аминокислотному дисбалансу или выраженным сдвигам функции печени и почек в ранние сроки после операции.

Оба раствора могут рассматриваться как взаимозаменяемые компоненты парентеральной части комбинированной нутритивной поддержки у пациентов абдоминального он-

кологического профиля в раннем послеоперационном периоде. Однако окончательный вывод о полной клинической эквивалентности требует осторожности ввиду отсутствия контроля за применением жировых эмульсий, которые могли внести дополнительную вариабельность в энергетический и метаболический баланс.

Литература

- Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelmy N., Bertz H., Bozzetti F., Fearon K., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 11–48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. PMID: 27637832.
- Arends J., Strasser F., Gonella S., Solheim T.S., Madeddu C., Ravasco P., Buonaccorso L., et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021; 6 (3): 100092. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. PMID: 34144781.
- Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.09.004. PMID: 27642056.
- Burden S.T., Todd C., Hill J., Lai S. Perioperative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD008879. DOI: 10.1002/14651858.CD008879.pub2. PMID: 23152265.
- Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017; 36 (3): 623–650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
- Arends J., Baracos V., Bertz H., Bozzetti F., Calder P.C., Deutz N.E.P., Erickson N., et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (5): 1187–1196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017. PMID: 28689670.
- Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38(1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. PMID: 30348463.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Периоперационная нутритивная поддержка взрослых пациентов: клинические рекомендации. М.; 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. Perioperative nutritional support for adult patients: clinical guidelines. Moscow; 2021. (in Russ.).
- Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б., Мазурок В.А., Поляков И.В., Потапов А.Л., Сытов А.В. с соавт. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им А.И. Салтанова.* 2021; 4: 7–20. Leiderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., Mazurok V.A., Polyakov I.V., Potapov A.L., Sytov A.V., et al. Perioperative nutritional support. Clinical practice recommendations of the national «Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists». *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2021; 4: 7–20. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2021-4-7-20.
- Bozzetti F., Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on parenteral nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr.* 2009; 28(4): 359–364. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.05.010. PMID: 1952372.
- Braga M., Ljungqvist O., Soeters P., Fearon K., Weimann A., Bozzetti F., EPSEN. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr.* 2009; 28 (4): 378–386. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.002. PMID: 19464088.
- Struijs M.-Ch., Schaible T., van Elburg R.M., Debauche C., te Beest H., Tibboel D. Efficacy and safety of a parenteral amino acid solution containing alanyl-glutamine versus standard solution in infants: a first-in-man randomized double-blind trial. *Clin Nutr.* 2013; 32 (3): 331–337. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.09.001. PMID: 23562219.
- Adamkin D.H., McClead R.E. Jr., Desai N.S., McCulloch K.M., Marchildon M.B. Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study. *J Perinatol.* 1991; 11 (4): 375–382. PMID: 1770397.
- Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond).* 2018; 15: 33. DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1. PMID: 29755574.
- Plauth M., Bernal W., Dasarthy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 485–521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022. PMID: 30712783.
- Sun L.-C., Shih Y.-L., Lu C.-Y., Hsieh J.-S., Chuang J.-F., Chen F.-M., Ma C.-J., et al. Randomized, controlled study of branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. *Am Surg.* 2008; 74 (3): 237–242. PMID: 1837669.
- Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznarić Ž., Lobo D.N., Löser C., et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2024; 43 (2): 395–412. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.019. PMID: 38169174.
- Hoffer L.J. Parenteral nutrition: amino acids. *Nutrients.* 2017; 9 (3): 257. DOI: 10.3390/nu9030257. PMID: 28287411.
- Hall J.W. Safety, cost, and clinical considerations for the use of pre-mixed parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30 (3): 325–330. DOI: 10.1177/0884533615578459. PMID: 25862011.
- Tan G.H.C., Chia C.S., Wong J.S.M., Ong W.S., Zhu H.-Y., Ong C.-A.J., Teo M.C.C. Randomized controlled trial investigating perioperative immunonutrition for patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2020; 30: 777–789. DOI: 10.1245/s10434-022-12509-w. PMID: 36180619.
- Yu H.M., Tang C.W., Feng W.M., Chen Q.Q., Xu Y.Q., Bao Y. Early enteral nutrition versus parenteral nutrition after resection of esophageal cancer: a retrospective analysis. *Indian J Surg.* 2017; 79 (1): 13–18. DOI: 10.1007/s12262-015-1420-7. PMID: 28331260.
- Ionescu V.A., Gheorghe G., Oprita R., Stanlie M., Dascalu R.-I., Zaharia O., Jinga V., et al. The outcomes of nutritional support techniques in patients with gastrointestinal cancers. *Gastroenterol Insights.* 2022; 13 (3): 245–257. DOI: 10.3390/gastroent13030025.
- Matthews L., Bates A., Wootton S.A., Levett D. The use of bioelectrical impedance analysis to predict post-operative complications in adult patients having surgery for cancer: a systematic review. *Clin Nutr.* 2021; 40 (5): 2914–2922. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.008. PMID: 33962360.
- Lee G.H., Gho H.J., Lee G., Kim H.G., Wang H.J., Kim B.-W., Lee M.Y., et al. Bioelectrical impedance analysis for predicting postoperative complications and survival after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med.* 2021; 9 (3): 190. DOI: 10.21037/atm-20-5194. PMID: 33708817.

Поступила 25.02.2026
Принята 24.04.2026

Влияние FTY720 на липиды, церамид, TNF α мозга при острой церебральной ишемии у крыс

П. Н. Герасимов^{1,2*}, И. Г. Брындина¹

¹ Ижевский государственный медицинский университет,
Россия, 426034, республика Удмуртия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, к. 2

² Многопрофильный медицинский центр «Больница для всей семьи»,
Россия, 426000, республика Удмуртия, г. Ижевск, Широкий пер., д. 38а

Для цитирования: П. Н. Герасимов, И. Г. Брындина. Влияние FTY720 на липиды, церамид, TNF α мозга при острой церебральной ишемии у крыс. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (2): 29–37. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-2-2649> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Павел Николаевич Герасимов, machaon20@yahoo.com

Резюме

Модуляция рецепторов сфингозин-1-фосфата оказывает разнообразные нейропротективные эффекты в условиях церебральной ишемии. В настоящей работе исследовали взаимосвязь между липидным составом мозговой ткани, липидным сигналингом и содержанием провоспалительного цитокина TNF α , а также экспрессией его рецептора TNFR1.

Цель. На модели острой церебральной ишемии у крыс оценить влияние FTY720 на липидный состав мозговой ткани, концентрацию церамида и экспрессию основных ферментов, участвующих в его образовании, а также на содержание TNF α и его рецептора TNFR1.

Материалы и методы. Исследование провели на 37 самцах белых нелинейных крыс массой 180–230 г. Острую ишемию головного мозга моделировали методом комбинированной необратимой перевязки левой общей сонной артерии и обратимой перевязки правой общей сонной артерии. Животных разделили на три группы: ложнооперированные, с острой церебральной ишемией и с ишемией при предварительном введении FTY720 (финголимода). На 3-й день наблюдения у выживших животных оценивали неврологический дефицит по шкале Гарсия. Сфинголипидный и фосфолипидный состав ткани мозга исследовали методом тонкослойной хроматографии. Концентрацию церамида, экспрессию ферментов его биосинтеза, TNF α и TNFR1 определяли с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии.

Результаты. Предварительное введение финголимода сопровождалось большей выживаемостью животных: 31% в группе FTY720 vs 20% в группе Ишемия ($p=0,043$). Функциональные нарушения по шкале Гарсия были значительно менее выражены в группе FTY720, чем в группе Ишемия: 14 [13,5; 15] vs 11 [10; 12,5] баллов ($Me [Q1; Q3]$, $p<0,01$). В группе FTY720 выявили снижение концентрации церамида в ткани мозга по сравнению с группой Ишемия ($p=0,0005$), подавление экспрессии ферментов его синтеза — aSMase ($p=0,0012$), nSMase ($p=0,0003$), SPT ($p=0,0002$) и CerS ($p=0,0001$), а также снижение концентрации провоспалительного цитокина TNF α ($p=0,0003$) и нормализацию экспрессии его рецептора TNFR1.

Закключение. Сохранение фосфолипидного состава мозговой ткани, снижение чрезмерного образования церамида и провоспалительных цитокинов сопровождается менее выраженным неврологическим дефицитом и повышенной выживаемостью крыс в острый период церебральной ишемии.

Ключевые слова: FTY720; церамид; TNF α ; TNFR1; церебральная ишемия; фосфолипиды; сфинголипидный сигналинг

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of FTY720 on Brain Lipids, Ceramide, and TNF- α in Acute Cerebral Ischemia in Rats

Pavel N. Gerasimov^{1,2*}, Irina G. Bryndina¹

¹ Izhevsk State Medical University,
281 Kommunarov Str., Bldg 2, 426034 Izhevsk, Republic of Udmurtia, Russia

² Multidisciplinary medical center «Hospital for the whole family»,
38a Shirokiy lane, 426000 Izhevsk, Republic of Udmurtia, Russia

Summary

Modulation of sphingosine-1-phosphate receptors exerts various neuroprotective effects under conditions of cerebral ischemia. In this study, we investigated the relationship between the lipid composition of brain tissue, lipid signaling, and the content of the proinflammatory cytokine TNF α , as well as the expression of its receptor, TNFR1.

Objective. In a rat model of acute cerebral ischemia, to evaluate the effects of FTY720 on the lipid composition of brain tissue, ceramide concentration, and the expression of key enzymes involved in its synthesis, as well as on the contents of TNF- α and its receptor TNFR1.

Materials and Methods. The study was conducted on 37 male white non-linear rats weighing 180–230 g. Acute cerebral ischemia was induced by a combined procedure involving irreversible ligation of the left common carotid artery and reversible ligation of the right common carotid artery. The animals were divided into three groups: sham-operated, rats with acute cerebral ischemia, and rats with ischemia following prior administration of FTY720 (fingolimod). On the third day of observation, neurological deficits in surviving animals were assessed using the Garcia scale. The sphingolipid and phospholipid composition of brain tissue was examined using thin-layer chromatography. Ceramide concentration, the expression of enzymes involved in its biosynthesis, TNF α , and TNFR1 concentrations were evaluated using immunofluorescent microscopy.

Results. Pretreatment with fingolimod was associated with better survival rates: 31% in the FTY720 group vs. 20% in the Ischemia group ($p=0.043$). Functional impairments on the Garcia scale were significantly less severe in the FTY720 group than in the Ischemia group: 14 [13.5; 15] vs. 11 [10; 12.5] scores ($Me [Q1; Q3]$, $p<0.01$). FTY720 group also demonstrated a decrease in ceramide concentration in the brain tissue compared to the Ischemia group ($p=0.0005$), along with downregulated expression of aSMase ($p=0.0012$), nSMase ($p=0.0003$) enzymes involved in its synthesis, of SPT ($p=0.0002$), and CerS ($p=0.0001$), a decrease in pro-inflammatory cytokine TNF α ($p=0.0003$) concentration and normalized expression of its receptor TNFR1.

Conclusion. Preservation of phospholipid composition and reduction in the excessive production of ceramide and pro-inflammatory cytokines in the brain tissue are associated with less severe neurological deficits and improved survival rates in rats during the acute phase of cerebral ischemia.

Keywords: FTY720; ceramide; TNF α ; TNFR1; cerebral ischemia; phospholipids; sphingolipid signaling

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Павел Николаевич Герасимов / Pavel N. Gerasimov: <https://orcid.org/0009-0003-9414-2711>

Ирина Георгиевна Брындина / Irina G. Bryndina: <https://orcid.org/0000-0003-4099-4508>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Нейрональное воспаление при острой ишемии головного мозга развивается в течение нескольких минут после начала повреждения и характеризуется активацией резидентных иммунных клеток (астроцитов и микроглии), инфильтрацией ткани мозга периферическими иммунными клетками, высвобождением провоспалительных цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, а также миграцией эффекторных Т-клеток [1].

Существуют данные о роли сфингозин-1-фосфатного (S1P) механизма в нейропротекции при ишемии. S1P образуется под действием сфингозинкиназ SphK1 и SphK2, а неселективный модулятор S1P-рецепторов финголимод (FTY720) проявляет нейропротективную активность, влияя на нейрональное воспаление [2]. Семейство S1P-рецепторов включает пять подтипов (S1P1–S1P5) с различными эффектами. Наиболее экспрессируемым является S1P1; его активация повышает концентрацию внутриклеточного кальция, запускает антиапоптотические механизмы, перестройку цитоскелета и клеточную миграцию [3]. FTY720 обладает высокой аффинностью к S1P1, и исследования на крысах показывают, что его применение снижает объем инфаркта, выраженность неврологического дефицита и апоптоз нейронов [4]. При этом некоторые данные свидетельствуют, что нейропротекторные свойства FTY720 могут быть связаны с ингибированием S1P1 [5].

Патогенетическая роль S1P1 при ишемии обусловлена, прежде всего, модуляцией нейронального воспаления: уменьшается образование провоспалительных цитокинов, актив-

ность микроглии, экспрессия MAPK и NF- κ B, а проницаемость гематоэнцефалического барьера снижается [6]. Подавление S1P2 уменьшает также объем инфаркта, отек головного мозга и проницаемость ГЭБ, вероятно, через влияние на матриксную металлопротеиназу-9 и миграцию прогениторных нейронов [7]. Ингибирование S1P3 сопровождается снижением клеточной инфильтрации и продукции провоспалительных медиаторов, синтезом противовоспалительных цитокинов и уменьшением активации микроглии [8]. Роль S1P4 и S1P5 изучена ограниченно, хотя известно, что активация S1P4 стимулирует миграцию нейтрофилов, а подавление S1P5 может повышать уровень провоспалительных цитокинов [9].

Биохимическим предшественником S1P является церамид. Провоспалительные медиаторы, гипоксия и окислительный стресс стимулируют образование церамида, который действует как проапоптотический сигнал, регулирует аутофагию, воспалительный ответ и дифференцировку клеток [10].

Описаны три основных механизма нейропротекции FTY720: взаимодействие с S1P рецепторами лимфоцитов, приводящий к лимфопении и снижению лимфоцитарной инфильтрации; взаимодействие с S1P рецепторами на нейронах, клетках микроглии, астроцитах, олигодендроцитах и эндотелиальных клетках; и рецептор-независимый механизм, при котором FTY720 связывается с внутриклеточными белками, модулируя сигнальные пути и эпигенетическую транскрипцию [11].

Цель исследования — изучить влияние FTY720 на выживаемость крыс, неврологиче-

ский дефицит животных, оценить фосфолипидный и сфинголипидный состав ткани мозга, концентрацию церамида и экспрессию ферментов его синтеза в катаболическом пути и пути «de novo», содержание цитокина TNF α и его рецептора TNFR1 на модели острой ишемии головного мозга.

Материал и методы

Работу провели на 37 самцах белых нелинейных крыс массой 180–230 г. Все процедуры с животными были одобрены локальным этическим комитетом Ижевского государственного медицинского университета (протокол 736/1 от 11.05.2022). Исследование выполнили в соответствии международными нормами (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»), рекомендациями ARRIVE 2.0, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NRC, 2011) и Директивой 2010/63/EU, с соблюдением принципов 3R. Использовали адекватную анестезию и определяли гуманные конечные точки.

Моделирование острой ишемии головного мозга. Накануне операции животных оставляли без корма. Вмешательство выполняли в условиях строгой асептики. Анестезию проводили препаратом золазепам/тилетамин (Золетил 100, Virbac, Франция) в дозе 30 мг/кг массы тела. Операционное поле выбривали и обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. На вентральной поверхности шеи выполняли срединный разрез, после чего послойно выделяли сонные артерии от окружающих мягких тканей и нервных структур. На обе сонные артерии свободно накладывали лигатуры. Левую сонную артерию лигировали, а на правую накладывали на 30 мин зажим типа «бульдог». По завершении манипуляций рану ушивали послойно, обработав ее 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата [12].

Животных случайно распределяли на три группы. Первая группа (Ишемия) включала крыс, у которых моделировали острую церебральную ишемию. Из 85 прооперированных животных этой группы выжило 17, что соответствует 20% выживаемости. Во вторую группу (FTY720) входили животные, которым перед индукцией ишемии вводили финголимод (FTY720) в дозе 1 мг/кг массы тела. Из 35 животных второй группы выжило 11 (31% выживаемости). Третью группу составляли ложнооперированные животные (ЛО), у которых выполняли все этапы хирургического вмешательства без перевязки сонных артерий ($n=9$).

Финголимод вводили в дозе 1 мг/кг массы тела непосредственно перед моделированием острой ишемии. Выбор дозы и времени введения основан на данных систематических обзоров, демонстрирующих уменьшение объема ишемического очага, выраженности отека головного мозга и степени поведенче-

ского дефицита при использовании указанного режима введения [13].

На 3-и сутки проводили оценку выживаемости и неврологического статуса по шкале Гарсия [14], после чего животных выводили из эксперимента под общей анестезией.

Макроскопическая визуализация очага ишемии. Животное вводили в наркоз препаратом золазепам/тилетамин. После достижения необходимой глубины анестезии осуществляли доступ к сердцу и вводили канюлю в полость левого желудочка. Проводили системную перфузию 4% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида, приготовленным на фосфатно-солевом буферном растворе (PBS; состав, mM: 3,2 NaH₂PO₄, 0,5 K₂HPO₄, 1,3 KCl, 135 NaCl; pH 7,4). После декапитации извлекали головной мозг, фиксировали его в 10% растворе формалина, а по истечении 24 ч готовили коронарные срезы толщиной 1 мм.

Определение фосфолипидного и сфинголипидного состава ткани мозга. Ткань головного мозга гомогенизировали, после чего для полной экстракции липидов гомогенат выдерживали в смеси хлороформ/метанол в соотношении 2:1 по методу Фолча. Липидные фракции разделяли методом тонкослойной хроматографии в камерах, содержащих соответствующие системы растворителей. Для выделения фосфолипидных фракций применяли систему хлороформ/метанол/ледяная уксусная кислота/дистиллированная вода (60:50:1:4), а для разделения сфинголипидов — систему бутанол/ледяная уксусная кислота/дистиллированная вода (3:1:1). Пробы наносили на хроматографические пластины фирмы Merck с УФ-меткой (TLC Silica gel 60 F254, 20 × 20 см). Липиды визуализировали в парах йода, а количественный анализ проводили с использованием денситометра «Сорбфил» [16].

Исследование методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Под общей анестезией препаратом золазепам/тилетамин проводили транскраниальную системную перфузию фосфатно-солевым буфером, после чего — фиксирующим раствором 4% параформальдегида, приготовленным на основе PBS. Головной мозг извлекали, помещали в 4% параформальдегид на 2 ч для дополнительной фиксации, затем в течение суток выдерживали в 30% растворе сахарозы и замораживали с использованием сухого льда.

На следующем этапе выполняли коронарные срезы головного мозга толщиной 14 мкм на криотоме HM525 NX Cryostat (Thermo Fisher Scientific, USA). Полученные срезы фиксировали на предметных стеклах с адгезивным покрытием (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

Срезы инкубировали в пермеабилзирующем растворе (1% раствор Тритон X-100 в PBS, содержащий 5% бычьего сывороточного альбумина) в течение 20 мин. Затем осуществляли инкубацию в растворе первичных антител: анти-TNFR1, анти-TNF α , анти-aSMase, анти-nSMase (моноклональные кроличьи IgG,

разведение 1:200, Affinity Biosciences) и анти-Cer (моноклональные мышиные IgG, 1:200, ALX-804-196-T050, Enzo Life Sciences, США), анти-SPT2, анти-CerS1 (кроличьи IgG, 1 : 200, Abcam) в присутствии 5% бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию проводили в течение суток. После промывки в PBS срезы выдерживали в растворах вторичных антител: антикроличьих Alexa Fluor 488 (goat IgG, 1:300, Abcam) и антимышиных Alexa Fluor 647 (goat IgG, 1:300, Abcam) в течение 1 ч при комнатной температуре в условиях защиты от света [17].

Иммунофлуоресценцию на срезах мозга анализировали с использованием приставки DS-Fi3 EF-2E к микроскопу Nikon Eclipse E200, программного обеспечения NIS-Elements D (Nikon Instruments Inc., США) и ImageJ. Выраженность экспрессии рассчитывали по интенсивности флуоресценции на стандартной площади 0,1 мм².

Статистические данные анализировали с использованием пакета IBM SPSS Statistics 23, описывали в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с отклонением распределения показателей от нормального закона для межгруппового сравнения использовали непараметрические критерии. Для межгруппового сравнения трех независимых групп использовали H -критерий Краскела–Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводили пост-хок анализ посредством попарного сравнения групп с использованием U -критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Для анализа различий частотных характеристик (долей выживших животных) между группами применяли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Результаты представили в графической форме в виде диаграмм «ящик с усами» с обозначением уровней статистической значимости.

У животных, получавших FTY720 перед моделированием острой церебральной ишемии, наблюдали статистически значимо более высокий уровень выживаемости по сравнению с животными группы Ишемия: 31 и 20%, соответственно, $p = 0,043$.

Предварительное введение FTY720 способствовало также снижению неврологического дефицита. Функциональные нарушения по шкале Гарсия были значительно менее выражены в группе FTY720: медиана составила 14 баллов ($Me [Q1; Q3] = 14 [13,5; 15]$) vs 11 баллов ($Me [Q1; Q3] = 11 [10; 12,5]$) в группе Ишемия. При сравнении трех групп с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявили статистически значимые различия ($p = 0,000008$). При последующем попарном сравнении групп с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони установили, что в группе FTY720 значения шкалы Гарсия были выше, чем в группе Ишемия ($p = 0,0019$). В группе ЛО неврологического дефицита не выявили.

На рис. 1, *a* представили показатели выживаемости, а на рис. 1, *b* — данные по неврологическому дефициту по шкале Гарсия. На рис. 1, *c* представили коронарные срезы переднего мозга крыс, окрашенные 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом (ТТХ). В нижнем ряду слева расположен срез мозга ложнопериоранного (ЛО) животного: ткань равномерно окрашена в красный цвет, что отражает ее жизнеспособность и сохранение дегидрогеназной активности. На остальных срезах (верхний ряд и нижний ряд справа) визуализировали белые неокрашенные участки, соответствующие зоне ишемического повреждения, где произошла утрата ферментативной активности.

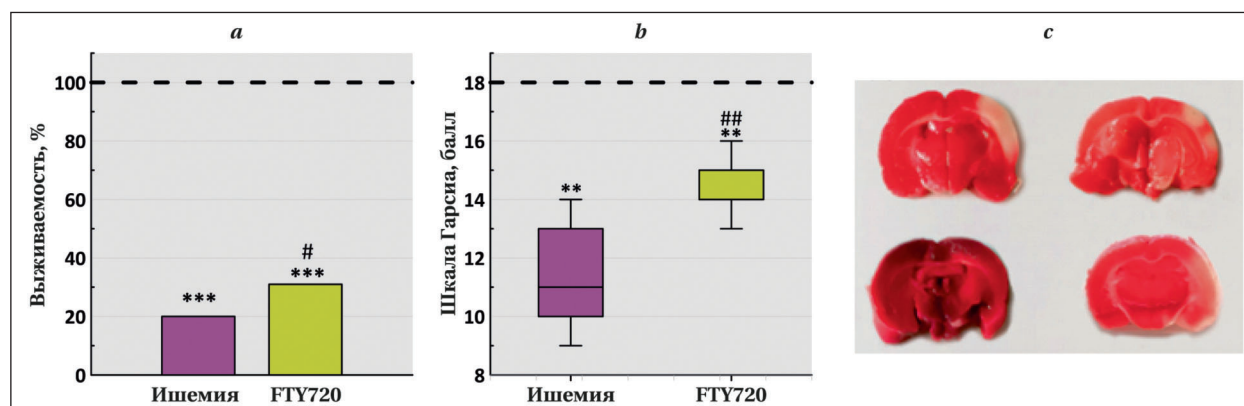


Рис. 1. Выживаемость (*a*), функциональный дефицит (*b*) и визуализация очага ишемии при окрашивании 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом (*c*) при моделировании острой церебральной ишемии и ишемии на фоне введения FTY720. **Примечание.** Пунктирная линия отражает показатель группы ЛО. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$, — по сравнению с группой животных с ишемией.

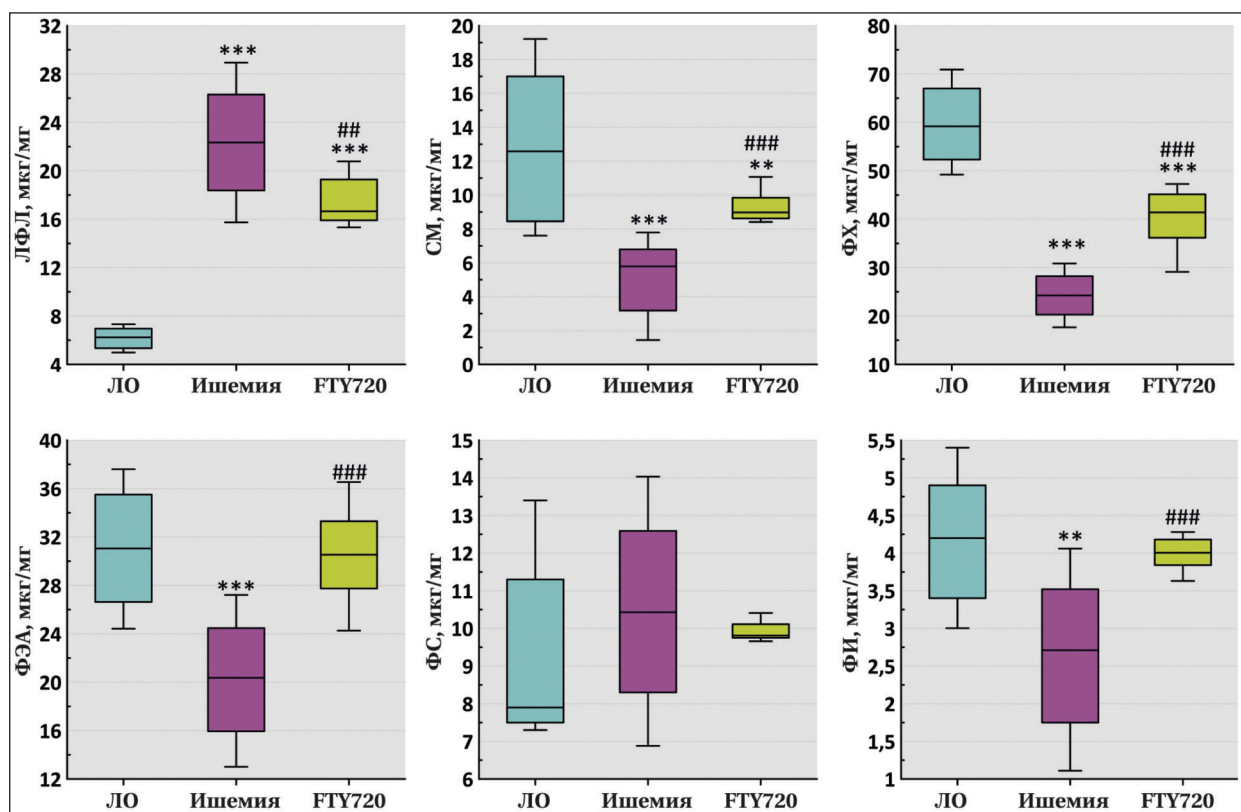


Рис. 2. Концентрации основных фракций фосфолипидов в исследуемых группах.

Примечание. ЛФЛ — лизофосфолипиды; СМ — сфингомиелин; ФХ — фосфатидилхолин; ФЭА — фосфатидилэтаноламин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозитол. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — по сравнению с группой животных, не получавших FTY720.

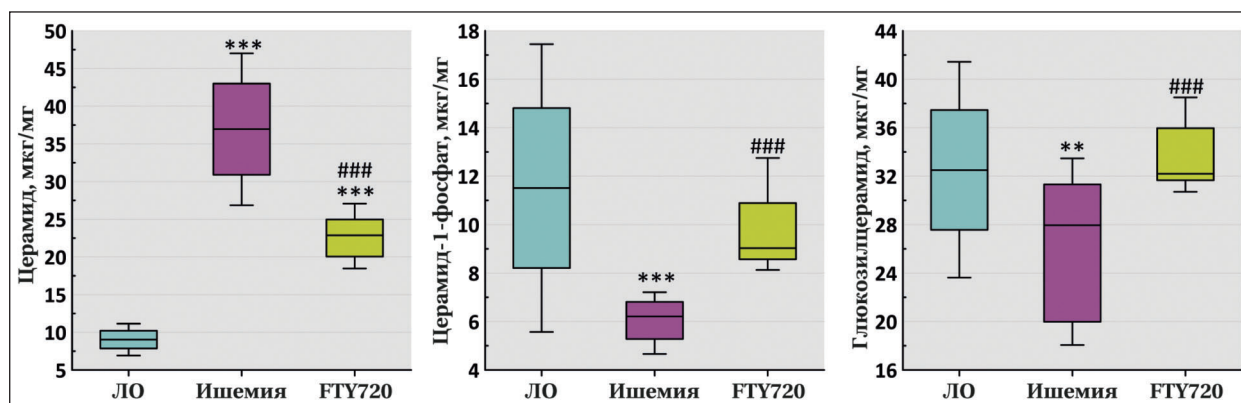


Рис. 3. Концентрация церамида и его метаболитов в исследуемых группах.

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; ### — $p < 0,001$ — по сравнению с группой животных с ишемией.

На рис. 2 представили изменения фосфолипидного состава ткани головного мозга при острой церебральной ишемии. В условиях трехдневной ишемии наблюдали значительное снижение концентрации основных фосфолипидных фракций: фосфатидилэтаноламина (ФЭА) — на 34,9% ($p = 0,0002$), фосфатидилхолина (ФХ) — на 59,3% ($p = 0,0000012$). Также отмечали снижение концентрации сфингомиелина (СМ) на 60,2% ($p = 0,0003$) и фосфатидилинозитола (ФИ) на 37% ($p = 0,00012$). Одновременно происходила

кумуляция лизофосфолипидов (ЛФЛ), их концентрация увеличивалась в 3,79 раза ($p = 0,0002$).

У животных, получавших FTY720, концентрация СМ была в 1,9 раза выше ($p = 0,0004$), а ФХ — в 1,7 раза выше ($p = 0,0001$) по сравнению с группой животных с ишемией, однако эти показатели не достигали значений в группе ЛО. Концентрации ФЭА и ФИ в группе FTY720 увеличились в 1,5 раза ($p = 0,0002$ и $p = 0,001$, соответственно) и были сопоставимы с показателями группы ЛО.

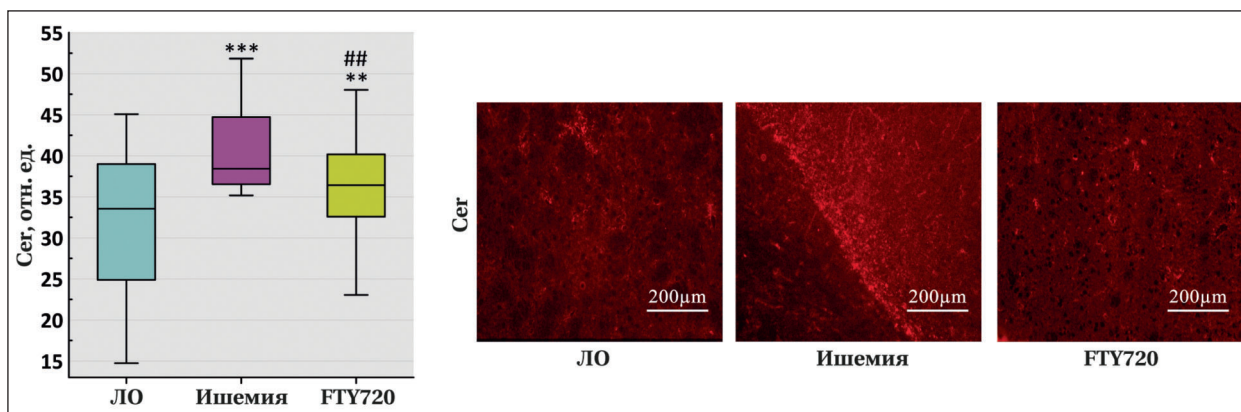


Рис. 4. Экспрессия церамида в исследуемых группах.

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; ## — $p < 0,01$ — по сравнению с группой животных с ишемией.

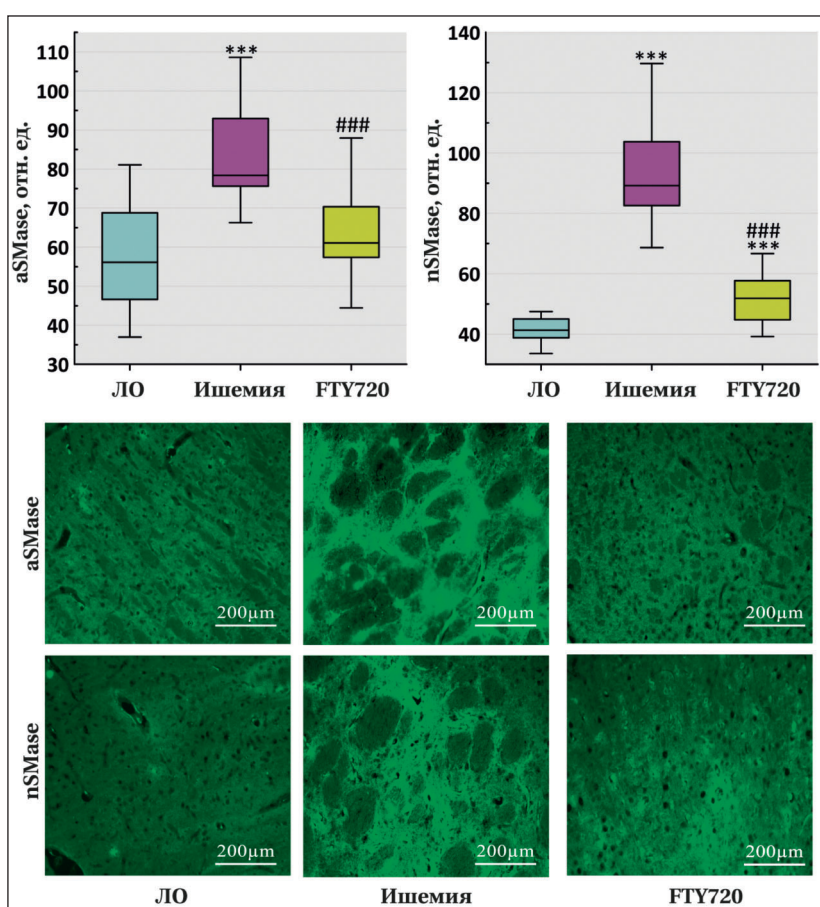


Рис. 5. Экспрессия aSMase и nSMase в исследуемых группах.

Примечание. *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; ### — $p < 0,001$ — по сравнению с группой животных с ишемией.

Выявили, что в условиях острой церебральной ишемии нарастала концентрация церамида в 4,2 раза ($p = 0,0003$) в сравнении с группой ЛО животных, в то время как концентрация церамид-1-фосфата снижалась на 47,4% ($p = 0,0008$), глюкозилцерамида — на 14,1% ($p = 0,009$).

Предварительное введение FTY720 позволило сгладить эти эффекты. У животных из группы FTY720 концентрация церамида в мозге

была в 1,6 раз ниже, чем в группе животных с ишемией ($p = 0,0005$), а концентрации церамид-1-фосфата и глюкозилцерамида были сопоставимы с группой ЛО животных. На рис. 3 представили полученные данные о концентрации церамида и его метаболитов.

С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии удалось подтвердить, что предварительное введение FTY720 сопровождается ограничением образования церамида в ишемизированном мозге.

Так, при ишемии концентрация церамида была выше в 1,3 раза по сравнению с ЛО животными ($p = 0,0006$). В то же время, у крыс, получавших FTY720, она оказалась в 1,3 раза ниже, чем в группе с ишемией ($p = 0,002$), но оставалась существенно выше, чем у животных ЛО группы. Данные об изменениях церамида в мозге представили на рис. 3, 4.

В сфингомиелиназном пути церамид образуется под действием кислой и нейтральной сфингомиелиназы aSMase и

nSMase. В условиях острой церебральной ишемии экспрессия aSMase и nSMase значительно нарастала: в 1,4 раза ($p = 0,0001$) и в 1,8 раз соответственно ($p = 0,0004$). Предварительная инъекция FTY720 способствовала уменьшению экспрессии aSMase до уровня, сопоставимого с ЛО животными. При этом образование nSMase также уменьшалось в 1,2 раза в группе FTY720, тем не менее, не достигая такового у ЛО животных.

Изменения aSMase и nSMase отразили на рис. 5.

Провели оценку экспрессии ферментов серинпальмитоилтрансферазы (SPT) и церамидсинтазы (CerS) при острой ишемии головного мозга, что позволило охарактеризовать активность биосинтеза церамида по пути «*de novo*». У животных с ишемией экспрессия SPT увеличилась в 1,5 раза по сравнению с контролем (ЛО) ($p=0,0001$), тогда как экспрессия CerS — в 1,9 раза ($p=0,0001$). Предварительное введение FTY720 предотвращало повышение экспрессии обоих ферментов, приводя ее к величинам, сопоставимым с таковыми у ЛО животных. Результаты представили на рис. 6.

При изучении провоспалительного цитокина TNF α и его рецептора TNFR1 выявили, что в условиях церебральной ишемии концентрация TNF α увеличивалось в 1,6 раза по сравнению с группой ЛО животных ($p=0,0001$), а экспрессия TNFR1 возрастает в 1,9 раза ($p=0,0001$). Предварительное введение FTY720 приводило к снижению образования TNF α в 1,3 раза относительно группы с ишемией ($p=0,0003$), однако концентрация цитокина при этом оставалась повышенной. Плотность рецепторов TNFR1 в группе FTY720 также уменьшалась и становилась сопоставимой с уровнем в группе ЛО. Влияние FTY720 на экспрессию TNF α и TNFR1 представили на рис. 7.

Обсуждение

Липиды клеточных мембран играют существенную роль в поддержании их структурной и функциональной целостности. Дегградация фосфолипидов способствует гибели нейронов при ишемическом повреждении. В условиях ишемии гидролиз фосфолипидов усиливается вследствие повышения активности фосфолипазы A₂, индуцируемой активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-1, TNF α и IFN γ [18].

В дальнейшем, за счет активации циклооксигеназы, липооксигеназы, цитохром-P450 монооксигеназы образуются оксипирины и лизофосфолипиды, которые также обладают сигнальными функциями. В большей степени исследованы лизофосфатидная кислота и сфин-

гозин-1-фосфат, которые обладают свойствами стимулировать нейрональное воспаление и лейкоцитарную инфильтрацию. Их продукция снижается при введении FTY720 преимущественно за счет уменьшения воспалительного ответа, снижения инфильтрации Т-клетками, нейтрофилами, а также за счет снижения активации микроглии [19].

В эксперименте G. Payne и соавт. (2007) на культуре тучных клеток установлено, что FTY720 ингибирует активность фосфолипазы A₂, тем самым снижая секрецию простагландинов и тромбаксанов, что приводит к ослаблению воспаления и уменьшению гидролиза клеточных мембран [20].

В наших исследованиях отметили снижение экспрессии SPT. Согласно данным литературы, FTY720 не оказывает прямого ингибирующего действия на этот фермент, в отличие от своего природного предшественника — мириоцина, известного ингибитора SPT [21]. В модели ишемии миокарда, описанной M. R. Reforgiato и соавт., показано, что активность SPT ассоциирована с нарастанием IL-6, IL-1 β , TNF- α и усиленной продукцией активных форм кислорода. Это позволяет предположить,

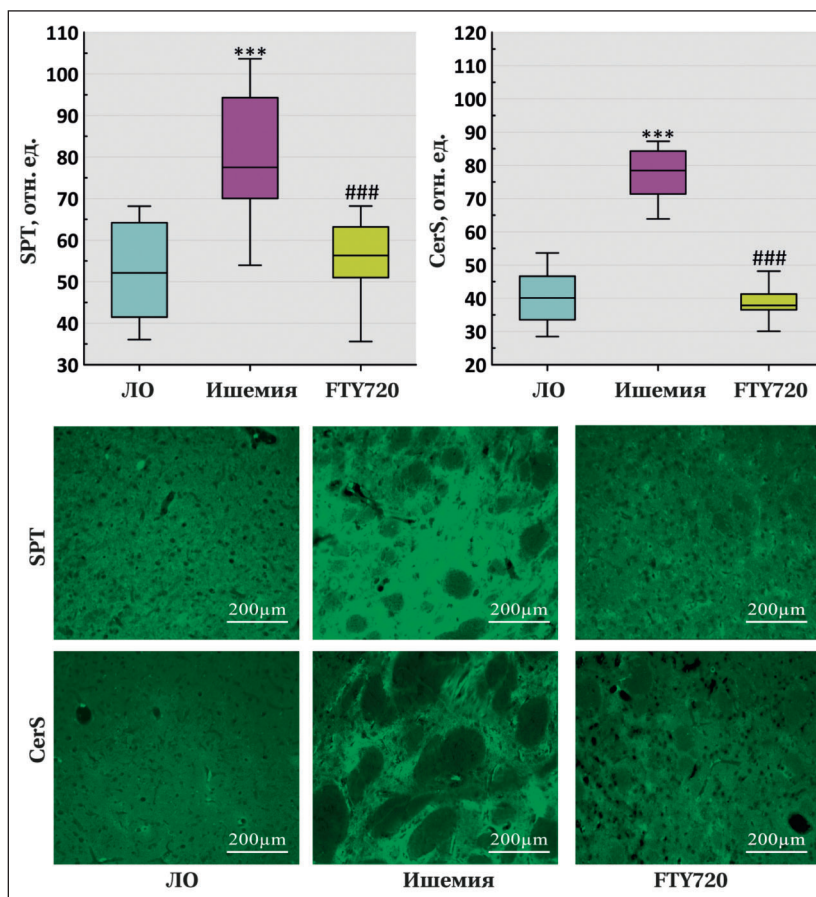


Рис. 6. Экспрессия SPT и CerS в исследуемых группах.

Примечание. *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; ### — $p < 0,001$ — по сравнению с группой животных с ишемией.

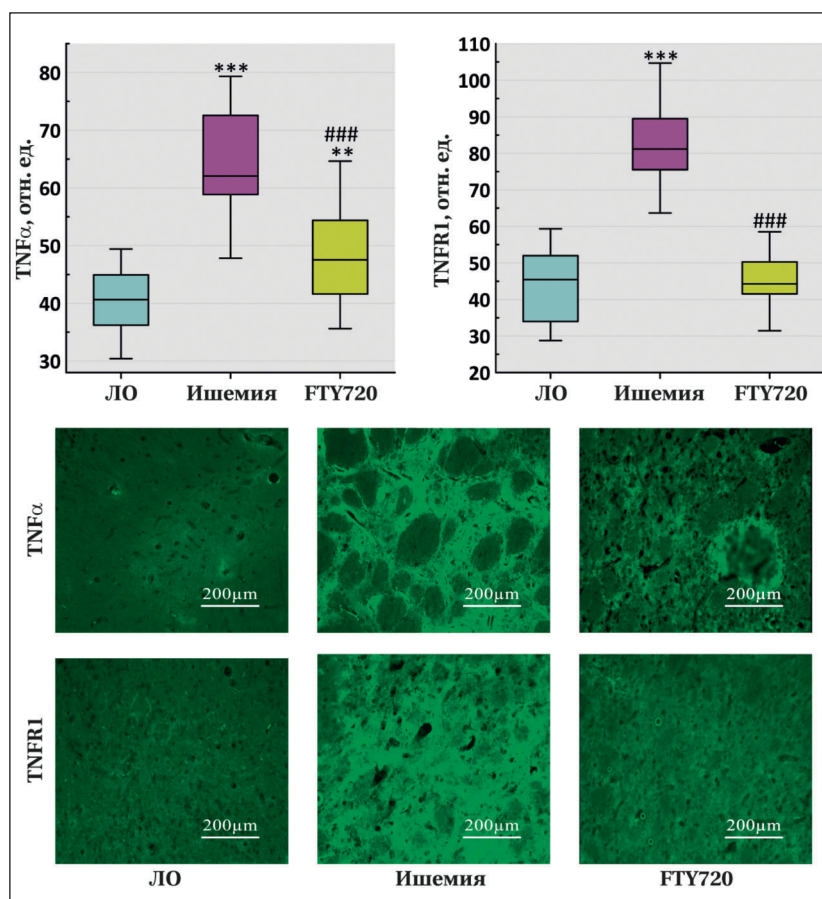


Рис. 7. Динамика экспрессии TNFα и его рецепторов TNFR-1 в исследуемых группах.

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с ЛО животными; ### — $p < 0,001$ — по сравнению с группой животных с ишемией.

что снижение воспалительной активации под влиянием FTY720 может уменьшать стимуляцию SPT [22].

Согласно данным Н. Jeřsko и соавт., полученным на модели болезни Альцгеймера, FTY720 способен подавлять экспрессию мРНК церамидсинтазы [23]. Интересно, что при церебральной ишемии снижается содержание сфинганина — предшественника сфинганин-1-фосфата. Известно, что алкалоид нуциферин проявляет антиишемические свойства, сопровождающиеся увеличением уровня сфинганин-1-фосфата, тогда как подавление активности CerS приводит к накоплению сфинганина [24].

Имеются данные, что FTY720 снижает активность aSMase, вызывая протеолитическую деградацию ферментного комплекса — механизм, сходный с действием трициклических антидепрессантов [25]. В нашей работе FTY720 также уменьшал экспрессию nSMase. Поскольку прямой эффект FTY720 на этот фермент ранее не описан, вероятно, снижение его экспрессии связано с уменьшением воспалительной инфильтрации и снижением продукции провоспалительных цитокинов.

Заклучение

В условиях острой ишемии головного мозга у крыс выявляются выраженные нарушения липидного гомеостаза, характеризующиеся деградацией мембранных фосфолипидов, накоплением лизофосфолипидов и активацией как сфингомиелиназного, так и синтетического «*de novo*» пути образования церамида.

Эти изменения сопровождаются повышением уровня провоспалительного цитокина TNFα и усилением экспрессии его рецептора TNFR1, что отражает активацию нейровоспалительного ответа и сопровождается развитием выраженного неврологического дефицита и снижением выживаемости животных.

Предварительное введение FTY720 оказывало модифицирующее влияние на указанные патологические процессы. Происходит частичная оптимизация фосфолипидного состава мозговой ткани, снижение деградации сфингомиелина и уменьшение накопления церамида. Это сопровождается подавлением экспрессии ферментов, участвующих в его образовании, включая кислую и нейтральную сфингомиелиназы, серинпальмитоилтрансферазу и церамидсинтазу, что указывает на торможение как катаболического, так и синтетического путей биосинтеза церамида.

Наряду с влиянием на липидный метаболизм, FTY720 способствует снижению продукции TNFα и нормализации экспрессии TNFR1 в ишемизированной ткани мозга, что отражает уменьшение выраженности провоспалительного ответа. Эти патохимические изменения сопровождаются снижением степени неврологического дефицита и повышением выживаемости животных в острый период ишемического повреждения.

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли нарушений липидного сигналинга, в частности церамид-зависимых механизмов, в патогенезе нейронального воспаления при острой ишемии головного мозга. Модуляция сфинголипидного обмена и сигнальных путей TNFα/TNFR1 под воздействием FTY720 может рассматриваться как одно из ключевых направлений нейропротективной стратегии при ишемическом поражении мозга.

Литература

1. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2021; 23 (1): 14. DOI: 10.3390/ijms23010014. PMID: 35008440.
2. Gaire B. P., Choi J. W. Sphingosine 1-phosphate receptors in cerebral ischemia. *Neuromolecular Med.* 2021; 23 (1): 211–223. DOI: 10.1007/s12017-020-08614-2. PMID: 32914259.
3. Zhang S.-Q., Xiao J., Chen M., Zhou L.-Q., Shang K., Qin C., Tian D.-S. Sphingosine-1-phosphate signaling in ischemic stroke: from bench to bedside and beyond. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15: 781098. DOI: 10.3389/fncel.2021.781098. PMID: 34916911.
4. Ciubotaru A., Covali R., Grosu C., Alexa D., Pila E. F., Cucu A. I., Bobu A. M., et al. Fingolimod as a neuroprotective agent in ischemic stroke: a review of preclinical and clinical evidence. *J Clin Med.* 2025; 14 (19): 6797. DOI: 10.3390/jcm14196797. PMID: 41095877.
5. Maktabi B., Shehjar F., Senger Z., Kountz L., Hasan S., Maaieh K., Hoersten K., et al. Sphingosine-1-phosphate modulation in neurological disorders: insights from MS and stroke. *Brain Sci.* 2025; 15 (5): 436. DOI: 10.3390/brainsci15050436. PMID: 40426607.
6. Zhang L., Sui R., Zhang L. Fingolimod protects against cerebral ischemia reperfusion injury in rats by reducing inflammatory cytokines and inhibiting p38 MAPK and NF- κ B pathways. *Neurosci Lett.* 2022; 771: 136413. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136413. PMID: 34942319.
7. Fukuzaki Y., Faustino J., Lecuyer M., Rayasam A., Vexler S. S. Global sphingosine-1-phosphate receptor 2 deficiency attenuates neuroinflammation and ischemic-reperfusion injury after neonatal stroke. *iScience.* 2023; 26 (4): 106340. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106340. PMID: 37009213.
8. Fan X., Chen H., Xu C., Wang Y., Yin P., Li M., Tang Z., et al. Inhibiting sphingosine 1-phosphate receptor subtype 3 attenuates brain damage during ischemia-reperfusion injury by regulating nNOS/NO and oxidative stress. *Front Neurosci.* 2022; 16: 838621. DOI: 10.3389/fnins.2022.838621. PMID: 35242008.
9. Basnet N., Cho H., Sapkota A., Park S., Lim C., Gaire B. P., Kim D., et al. Blocking S1P4 signaling attenuates brain injury in mice with ischemic stroke. *J Adv Res.* 2025; 78: 681–702. DOI: 10.1016/j.jare.2025.02.012. PMID: 39952320.
10. Mohamud Yusuf A., Zhang X., Gulbins E., Peng Y., Hagemann N., Hermann D. M. Signaling roles of sphingolipids in the ischemic brain and their potential utility as therapeutic targets. *Neurobiol Dis.* 2024; 201: 106682. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106682. PMID: 39332507.
11. Naseh M., Vatanparast J., Rafati A., Bayat M., Haghani M. The emerging role of FTY720 as a sphingosine 1-phosphate analog for the treatment of ischemic stroke: the cellular and molecular mechanisms. *Brain Behav.* 2021; 11 (6): e02179. DOI: 10.1002/brb3.2179. PMID: 33969931.
12. Radenovic L. In vivo experimental models of cerebral ischemia: analysis, translational potential and clinical relevance. *Cardiol Res Cardiovasc Med.* 2024; 9: 232. DOI: 10.29011/2575-7083.100232.
13. Zhu X.-Y., Ma T.-T., Li Y., Zhang M.-Q., Zhao L., Liang J., Min L.-Q. Fingolimod protects against neurovascular unit injury in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res.* 2023; 18 (4): 869–874. DOI: 10.4103/1673-5374.353500. PMID: 36204856.
14. Yager B. R., Kondrasov S. A., Jestus J., Venkataraman S., Contillo N. J., McMullen N. P., Coffman S. A., et al. Performing the Garcia score for accuracy and reliability. *Glob J Med Res.* 2024; 24 (1): 1–4. DOI: 10.34257/GJMRVOL24IS1PG1.
15. Wang Y., Zhang Q., Zhang S., Qi J., Li L. The superiority and feasibility of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride-stained brain tissues for molecular biology experiments based on microglial properties. *Anim Models Exp Med.* 2023; 6 (2): 111–119. DOI: 10.1002/ame2.12312. PMID: 37140996.
16. Gerhardtova I., Jankech T., Majerova P., Piestansky J., Olesova D., Kovac A., Jampilek J. Recent analytical methodologies in lipid analysis. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (4): 2249. DOI: 10.3390/ijms25042249. PMID: 38396926.
17. Ciani C., Pistorio G., Mearrelli M., Falcone C. Immunofluorescence protocol for localizing protein targets in brain tissue from diverse model and non-model mammals. *STAR Protoc.* 2023; 4 (3): 102482. DOI: 10.1016/j.xpro.2023.102482. PMID: 37561635.
18. Li Y. W., Liu Y., Luo S.-Z., Huang X.-J., Shen Y., Wang W.-S., Lang Z. C. The significance of calcium ions in cerebral ischemia-reperfusion injury: mechanisms and intervention strategies. *Front Mol Biosci.* 2025; 12: 1585758. DOI: 10.3389/fmolb.2025.1585758. PMID: 40421420.
19. Xing Y., Zhong L., Guo J., Bao C., Luo Y., Min L. Fingolimod alleviates inflammation after cerebral ischemia via HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway. *J Integr Neurosci.* 2024; 23 (8): 142. DOI: 10.31083/j.jin2308142. PMID: 39207074.
20. Payne S. G., Oskeritzian C. A., Griffiths R., Subramanian P., Barbour S. E., Chalfant C. E., Milstien S., et al. The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors. *Blood.* 2007; 109 (3): 1077–1085. DOI: 10.1182/blood-2006-03-011437. PMID: 17008548.
21. Chun J., Kihara Y., Jonnalagadda D., Blaho V. A. Fingolimod: lessons learned and new opportunities for treating multiple sclerosis and other disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019; 59: 149–170. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021358. PMID: 30625282.
22. Reforgiato M. R., Milano G., Fabriàs G., Casas J., Gasco P., Paroni R., Samaja M., et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis as a postischemic strategy to reduce myocardial reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2016; 111 (2): 12. DOI: 10.1007/s00395-016-0533-x. PMID: 26786259.
23. Jęsko H., Wencel P. L., Wójtowicz S., Strosznajder J., Lukiw W. J., Strosznajder R. P. Fingolimod affects transcription of genes encoding enzymes of ceramide metabolism in animal model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2020; 57 (6): 2799–2811. DOI: 10.1007/s12035-020-01908-3. PMID: 32356173.
24. Wu L., Chen C., Li Y., Guo C., Fan Y., Yu D., Zhang T., et al. UPLC-Q-TOF/MS-based serum metabolomics reveals the anti-ischemic stroke mechanism of niferidine in MCAO rats. *ACS Omega.* 2020; 5 (51): 33433–33444. DOI: 10.1021/acsomega.0c05388. PMID: 33403305.
25. Dawson G., Qin J. Gilenya (FTY720) inhibits acid sphingomyelinase by a mechanism similar to tricyclic antidepressants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 404 (1): 321–323. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.115. PMID: 21130737.

Поступила 18.12.2025
Принята 01.04.2026
Публикация онлайн 14.04.2026

Положительные эффекты ингаляции криптона после черепно-мозговой травмы у крыс

В. В. Антонова*, Д. В. Куйдин, Е. А. Боева, Р. А. Черпаков,
М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: В. В. Антонова, Д. В. Куйдин, Е. А. Боева, Р. А. Черпаков, М. А. Любомудров, З. И. Цоколаева, С. Н. Калабушев. Положительные эффекты ингаляции криптона после черепно-мозговой травмы у крыс. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (2): 38–49. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-2-2644> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Виктория Витальевна Антонова, victoryant.sci@gmail.com

Резюме

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих причин инвалидизации, а существующие подходы к нейропротекции обладают ограниченной эффективностью. Инертный газ криптон рассматривается как перспективный нейропротектор, однако данные о его действии при ЧМТ и на компоненты нейроваскулярной единицы (НВЕ) ограничены.

Цель. Оценить нейропротективный потенциал криптона при ЧМТ у крыс *in vivo* и при кислородно-глюкозной депривации (КГД) культур клеток НВЕ *in vitro*.

Материалы и методы. В эксперимент включили 48 крысы линии Wistar, распределенные в 3 группы: ЛО (ложная операция), ЧМТ (N₂/O₂ 70/30 %), ЧМТ + iKr (Kr/O₂ 70/30 %). Применяли модель дозированного контузионного повреждения открытого мозга. На 14-е сутки оценивали неврологический дефицит (тест постановки конечности на опору), объем повреждения головного мозга (T2-взвешенные МР-срезы), морфологические изменения (окраска гематоксилин-эозин) и экспрессию GFAP и Caspase-3 (флуоресцентная иммуногистохимия, ИГХ). мРНК IL-1β, IL-6 и TNF-α в зоне повреждения определяли методом ПЦР. *In vitro* исследовали влияние прекондиционирования криптоном (Kr/O₂ 79/21 %, 24 ч) на выживаемость клеток нейронального происхождения (SH-SY5Y), глиального происхождения (C6) и эндотелия сосудов (Ea.Hy926) при КГД (4–6 ч).

Результаты. При моделировании ЧМТ развивался выраженный неврологический дефицит 2,5 (2; 5,25) балла, сопровождающийся большим объемом повреждения мозга 33 (28; 39) мм³. Ингаляция криптона приводила к уменьшению очага повреждения до 18 (15; 26) мм³ и ускоряла восстановление сенсомоторных функций: с 7-х суток показатели в группе ЧМТ + iKr были статистически значимо лучше, чем в группе ЧМТ, и к 14-м суткам приближались к значениям показателей группы ЛО. В группе ЧМТ + iKr содержание IL-1β и TNF-α в поврежденном полушарии уменьшалось примерно на 50 % относительно группы ЧМТ, оставаясь выше, чем в группе ЛО, а изменения IL-6 были незначимы. Гистологически в группе ЧМТ + iKr обнаружили менее выраженные отек вещества мозга, спонгиоз и нейрональную дегенерацию. При ИГХ анализе выявили тенденцию к более выраженному реактивному глиозу (GFAP) без различий по Caspase-3. *In vitro* прекондиционирование криптоном в условиях КГД не улучшало выживаемость нейрональных, глиальных и эндотелиальных клеток.

Заключение. Криптон оказывал выраженное нейропротективное действие при экспериментальной ЧМТ у крыс, уменьшая неврологический дефицит, объем структурного повреждения и выраженность воспалительного ответа. Отсутствие защитного эффекта в клеточных моделях НВЕ подчеркивает существенную роль системных и межклеточных взаимодействий в реализации нейропротекции криптона и необходимость дальнейших исследований механизмов его действия и оптимальных режимов применения.

Ключевые слова: криптон; черепно-мозговая травма; нейропротекция *in vitro*; кислородно-глюкозная депривация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Beneficial Effects of Krypton Inhalation Following Traumatic Brain Injury in Rats

Viktoriya V. Antonova*, Dmitry V. Kuidin, Ekaterina A. Boeva, Rostislav A. Cherpakov,
Maxim A. Lyubomudrov, Zoya I. Tsokolaeva, Sergey N. Kalabushev

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Ministry of Education and Science of Russia,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Traumatic brain injury (TBI) remains one of the leading causes of disability, and current approaches to neuroprotection have limited efficacy. The inert gas krypton is considered a promising neuroprotective agent; however, data on its effects in TBI and on components of the neurovascular unit (NVU) are limited.

Objective. To evaluate the neuroprotective potential of krypton in rats with traumatic brain injury (TBI) *in vivo* and in NVU cell cultures subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD) *in vitro*.

Materials and Methods. The study included 48 Wistar rats divided into 3 groups: SO (sham operated), TBI (N_2/O_2 70/30 %), and TBI + iKr (Kr/O_2 70/30 %). A model of controlled open brain contusion injury was used. On day 14, we assessed neurological deficits (limb placing test, LPT), the extent of brain injury (T2-weighted MRI slices), morphological changes (hematoxylin-eosin staining), and the expression of GFAP and Caspase-3 (fluorescent immunohistochemistry, IHC). IL-1 β , IL-6, and TNF- α mRNA levels in the injury zone were determined by PCR. *In vitro* studies investigated the effect of krypton preconditioning (Kr/O_2 79/21 %, 24 h) on the survival of neuronal (SH-SY5Y), glial (C6), and vascular endothelial (Ea.Hy926) cells during OGD (4–6 h).

Results. A significant neurological deficit of 2.5 (2; 5.25) scores was determined by the TBI modeling accompanied by a large volume of brain damage of 33 (28; 39) mm³. Krypton inhalation led to a reduction in the lesion volume to 18 (15; 26) mm³ and accelerated the recovery of sensorimotor functions: starting on day 7, the indicators in the TBI + iKr group were statistically significantly better than in the TBI group, and by day 14, they approached the values of the SO (control) group. In the TBI + iKr group, IL-1 β and TNF- α levels in the affected hemisphere were nearly 50% lower than in the TBI group, while remaining higher than in the SO group; changes in IL-6 levels were insignificant. Histologically, less significant cerebral edema, spongiosis, and neuronal degeneration were observed in the TBI + iKr group. Immunohistochemical analysis revealed a trend toward more pronounced reactive gliosis (GFAP) with no differences in Caspase-3. *In vitro*, krypton preconditioning under OGD conditions did not improve the survival of neuronal, glial, and endothelial cells.

Conclusion. Krypton exerted significant neuroprotective effect in experimental TBI in rats, reducing neurological deficits, the extent of structural damage, and the severity of the inflammatory response. The absence of a protective effect in NVU cellular models underscores the essential role of systemic and intercellular interactions in the neuroprotective action of krypton and warrants further research into its mechanisms of action and dosing optimization.

Keywords: krypton; traumatic brain injury; *in vitro* neuroprotection; oxygen-glucose deprivation

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Виктория Витальевна Антонова / Viktoriya V. Antonova: <https://orcid.org/0000-0002-0819-7886>

Дмитрий Владимирович Куйдин / Dmitry V. Kuidin: <https://orcid.org/0009-0008-2902-9962>

Екатерина Александровна Боева / Ekaterina A. Boeva: <https://orcid.org/0000-0002-0422-5018>

Ростислав Александрович Черпаков / Rostislav A. Cherpakov: <https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>

Максим Алексеевич Любомудров / Maxim A. Lyubomudrov: <https://orcid.org/0000-0002-1735-592X>

Зоя Ивановна Цоколаева / Zoya I. Tsokolaeva: <https://orcid.org/0000-0003-2441-6062>

Сергей Николаевич Калабушев / Sergey N. Kalabushev: <https://orcid.org/0000-0001-7017-7897>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Мозг является одним из самых защищенных, но и самых уязвимых органов, а его повреждения зачастую носят катастрофические последствия, как для самого человека, так и для социума в целом, создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения, социальную сферу и экономику [1]. В связи с этим, разработка стратегий, направленных на сохранение структуры и функций головного мозга, является одной из приоритетных задач современной медицины критических состояний [2]. В этом контексте было разработано множество методик минимизации последствий травмы мозга, включающих в себя профилактику и лечение внутричерепной гипертензии, обеспечение адекватной доставки кислорода и питательных веществ, а также снижение энергетической задолженности [3–7]. Однако, учитывая современные данные о патогенезе повреждений мозга, ассоциированных с ЧМТ и их вклад в развитие отсроченных нейрокогнитивных нарушений даже при благоприятном исходе лечения, используемых мер недостаточно [8].

В связи с этим, представляется актуальным поиск новых стратегий предупреждения и смяг-

чения последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ), которые будут дополнять уже имеющиеся. Таковой может быть применение так называемых «нейропротекторов». Под этим термином на сегодняшний день понимается группа веществ, которые способны оказывать влияние на ключевые молекулярные механизмы патогенеза нейротравмы и снижать степень повреждения нейроваскулярной единицы (НВЕ) [9].

Ранее было синтезировано и апробировано множество веществ-нейропротекторов, но все они недостаточно эффективны, а некоторые даже вредны в острый период нейротравмы [10–12]. В отличие от фармакологических препаратов, которые обладают, как правило, ограниченной биодоступностью и низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, инертные газы обладают рядом привлекательных для нейропротекции свойств [13–19]. Они обладают крайне низкой химической реактогенностью, поступают в организм и покидают его в неизменном виде, не образуя метаболитов, но при этом имеют достаточно высокую биологическую активность.

Так, например, инертный газ ксенон обладает анестетическими и анальгетическими

свойствами, и используется в анестезиологии и для редукции болевых синдромов [20–22]. Гелий давно применяется при лечении состояний, связанных с бронхообструктивным синдромом [23, 24], а аргон показал себя в доклинических исследованиях как перспективный органопротектор при состояниях, связанных с синдромами ишемии-гипоксии и «no-reflow» (феномен отсутствия или недостаточного восстановления микроциркуляции в ткани после устранения окклюзии и восстановления магистрального кровотока). Ведущим направлением его изучения является нейропротекция [25, 26]. В качестве нейропротектора аргон обладает рядом преимуществ, которые включают в себя отсутствие необходимости применения специализированного оборудования для ингаляций, отсутствие седативного эффекта в нормобарических условиях и воздействие на ключевые звенья патогенеза повреждения мозга [27, 28].

В отношении ЧМТ данные о нейропротективных свойствах аргона остаются противоречивыми. В зависимости от модели повреждения, степени тяжести травмы и терапевтического окна эффект аргона варьирует от умеренного до полностью отсутствующего [29, 30]. Криптон же на сегодняшний день остается наименее исследованным объектом («темной лошадкой») в контексте органопротекции.

В ранних исследованиях *in vitro* криптон не показал цитопротективного влияния. Однако в нашем недавнем исследовании на модели фотохимически индуцированного инсульта был выявлен его отчетливый нейропротективный эффект. Доказано влияние криптона на активацию Nrf2, Akt и инактивацию GSK-3 β , а также подавление экспрессии NF- κ B [31, 32]. Данные белки принимают участие в сигнальных путях, ответственных за универсальные механизмы нейропротекции, которые могут быть достаточными для предотвращения вторичного повреждения после ЧМТ.

Цель исследования: оценить нейропротективный потенциал криптона при ЧМТ у крыс *in vivo* и при кислородно-глюкозной депривации (КГД) культур клеток HBE *in vitro*.

Материал и методы

Исследование провели в соответствии с принятыми национальными и международными биоэтическими стандартами (Директива 2010/63/EU). Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии № 3/22/6 от 14 декабря 2022 г.

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное

исследование *in vivo* с параллельным *in vitro* компонентом.

Экспериментальные животные. В исследовании использовали 48 половозрелых крыс-самцов линии Wistar весом 250–350 г. В основной протокол моделирования ЧМТ включили 33 животных. Животных рандомизировали на 3 группы: ложно-оперированные (ЛО, $n=6$), группа ЧМТ ($n=11$) и группа ЧМТ с ингаляцией криптона (ЧМТ + iKr, $n=16$). Анализ отдаленных неврологических и морфологических результатов проводили по принципу *per-protocol*. Он включал только животных, завершивших 14-дневный период наблюдения без осложнений: группа ЛО — $n=6$, группа ЧМТ — $n=8$, группа ЧМТ + iKr — $n=10$.

Дополнительно сформировали независимую подгруппу ($n=15$), используемую исключительно для иммуноблоттинга и не включенную в анализ отдаленных исходов. В нее включили интактных животных ($n=5$), животных группы ЧМТ ($n=5$) и группы ЧМТ + iKr ($n=5$).

Распределение животных по группам осуществляли с использованием генератора случайных чисел (*simple randomization*). Расчет размера выборки выполнили для первичной конечной точки. Неравномерное распределение животных по группам предусмотрели протоколом исследования. Увеличение численности группы ЧМТ + iKr было обусловлено ожидаемой большей вариабельностью показателей и необходимостью обеспечения достаточной статистической мощности (80% при $\alpha=0,05$) для выявления потенциального нейропротективного эффекта. Численность животных группы ЛО минимизировали в соответствии с принципами 3R (*Reduction*), поскольку в данной группе не ожидали значительную вариабельность исследуемых параметров.

Исследователи, проводившие неврологическое тестирование, морфометрию МРТ и ИГХ, были ослеплены относительно групповой принадлежности животных.

Первичной конечной точкой являлся объем повреждения мозга по данным МРТ на 14-е сутки.

Вторичными конечными точками были: неврологический дефицит, содержание провоспалительных цитокинов, выраженность экспрессии GFAP и Caspase-3, а также показатели выживаемости.

Моделирование ЧМТ. Моделирование ЧМТ проводили согласно методике дозированного контузионного повреждения открытого мозга [33], ранее применявшейся в аналогичных экспериментах. Основные этапы: после индукции анестезии и выбривания области операционного поля выполняли срединный разрез кожи, высверливали трепанационное отверстие (диаметр 5 мм) над сенсомоторной корой левого полушария (2,5 мм латерально от сагиттального шва, 1,5 мм каудально от брегмы), травму наносили сбросом груза (50 г) с высоты 10 см на боек, установленный над твердой мозговой оболочкой. Рану ушивали, и животное помещали под ИК-лампу с терморегулирующей системой для поддержания температуры тела $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. В группе

Таблица 1. Последовательности и основные характеристики праймеров, использованных для ПЦР в реальном времени.

Ген	Животное	Последовательности праймеров (прямого и обратного), 5'-3'	Температура отжига, °C
18S рРНК	Крыса	GACAGGATTGACAGATTGAT TTATCGGAATTAAACCAGACAA	56
TNF- α	Крыса	TTATCTACTCCAGGTTCT TGGTATGAAATGGCAAATC	56
IL-1beta	Крыса	AGAACATAAGCCAACAAGT ACACAGGACAGGTATAGAT	56
IL-6	Крыса	TGATTGTATGAACAGCGATGATG CCAGAAGACCAGAGCAGATT TCACATCACAGTAGGAAGTT	56

Примечание. Обратную транскрипцию проводили с помощью набора SuperScript III, предоставляемого фирмой ThermoScientific (США).

Таблица 2. Протокол ПЦР в реальном времени.

Период	Время	Температура, °C	Число циклов
Инициация	5 мин	95	1
Денатурация	1 мин	95	45
Отжиг	20 с	56	
Элонгация (1 этап)	20 с	72	
Элонгация (2 этап)	1 мин	72	1
Получение кривой плавления	30 с	Каждые 30 с температура повышается на 0,5°C	45

Примечание. При статистической обработке результаты анализа экспрессии нормировали на экспрессию гена 18S рРНК.

ЛО выполняли аналогичную трепанацию без нанесения удара [33].

Воздействие криптоном. Ингаляции проводили после пробуждения животных от наркоза (90 мин с момента индукции ЧМТ), через 24 ч после ЧМТ и 48 ч после ЧМТ (точки Д0, Д1 и Д2 соответственно), длительность ингаляций составляла 120 мин на одну ингаляцию. Для проведения ингаляции криптон-кислородной газовой смеси использовали полузакрытую систему экспозиции, включавшую прозрачную герметичную камеру (35 л) с входом и выходом для подачи и отвода газов, рециркуляционный контур с кулером, системой осушения (силикагель) и абсорбции CO₂ (натронная известь), а также клапан выдоха и APL-клапан для сброса избыточного давления. Контроль параметров среды обеспечивали датчики температуры, влажности и концентраций газов (O₂, Kt), установленные в контуре. Газоснабжение осуществляли из баллонов с Kt/O₂ (70/30%) («Крип-ОксА 70/30», ООО «Акела-Н», Москва, Россия) и N₂/O₂ (70/30%) («Азот-кислород 70/30», ООО «Акела-Н», Москва, Россия) смесями через редукторы и переключатели потока. Все компоненты соединяли с помощью стандартных резиновых трубок и пластиковых фитингов.

Оценка неврологического статуса. Неврологическое тестирование проводили в соответствии с ранее описанной методикой, разработанной De Ryck и соавт. [34] и впоследствии модифицированной J. Jolkonen и коллегами [35], использованной также в ряде предыдущих исследований [29, 31, 36].

Перед началом тестирования животных ежедневно адаптировали к ручной обработке в течение семи дней с целью снижения стрессовой реакции на манипуляции. Оценка включала серию из семи поведенческих заданий, направленных на анализ сенсомоторной интеграции передних и задних ко-

нечностей в ответ на зрительные, тактильные и проприоцептивные стимулы [36].

МРТ-исследование. На 14-й день после перенесенной ЧМТ животным проводили магнитно-резонансную томографию. Использовали высокопольный МР-томограф с напряженностью магнитного поля 7 Тл и градиентной системой до 105 мТл/м (модель BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Анестезию осуществляли ингаляционно изофлураном в концентрации 1,5–2%. Животных фиксировали в специальной установке, обеспечивающей стереотаксическое позиционирование и контроль температуры тела [37].

Применяли стандартный протокол визуализации структур головного мозга у грызунов, основанный на получении T2-взвешенных изображений, описанный в предыдущей публикации [36].

Определение цитокинов методом ПЦР в реальном масштабе времени. На следующие сутки, после последней ингаляции выполняли декапитацию под анестезией хлоралгидратом 6% в дозе 300 мг/кг, затем трепанацию черепа и извлекали большие полушария мозга. Исследование концентрации цитокинов выполняли с помощью количественной оценки мРНК в мозге крыс для генов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α методом ПЦР в реальном времени.

РНК выделяли с помощью набора, предоставляемого фирмой RNeasy MiniKit (QIAGEN, США), соответственно указанному протоколу.

Выбор праймеров для ПЦР осуществляли с помощью программы Beacon Designer. Использованные пары праймеров представили в табл. 1.

ПЦР в реальном времени проводили в амплификаторе BioRad iCycler (США) в соответствии с протоколом (табл. 2) и смесью следующего состава: Смесь Б (интеркалирующий краситель Eva Green+

рецессивный краситель ROX+ Taq Pol+ 25mM dNTP+ буфер (фирма «Синтол») — 10 мкл, праймеры (смесь 10 мкМ прямого и обратного праймеров — 0,5 мкл, MQ — 9,5 мкл, продукт обратной транскрипции — 5 мкл).

Гистологический анализ. На 14-й день после ЧМТ мозг крыс фиксировали в 10 % формалине, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 4 мкм. Срезы депарафинизировали в ксилоле и регидратировали в градиенте этанола. Антигенную экспозицию проводили при высокой температуре в цитратном буфере pH 6,0 (Target Retrieval Solution, DAKO). Срезы охлаждали, промывали 3 раза в PBS (с буфером+ Tween; Cell Marque) по 5 мин и инкубировали в 3% H₂O₂ 10 мин для блокировки эндогенной пероксидазной активности. Для предотвращения неспецифического связывания использовали Protein Block Serum-Free (Abcam) на 30 мин. Срезы инкубировали при 37°C в течение 1 ч с первичными антителами к Caspase-3 (1:100; ab13847, Abcam), GFAP (1:500 556329 BD Pharmingen, San Jose, CA), разведенными в Antibody Diluent (ab64211; Abcam). После этого дважды промывали в PBS. Вторичные антитела из набора Dako REAL EnVision Detection System (DAB) или ImmPACT Vector Red Substrate Kit, Alkaline Phosphatase (AP) (SK-5105) применяли согласно инструкции. Срезы обезживали в 70%, 96% и 100% этаноле и дважды очищали в ксилоле, контрастировали гематоксилином, промывали и заключали под покровное стекло. Изображения получали на микроскопе Nikon Eclipse Ni-e и анализировали с использованием программного обеспечения NIS-Elements (Nikon) и ImageJ (NIH).

Моделирование нейроваскулярной единицы.

Перевиваемые культуры клеток глиального происхождения C6, нейронального происхождения SH-SY5Y и эндотелия сосудов Ea.Hy926 размораживали из стоков на водяной бане при 37°C затем ресуспендировали в полной питательной среде (ППС). Для клеток C6 ППС состояла из DMEM с содержанием глюкозы 1 г/л + F12 (1:1) с 5% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 1% л-глутамина и 1% антибиотика (пенициллин, стрептомицин). Для клеток SH-SY5Y — из DMEM с содержанием глюкозы 1 г/л + F12 (1:1) с 20% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 1% л-глутамина и 1% антибиотика (пенициллин, стрептомицин). Для клеток Ea.Hy926 — из DMEM с содержанием глюкозы 1 г/л + F12 (1:1) с 5% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 1% л-глутамина, 2% гипоксантина и тимидина (НТ). Условия культивирования в CO₂-инкубаторе: 5% CO₂, 37°C. По достижении монослоя производили пересев клеток с использованием 0,05% раствора или 0,25% раствора трипсина с ЭДТА.

Предварительный эксперимент. Все исследуемые культуры высадили на два 96-луночных планшета: контрольный и с КГД в течение 4 ч. Процент гибели клеток всех трех линий при КГД определяли путем окрашивания зафиксированных клеток красителем DAPI, по протоколу, представленному ниже. Проверили необходимость использования более ко-

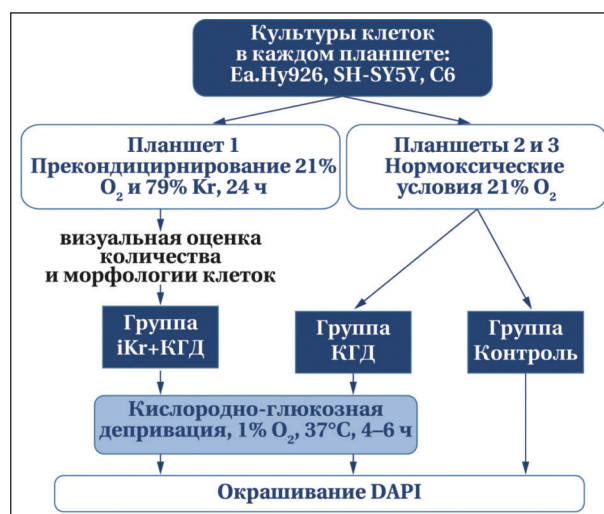


Рис. 1. Дизайн исследования клеток НВЕ.

роткой или более длительной КГД для культур C6 и SH-SY5Y и утвердили дальнейший экспериментальный дизайн с пре кондиционированием культур криптоном.

Исследование защитных свойств криптона при КГД. Дизайн эксперимента представили на рис. 1. В 96-луночный планшет высадили три культуры клеток (Ea.Hy926, SH-SY5Y и C6) в количестве 10 тыс. клеток/луночка. Использовали 3 таких планшета:

1. Группа iKr + КГД (пре кондиционирование клеток криптоном-кислородной газовой смесью Kr/O₂ 79/21% (КрипОкс 79, ООО «ИнертГаз Медикал», Москва, Россия) в течение 24 ч, затем проведение КГД).
2. Группа КГД (нормоксические условия инкубатора с поддержанием концентрации кислорода 21% в течение 24 ч, затем проведение КГД).
3. Группа Контроль (нормоксические условия инкубатора с поддержанием концентрации кислорода 21% на протяжении всего исследования, без проведения КГД).

По достижении монослоя планшет 1 поместили на 24 ч в эксикатор, заполненный соответствующей газовой смесью, оставили в термостате. Планшет 2 находился в том же инкубаторе, но в стандартных нормоксических условиях. При этом к клеткам добавляли стандартную для каждой культуры ППС, только со средами DMEM и F12 без бикарбоната натрия. По истечении 24 ч клетки групп iKr + КГД и КГД подвергали депривации. До проведения КГД визуально оценивали, не повлияло ли воздействие газовой смеси с криптоном на количество и морфологию клеток.

Планшет 3 в нормоксических условиях оставляли в термостате, в нем также к клеткам добавляли стандартную для них ППС, только со средами DMEM и F12 без бикарбоната натрия.

Моделирование кислородно-глюкозной депривации. Для постановки КГД клетки 3-кратно отмыли ППС раствором DPBS. Затем клетки в DPBS перенесли в мультигазовый инкубатор с условиями 1% O₂, 37°C на 4–6 ч. Затем к клеткам добавили стан-

дартную для них ППС, только со средами DMEM и F12 без бикарбоната натрия.

По прошествии КГД клетки фиксировали 4% формальдегидом комнатной температуры в течение 15 мин, затем окрашивали DAPI (300 нМ) в течение 30 мин. Съемку осуществляли с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss с последующим анализом в программе ImageJ.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 27.0.1; IBM Corp., Armonk, NY, USA) и GraphPad Prism (версия 8.0.1; GraphPad Software, Boston, MA, USA). Распределение переменных на соответствие нормальному закону проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Статистические результаты описывали в виде Me ($Q1$; $Q3$), где Me — медиана, $Q1$ — 25-й процентиль, $Q3$ — 75-й процентиль. В случае, если хотя бы в одной из групп распределение отличалось от нормального, использовали непараметрические методы: для анализа различий между двумя независимыми выборками применяли U -критерий Манна–Уитни; при сравнении трех и более групп — U -критерий Манна–Уитни с последующей коррекцией множественных сравнений по методу Holm–Bonferroni. При анализе данных повторных измерений с одним фактором использовали критерий Фридмана; в случае выявления статистически значимых различий выполняли пост-хок анализ с использованием критерия Уилкоксона и поправки на множественные сравнения методом Holm–Bonferroni. Различия между долями в независимых выборках оценивали χ^2 -критерием Пирсона или точным тестом Фишера, если ожидаемые частоты были менее 10%. Статистическую значимость различий устанавливали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Летальность и осложнения. В течение 14-дневного периода наблюдения из исследования вывели 5 животных в связи с достижением заранее определенной гуманной конечной точки: 2 животных в группе ЧМТ (18,2%) и 3 животных в группе ЧМТ + iK_г (18,8%). Статистически значимых различий по частоте достижения гуманной конечной точки между группами не выявили ($p = 0,677$).

Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения (абсцессы) зарегистрировали у 1 животного в группе ЧМТ (9,1% от исходного числа животных в группе) и у 3 животных в группе ЧМТ + iK_г (18,8%). При сравнении частоты инфекционных осложнений между группами статистически значимых различий не выявили ($p = 0,645$, точный критерий Фишера).

Животных, достигших гуманной конечной точки или имевших инфекционные осложнения, из дальнейшего анализа отдаленных исходов исключили.

Данные МР-сканирования. По данным МРТ на 14-е сутки очаги повреждения выявили

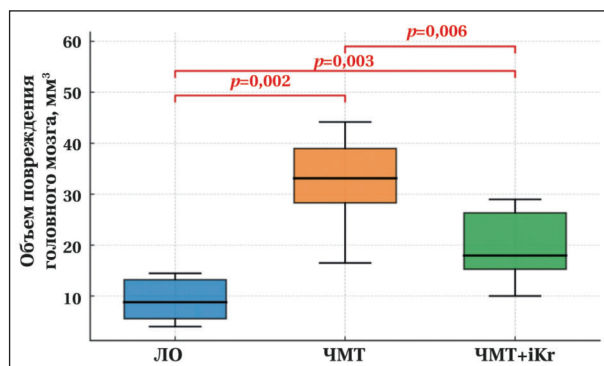


Рис. 2. Объем повреждения головного мозга по данным МРТ.

Примечание. Для рис. 2–4: прямоугольники представляют интерквартильный размах ($Q1$ – $Q3$), центральные линии — медиану, усы простираются до 1,5 от интерквартильного размаха. Красные скобки указывают на парные сравнения по критерию Манна–Уитни с поправкой Хольма–Бонферрони; точные скорректированные значения p представили над скобками.

во всех группах. При сравнении трех групп обнаружили статистически значимые различия (критерий Краскала–Уоллиса: $H = 15,98$; $p = 0,0003$). Объем повреждения закономерно, статистически значимо различался и при всех попарных сравнениях: медиана ($Q1$; $Q3$) составила 9 (6; 13) мм³ в группе ЛО, 33 (28; 39) мм³ в группе ЧМТ и 18 (15; 26) мм³ в группе ЧМТ + iK_г (рис. 2).

Неврологический осмотр. На 3-и сут после моделирования ЧМТ медиана суммы баллов теста ПКО составила 9 (5; 5; 10,5) в группе ЛО, 2,5 (1,25; 4,75) в группе ЧМТ и 3,5 (2,75; 8,5) в группе ЧМТ + iK_г. При сравнении трех групп выявили статистически значимые различия (критерий Краскала–Уоллиса: $H = 9,62$; $p = 0,008$). Попарные сравнения с использованием U -критерия Манна–Уитни и коррекцией Holm–Bonferroni показали статистически значимое снижение показателей в группе ЧМТ по сравнению с группой ЛО ($p = 0,023$). Различия между группами ЧМТ и ЧМТ + iK_г статистической значимости не достигали ($p = 0,272$).

На 7-е сут показатели составили 12 (9,25; 13,3) в группе ЛО, 2,5 (2,5; 5,25) в группе ЧМТ и 9 (6; 10,3) в группе ЧМТ + iK_г. Общий межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия ($H = 10,85$; $p = 0,004$). Попарный анализ продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей в группе ЧМТ + iK_г по сравнению с группой ЧМТ ($p = 0,027$), а также статистически значимые различия между группами ЛО и ЧМТ ($p = 0,012$).

На 14-е сут медианные значения составили 11 (8,75; 13,3) в группе ЛО, 4,5 (3,25; 5,75) в группе ЧМТ и 10 (7,5; 11,3) в группе ЧМТ + iK_г. Межгрупповые различия оставались статистически значимыми ($H = 12,73$; $p = 0,002$). Животные груп-

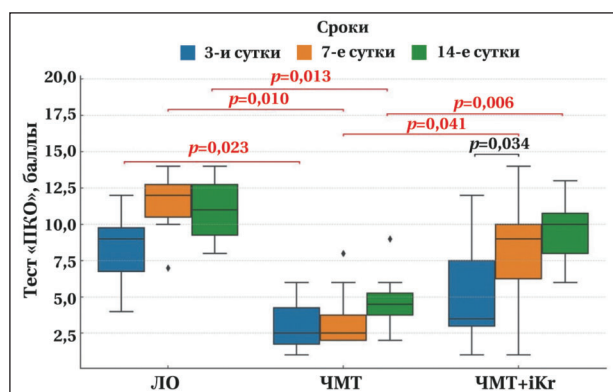


Рис. 3. Результаты теста постановки конечности на опору.

Примечание. Межгрупповые значения p определили с использованием U -Манна-Уитни с последующей коррекцией множественных сравнений по методу Holm-Bonferroni (красные скобки). Внутригрупповые значения p определили с использованием критерия Фридмана с апостериорным анализом по критерию Уилкоксона и поправкой Holm-Bonferroni (черные скобки).

пы ЧМТ+iKr демонстрировали статистически значимо более высокие показатели по сравнению с группой ЧМТ ($p=0,006$), при этом их значения приближались к показателям группы ЛО (рис. 3).

Внутригрупповой анализ динамики показателей теста ПКО проводили с использованием критерия Фридмана. В группе ЛО статистически значимых изменений суммы баллов в течение периода наблюдения не выявили ($\chi^2=3,50$; $p=0,1738$). В группе ЧМТ изменения также не достигали статистической значимости ($\chi^2=3,75$; $p=0,1534$). В группе ЧМТ+iKr выявили статистически значимые изменения показателей ($\chi^2=7,93$; $p=0,019$). Пост-хок анализ с применением критерия Уилкоксона и коррекции Holm-Bonferroni показал статистически значимое улучшение между 3-ми и 7-ми сут ($p_{Holm}=0,034$), тогда как различия между 7-ми и 14-ми сут статистической значимости не достигали.

Таким образом, ингаляция криптона сопровождалась статистически значимым улучшением сенсомоторной функции, начиная с 7-х сут после травмы и наличием значимой положительной внутригрупповой динамики, отсутствующей в группе ЧМТ.

Провоспалительные цитокины. Анализ провоспалительных цитокинов проводили на 3-и сут после моделирования ЧМТ.

При анализе IL-1 β выявили статистически значимые различия между группами (критерий Краскала-Уоллиса: $H=12,28$; $p=0,002$). В результате моделирования ЧМТ установили статистически значимое повышение содержания провоспалительного цитокина IL-1 β в поврежденном полушарии головного мозга в 2,8 раза — до 398 (346; 421) пг/г по сравнению с интактным

мозгом крыс 141 (139; 154) пг/г ($p=0,024$). В группе ЧМТ+iKr содержание IL-1 β статистически значимо снижалось на ~51% относительно группы ЧМТ — до 194 (182; 211) пг/г ($p=0,024$), однако оставалось выше значений интактного контроля ($p=0,048$).

Анализ концентрации IL-6 статистически значимых межгрупповых различий не выявил ($H=2,96$; $p=0,228$). Моделирование ЧМТ сопровождалось статистически незначимым повышением концентрации провоспалительного цитокина IL-6 до 122 (113; 134) пг/г в сравнении с интактным мозгом 101 (92; 121) пг/г ($p=0,234$). В группе ЧМТ+iKr IL-6 снижался до 102 (96; 112) пг/г, что также не достигало статистической значимости в сравнении с группой ЧМТ ($p=0,747$).

При оценке TNF- α выявили статистически значимые различия между группами ($H=12,52$; $p=0,002$). Моделирование ЧМТ приводило к статистически значимому повышению концентрации TNF- α в мозге крыс в 2,5 раза — до 205 (188; 243) пг/г против 83 (77; 91) пг/г в интактной группе ($p=0,024$). В группе ЧМТ+iKr концентрация TNF- α значимо снижалась до 112 (112; 123) пг/г по сравнению с группой ЧМТ ($p=0,036$), однако также оставалась выше контрольных значений ($p=0,036$) (рис. 4).

Гистологическое исследование. В группе ЧМТ гистологический анализ выявил выраженные структурные нарушения в обоих полушариях. Контралатерально отмечали утолщение и частичное отслоение мозговых оболочек, субменингеальные кровоизлияния, венозное полнокровие с коллабировавшими сосудами и выраженный периваскулярный отек. В ипсилатеральном полушарии выявляли корковый дефект, распространяющийся до белого вещества, сопровождавшийся нарушением целостности оболочек, плазматическим пропитыванием сосудистых стенок, глиальной инфильтрацией в зоне пенумбры, диапедезными кровоизлияниями и обширным спонгиозом, выходящим за пределы пенумбры. В зоне пенумбры и интактной ткани обнаружили многочисленные темные нейроны, клетки-тени и гипохромные нейроны.

В группе ЧМТ+iKr патологические изменения были менее выраженными. Мягкая мозговая оболочка была тоньше и плотнее прилежала к поверхности мозга, субменингеальные кровоизлияния выявляли лишь эпизодически. Периваскулярный отек и спонгиоз имели умеренную выраженность, а поврежденные нейроны (темные клетки, клетки-тени) встречали реже, особенно за пределами пенумбры. В гиппокампе сохранялись признаки периваскулярного и периглиального отека, но в меньшей степени, чем в группе ЧМТ (рис. 5, а).

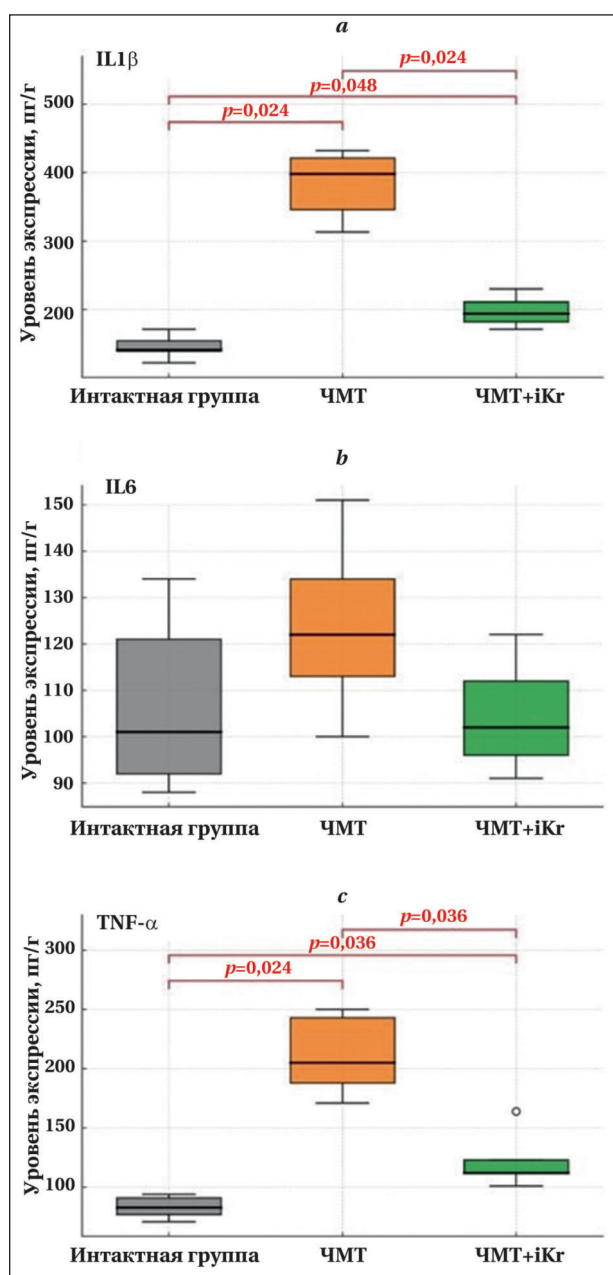


Рис. 4. Уровни экспрессии провоспалительных цитокинов в экспериментальных группах.

Примечание. Красные скобки указывают на парные сравнения по критерию *U*-Манна-Уитни с последующей коррекцией множественных сравнений по методу Holm–Bonferroni; точные скорректированные значения, соответствующие критериям статистической значимости p представили над скобками.

Ингаляция криптон-кислородной смеси сопровождалась уменьшением выраженности отека, менее обширным спонгиозом и меньшей распространенностью дегенеративных изменений нейронов за пределами пенумбры по сравнению с группой ЧМТ. Эти данные указывают на потенциальный нейропротективный эффект криптона, ограничивающий распространение структурных повреждений мозга после травмы.

Иммуногистохимическое исследование головного мозга. Для оценки влияния ингаляции криптона на клеточные реакции после ЧМТ провели количественное сравнение экспрессии GFAP (маркер астроцитов) и Caspase-3 (маркер апоптоза) в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях головного мозга.

Иммуногистохимический анализ показал, что в группе ЧМТ имело место типичное повышение экспрессии GFAP в ипсилатеральном полушарии по сравнению с контралатеральным, что отражало развитие глиоза в зоне повреждения. В группе ЧМТ + iKr, активность экспрессии GFAP в ипсилатеральной зоне была выше, чем у животных группы ЧМТ, при отсутствии различий на контралатеральной стороне. Согласно статистическому анализу, для *ipsi* GFAP выявили тенденцию к увеличению показателя в группе ЧМТ + iKr ($p=0,086$), тогда как различий по Caspase-3 и контралатеральным значениям не отметили ($p=0,629$).

Для уточнения характера изменений рассчитали разностные показатели между сторонами (Δ GFAP и Δ Caspase-3), отражающие степень асимметрии экспрессии. Анализ показал, что Δ GFAP в группе ЧМТ + iKr была выше, чем в группе ЧМТ ($p=0,086$), что подтверждало влияние криптона на усиление глиоза. Значения Δ Caspase-3 не различались между группами ($p>0,999$), что указывает на отсутствие влияния криптона на выраженность апоптоза к 14-м сут наблюдения. Таким образом, ингаляция криптона после ЧМТ сопровождалась усилением глиоза, не оказывая при этом значимого влияния на апоптотическую активность нейронов (рис. 5, *b*).

Результаты исследования *in vitro*. В исследовании защитных эффектов preconditionирования криптон-кислородной дыхательной смесью на выживаемость культур клеток, входящих в состав НВЕ, статистически значимых различий между группами не выявили. Так, процент выживших нейрональных клеток (SH-SY5Y) после КГД относительно нормоксии в группе контроля составил 17,2 (14,6; 18,53)%, а в группе криптона 16,2 (9,02; 20,1)% ($p=0,813$) (рис. 6, *a*). Выживаемость клеток эндотелиального и глиального происхождения также значительно не улучшалась под действием криптона, а процент выживших клеток составил 77,6 (72,6; 89,9)% против 69,8 (63,7; 84,8)% ($p=0,199$) в культуре Ea.Hy (рис. 6, *b*) и 66,5 (57,9; 77,1)% против 60,4 (57,6; 64,2)% ($p=0,160$) в культуре C6 (рис. 6, *c*).

Обсуждение

Главное, что показало исследование — это выраженное нейропротективное действие криптона при моделировании ЧМТ *in vivo*, о чем

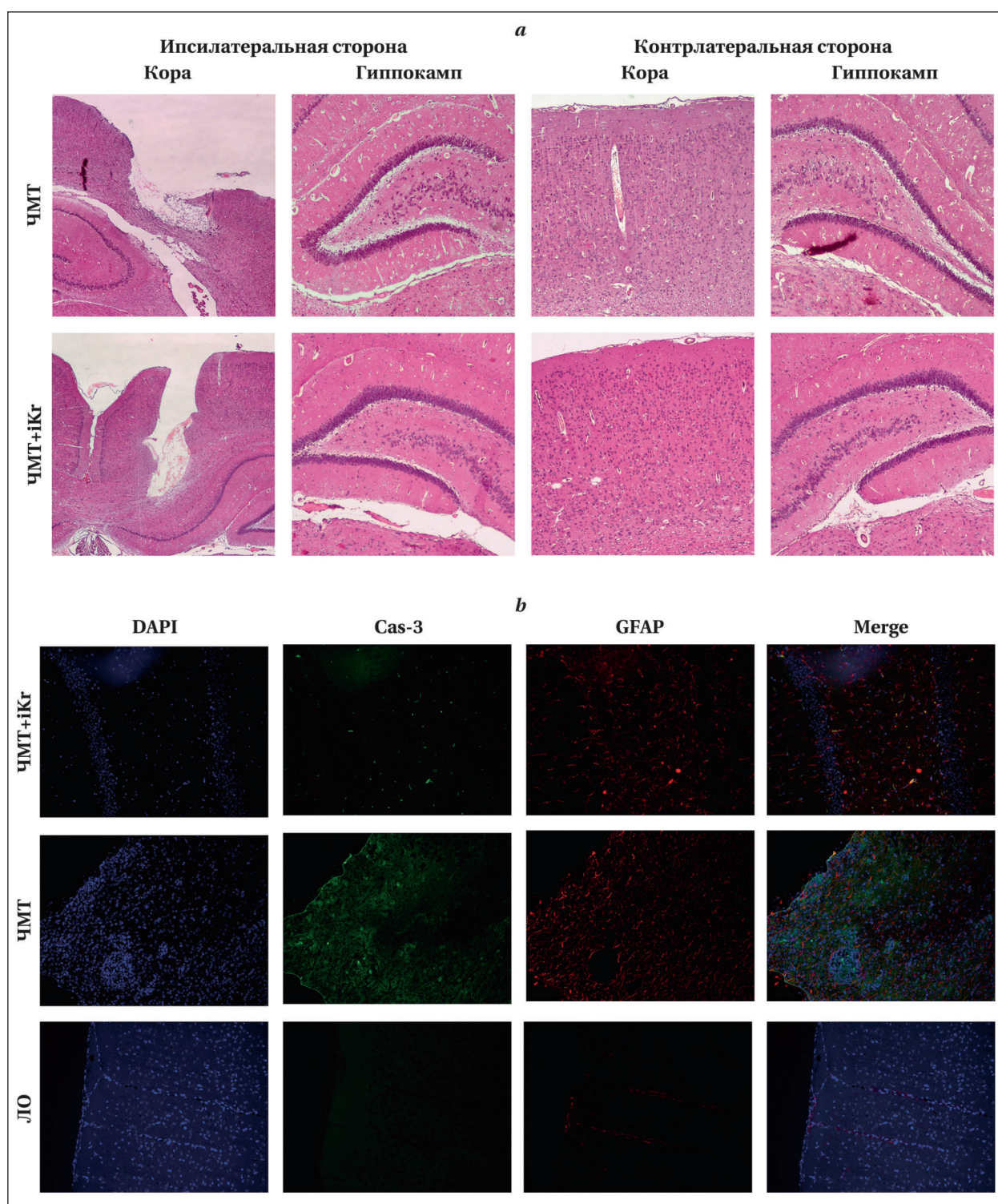


Рис. 5. Гистологический (a) и иммуногистохимический (b) анализ ткани головного мозга крыс после ЧМТ.

Примечание. a — окраска гематоксилин-эозином; b — флуоресцентная иммуногистохимическая окраска коры больших полушарий мозга крыс. Синий цвет — общее количество DAPI-позитивных ядер; зеленый цвет — иммунофлуоресцентная окраска на активированную каспазу-3 (Cas-3); красный цвет — ИГХ флуоресцентное окрашивание промежуточных филаментов астроцитов (GFAP) (астроцитарная глия, маркер реактивного глиоза); Merge — наложение всех трех каналов. Увеличение объектива $\times 20$.

свидетельствуют как морфологические данные (МРТ и гистологическое исследование), так и функциональные тесты (ПКО). А данные ПЦР подтвердили противовоспалительную природу нейропротективного действия криптона.

Однако, *in vitro* не выявили защитных эффектов криптона ни на одном из компонентов НВЕ, что подчеркивает эффективность данного инертного газа только в условиях целостного организма, но не клеток в отдельности.

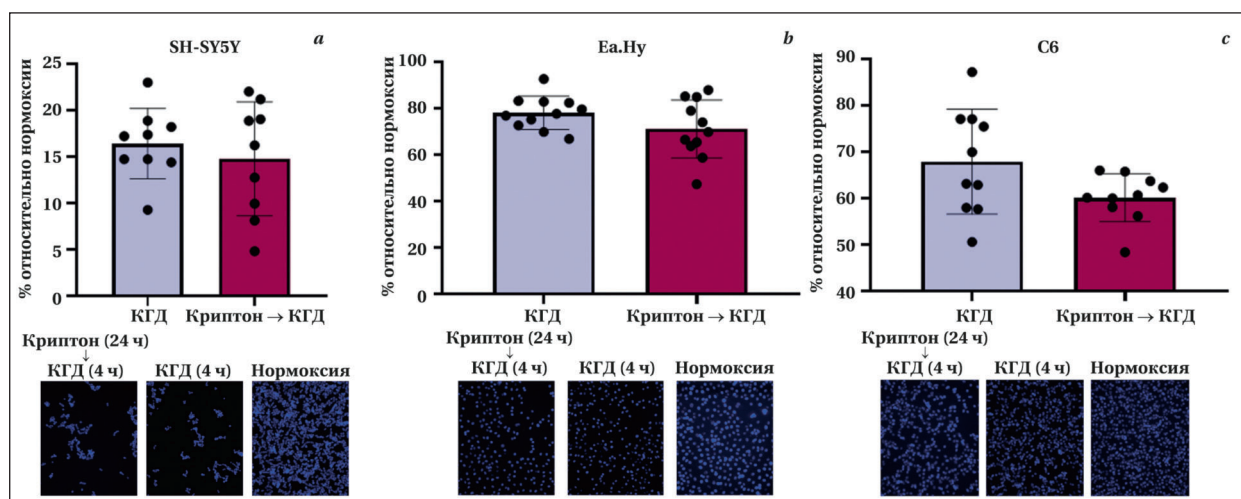


Рис. 6. Клетки нейрального происхождения (а), эндотелия сосудов (b), глиального происхождения (с).

В ходе ИГХ исследования подтвердились ранее полученные данные о том, что в отсроченном периоде после повреждения увеличивается количество GFAP-позитивных клеток в зоне повреждения [40]. Также обнаружили большее количество GFAP-позитивных клеток в группе ЧМТ + iKr.

Хотя относительно нейропротективных эффектов криптона крайне мало данных [38, 40], учитывая наши предыдущие исследования [31, 41] на моделях фотохимически индуцированного инсульта, можно предположить, что нейропротективные эффекты криптона справедливы и для травматического повреждения мозга. Конечно, эти результаты требуют дальнейшего глубокого анализа с подбором оптимальных концентраций и режимов терапии с уточнением молекулярных механизмов наблюдаемых эффектов. Тем не менее устойчивый нейропротективный эффект криптона при моделировании повреждения мозга различной этиологии может вдохновить исследователей на расширение географии изучения криптон-кислородной терапии.

Стоит отметить, что, криптон и ксенон имеют не только схожие физико-химические свойства, но и близкие биологические эффекты, продемонстрированные в исследованиях *in vivo* [38, 42]. Однако, результаты исследований *in vitro* [40, 43] показывают, что в изолированных условиях криптон способен не только не оказывать положительный эффект при повреждении головного мозга, но и снижать устойчивость нервных клеток к условиям гипоксии. Так, в отсутствие КГД криптон снижал восстанавливающую способность неповрежденных клеток ($p < 0,01$), чего не отмечалось в исследовании с ксеноном или аргоном [40]. Эти данные не умаляют нейропротективного потенциала криптона, а лишь

обосновывают дифференциальный подход к изучению молекулярных механизмов действия инертных газов.

Любой патологический процесс развивается во времени и проходит последовательные стадии, что необходимо учитывать при планировании терапевтических вмешательств. Эффективность одного и того же агента может существенно различаться в зависимости от фазы повреждения: вмешательство, оказывающее выраженный положительный эффект в пределах терапевтического окна (например, тромболизис при ишемическом инсульте), при иных условиях может быть нейтральным или даже неблагоприятным. Подобной стадийной зависимостью, вероятно, объясняется вариабельность эффектов инертных газов при моделировании одной и той же патологии. Таким образом при терапевтическом применении инертных газов следует принимать во внимание как особенности самого агента, так и характер и фазы патологического процесса [44].

Заключение

Криптон подавляет вторичное повреждение при моделировании ЧМТ у крыс, уменьшает неврологический дефицит в первые 14 дней наблюдения и уменьшает зону повреждения по данным МРТ. Его положительные эффекты обусловлены подавлением воспалительного процесса, а именно значимым снижением мРНК провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α . Однако в условиях *in vitro* нейропротективного эффекта криптона не выявили. Такая двойственность и неоднозначность результатов требует дополнительного изучения роли целостного организма в реализации нейропротективных эффектов криптона.

Литература

- Guan B., Anderson D., Chen L., Feng S., Zhou H. Global, regional and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open*. 2023; 13 (10): e075049. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075049. PMID: 37802626.
- Silvestro S., Raffaele I., Quartarone A., Mazzon E. Innovative insights into traumatic brain injuries: biomarkers and new pharmacological targets. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (4): 2372. DOI: 10.3390/ijms25042372. PMID: 38397046.
- Ассоциация нейрохирургов России. Очаговая травма головного мозга. Клинические рекомендации. М.; 2022: 82. Association of Neurosurgeons of Russia. Focal Brain Injury. Clinical Guidelines. Moscow; 2022: 82.
- Lewis A. Neurocritical care. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2024; 30 (3): e7–e31. DOI: 10.1212/CON.0000000000001460.
- Lavinio A., Coles J., Robba C., Aries M., Bouzat P., Chean D., Frisvold S., et al. Targeted temperature control following traumatic brain injury: ESICM/NACCS best practice consensus recommendations. *Crit Care*. 2024; 28 (1): 170. DOI: 10.1186/s13054-024-04951-x. PMID: 38769582.
- Bernard F. Neurotrauma and intracranial pressure management. *Crit Care Clin*. 2023; 39: 103–21. DOI: 10.1016/j.ccc.2022.08.002. PMID: 36333026.
- Dietvorst S., Depreitere B., Meyfroidt G. Beyond intracranial pressure: monitoring cerebral perfusion and autoregulation in severe traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2023; 29: 85–88. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001026. PMID: 36762674.
- Kundu S., Singh S. What happens in TBI? A wide talk on animal models and future perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2023; 21: 1139. DOI: 10.2174/1570159X20666220706094248. PMID: 35794772.
- Haupt M., Gerner S., Bähr M., Doeppner T.R. Neuroprotective strategies for ischemic stroke—future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (5): 4334. DOI: 10.3390/ijms24054334. PMID: 36901765.
- Buccilli B., Alan A., Baha A., Shahzad A., Almealaawy Y. E., Chisvo N. S., Ennabe M. et al. Neuroprotection strategies in traumatic brain injury: Studying the effectiveness of different clinical approaches. *Surg Neurol Int*. 2024; 15: 29. DOI: 10.25259/SNI_773_2023. PMID: 38344087.
- Carbonara M., Fossi E., Zoerle T., Ortolano E., Moro F., Pischutta E., Zanier E. R., et al. Neuroprotection in traumatic brain injury: senescent Stromal cells can potentially overcome some limitations of previous clinical trials. *Front Neurol*. 2018; 9: 885. DOI: 10.3389/fneur.2018.00885. PMID: 30405517.
- Maas A. Neuroprotective agents in traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10: 753–767. DOI: 10.1517/13543784.10.4.753. PMID: 11281824.
- Chen J., Jin J., Li K., Shi L., Wen X., Fang F. Progresses and prospects of neuroprotective agents-loaded nanoparticles and biomimetic material in ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*. 2022; 16: 868323. DOI: 10.3389/fncel.2022.868323. PMID: 35480961.
- Kato R., Zhang L., Kinatukara N., Huang R., Asthana A., Weber C., Xia M., et al. Investigating blood-brain barrier penetration and neurotoxicity of natural products for central nervous system drug development. *Sci Rep*. 2025; 15 (1): 7431. DOI: 10.1038/s41598-025-90888-2. PMID: 40032960.
- Tong M., Li X., Cheng J., Jiang Z.-L. Developments in the study of inert gas biological effects and the underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (15): 7551. DOI: 10.3390/ijms26157551. PMID: 40806678.
- Reyes-Figueroa A., Karttunen M., Ruiz-Suárez J. Cholesterol sequestration by xenon nano bubbles leads to lipid raft destabilization. *Soft Matter*. 2020; 16: 9655–61. DOI: 10.1039/d0sm01256d. PMID: 33078812.
- Spaggiari S., Kepp O., Rello-Varona S., Chaba K., Adjemian S., Pype J., Galluzzi L., et al. Antiapoptotic activity of argon and xenon. *Cell Cycle*. 2013; 12 (16): 2636–42. DOI: 10.4161/cc.25650. PMID: 23907115.
- Melnikov I., Orekhov P., Rulev M., Kovalev K., Astashkin R., Bratanov D., Ryzhikay Yu., et al. High-pressure crystallography shows noble gas intervention into protein-lipid interaction and suggests a model for anaesthetic action. *Commun Biol*. 2022; 5 (1): 360. DOI: 10.1038/s42003-022-03233-y. PMID: 35422073.
- Боева Е. А., Сутормин М. В., Антонова В. В., Любомудров М. А., Черпаков Р. А., Лобанов А. В., Кузовлев А. Н. с соавт. Изучение нейропротективного действия аргон-кислородной смеси при ингаляции через 24 часа после ишемического инсульта. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69 (2): 38–45. Боева Е. А., Сутормин М. В., Антонова В. В., Любомудров М. А., Черпаков Р. А., Лобанов А. В., Кузовлев А. Н., Козовлев А. Н., et al. The study of argon-oxygen mixture neuroprotective effect when inhaled 24 hours after ischemic stroke. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2025; 69 (2): 38–45. DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.38-45.
- Preckel B., Weber N. C., Sanders R. D., Maze M., Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology*. 2006; 105 (1): 187–197. DOI: 10.1097/0000542-200607000-00029. PMID: 16810011.
- Sanders R., Ma D., Maze M. Xenon: elemental anaesthesia in clinical practice. *Br Med Bull*. 2005; 71: 115–35. DOI: 10.1093/bmb/ldh034. PMID: 15728132.
- Сафиуллин Д. Р., Шабанов А. К., Гринь А. А., Черпаков Р. А., Евсеев А. К., Евдокимов А. И., Петриков С. С. с соавт. Безопасность применения продленной седации севофлураном у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Журнал им. Н. В. Склифосовского неотложной медицинской помощи*. 2024; 13 (2): 312–321. Safiullin D. R., Shabanov A. K., Grin A. A., Cherkapov R. A., Evseev A. K., Evdokimov A. I., Petrikov S. S., et al. Safety of extended sedation with sevoflurane in patients with severe traumatic brain injury. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2024; 13 (2): 312–321. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-2-312-321.
- Jolliet P., Ouannes-Besbes L., Abroug F., Khelil J. B., Besbes M., Garnero A., Arnal J.-M., et al. A multicenter randomized trial assessing the efficacy of helium/oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (7): 871–80. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC. PMID: 27736154.
- Nascimento M., Santos É., Prado C. D. Helium-oxygen mixture: clinical applicability in an intensive care unit. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018; 16: eAO4199. DOI: 10.31744/einstein_journal/2018AO4199. PMID: 30427479.
- Merigo G., Magliocca A., Florio G., Madotto F. Inhaled argon as a neuroprotective agent after an ischemic event — a fully translational story from animal studies to a human trial. *Vascul Pharmacol*. 2024; 155: 107333. DOI: 10.1016/j.vph.2024.107333.
- Merigo G., Florio G., Madotto F., Magliocca A., Silvestri I., Fumagalli F., Cerrato M., et al. Treatment with inhaled argon: a systematic review of pre-clinical and clinical studies with meta-analysis on neuroprotective effect. *eBioMedicine*. 2024; 103: 105143. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105143. PMID: 38691938.
- González T. S., Delbrel A., Giacomino L., Meunier D., Sein J., Renaud L., Brige P., et al. Long lasting argon neuroprotection in a non-human primate model of transient endovascular ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2025; 45 (4): 643–54. DOI: 10.1177/0271678X241297798. PMID: 39628320.
- Bao L., Liu Y., Jia Q., Chu S., Jiang H., He S. Argon neuroprotection in ischemic stroke and its underlying mechanism. *Brain Res Bull*. 2024; 212: 110964. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.110964. PMID: 38670471.
- Antonova V. V., Silachev D. N., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Ostrova I. V., Varnakova L. A., et al. Three-hour argon inhalation has no neuroprotective effect after open traumatic brain injury in rats. *Brain Sci*. 2022; 12 (7): 920. DOI: 10.3390/brainsci12070920. PMID: 35884727.
- Creed J., Cantillana-Riquelme V., Yan B. H., Ma S., Chu D., Wang H., Turner D. A., et al. Argon inhalation for 24 h after closed-head injury does not improve recovery, neuroinflammation, or neurologic outcome in mice. *Neurocrit Care*. 2021; 34 (3): 833–43. DOI: 10.1007/s12028-020-01104-0. PMID: 32959200.
- Antonova V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Y., Pevzner I. B., Yakupova E. I., Pisarev M. V., Noeva E. A., et al. Neuroprotective effects of krypton inhalation on photothrombotic ischemic stroke. *Biomedicine*. 2024; 12 (3): 635. DOI: 10.3390/biomedicine12030635. PMID: 38540249.
- Шумов И. В., Антонова В. В., Боева Е. А., Долгих В. Т., Гребенчиков О. А. Нейропротекторные свойства криптона при фотоиндуцированном инфаркте головного мозга у крыс. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2023; 16 (3): 89–96. Shumov I. V., Antonova V. V., Boeva E. A., Dolgikh V. T., Grebencchikov O. A. Neuroprotective properties of krypton in photoinduced cerebral infarction in rats. *Bulletin of Surgut State University. Medicine = Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023; 16 (3): 89–96. (in Russ.)/ DOI: 10.35266/2304-9448-2023-3-89-96.
- Feeney D. M., Boyeson M. G., Linn R. T., Murray H. M., Dail W. G. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res*. 1981; 211 (1): 67–77. DOI: 10.1016/0006-8993(81)90067-6. PMID: 7225844.

34. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M., Wauquier A., Janssen P. A. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*. 1989; 20 (10): 1383–90. DOI: 10.1161/01.str.20.10.1383. PMID: 2799870.
35. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the α 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000; 400 (2–3): 211–219. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00409-X. PMID: 10988336.
36. Antonova V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Y., Pevzner I. B., Ivanov M. E., Boeva E. A., Kalabushev S. N., et al. Positive effects of argon inhalation after traumatic brain injury in rats. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (23): 12673. DOI: 10.3390/ijms252312673. PMID: 39684384.
37. Силачев Д. Н., Учеваткин А. А., Пирогов Ю. А. Сравнительная оценка двух методов исследования экспериментальной фокальной ишемии: магнитно-резонансной томографии и трифенилтетразолиевой детекции повреждений головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 147: 269–272. Silachev D. N., Uchevatkin A. A., Pirogov Yu. A. Comparative evaluation of two methods for studying experimental focal ischemia: magnetic resonance imaging and triphenyltetrazolium detection of brain damage. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine = Biulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2009; 147: 269–272. (in Russ.).
38. Flin R., Winter J., Sarac C., Raduma M. Human factors in patient safety: review of topics and tools. Report for Methods and Measures Working Group of WHO Patient Safety. Geneva: World Health Organization; 2009.
39. Солдатов П. Э., Шулагин Ю. А., Тюрин-Кузьмин А. Ю., Дьяченко А. И. Устойчивость к гипоксической гипоксии после предварительного воздействия нормоксических дыхательных смесей, содержащих аргон или криптон. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021; 55 (3): 74–80. 39. Soldatov P. E., Shulagin Yu. A., Tyurin-Kuzmin A. Yu., Dyachenko A. I. Endurance of hypoxic hypoxia after preliminary breathing of normoxic mixtures containing argon or krypton. *Aerospace and Environmental Medicine = Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2021; 55 (3): 74–80. (in Russ.). DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-3-74-80.
40. Jawad N., Rizvi M., Gu J., Adeyi O., Tao G., Maze M., Ma D. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury. *Neurosci Lett*. 2009; 460 (3): 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.05.069. PMID: 19500647.
41. Антонова В. В., Шумов И. В., Долгих В. Т., Гребенчикова А. А., Габитов М. В., Якупова Э. И., Гребенчиков О. А. Влияние дыхания криптон-кислородной смесью на сигнальные каскады в мозге крыс при моделировании фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 178 (9): 321–327. Antonova V. V., Shumov I. V., Dolgikh V. T., Grebencchikova A. A., Gabitov M. V., Yakupova E. I., Grebencchikov O. A. Influence of breathing krypton-oxygen mixture on signaling cascades in the rat brain in the simulation of photoinduced ischemic stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine = Biulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*. 2024; 178 (9): 321–327. (in Russ.) DOI: 10.47056/0365-9615-2024-178-9-321-327.
42. Schiltz M., Shepard W., Fourme R., Prange T., de la Fortelle E., Bricogne G. High-pressure krypton gas and statistical heavy-atom refinement: a successful combination of tools for macromolecular structure determination. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 1997; 53 (Pt 1): 78–92. DOI: 10.1107/S0907444996009705. PMID: 15299973.
43. Kozjakova M., Harris K., Edge C. J., Franks N. P., White I. L., Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (5): 601–609. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.010. PMID: 31470983.
44. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. Boeva E. A., Grebencchikov O. A. Organoprotective properties of argon (Review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.

Поступила 04.12.2025
Принята 08.04.2026
Публикация онлайн 09.04.2026

Применение системы веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации при рефрактерной остановке кровообращения вследствие акцидентальной гипотермии: клиническое наблюдение

Э.З.Алиев^{1,2}, А.М.Талызин¹, Д.А.Козлов¹, В.Ю.Пиковский^{2,3*}, П.А.Давыдов^{2,4},
Д.А.Косолапов¹, М.В.Голубева¹, В.А.Полтаранина¹, Е.В.Макаренко², Е.В.Микиртычева¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1

² Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С.Пучкова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, 1-й Коптевский переулок, д. 3

³ Российский университет медицины Минздрава России
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

⁴ Московский территориальный научно-практический центр медицины катастроф
Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 5/1, стр. 1

Для цитирования: Э.З.Алиев, А.М.Талызин, Д.А.Козлов, В.Ю.Пиковский, П.А.Давыдов, Д.А.Косолапов, М.В.Голубева, В.А.Полтаранина, Е.В.Макаренко, Е.В.Микиртычева. Применение системы веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации при рефрактерной остановке кровообращения вследствие акцидентальной гипотермии: клиническое наблюдение. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (2): 50–55. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-2-2662> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Вадим Юльевич Пиковский, pikovskiyvadim@rambler.ru

Резюме

Термические травмы, обусловленные внешним холодовым воздействием, остаются одной из наиболее значимых мультидисциплинарных проблем в медицине критических состояний. В случаях рефрактерной остановки кровообращения, развивающейся вследствие гипотермии, особое значение приобретает использование методов вспомогательного кровообращения, в частности системы веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО).

Цель — демонстрация успешного применения веноартериальной ЭКМО у пациента с тяжелой акцидентальной гипотермией, осложненной рефрактерной остановкой кровообращения на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Представили клиническое наблюдение пациента 42 лет с тяжелой общей гипотермией (температура 20,0°C), выраженной гемодинамической нестабильностью и последующим развитием рефрактерной фибрилляции желудочков. На фоне неэффективности стандартных реанимационных мероприятий на догоспитальном этапе инициировали ВА ЭКМО с последующим экстракорпоральным согреванием и проведением комплексной интенсивной терапии

Результаты. На фоне ВА ЭКМО и контролируемого согревания достигли восстановления сердечного ритма и кардиореспираторной функции. Отлучение от ВА ЭКМО выполнили на 3-и сут, от респираторной поддержки – в течение первых 2-х сут госпитального этапа. На 22-е сут пациент был выписан в стабильном соматическом состоянии без выраженного неврологического дефицита

Заключение. Ранняя догоспитальная инициация ВА ЭКМО в составе комплексной интенсивной терапии может быть эффективным способом лечения тяжелой акцидентальной гипотермии, осложненной рефрактерной остановкой кровообращения.

Ключевые слова: гипотермия; догоспитальная остановка кровообращения; фибрилляция желудочков; экстракорпоральная мембранная оксигенация; согревание

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Use of Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation System for Refractory Circulatory Arrest Due to Accidental Hypothermia: a Clinical Case Report

Elnur Z. Aliyev^{1,2}, Alexey M. Talyzin¹, Danil A. Kozlov¹, Vadim Yu. Pikovskii^{2,3*},
Petr A. Davydov^{2,4}, Denis A. Kosolapov¹, Maria V. Golubeva¹,
Victoria A. Poltoranina¹, Elena V. Makarenko², Evgenia V. Mikirtycheva¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow City Health Department,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

² A. S. Puchkov Station of Emergency Medical Care, Moscow City Health Department,
3 1st Koptelsky Bystreet, Moscow 129090, Russia

³ Russian University of Medicine, Russian Ministry of Health,
4 Dolgorukovskaya Str., 127006 Moscow, Russia

⁴ Moscow Territorial Scientific and Practical Center for Disaster Medicine, Moscow Department of Health,
5/1 B. Sukharevskaya Square, Bldg. 1, 129090 Moscow, Russia

Summary

Thermal injuries caused by external cold exposure remain one of the most significant multidisciplinary challenges in critical care medicine. In cases of refractory circulatory arrest resulting from hypothermia, the use of circulatory support methods, particularly the veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) system, becomes specially grounded and desirable.

Objective. To demonstrate the successful use of veno-arterial ECMO in a patient with severe accidental hypothermia complicated by refractory circulatory arrest during the prehospital phase.

Materials and Methods. We present the clinical case of a 42-year-old patient with severe generalized hypothermia (temperature 20.0°C), marked hemodynamic instability, and subsequent development of refractory ventricular fibrillation. Given the ineffectiveness of standard resuscitation measures during the prehospital phase, we initiated VA ECMO followed by extracorporeal rewarming and comprehensive intensive care.

Results. Following initiation of VA ECMO and controlled warming, restoration of cardiac rhythm and cardiorespiratory function was achieved. Weaning from VA ECMO was performed on the third day, and from respiratory support within the first two days of the hospital stay. On the 22nd day, the patient was discharged in a stable somatic condition without significant neurological deficits.

Conclusion. Early prehospital initiation of VA ECMO as a part of comprehensive intensive care may represent an effective treatment option for severe accidental hypothermia complicated by refractory circulatory arrest.

Keywords: hypothermia; out-of-hospital cardiac arrest; ventricular fibrillation; extracorporeal membrane oxygenation; warming

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Эльнур Зейнал оглы Алиев / Elnur Z. Aliyev: <https://orcid.org/0009-0004-1057-6270>

Алексей Михайлович Талызин / Alexey M. Talyzin: <https://orcid.org/0000-0003-0830-2313>

Данил Алексеевич Козлов / Danil A. Kozlov: <https://orcid.org/0009-0005-5267-4722>

Вадим Юльевич Пиковский / Vadim Yu. Pikovskii: <https://orcid.org/0000-0002-6879-5378>

Петр Александрович Давыдов / Petr A. Davydov: <https://orcid.org/0000-0002-4063-9648>

Денис Александрович Косолапов / Denis A. Kosolapov: <https://orcid.org/0000-0002-6655-1273>

Мария Владимировна Голубева / Maria V. Golubeva: <https://orcid.org/0009-0004-9489-8671>

Виктория Анатольевна Полторанина / Victoria A. Poltoranina: <https://orcid.org/0000-0002-0010-8375>

Елена Викторовна Макаренко / Elena V. Makarenko: <https://orcid.org/0009-0005-8700-469X>

Евгения Валерьевна Микиртычева / Evgenia V. Mikirtycheva: <https://orcid.org/0000-0002-4275-1035>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Термические травмы, обусловленные внешним холодным воздействием, остаются одной из наиболее значимых мультидисциплинарных проблем в медицине критических состояний [1]. При длительном воздействии холода наступает торможение общих обменных процессов в организме, влекущее нарушение центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и других жизненно важных функций организма. В комплексе все эти изменения могут приводить к летальному исходу [2].

В случаях рефрактерной остановки кровообращения, развивающейся вследствие гипотермии, особое значение приобретает использование методов вспомогательного кровообращения, в частности системы веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО) [3, 4]. При использовании данной методики 28-дневная выживаемость пациентов с гипотермической остановкой кровообращения увеличивается до 50% [5].

По данным литературы, применение ВА ЭКМО наиболее эффективно у коморбидных и пожилых пациентов с гипотермией менее 32°C, а у молодых пациентов с нестабильной гемодинамикой, включающей в себя гипотензию, нарушения сердечного ритма, резистентных к проводимой интенсивной терапии — менее 30°C, что соответствует III (HT III) и IV (HT IV) классам по шкале Revised Swiss System (RSS) для пациентов с гипотермической остановкой кровообращения, имеющих оценки по шкале NOPE ≥ 10 , ICE > 12 [6, 7].

Цель — демонстрация успешного применения веноартериальной ЭКМО у пациента с тяжелой акцидентальной гипотермией, осложненной рефрактерной остановкой кровообращения на догоспитальном этапе.

Клиническое наблюдение

Догоспитальный этап. Пациент И., 42 года, был обнаружен на улице прохожими.

При первичном осмотре бригадой скорой медицинской помощи состояние пациента было крайне

тяжелым: уровень сознания — 3 балла по шкале комы Глазго, самостоятельное дыхание — 5 в мин, пульс на магистральных сосудах — до 20 ударов в мин, артериальное давление — 60/30 мм рт. ст., температура в слуховом проходе — 20,0°C.

На догоспитальном этапе начата интенсивная терапия, включавшая прекращение дальнейшего холодового воздействия, оротрахеальную интубацию с переводом на искусственную вентиляцию легких и инфузию подогретых кристаллоидных растворов.

В ходе подготовки к эвакуации у пациента развилась фибрилляция желудочков. Трехкратная электроимпульсная терапия в составе комплекса сердечно-легочной реанимации была неэффективна, в связи с чем на место вызова была направлена экстренная консультативная выездная бригада анестезиологии и реанимации для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (СМП ЭКМО), входящая в состав Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А. С. Пучкова г. Москвы.

Учитывая рефрактерную остановку кровообращения, на догоспитальном этапе на фоне аппаратных компрессий грудной клетки инициировали феморо-феморальную ВА ЭКМО. Канюляцию выполнили через правые бедренные сосуды: венозная канюля 21 Fr, артериальная — 17 Fr. Производительность постепенно увеличили до 2,5 л/мин, начали контролируемое согревание со скоростью 0,5–1,5°C в час. Медицинскую эвакуацию в стационар выполнили на фоне продолжающейся ВА ЭКМО и вазопрессорной поддержки норэпинефрином; на электрокардиомониторе (ЭКМ) сохранялась фибрилляция желудочков (рис. а). Пациента госпитализировали в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра (ОРИТ РСЦ) Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского с предварительным диагнозом «Переохлаждение. Клиническая смерть».

Госпитальный этап. При поступлении в стационар состояние пациента оставалось крайне тяжелым. Сознание отсутствовало, неврологический статус на данном этапе оценить не представлялось возможным. Гемодинамику поддерживали ВА ЭКМО и вазопрессорной терапией. На электрокардиомониторе сохранялась фибрилляция желудочков. Респираторную поддержку осуществляли в режиме искусственной вентиляции легких. Температура тела по данным температурного датчика составляла 21,6°C.

При осмотре кожных покровов в области коленных суставов, стоп и пальцев стоп определяли участки бледно-цианотичных изменений кожи со снижением капиллярной реакции, соответствующие локальному холодовому повреждению. По данным эхокардиографии эффективные сокращения сердца не регистрировали.

По данным лабораторных исследований крови показатель креатинфосфокиназы (КФК) составил 248,25 Ед/л, D-димера — 3,68 мкг/мл, лактата — 18 ммоль/л, калия — 2,94 ммоль/л. Газовый состав

венозной крови характеризовался тяжелым ацидозом (рН 7,049; ВЕ — 16,1 ммоль/л), гиперкапнией (рСО₂ 47,3 мм рт. ст.) и снижением венозной сатурации до 65% на фоне FiO₂ 60%. Химико-токсикологическое исследование подтвердило наличие этанола в крови и моче.

На основании вышеприведенных данных установили диагноз: «Общее переохлаждение 3-й степени (тяжелая форма). Отморожение II–III ст. стоп, области коленных суставов, ранний реактивный период. Состояние после клинической смерти. Алкогольное опьянение».

1-е сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии ОРИТ РСЦ. Через 7 ч 15 мин от момента развития стойкой фибрилляции желудочков на фоне экстракорпорального согревания и достижения температуры в контуре ЭКМО 28°C выполнили дефибрилляцию, после которой отметили конверсию ритма в фибрилляцию предсердий. Гемодинамику на уровне АД 87/50 мм рт. ст. поддерживали работой системы ВА ЭКМО с производительностью 2,6 л/мин и инфузией Sol. Noradrenalin в дозе 600 нг/кг/мин. В связи с необходимостью нейропротекции и синхронизации с аппаратом искусственной вентиляции легких начали седацию пропофолом. Для коррекции метаболических нарушений наладили постоянную вено-венозную гемодиализацию.

На электрокардиограмме регистрировали фибрилляцию предсердий с нормосистолией, сохранялись J-волна Осборна и удлинение интервала QTc (рис. б). По данным эхокардиографии определили сохранную сократительную функцию миокарда без зон локальной гипокинезии.

В лабораторных показателях в динамике сохранялись метаболические нарушения: гиперлактатемия, гипокалиемия и нарастание креатинфосфокиназы до 1484,18 Ед/л. По данным газового состава венозной крови сохранялись признаки ацидоза: рСО₂ — 30,0 мм рт. ст., рО₂ — 30,5 мм рт. ст., рН — 7,212, ВЕ — 14,9 ммоль/л. Продолжили контролируемое согревание и коррекцию гомеостатических нарушений.

2-е сутки пребывания в ОРИТ РСЦ. На фоне продолжающегося контролируемого согревания с шагом 0,5–1,5°C и достижения температуры тела 35,9°C прекратили медикаментозную седацию для оценки неврологического статуса. Пациент пришел в сознание, был ориентирован в собственной личности, выполнял команды. Режимы на искусственной вентиляции легких изменили на вспомогательные, начали активизацию пациента. Через 32 ч после инициации ВА ЭКМО температура тела достигла 36,6°C.

Гемодинамика оставалась стабильной (АД 114/62 мм рт. ст., ЧСС 96–108 уд. в мин) на фоне продолжающейся ВА ЭКМО с производительностью 2,5 л/мин и инфузии норэпинефрина в дозе 200 нг/кг/мин, что позволило начать поэтапное снижение производительности экстракорпорального контура с шагом 500 об/мин/ч.

В течение суток отметили спонтанную конверсию фибрилляции предсердий в синусовый ритм.

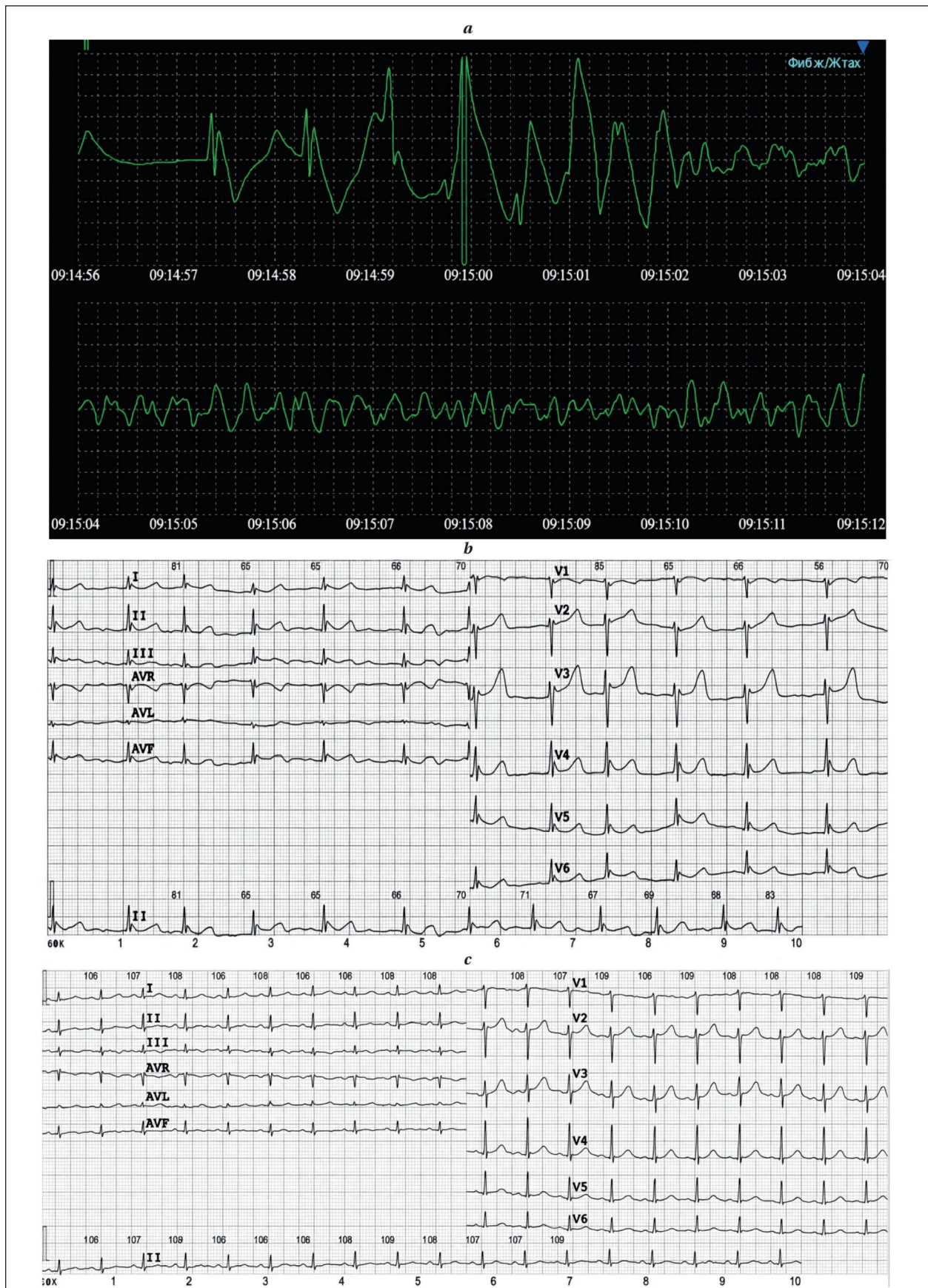


Рис. Электрокардиограмма пациента И., 42 лет с тяжелой гипотермией.

a — на этапе оказания скорой медицинской помощи вне медицинской организации; *b* — после согревания и успешной реверсии стойкой фибрилляции желудочков путем проведения электроимпульсной терапии в 1-е сут пребывания в ОРИТ РСЦ; *c* — на 3-и сут пребывания в ОРИТ РСЦ.

По данным эхокардиографии сохранялась удовлетворительная сократительная функция миокарда без зон локальной гипокинезии.

По данным лабораторных исследований крови наблюдали прирост С-реактивного белка до 46,7 мг/л и общей фракции КФК до 4280,80 Ед/л.

Продолжили сеанс постоянной вено-венозной гемодиализации.

В течение 2-х сут на фоне стабилизации респираторной функции и нормализации газового состава крови пациента успешно отлучили от искусственной вентиляции легких с последующей экстубацией трахеи. В этот же период проводили терапию сопутствующих осложнений, включая локальные проявления холодовой травмы и инфекционно-воспалительные изменения органов дыхания.

3-и сутки нахождения в ОРИТ РСЦ. Пациент находился в ясном сознании. На фоне стабилизации гемодинамики и уменьшения потребности в вазопрессорной поддержке приняли решение об отлучении от ВА ЭКМО и удалении катетера. По данным электрокардиографии регистрировали синусовый ритм, в динамике отметили нивелирование волны Осборна и нормализация интервала QTc (рис. с)

В то же время по данным лабораторного обследования сохранялись проявления выраженного мышечного повреждения с дальнейшим нарастанием креатинфосфокиназы (11742,00 Ед/л) и миоглобина (2162 нг/мл), что потребовало проведения сеанса мембранной плазмосепарации в объеме 2 л.

Таким образом, на 3-и сут на фоне восстановления сердечного ритма и стабилизации системной гемодинамики терапию сосредоточили на завершении экстракорпоральной поддержки и коррекции вторичных метаболических осложнений.

На 5-е сутки пациент находился в ясном сознании, без признаков неврологического дефицита. Гемодинамика оставалась стабильной без вазопрессорной поддержки, сохранялся синусовый ритм. Дыхание было самостоятельным, признаков дыхательной недостаточности не отмечалось. По данным эхокардиографии сохранялась удовлетворительная сократительная функция миокарда без зон локальной гипокинезии. В лабораторных показателях отмечали положительную динамику в виде снижения креатинфосфокиназы. С учетом стабилизации состояния пациента перевели в ожоговое отделение для дальнейшего специализированного лечения последствий локальной холодовой травмы.

На 22-е сутки от момента госпитализации пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии без признаков выраженного неврологического дефицита.

Обсуждение

Острый вид общей холодовой травмы остается недооцененной для нашего климатического пояса формой термической травмы. Грозным осложнением тяжелой гипотермии является

остановка сердечной деятельности, вероятность которой значимо увеличивается при снижении температуры до 30,0°C и становится неизбежной при достижении 24,0°C [1].

В мировой практике описан случай успешной реанимации пациента при исходной температуре 13,7°C [8], а также случай с длительно сохраняющейся фибрилляцией желудочков на протяжении 6 ч 45 мин [9] с дальнейшим отсутствием неврологического дефицита.

В обоих случаях потребовалось применение экстракорпоральных методов лечения (искусственного кровообращения и ВА ЭКМО), что подтверждает возможность их успешного применения в комплексном лечении тяжелой общей гипотермии. Согласно данным многоцентрового проспективного обсервационного исследования ICE-CRASH [10], у пациентов с гипотермической остановкой кровообращения для системы ВА ЭКМО была показана наилучшая выживаемость при сравнении с другими экстракорпоральными методами. К преимуществам ВА ЭКМО также относят меньшее число осложнений, связанных с процедурой, и необходимость в менее интенсивной антикоагулянтной поддержке [11].

В приведенном клиническом наблюдении комплексная терапия с применением ВА ЭКМО, начатой в условиях оказания медицинской помощи вне медицинской организации, была успешна при тяжелой общей гипотермии, сопровождающейся стойкой фибрилляцией желудочков на протяжении 7 ч 15 мин.

В доступной нам русскоязычной литературе сведения о догоспитальной инициации ВА ЭКМО в комплексе реанимационных мероприятий у пациентов с тяжелой общей гипотермией представлены крайне ограниченно.

Также остается дискуссионным вопрос о скорости коррекции гипотермии, хотя экспериментальные исследования и ретроспективные анализы продемонстрировали преимущество медленных темпов согревания, которые были ассоциированы с меньшим неврологическим дефицитом, менее выраженным эффектом «afterdrop» (постгипотермического снижения температуры), а также положительным влиянием на сердечный выброс [12–14].

Использованная скорость согревания 0,5–1,5°C в ч соответствовала актуальным рекомендациям по контролю температуры после остановки кровообращения у взрослых [15] и сопровождалась благоприятным неврологическим исходом, несмотря на длительный период стойкой фибрилляции желудочков.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение успешного лечения тяжелой акцидентальной

гипотермии, осложненной развитием рефрактерной остановки кровообращения, демонстрирует эффективность концепции комплексной интенсивной терапии на этапах оказания ме-

дицинской помощи с ранней (догоспитальной) инициацией вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Литература

1. Клинические рекомендации «Отморожение. Гипотермия. Другие эффекты воздействия низкой температуры». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/678_2. (дата обращения 14.01.2026). Clinical guidelines «Frostbite. Hypothermia. Other effects of exposure to low temperatures». Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. (in Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/678_2. (accessed on January 14, 2026).
2. Paal P, Pasquier M, Darocha T, Lechner R, Kosinski S, Wallner B, Zafren K, et al. Accidental hypothermia: 2021 Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(1): 501. DOI: 10.3390/ijerph19010501. PMID: 35010760.
3. Darocha T, Kosiński S, Jarosz A, Sobczyk D, Gałazkowski R, Piątek J, Konstany-Kalandyk J, et al. The chain of survival in hypothermic circulatory arrest: encouraging preliminary results when using early identification, risk stratification and extracorporeal rewarming. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 85. DOI: 10.1186/s13049-016-0281-9. PMID: 27357577.
4. Кузовлев А.Н., Бобошко В.А., Боева Е.А., Григорьев Е.В., Давыдов П.А., Давыдова Л.А., Дежурный Л.И. с соавт. Остановка сердца (взрослые пациенты). Клинические рекомендации. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (4): 5–78. Kuzovlev A.N., Boboshko V.A., Boeva E.A., Grigoriev E.V., Davydov P.A., Davydova L.A., Dezhurny L.I. et al. Cardiac arrest in adult patients. Clinical guidelines. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2025; 21 (4): 5–78. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2025-4-2589.
5. Hymczak H., Gołqb A., Kosiński S., Podsiadło P., Sobczyk D., Drwila R., Kapelak B. et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation ECMO in accidental hypothermia and rewarming in out-of-hospital cardiac arrest patients — a literature review. *J Clin Med*. 2023; 12 (21): 6730. DOI: 10.3390/jcm12216730. PMID: 37959196.
6. Musi M.E., Sheets A., Zafren K., Brugger H., Paal P, Hölzl N., Pasquier M. Clinical staging of accidental hypothermia: the Revised Swiss system: recommendation of the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MedCom). *Resuscitation*. 2021; 162: 182–187. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.038. PMID: 33675869.
7. Rousson V., Hall N., Pasquier M. HOPE survival probability cutoff for ECLS rewarming in hypothermic cardiac arrest. *Resusc Plus*. 2024; 18: 100616. DOI: 10.1016/j.resplu.2024.100616. PMID: 38549694.
8. Gilbert M., Busund R., Skagseth A., Nilsen P.A., Solbø J. P. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet*. 2000; 355(9201): 375–376. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)01021-7. PMID: 10665559.
9. Kosinski S., Darocha T., Jarosz A., Migiel L., Zelias A., Marcinkowski W., Filip G., et al. The longest persisting ventricular fibrillation with an excellent outcome — 6h 45min cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 105: e21-2. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.022. PMID: 27283064.
10. Takauji S., Hayakawa M. Intensive care with extracorporeal membrane oxygenation rewarming in accident severe hypothermia (ICE-CRASH) study: a protocol for a multicentre prospective, observational study in Japan. *BMJ Open*. 2021; 11(10): e052200. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052200. PMID: 34711600.
11. Štěpán J., Šulda M., Tesařík R., Zmeko D., Kuta B., Schaffelhoferová D., Foral D. Hypothermic cardiac arrest managed successfully by changing ECMO configurations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36 (12): 4413–4419. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.08.004. PMID: 36127217.
12. Debaty G., Maignan M., Perrin B., Brouta A., Guergour D., Trocme C., Bach V. et al. Cardiopulmonary responses during the cooling and the extracorporeal life support rewarming phases in a porcine model of accidental deep hypothermic cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 91. DOI: 10.1186/s13049-016-0283-7. PMID: 27391370.
13. Debaty G., Moustapha I., Bouzat P., Maignan M., Blancher M., Rallo A., Brun J. et al. Outcome after severe accidental hypothermia in the French Alps: a 10-year review. *Resuscitation*. 2015; 93: 118–123. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.06.013. PMID: 26095302.
14. Zafren K. Out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia. *Emerg Med Clin North Am*. 2017; 35 (2): 261–279. DOI: 10.1016/j.emc.2017.01.003. PMID: 28411927.
15. Sandroni C., Nolan J.P., Andersen L.W., Böttiger B.W., Cariou A., Cronberg T., Friberg H. et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*. 2022; 48 (3): 261–269. DOI: 10.1007/s00134-022-06620-5. PMID: 35089409.

Поступила 15.01.2026
Принята 07.04.2026
Публикация онлайн 21.04.2026

Пассивная эвтаназия и прекращение терапии, поддерживающей жизнь, в социокультурных дискурсах западных стран и России: историко-философский анализ

Р. Е. Тарабрин*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: Р. Е. Тарабрин. Пассивная эвтаназия и прекращение терапии, поддерживающей жизнь, в социокультурных дискурсах западных стран и России: историко-философский анализ. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (2): 56–65. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-2-2660> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Тарабрин Роман Евгеньевич, Tarabrin_r_e@staff.sechenov.ru

Резюме

Пассивная эвтаназия и прекращение терапии, поддерживающей жизнь (ТПЖ), в современной российской практике оказываются нормативно неразличимыми, что порождает этические, юридические и клинично-практические коллизии для врачей отделений интенсивной терапии и усиливает моральный дистресс медицинского персонала.

Цель исследования — прояснить различия между активной, пассивной эвтаназией и прекращением бесперспективной ТПЖ, а также показать, почему в российском законодательстве и профессиональных дискурсах эти различия не учитываются.

Материалы и методы. В исследование включили зарубежные и российские биоэтические, правовые тексты. Провели качественный анализ историографии, дополненный структурно-тематическим анализом философских дилемм, связанных с концом жизни.

Результаты. В ходе анализа выделили три ключевые линии разграничения: 1) между активным убийством и допущением смерти через отказ от вмешательства; 2) между пассивной эвтаназией и этическим прекращением ТПЖ; 3) между намерением врача ускорить смерть и намерением устранить медицинское препятствие естественному процессу умирания при готовности продолжать помощь, если пациент выживает. Показали, что российская правовая норма, фактически криминализирующая любые формы прекращения ТПЖ, сформировалась на фоне недостаточной рефлексии этих различий и приводит к расхождению между нормативным языком и реальной клинической практикой, где врачи вынуждены документально оформлять проведение лечения, однако на практике его опускать или изменять.

Заключение. Интеграция в российский контекст более тонких критериев оценки намерения, причинности и бесполезности лечения, разработанных в западной биоэтике, в сочетании с учетом локальных социокультурных контекстов и религиозных традиций, является необходимым условием для формирования последовательной модели регулирования конца жизни, снижающей моральный дистресс врачей и повышающей доверие пациентов к медицинским решениям.

Ключевые слова: пассивная эвтаназия; активная эвтаназия; бесперспективность лечения; биоэтика; история медицины

Финансирование. Статью подготовили в рамках работы по гранту РНФ «Российский дискурс биоэтики в социокультурной трансформации общества» (25-28-02272).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Passive Euthanasia and the Withdrawal of Life-Sustaining Therapy in the Sociocultural Discourses of Western Countries and Russia: a Historical and Philosophical Analysis

Roman. E. Tarabrin*

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

Passive euthanasia and the withdrawal of life-sustaining treatment (LST) in modern Russian practice are normatively indistinguishable, leading to ethical, legal, and clinical-practical conflicts for intensive care physicians and increasing the moral distress among healthcare staff.

The purpose of this research is to clarify the distinctions between active and passive euthanasia and the cessation of futile life-sustaining treatment, as well as to demonstrate why these distinctions are not taken into account in Russian legislation and professional discourse.

Materials and Methods. The study included foreign and Russian bioethical and legal texts. A qualitative analysis of the historiography was conducted, supplemented by a structural-thematic analysis of the philosophical dilemmas associated with the end of life.

Results. The analysis identified three key lines of demarcation: 1) between active killing and allowing death through the refusal of intervention; 2) between passive euthanasia and the ethical cessation of LST; 3) between the physician's intention to hasten death and the intention to remove medical obstacles to the natural process of dying while being willing to continue assistance if the patient survives. It was shown that the Russian legal norm, which effectively criminalizes any forms of cessation of medical treatment, has developed against the backdrop of insufficient reflection on these distinctions and leads to a discrepancy between normative language and actual clinical practice, where doctors are forced to document treatment provision but often omit or alter it in practice.

Conclusion. The integration into the Russian context of more nuanced criteria for assessing intention, causality, and futility of treatment, developed in Western bioethics, combined with consideration of local sociocultural contexts and religious traditions, is a necessary condition for developing a coherent end-of-life regulation model that reduces moral distress for physicians and enhances patient trust in medical decisions.

Keywords: *passive euthanasia; active euthanasia; futility of treatment; bioethics; history of medicine*

Funding. The article was prepared as part of the work on the RSF grant «Russian Discourse on Bioethics in the Sociocultural Transformation of Society» (25-28-02272).

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Тарабрин Роман Евгеньевич / Roman E. Tarabrin: <https://orcid.org/0000-0002-5390-9205>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Длительное нахождение в коме неизлечимых больных имеет ряд социо-экономических и медицинских последствий. Во-первых, медицинский персонал понимает бесполезность проводимых мероприятий, что провоцирует моральный дистресс, усугубляет профессиональное выгорание и приводит к небрежному, формальному уходу за такими больными [1]. Во-вторых, подобные пациенты занимают дефицитную реанимационную койку, за каждый день нахождения в которой тратятся деньги налогоплательщиков [2].

Более того, рассмотрение перевода в реанимацию более перспективных больных становится более сложным, если остальные койки заняты. Биоэтический принцип справедливости распределения дефицитных медицинских ресурсов требует обоснования нахождения некурабельных больных в отделениях реанимации [3, 4]. Кроме того, сопутствующие осложнения, которые впоследствии наиболее вероятно приведут к смерти, заставляют тратить дополнительные медицинские ресурсы на компенсацию состояния данных пациентов.

И наконец, невозможность общения родственников с такими больными, и состояние неопределенности становятся дополнительным источником конфликтов с врачами [2]. Врачи выражают свое внутреннее противоречие следующим образом: «Мы обязаны продолжать лечение в полном объеме, при остановке сердечной деятельности проводить сердечно-легочную реанимацию (СЛР) — делать все для предотвращения неблагоприятного исхода» [2]. Они понимают бесполезность действий, но должны предоставлять полный объем медицинского вмешательства [5].

Врачебное сообщество не может реализовать свое понимание лечения таких пациентов из-за господствующего этического и правового восприятия прекращения агрессивного лечения подобных больных в качестве эвтаназии. Например, ст. 45 ФЗ 323 не делает различие не только между прекращением бесполезного лечения у неизлечимых терминальных больных и пассивной эвтаназии, но и между активной и пассивной эвтаназией. В частности, она четко запрещает все формы ускорения смерти: «Медицинским работникам запрещается осуществление эвтаназии, то есть ускорение по просьбе пациента его смерти какими-либо действиями (бездействием) или средствами, в том числе прекращение искусственных мероприятий по поддержанию жизни пациента» (Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г., ст. 45) [6].

Таким образом, согласно закону, все формы прекращения жизнеобеспечивающих мер, даже если они не приведут к выздоровлению пациента, в равной степени запрещены как активная или пассивная эвтаназия [7]. Решение врача воздержаться от применения обременительного и бесполезного лечения умирающему пациенту может преследоваться по следующим статьям Уголовного кодекса: убийство (Уголовный кодекс Российской Федерации, статья 105) [8]; смерть по неосторожности в результате ненадлежащего исполнения профессиональных обязанностей (Уголовный кодекс Российской Федерации, статья 109) [8]; и неоказание помощи пациенту без уважительной причины лицом, обязанным оказывать помощь по закону или специальному правилу, если это повлекло причинение тяжкого вреда здоровью или смерть по неосторожности пациента (Уголовный кодекс Российской Федерации, статья 124) [8].

С другой стороны, российское законодательство признает право пациента отказаться от нежелательного лечения: «Гражданин, один из родителей или иной законный представитель лица [...] имеют право отказаться от медицинского вмешательства или потребовать его прекращения» (Федеральный закон № 323-ФЗ от 2011 г., статья 20) [6]. Несмотря на кажущиеся законные возможности добровольного отказа от ненужного лечения, п. 9 статьи 2 того же закона ограничивает реализацию такого отказа, упоминая, что «медицинское вмешательство без согласия лица, одного из его родителей или иных законных представителей допускается, если медицинское вмешательство необходимо по неотложным показаниям для устранения угрозы жизни человека» (Федеральный закон № 323-ФЗ от 2011 г., статья 20 п. 9) [6].

Таким образом это положение возлагает на врачей исключительную ответственность за принятие решений у терминальных больных о прекращении обременительных и бесполезных с медицинской точки зрения вмешательств, включая сердечно-легочную реанимацию. Сходным образом И. В. Смолькова с соавт. [9] приводят аргументацию в поддержку положений российского законодательства, предусматривающего уголовную ответственность медицинских работников за действия или бездействие, квалифицируемые как неоказание помощи больному, повлекшее смерть пациента (ст. 124 УК РФ), даже в случаях клинически неэффективных и обременительных медицинских вмешательств. Следовательно, правовая система Российской Федерации не признает правомерности отказа от лечебных процедур, признанных неэффективными и обременительными. Данная нормативная позиция отражается в научном дискурсе: исследователи в академических публикациях зачастую не дифференцируют отказ от клинически нецелесообразного лечения и пассивную эвтаназию [9, 10].

Некоторые считают ответственными за такое негативное отношение закона к прекращению лечения религиозные институты РФ, в частности РПЦ [11]. Однако другие полагают, что позиция РПЦ напротив следует за законодательной нормой и потому в своей этической доктрине РПЦ также не различает различные виды эвтаназии [12, 13]. Гипотеза нашего исследования заключается в том, что на заре становления биоэтики в России отсутствие надлежащего биоэтического анализа того, что влечет за собой прекращение жизнеобеспечивающей терапии или иное активное или пассивное ускорение смерти пациента, привело к появлению противоречивых положений в российском законодательстве. Это предположение подтверждается рядом исследований [14–16].

В последние годы отмечается усиление интереса к эвтаназии. В частности Российский комитет по биоэтике в 2024 г. выпустил заявление, в котором предлагает провести широкое общественное обсуждение, сопровождаемое просветительской деятельностью: «Необходимо поддерживать подготовку популярных образовательных программ на телевидении, издание широкодоступной литературы, разъясняющий смысл эвтаназии как современной «медицинской практики» и тех моральных ценностей, которые могут определить осмысленный, нравственно обоснованный и политически эффективный ответ на эту острую проблему» [17].

Тем не менее, в профессиональной среде реаниматологов высказываются осторожные перспективы подобного рода инициативы [2], несмотря на то, что реалии медицинской практики показывают недостатки законодательства. Врачи отделений интенсивной терапии вынуждены либо прибегать к обману, чтобы сделать все по закону, но прекратить бесполезное обременительное лечение терминальных больных, либо просто игнорировать все упомянутые социальноэкономические и этические проблемы. Кроме морального дистресса в отделениях реанимации, это может привести в целом к потере доверия к медицинской профессии в России [18].

Чтобы избежать (или, по крайней мере, смягчить) такие недостатки в будущем, в академической литературе высказываются предположения, что российскому обществу стоит уделить больше внимания биоэтическому анализу того, что входит в конкретные формы принятия медицинских решений, связанных с лечением терминальных больных [19]. Только правовые нормы, основанные на таком анализе, могут быть достаточно последовательными, чтобы определить, какие действия должны быть запрещены, поощряться или разрешаться, в случае если подобного рода инициативы будут предприняты в будущем [20].

Материал и методы

Исследование имело междисциплинарный характер, в него включили зарубежные и российские биоэтические, правовые тексты, в том числе использовали: Историография идей, А. Лавджой [21]; Специфика структуры религиозного дискурса, А. М. Прилуцкий, Л. Е. Андреева [22]; Discourse, ethics, public health, abortion, and conscientious objection in Croatia, A. Borovečki, S. Babić-Bosanac [23]. Провели структурно-тематический анализ философских диалогов, связанных с концом жизни.

Результаты и обсуждение

Медицинские вмешательства, потенциально ускоряющие наступление летального ис-

хода, обусловлены различными мотивационными факторами. Они служат основанием для различия между активной эвтаназией, пассивной эвтаназией и отказом от медицинского лечения либо его прекращением в случае клинической неэффективности.

На основании анализа релевантной литературы и научных дискуссий относительно ведения терминальных пациентов предлагаются следующие виды разграничений:

1. между активной эвтаназией и отказом от клинически нецелесообразной терапии, где в первом случае врач инициирует новый патологический процесс, приводящий к летальному исходу, тогда как во втором случае происходит прекращение (или не предоставление) медицинского воздействия, препятствующего естественному течению процесса умирания;

2. устанавливается демаркация между пассивной эвтаназией (при которой медицинский работник целенаправленно приближает смерть пациента посредством отказа от применения или прекращения ТПЖ) и отказом от клинически неэффективного лечения (даже если оно потенциально может привести к смерти);

3. акцентируется значимость намерения врача, то есть проводится различие между тем, действительно ли он, применяя, отказываясь или воздерживаясь от какого-либо медицинского воздействия, намеревается приблизить смерть, предвидит ее или просто учитывает риск летального исхода.

Эти три разграничения позволяют, в конечном счете, этически различить пассивную эвтаназию и прекращение ТПЖ. Под ТПЖ, следуя R. C. Macculey и соавт. [24], с. 136, мы подразумеваем виды лечения, которые, как достоверно известно, или на основании веских предположений можно считать, способны продлевать жизнь, в частности: искусственная вентиляция легких, гемодиализ, имплантируемые кардиостимуляторы или кардиовертер-дефибрилляторы, инфузия вазоактивных препаратов, экстракорпоральная мембранная оксигенация, в некоторых случаях антибиотикотерапия. Несмотря на то, что нутриционная поддержка относится R. C. Macculey и соавт. к ТПЖ, мы сознательно не включаем ее в наш анализ из-за существующего в биоэтических дебатах противоречия относительно того, считать ли ее медикаментозным вмешательством или реализацией кормления пациента.

Разница между активной эвтаназией и отказом от бесполезного медицинского лечения.

В деле *Vacco v. Quill* (1997) истцы утверждали, что между убийством человека и позво-

лением ему умереть не существует принципиального морального различия [25]. В поддержку позиции Тимоти Куилла группа философов представила заявление, в котором отмечалось, что «независимо от того, отключает ли врач аппарат искусственной вентиляции легких по просьбе пациента или назначает ему таблетки, которые тот может принять, когда будет готов покончить с собой, врач действует с одинаковым намерением: помочь пациенту умереть» [26]. Аргументация подобного рода могла быть использована и при формировании российского законодательства по отношению к эвтаназии, однако с противоположным нормативным выводом: все формы умышленного ускорения смерти пациента стали считать противоправными.

Кроме того, сторонники эвтаназии указывают на то, что различие между убийством и позволением умереть не обладает самостоятельным моральным значением. Так, M. Tooley [27] утверждает, что убийство считается более тяжким деянием, чем сознательное предоставление возможности умереть, главным образом из-за внешних обстоятельств, которые интуитивно заставляют воспринимать убийство как более возмутительное.

Он выделяет несколько таких обстоятельств:

1. мотив — стремление убить предполагает более злой умысел, чем отказ от спасения, даже если последний вызван ленью или небрежностью;

2. затраты — предотвращение убийства обычно требует меньшего риска или меньших затрат общественных ресурсов, чем поддержание жизни при неизлечимом заболевании;

3. вероятность смерти — при убийстве она существенно выше, чем при отказе от вмешательства.

Подводя итог, M. Tooley утверждает, что разница в моральной оценке убийства и позволения умереть обусловлена скорее внешними эмпирическими и психологическими факторами, нежели внутренней этической обусловленностью. Для иллюстрации он предлагает гипотетическую ситуацию с двумя детьми, Мэри и Джоном, запертыми в автомобиле с одной кнопкой управления внутри. Если кнопку нажать, Мэри будет спасена, а Джон погибнет; если кнопку не нажимать, Мэри получит смертельные травмы, а Джон останется жив. Поскольку в этой ситуации отсутствуют различия в мотивах, рисках и вероятностях, M. Tooley делает вывод, что убийство и позволение умереть являются морально эквивалентными.

Некоторые авторы пытались обосновать эквивалентность между действием и бездей-

ствием, опираясь на известный пример J. Rachels [28] с «тонущими детьми». В обоих сценариях двое взрослых стремятся получить наследство, устранив своих малолетних племянников. Различие между ситуациями состоит в том, что в первом случае взрослый активно топит ребенка в ванной, тогда как во втором ограничивается бездействием, позволяя племяннику утонуть. По J. Rachels, оба человека несут равную моральную ответственность за гибель ребенка, несмотря на то что различие между прямым действием и пассивным непринятием мер кажется существенным лишь на уровне описания поступков.

W. Cartwright [29] анализирует трудности проведения четкой границы между убийством и допущением смерти и, соответственно, ту легкость, с которой эти две категории смешиваются (как в примерах M. Tooley и J. Rachels). Он утверждает, что речь идет не об однородных понятиях, а о «гетерогенных группах, содержащих различные варианты, так что некоторые варианты в одной категории близки к вариантам в другой». Поскольку отдельные варианты из группы убийства и из группы допущения смерти иногда оказываются сходными или даже пересекающимися, может складываться впечатление, что между группами не существует никакой моральной разницы. Однако такие единичные совпадения нельзя обобщать и безоговорочно распространять на все случаи убийства и допущения смерти.

Такое пересечение возможно потому, что акт убийства может принимать как активную форму — инициирование нового смертельного события, так и пассивную — воздержание от действия, способного предотвратить причинение вреда. Аналогично, допущение смерти может осуществляться не только пассивно, через невмешательство в уже происходящее вредоносное событие, но и активно — посредством удаления препятствий, замедляющих процесс умирания. С этой точки зрения, случай J. Rachels, где взрослый сознательно отказывается спасти тонущего ребенка, представляет собой бездействие, фактически эквивалентное убийству, поскольку субъект имел возможность предотвратить смерть, но предпочел этого не делать. В примере M. Tooley, напротив, нажатие кнопки не создает нового смертельного события, а лишь перенаправляет уже развивающееся, демонстрируя тем самым видимую моральную эквивалентность между убийством и допущением смерти.

Разница между пассивной эвтаназией и прекращением бесполезного лечения.

Как пассивная эвтаназия, так и прекращение ТПЖ (или его неначинание) имеют общую

черту: доступное спасающее жизнь вмешательство не проводится. Таким образом, они оба могут рассматриваться как способы «позволить пациенту умереть». Как можно провести моральную грань между ними?

W. Cartwright подчеркивает значимость выявления подлинной причины летального исхода, проводя разграничение между активным лишением жизни и пассивным невмешательством: «Убийство человека предполагает инициирование смертельной причинно-следственной цепочки, тогда как допущение смерти человека предполагает допущение развития существующей смертельной причинно-следственной цепочки. В первом случае причиной смерти является человек, инициировавший смертельную цепочку, во втором — сама смертельная цепочка, а не человек, позволивший ей продолжиться» [29].

Таким образом, когда речь идет о пассивном невмешательстве в уже протекающий смертельный процесс, определяющим фактором для установления истинной причины смерти становится намерение действующего субъекта, а не объективные обстоятельства. Субъект может считаться действительной причиной летального исхода в том случае, если его отказ от оказания помощи сопровождается намерением ускорить смерть пациента или мотивирован корыстным интересом (например, желанием получить наследство умирающего) при наличии объективной возможности изменить ход событий. В подобной ситуации намерение субъекта становится решающим каузальным элементом, позволяющим смертоносным обстоятельствам реализоваться.

Противоположный случай представляет врач, принимающий решение о прекращении медицинского вмешательства на основании клинической нецелесообразности такого вмешательства и его обременительности для пациента. Здесь отсутствует намерение умертвить, поскольку целью врача выступает именно отказ от клинически бесполезных процедур, а не достижение смерти больного. Критерием отсутствия намерения убить служит готовность врача принять возможную ситуацию, что даже после прекращения ТПЖ пациент продолжает жить — такая установка свидетельствует о том, что врач не преследовал цели ускорения смертельного исхода. При этом эта готовность должна выразиться в том, что врач продолжает лечение такого пациента.

Следовательно, решающим моральным критерием является намерение врача. В случае активной эвтаназии медицинский работник «создает новое, смертельное патофизиологическое состояние с конкретным намерением

вызвать смерть человека» [25]. Этот вид действий характеризуется одновременно наличием целенаправленного стремления к смерти пациента и совершением нового действия, непосредственно приводящего к смерти. Поэтому активную эвтаназию следует квалифицировать как форму убийства. Иная этическая структура наблюдается при отказе от лечения или его прекращении. Здесь возможны различные мотивации: если врач осознанно действует с целью прекратить жизнь пациента, его поступок также может расцениваться как убийство. Однако если медицинское вмешательство прекращается (или не начинается) по причине его чрезмерной обременительности, неблагоприятного воздействия или очевидной бесполезности в терминальной стадии заболевания, то врач не убивает, а лишь позволяет естественному процессу умирания завершиться. В этом случае причиной смерти должно считаться заболевание, а не бездействие врача.

Таким образом, убийство всегда остается морально недопустимым, тогда как отказ от вмешательства или его прекращение могут быть оценены по-разному — как этически неверный поступок (если есть намерение и цель прекратить жизнь больного) или как допустимый (если намерение состоит в признании естественной смертности человека и бессмысленности терапии в безнадежных случаях). Другими словами, если врач намеревается добиться смерти пациента путем прекращения лечения, поддерживающего жизнь, он виновен в пассивной эвтаназии. Намерение может включать особые мотивы, связанные, например, с соображениями распределения ресурсов (нужно освободить реанимационную койку для более перспективного больного) или личными интересами.

С другой стороны, если его решение отказаться от таких вмешательств или прекратить их мотивировано заботой о пациенте с неизлечимым терминальным заболеванием, и желанием избежать злоупотребления медициной, когда это лечение бесполезно, то его забота сосредоточена на самом пациенте и искусстве медицины, позволяя естественному процессу умирания идти своим ходом. Таким образом, если при отказе от лечения, позволяя процессу умирания протекать, врач обнаруживает, что пациент продолжает жить, и при этом врач не будет разочарован, а будет рад такому исходу и поэтому будет осуществлять медицинское сопровождение другим способом, то это означает, что перед прекращением лечения у врача не было намерения убить больного.

В данном разделе необходимо обсудить еще два момента. Первый — можно ли смеши-

вать первоначальное намерение с другими желаниями или убеждениями, связанными с планом прекращения невыносимых страданий? И второй — как оценивать злоупотребление медициной, тесно связанное с безрезультативностью лечения?

Что касается первого вопроса, следует отметить, что оценка намерений представляет собой крайне сложную проблему. Один и тот же врач может стремиться облегчить невыносимые страдания пациента, особенно в тех случаях, когда они не поддаются паллиативной терапии, и при этом вовсе не желать его смерти. Важно различать желания, убеждения и собственно намерения. Намерение предполагает внутреннюю установку врача, выражающуюся в определенном плане действий. Если врач руководствуется не только состраданием, но и намерением положить конец страданиям пациента путем его смерти, это намерение, неизбежно, проявится в его последующих действиях. Так, если прекращение чрезмерно обременительного лечения не приведет к смерти больного, врач с подобным намерением, скорее всего, будет действовать дальше в соответствии с ним — например, оставив пациента без необходимой медицинской поддержки либо сознательно предприняв другие действия, чтобы ускорить наступление смерти. Именно в подобных действиях раскрывается изначальное намерение.

Например, если после отключения аппарата искусственной вентиляции легких пациент начнет дышать самостоятельно, врач, не желающий его смерти, продолжит оказывать лечение в иной форме — без использования ИВЛ. Напротив, врач, осознанно желающий смерти пациента, после обнаружения спонтанного дыхания может предпринять активные действия по его прекращению, чтобы довести процесс до конца. Показательным примером служит дело Карен Куинлан. Если бы родственники Карен стремились не к прекращению чрезмерного лечения, а к ускорению ее смерти, они испытали бы разочарование, увидев, что после отключения от аппарата ИВЛ она продолжает дышать и жить. Однако они продолжали ухаживать за ней, и Куинлан прожила еще несколько лет. Именно поэтому их поступок был интерпретирован как «позволение умереть», а не как акт пассивной эвтаназии [30].

Относительно второго вопроса, касающегося определения бесполезности лечения, нам необходимо различать физиологическую, вероятностную и нормативную бесполезность. Несмотря на то, что понятие бесполезности имеет некоторые негативные коннотации [31], мы будем использовать этот термин для обозначения того, что бесполезное лечение не при-

носит пользы пациенту. Примером могут послужить агрессивное лечение терминальных больных (например, сердечно-легочная реанимация больных, погибающих от неизлечимой стадии рака).

Лечение признается физиологически бесполезным, если оно не может достичь своей терапевтической цели в принципе. Понятие вероятностной бесполезности подразумевает, что достижение цели возможно лишь в определенном проценте случаев. По наблюдению R. C. Maseuley, врачи расходятся в оценке того, какая вероятность успеха делает лечение оправданным [24]. Одни полагают, что любое, даже минимальное, предположение успеха исключает бесполезность вмешательства. Другие, напротив, считают лечение бесполезным, если вероятность положительного исхода не превышает 1–5%, то есть остается возможной, но крайне маловероятной. Наконец, есть исследователи, для которых даже 40–60% вероятности успеха недостаточно, чтобы считать лечение полезным. Таким образом, решение отказаться от бесполезного вмешательства может иметь совершенно разные основания и последствия для больного. Такая расплывчатость в определении вероятностной бесполезности несет серьезный этический риск. Если лечение лишь потенциально бесполезно, но при этом прекращается или не проводится вовсе, это может привести к ускорению смерти пациента и, тем самым, к неэтичному поступку. Однако исследователи подчеркивают, что даже случаи вероятной бесполезности — в еще большей степени, чем случаи физиологической, — неизбежно зависят от ценностных суждений [32].

Еще более сложной является нормативная бесполезность, основанная на ценностных убеждениях самого врача. Здесь оценка бесполезности зависит от «внутренней ценности самой цели» медицинского вмешательства [24]. Примером нормативной бесполезности является продолжение реанимационного лечения ребенка-анэнцефала [33].

Важность намерения.

Мы уже рассмотрели многие аспекты намерений врача, например, намерение ускорить смерть пациента по сравнению с намерением позволить ему умереть. Данный раздел имеет дело с правилом двойного эффекта, которое помогает провести различие между неэтичными и этичными намерениями. Намерение врача заслуживает строгого и последовательного рассмотрения. При этом следует помнить, что узнать, какие намерения существуют у людей, с том числе у врачей, отключающих ТПЖ, определенно невозможно. Однако подобного рода различие проводится при расследова-

нии убийств и выявлении смягчающих или отягчающих обстоятельств, а значит, не совершенно безуспешная процедура. Приводимое нами правило двойного эффекта в качестве критерия этичности отключения бесполезного лечения терминальных больных может способствовать этому.

Правило двойного эффекта утверждает, что если действие предпринимается для достижения положительного, желательного эффекта, но сопряжено с отрицательными, нежелательными рисками, и если вероятность положительного эффекта перевешивает риск отрицательного, то с этической точки зрения допустимо предпринять этот риск. В качестве примера использования правила двойного эффекта можно привести назначение опиоидов неизлечимо больному пациенту, смерть которого неизбежна, когда другие средства для облегчения невыносимой боли неэффективны. В случае, если отрицательный эффект опиоидов, угнетение дыхания, не является желаемой целью, но все-таки разовьется и в итоге ускорит смерть, то назначение опиоидов, согласно принципу двойного эффекта, было этически оправдано, т.к. отрицательный эффект предвиделся, но не входил в намерение врача.

Тем не менее, важно сказать про существующую критику правила двойного эффекта, которая также связана с определением намерения врача. Противники правила настаивают на важности чистоты намерений врача и его ответственности за последствия лечения. Поэтому они считают, что врач не может честно сказать, является ли его единственным намерением агрессивное лечение боли пациента, поскольку, подсознательно или нет, он может быть лично затронут страданиями такого пациента, вследствие чего может недооценивать риск ускорения смерти пациента. Противники правила двойного эффекта также утверждают, что такие дополнительные намерения создают риск косвенной или случайной эвтаназии.

Тем не менее, этот аргумент можно опровергнуть. При следовании правилу двойного эффекта врач, даже если он хочет укоротить полную страдания жизнь, все равно имеет первоочередное намерение облегчить невыносимые симптомы. Здесь важно обратить внимание на первичное намерение, а не на его чистоту. Более того, мы упомянули выше, что вторичные намерения даже не могут быть названы «намерениями». Они относятся к сфере желания — сострадательного желания положить конец невыносимым мучениям пациента. Разница между намерением и простым желанием заключается в том, что только первое предполагает сознательный план действий.

Обсуждение

Полученные результаты позволяют уточнить исходную гипотезу о том, что нормативная неразличимость пассивной эвтаназии и прекращения ТПЖ в российском праве обусловлена не только религиозными и культурными факторами, но прежде всего отсутствием на раннем этапе становления отечественной биоэтики детализированного анализа разных типов решений об окончании жизни. Это методологическое «слепое пятно» способствовало тому, что законодателю оказалось проще объявить незаконным любой способ ускорения смерти, чем пытаться институционализировать тонкие различия между убийством, пассивным допущением смерти и этическим отказом от бесполезного лечения.

В западных правовых и биоэтических курсах разграничение между активной эвтаназией, пассивной эвтаназией и прекращением бесполезного лечения формировалось именно как результат философских и клинических дебатов, в которых центральными стали категории намерения врача, причинности и бесполезности лечения. В российском же контексте биоэтические положения зачастую «импортируются» в виде готовых понятийных схем, но не встраиваются в реальную практику принятия решений в отделениях интенсивной терапии, что приводит к расхождению между нормативным языком и клинической реальностью.

Предложение использовать намерение врача как главный критерий разграничения пассивной эвтаназии и этического прекращения ТПЖ поднимает две группы проблем: эпистемологическую и институциональную. Эпистемологическая проблема связана с тем, что внутренние мотивы врача по определению недоступны прямому наблюдению и могут быть только ретроспективно реконструированы на основании внешних действий и последовательности клинических решений, как это уже происходит при оценке отягчающих/смягчающих обстоятельств в уголовном процессе. Институциональная проблема заключается в том, что современные российские правовые нормы фактически стимулируют врачей либо маскировать истинные мотивы (например, через фиктивные показания к продолжению терапии), либо формально продолжать бесперспективное лечение, чтобы избежать риска преследования по статьям УК РФ.

В западной литературе критика правила двойного эффекта показывает, что апелляция к «чистоте намерений» может быть психологически и практико-ориентированно несостоятельной, поскольку врач одновременно испытывает сострадание и субъектен к ограниченности

ресурсов, и к собственной моральной усталости. Однако анализ, предлагающий различать намерения и желания и оценивать именно планы действий, зафиксированные в поведении (например, реакцию врача на неожиданное выживание пациента после прекращения терапии), позволяет превратить понятие намерения из чисто внутренней категории в этический и юридический критерий. В этом смысле российская биоэтика могла бы интегрировать более тонкие версии правила двойного эффекта и связанных с ним концепций ответственности, не сводя их ни к субъективной «чистоте сердца», ни к формальному запрету любых действий, повышающих риск смерти.

Особое значение для российской дискуссии имеет разработка понятия «бесполезного» лечения, которое в отечественной литературе фактически отсутствует или подменяется морально нагруженными терминами вроде «отказа от помощи» или «пассивной эвтаназии». Детальное различение физиологической, вероятностной и нормативной бесполезности, зафиксированное в международных источниках, показывает, что решение о прекращении терапии неизбежно содержит ценностный компонент, но этот компонент может быть структурирован и проговорен в клинических рекомендациях, а не оставлен на уровне неявных индивидуальных оценок. В российском правовом поле, где формальное обсуждение бесполезности лечения отсутствует, врач оказывается в положении, когда любое ограничение терапии потенциально интерпретируется как преступное бездействие, несмотря на то, что в реанимационных отделениях фактически уже практикуются выборочные решения об ограничении медицинских процедур.

Это правовое молчание относительно бесполезности лечения усугубляет моральный дистресс медицинского персонала, увеличивает риск профессионального выгорания и подталкивает обойти так или иначе закон, что иногда включает документальные фикции и неявное изменение тактики лечения. Тем самым воспроизводится порочный круг: отсутствие концептуального и юридического языка для описания этического отказа от терапии ведет к правовому нигилизму и снижению доверия общества к медицинским решениям относительно конца жизни.

Продemonстрированное несоответствие между юридическим запретом любых форм ускорения смерти и реальными клиническими дилеммами свидетельствует о более общем напряжении между принесенной с запада биоэтикой и локальными социокультурными условиями. С одной стороны, Россия оказывается

включена в глобальные биоэтические дискуссии, где уже отработаны критерии разграничения эвтаназии и прекращения ТПЖ; с другой стороны, эти критерии вводятся на фоне отсутствия устойчивой традиции общественных дебатов о конце жизни и сильной роли государственных и религиозных деятелей в формировании нормативной повестки.

В этой ситуации апелляция к традиционным духовно-нравственным ценностям может играть двойственную роль. С одной стороны, она позволяет легитимировать сопротивление легализации эвтаназии и в условиях экономического давления и дефицита ресурсов выразить опасения по поводу рассмотрения человеческой жизни как инструмента, которым обладает человек, достигая свои жизненные цели. С другой стороны, без четкого различения между эвтаназией и отказом от бесполезного лечения такой дискурс фактически закрепляет моральную и юридическую обязанность поддерживать жизнь любой ценой, что противоречит как базовым принципам благодеяния и не причинения вреда, так и самим традиционным представлениям о естественности смерти.

Заключение

Таким образом, можно предложить следующие критерии разграничения между пассивной эвтаназией и этическим прекращением ТПЖ, которые используются в западном социокультурном и правовом контексте: 1) если медицинский работник инициирует новый патологический процесс, приводящий к смерти пациента, он убивает пациента путем активной эвтаназии; 2) если он воздерживается от спасения жизни пациента, отказывая ему в доступном лечении или прекращая его с намерением приблизить смерть, то он осуществляет пассивную эвтаназию. При этом врач будет разочарован в случае, если пациент выживает после прекращения ТПЖ. С другой стороны, 3) если врач отказывается от лечения или прекращает

лечение пациента, которого он считает умирающим, потому что полагает, что лечение бесполезно с медицинской точки зрения и обременительно для пациента, врач не виноват в пассивной эвтаназии, а просто устраняет медицинское препятствие, мешающее естественному процессу умирания. В таких случаях он не будет разочарован, если процесс умирания неожиданно обратится вспять и жизнь пациента продлится хотя бы на небольшое время.

Кроме того, проведенный анализ подтверждает тезис о том, что этическое обсуждение должно предшествовать изменениям законодательства, а не быть их идеологическим сопровождением постфактум. В противном случае появляются внутренне противоречивые нормы, которые одновременно: 1) декларируют право пациента отказаться от лечения; 2) криминализируют любое прекращение ТПЖ; 3) не предлагают врачам рабочей концепции бесполезности. Использование междисциплинарного поля биоэтики в этом контексте должно быть направлено не только на теоретическое разграничение категорий, но и на анализ реально используемых врачами стратегий решения конфликтов в отделениях интенсивной терапии, включая их неофициальные практики и моральные аргументы.

Только на основе такого «двойного» анализа — философско-нормативного и эмпирического, основанного на практиках — возможно формирование специфической российской модели регулирования конца жизни, которая, с одной стороны, учитывала бы локальные культурные и религиозные коды, а с другой — интегрировала бы международные критерии намерения, причинности и бесполезности лечения. Это позволило бы не только уменьшить моральный дистресс медицинского персонала и повысить доверие пациентов, но и задать более устойчивую траекторию развития отечественной биоэтики, выходящую за пределы простого заимствования или отказа от зарубежных решений.

Литература

1. Orgambidez A., Borrego Y., Alcalde F. J., Durán A. Moral distress and emotional exhaustion in healthcare professionals: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare*. 2025; 13 (4): 393.
2. Сергиенко С. К., Резник О. Н. Заблаговременное планирование пациентом медицинской помощи в конце жизни: обзор международных данных. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024; 21 (1): 75–87. Sergienko S. K., Reznik O. N. Patient advance care planning in the end-of-life care: international data review. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2024; 21 (1): 75–87. (in Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-75-87.
3. Beauchamp T. L., Childress J. F. *Principles of biomedical ethics*, 8th ed. New York: Oxford University Press; 2019.
4. Illis A. S., Shok, N. Co-editors of the special issue «East European post-communist legacy in medicine, health care, and bioethics». *Monash Bioeth Rev*. 2022; 40 (Suppl 1): 1–5. DOI: 10.1007/s40592-022-00173-5. PMID: 36585540.
5. Brender T. D., Axelrod J. K., Goitandia S. W., Batten J. N., Dzung E. W. Clinicians' perceptions about institutional factors in moral distress related to potentially nonbeneficial treatments. *JAMA Netw Open*. 2025; 8 (6): e2516089–e2516089. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.16089. PMID: 40522658.
6. Федеральный закон № 323-ФЗ «Федеральный Закон об Основах Охраны Здоровья Граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения 05.01.26). Federal Law No. 323-FZ «Federal Law on the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation» dated November 21, 2011. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (accessed on January 5, 2026).
7. Бергер Д. М., Зельман В. Л., Мюир Х., Амайя Р., Ершова К. И. Клиническая этика запроса «не реанимировать» и других лимитирующих директив в работе врача анестезиолога-реаниматолога. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (2): 61–74. Berger D. M., Zelman V. L., Muir H., Amaya R., Ershova K. I. Clinical ethics of the «Do not resuscitate» order and other advanced

- directives in anesthesia and ICU. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2017; 13 (2): 61–74. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-13-2-61-74.
8. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 17.11.2025, с изм. от 17.12.2025) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2026). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/ (дата обращения 05.01.26). The Criminal code of the Russian Federation dated 13.06.1996 N 63-FZ (as amended on 17.11.2025, as amended, dated 12/17/2025) (amended and suppl., effective in law from 01.01.2026). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_10699/ (accessed on 05.01.26).
 9. Смолькова И. В., Исаев, Ю. С., Ободенко, Н. П. Эвтаназия в российском правовом поле: вопросы теории и практики. *Всероссийский криминологический журнал*. 2013; 4: 86–93. Smolkova I. V., Isaev Yu. S., Obodenko N. P. Euthanasia in the Russian legal environment: issues of theory and practice. *All-Russian Journal of Criminology = Vserossiyskiy Kriminologicheskii Zhurnal*. 2013; 4: 86–93.
 10. Симонян Р. З. Правовые нормы об эвтаназии в российском законодательстве: уголовно-правовая характеристика эвтаназии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6: 971–975. Simonyan R. Z. About improvement of training of doctors by the medical right. Legal literacy as security measure of professional activity of the doctor. *International Journal of Applied and Fundamental Research = Mezhdunarodny Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*. 2016; 6: 971–975. eLIBRARY ID: 26165558.
 11. Елисеева Г. В. Эвтаназия: отечественный и зарубежный опыт правового регулирования. *Сибирское юридическое обозрение*. 2022; 19 (1): 23–38. Eliseeva G. V. Euthanasia: domestic and foreign experience of legal regulation. *Siberian Legal Review = Sibirskoe Yuridicheskoe Obozrenie*. 2022; 19 (1): 23–38. (in Russ.).
 12. Tarabrin R. Bioethical issues as triggers of religious transformation in orthodox christianity. *Bioethics*. 2025; 40 (1): 45–51. DOI: 10.1111/bioe.70006. PMID: 40517408.
 13. Tarabrin R. Russian orthodox church on bioethical debates: the case of ART. *Monash Bioeth Rev*. 2022; 40 (Suppl 1): 71–93. DOI: 10.1007/s40592-022-00154-8. PMID: 35306626.
 14. Шок Н. От биоэтики светской к биоэтике христианской: о значении наследия Х. Тристрама Энгельгардта в России. *Государство, религия, церковь в России и за рубежом*. 2020; 38 (4): 7–43. Shok N. From «bioethics» to «Christian bioethics»: significance of H. T. Engelhardt's legacy in today's Russia. *State, Religion, Church in Russia and Abroad = Gosudarstvo, Religiya, Tserkov' v Rossii i za Rubezhom*. 2020; 38 (4): 7–43. (in Russ.). DOI: 10.22394/2073-7203-2020-38-4-7-43.
 15. Solozhenkin B. Autonomy of minors questioned: Russian case with the loss of medical secrecy. *Journal International de Bioethique et d'Etique de Sciences*. 2023; 34 (1): 57–72. DOI: 10.3917/jibes.341.0057.
 16. Тарабрин Р. Е. Исторический анализ становления и развития биоэтики в России: роль Х. Т. Энгельгардта. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко*. 2025; 3: 132–137. Tarabrin R. E. Historical analysis of the formation and development of bioethics in Russia: the role of H. T. Engelhardt. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health = Bulletin Nacionalnogo Nauchno-Ssledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorovya imeni N. A. Semashko*. 2025; 3: 132–137. (in Russ.). DOI: 10.69541/NRIPH.2025.03.021.
 17. Петров Р. В. Заявление Российского комитета по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО. URL: <http://www.bioethics.ru/rus/rucommittee/> (дата обращения 05.01.26). Petrov R. V. Statement of the Russian Committee on Bioethics at the Commission of the Russian Federation for UNESCO Affairs. URL: <http://www.bioethics.ru/rus/rucommittee/> (accessed on 05.01.26).
 18. Присяжная Н. В., Садыкова М. Ф., Голикова Н. С., Борисова П. М. Высокотехнологичная медицинская помощь в практике российского здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2024; (3): 70–81. Prisyazhnaya N. V., Sadykova M. F., Golikova N. S., Borisova P. M. High-tech medical care in the practice of Russian healthcare. *Medical Technologies. Assessment and Choice = Meditsinskie Tehnologii. Otsenka i Vybora*. 2024; (3): 70–81. (in Russ.). DOI: 10.17116/medtech20244603170.
 19. Ведешкин М. А., Назорных О. С., Петров Ф. В. и др.; под общей редакцией Шок Н. П., Петровой М. С. Проблемы биоэтики в историческом контексте и социокультурной динамике общества. Москва: Практическая Медицина; 2021: 272. Vedeshkin M. A., Nazornyykh O. S., Petrov F. V., et al.; edited by Shok N. P. and Petrova M. S. Problems of Bioethics in the Historical Context and Sociocultural Dynamics of Society. Moscow: Practical Medicine; 2021: 272. (in Russ.). ISBN 978-5-98811-653-0.
 20. Шок Н. П. Ответственность науки и общества: может ли биоэтика повлиять на медицинскую практику? *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 2020; 2: 347–364. Shok N. P. The responsible science and society: can bioethics influence medical practice? *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes. Monitoring Obshchestvennogo Mneniya: Ekonomicheskie i Socialnye Peremeny*. 2020; 2: 347–364. (in Russ.). DOI: 10.14515/monitoring.2020.2.1624.
 21. Лавджой А. О. Историография идей. *История философии*. 2005; 12: 158–169. Lovejoy A. O. Historiography of ideas. *History of philosophy = Istoriya Filosofii*. 2005; 12: 158–169. (in Russ.).
 22. Прилуцкий А. М., Андреева Л. Е. Специфика структуры религиозного дискурса. *Вестник Ленинградского государственного университета им. А. С. Пушкина*. 2015; 2 (1): 158–164. Prilutsky A. M., Andreeva L. E. The specificity of the religious discourse structure. *Bulletin of A.S. Pushkin Leningrad State University = Vestnik Leningradskogo Gosudarstvennogo Universiteta im. A. S. Pushkina*. 2015; 2 (1): 158–164. (in Russ.).
 23. Boročević A., Babić-Bosanac S. Discourse, ethics, public health, abortion, and conscientious objection in Croatia. *Croat Med J*. 2017; 58 (4): 316–321. PMID: 28857525.
 24. Macauley R. C. Ethics in palliative care. A complete guide. Oxford University Press; 2018: 548.
 25. Sulmasy D. P. Killing and allowing to die: another look. *J Law, Med Ethics*. 1998; 26 (1): 55–64. DOI: 10.1111/j.1748-720x.1998.tb01906.x. PMID: 11067586.
 26. Dworin R., Nagel T., Nozick R., Rawls J., Scanlon T., Thomson J. J. Assisted suicide: the philosophers' brief. *New York Rev Books*. 1997; 41–47. PMID: 11655210.
 27. Tooley M. An irrelevant consideration: killing versus letting die. In: Steinbock B., Norcross A. eds. Killing and letting die. (2nd ed.). New York: Fordham University; 1994: 103–111.
 28. Rachels J. The end of life: euthanasia and morality. New York: Oxford University Press; 1986.
 29. Cartwright W. Killing and letting die: a defensible distinction. *Br Med Bull*. 1996; 52 (2): 354–361. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011550. PMID: 8759233.
 30. McFadden R. D. Karen Ann Quinlan, 31, Dies; Focus of 76 Right to Die Case. *New York Times*. 1985 June 12; 27 (12): A1.
 31. Berlinger N., Jennings B., Wolf S. M. The Hastings center guidelines for decisions on life-sustaining treatment and care near the end of life: revised and expanded second edition. Oxford University Press; 2013.
 32. Youngner S. J. Who defines futility? *JAMA*. 1988; 260 (14): 2094–2095. PMID: 3418875.
 33. Doyle, D. John. Baby K. A landmark case in futile medical care. *Ethics*. 2010; 1 (10): WMC00969.

Поступила 18.02.2026

Принята 07.04.2026

Публикация онлайн 23.04.2026

Памяти профессора Вячеслава Александровича Вострикова

16 марта 2026 г. на 79-м году жизни скончался доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Александрович Востриков.

Вячеслав Александрович родился 5 июля 1947 г. в городе Старые Дороги Минской области Белорусской ССР в семье военнослужащего.

В 1972 г. окончил 2-й Московский медицинский институт, факультет лечебное дело. Работал терапевтом в больницах Москвы (№ 46 и в ЦРБ МЗ РСФСР). С 1977 по 1979 гг. проходил клиническую ординатуру по анестезиологии – реаниматологии в НИИ общей реаниматологии РАМН (тогда Научно-исследовательская лаборатория общей реаниматологии РАМН). С 1980 по 1989 гг. работал там же в должности младшего научного сотрудника.

В 1988 г. Вячеслав Александрович защитил кандидатскую диссертацию «Центральная гемодинамика и сократительная функция миокарда после высоковольтной электротравмы». С 1990 по 1998 гг. он — ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии РАМН. С ноября 1998 по февраль 2017 гг. — ведущий научный сотрудник отдела кардиологии НИЦ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и по совместительству — ведущий научный сотрудник НИИ общей реаниматологии.

В 2000 г. В.А.Востриков защитил докторскую диссертацию «Эффективность и безопасность электрической дефибрилляции желудочков сердца».

С 1990 по 2004 гг. Вячеслав Александрович — член комиссии по физиологическим приборам и аппаратам комитета по новой медицинской технике Минздрава России.

Наряду с исследованиями эффективности и безопасности дефибрилляции желудочков сердца, Вячеслав Александрович проводил исследования кардиальных и экстракардиальных факторов, влияющих на дозозависимый успех электрической кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий с использованием отечественного биполярного квазисинусоидального импульса.

С 2008 г. Вячеслав Александрович совместно с Институтом биомедицинских систем национального исследовательского университета МИЭТ (г. Зеленоград) начал проводить экспериментальные и теоретические исследования,



посвященные поиску оптимальной формы биполярного дефибрилляционного импульса. Трапецеидальная форма биполярного дефибрилляционного импульса с пологими фронтами и срезом, генерируемая дефибриллятором ДФР-02, была разработана В.А.Востриковым совместно с инженером Института биомедицинских систем Б.Б.Горбуновым. Он принимал участие также в разработке автоматических наружных дефибрилляторов АНД-П01, АНД-П04 и АНД-П05 с биполярным дефибрилляционным импульсом Гурвича–Венина.

Результаты исследований В.А.Вострикова легли в основу медико-технических требований к 9 моделям отечественных дефибрилляторов, генерирующих оптимизированные биполярные квазисинусоидальный и трапецеидальный импульсы. Вячеслав Александрович — автор 219 публикаций (из них 46 — в зарубежных изданиях); соавтор 10 монографий; автор двух мультимедийных пособий; соавтор 3 патентов, из них 2 на изобретение и 1 на полезную модель; соавтор руководства к новым российским автоматическим наружным дефибрилляторам.

Профессор В.А.Востриков известен не только в нашей стране, но и за рубежом. За активное участие в международных конференциях его письменно благодарили профессор M. Weisfeldt, председатель Комитета по наружной дефибрилляции Американской ассоциации кардиологов, и профессор Leo L. Bossaert, исполнительный директор Европейского Совета по реанимации. По их приглашению В.А.Востриков участвовал в работе журнала «Resuscitation» с 1998 по 2005 гг. как член редакционного совета.

Редакция журнала «Общая реаниматология», коллектив НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского ФНКЦ РР выражают искренние соболезнования родным, близким и коллегам Вячеслава Александровича и скорбят вместе с ними.

Из правил оформления разделов статьи (редакция 21.04.2025)

Библиография

Новизна источников. Обсуждение результатов исследований и формулировку выводов необходимо делать в контексте современных данных. В связи с этим рекомендуем включать в библиографию 70% источников последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Преобладание ссылок на источники 10-летней давности (и более) снижает интерес к статье и, как следствие, ее цитируемость, т. к. анализ результатов не учитывает современную точку зрения на тему исследования.

Разнообразие и количество источников. Всестороннее раскрытие темы и нетенденциозная подача материала требуют широкого охвата отечественных и зарубежных источников по теме исследования. Это достигается ассортиментом и количеством источников.

Рекомендуем включать в библиографию источники из большинства ведущих профильных отечественных журналов. Такой подход снимает ограничения индивидуальной редакторской политики и делает контекст обсуждения результатов более объективным и многоаспектным.

Данная рекомендация относится и к зарубежным источникам.

Рекомендуемое количество источников основано на экспертной оценке достаточности материала для полновесного представления темы во введении, а также для обсуждения результатов и построения выводов. Рекомендуемый объем библиографии оригинальной статьи составляет 25–45 ссылок; краткого сообщения — 10–25; обзора — 80–120.

НЕДОПУСТИМЫЕ источники. В список литературы **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** включение диссертационных работ и авторефератов диссертаций, основное содержание которых изложено в публикациях, приведенных в библиографическом списке автореферата. Ссылки на данные публикации представляются более корректными. Исключение составляют диссертационные работы, содержащие неопубликованные результаты части исследования. В таком случае автор отмечает при цитировании диссертации, что материал, на который он ссылается, ранее не был опубликован.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ также ссылки на тезисы докладов, содержание которых, как правило, является подготовительным или заключительным этапом написания статьи, ссылка на которую представляется более уместной. Исключение составляют тезисы, в которых опубликованы предварительные результаты, представленные в статье в расширенном виде.

НЕ ДОПУСКАЮТСЯ ссылки на учебники и словари, поскольку они относятся к учебной, а не к научной литературе, содержат данные, основанные на переработке материалов конкретных статей и монографий, не включают новейшие данные. Ссылки на первичные источники научных данных, приведенных в учебной литературе, являются более точными и целесообразными для поиска обновлений по конкретной тематике.

Эти положения соответствуют международной практике приведения библиографических ссылок.

Библиография печатается после всех разделов статьи через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером.

В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. Для интернет-источников приводится полная форма URL (uniform Resource Locator): protocol://hostname/filename.

Порядок составления списка следующий: 1) автор(ы) книги или статьи: если авторов не более 7, то указываются все авторы; если авторов более 7, то указываются семь первых фамилий (с инициалами после фамилий), далее — с соавт./et al.; 2) название книги или статьи; 3) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные. В конце описания книги указывают ее ISBN.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы авторов курсивом (число авторов отмечено выше в порядке составления списка), название статьи, журнала (название журнала — курсивом), год, том (указывается только АРАБСКИМИ цифрами), номер журнала, номера страниц «от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки.

Сокращенные названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed. В конце описания статьи указывают DOI; PMID (при наличии) — эти идентификаторы дают доступ к первоисточнику с полным списком авторов публикации и могут быть определены на сайте PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Если на сайте PubMed индексы не указаны, они определяются на сайтах: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db> и <http://www.crossref.org/guestquery/>.

Примеры оформления библиографии — на сайте www.reanimatology.com в архивных выпусках журнала 2025–2026 гг.

Из правил оформления разделов статьи (редакция 21.04.2025)

Материалы и методы содержат критерии включения/исключения материала и обоснование выбора методов исследования. Если исследование проводили в рамках определенной программы, то здесь указывается ее название. Если клиническая и научная части работы были выполнены на базе разных учреждений, то в этом разделе указывают название учреждения, на базе которого был получен материал для исследования. В этом разделе помещают информацию о наличии информированного согласия пациента(ов) на участие в исследовании и обезличенную публикацию полученных результатов; приводят ссылки на документы, регламентирующие содержание экспериментальных животных и проведение с ними экспериментов; описывают количественные и качественные характеристики включенных в исследование больных/обследованных или экспериментальных животных; дизайн исследования, использованные клинические, лабораторные, инструментальные, экспериментальные и прочие методики, в том числе методы статистической обработки данных. Если при подготовке материала использовали искусственный интеллект (ИИ), необходимо указать название и версию модели(ей) ИИ, в подготовке каких частей он был задействован.

При описании методов исследования следует:

- Подробно описать дизайн исследования.
- Указать место и период проведения исследования, критерии включения и исключения (для клинических исследований), метод рандомизации и ослепления (для рандомизированных исследований), блок-схему отбора пациентов в исследование (для клинических исследований).

- Достаточно подробно описать статистические тесты, использованные в исследовании, с указанием названия и версии статистического пакета, чтобы читатели могли воспроизвести те же результаты при наличии исходных данных.

- Описать цель исследования и гипотезу, конечные точки исследования.

- Привести метод проверки «нормальности» закона распределения данных. При использовании параметрического метода описать, соблюдены ли основные статистические допущения.

- При анализе категориальной переменной, если частота событий мала, использовать точный тест Фишера или асимптотический метод хи-квадрат теста с соответствующими поправками (напр. поправкой Йейтса). Стандартный тест хи-квадрат можно проводить только при достаточно большом объеме выборки и количестве событий.

- Приводить точные p -значения для результатов статистических тестов (для значений менее 0,001 рекомендуется использовать вид « $p < 0,001$ »). Описать показатели p -уровней значимости в поле или примечании рисунков и таблиц с четким указанием групп сравнения.

- Описать априорный расчет объема выборки для проспективных исследований. Мощность должна быть равна или превышать 80%.

- Для представления репрезентативных значений количественных (непрерывных) переменных рекомендуется использовать формат среднего $\pm SD$ (для параметров, распределение которых соответствует нормальному закону) или медианы и квартилей ($Q1$, $Q3$).

Основная информация для подачи статьи (редакция 21.04.2025)

1. Первичная подача статьи

1 файл в формате Word на русском языке (для русскоязычных авторов) или на английском языке (для нерусскоязычных авторов), включающий:

- название статьи;
- ФИО всех авторов;
- аффилиации всех авторов;
- текст всех разделов статьи;
- таблицы, рисунки, фото с подписями и примечанием;
- библиографию.

2. Формат подписи файла: фамилия первого автора, дата (год, месяц, число). При обновлении версий рукописи и ее приложений (таблицы, иллюстрации) в формате подписи файлов меняется только дата.

3. Объем статьи

Оригинальная статья: около 40 000 знаков с пробелами.

Краткое сообщение: не более 2500 слов.

Обзор, мета-анализ: 25000–40000 знаков с пробелами.

4. Информация на титульной странице

Название статьи: до 12 слов.

ФИО авторов: полные (Иван Иванович Иванов).

Аффилиации: полное название и почтовый адрес организаций с индексом.

Автор по переписке с редакцией: полные ФИО, адрес электронной почты, номер телефона.

5. Структура текста статьи и библиография

Резюме (объем, разделы): 250–300 слов. Масштаб проблемы, цель, материалы и методы, результаты, заключение.

Хайлайты (главные тезисы в форме текста или инфографики, необязательный раздел после резюме): 1–3 тезиса в графической или текстовой форме (для текстовой формы — не более 40 слов каждый тезис).

Ключевые слова: 6–8 слов, перечисленных через точку с запятой (;), без точки в конце.

Разделы статьи (основные): введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

Информационные разделы после ключевых слов: конфликт интересов, финансирование, информация об авторах (ORCID или другой ID; вклад авторов). Благодарность (по желанию авторов).

Иллюстрации, включая таблицы: оригинальная статья — до 8; краткое сообщение — не более 3; обзор — до 8.

Ссылки: 70% — источники последних 5 лет, из них — не менее 30% источников последних 3-х лет. Оригинальная статья — 25–45 ссылок; краткое сообщение — 10–25; обзор — 80–120. Ссылки: см. раздел 3.14. «Библиография».

6. Форматирование

Шрифт: Times New Roman, 12. Выделение разделов — жирный шрифт.

Интервалы и отступы: межстрочный интервал — 1,5; интервал до и после абзаца — нет; интервал между разделами — один дополнительный интервал; отступ первой строки — 1, 25 см.

Поля: 2,5 см со всех сторон.

Нумерация страниц: в правом нижнем углу.

АМИПАРЦЕНИН®

Аминокислотный профиль, за которым стоят данные



Стандартизация

по ESPEN и клиническим рекомендациям России¹⁻⁵



Поддержка

лабораторных
нутритивных маркёров
активной клеточной массы.



Соответствие

современным рекоменда-
циям по клиническому
питанию^{1-5, 6-8}



ASIA pharm group

Стратегия нутритивной поддержки

Плановые абдоминальные операции с ожидаемой невозможностью адекватного энтерального питания в течение не менее 5 суток

Парентеральное питание

1. Arends J., Bachmann P., Baracos V. и др. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
2. Weimann A., Braga M., Carli F. и др. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36, № 3. P. 623–650.
3. Периоперационная нутритивная поддержка взрослых пациентов: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2021.
4. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. и др. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // Clinical Nutrition. 2017. Vol. 36, № 1. P. 49–64.
5. Prado C. M., Purcell S. A., Alish C. и др. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines // Annals of Oncology. 2021. Vol. 32, № 12. P. 1637–1652.
6. Bozzetti F., Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on parenteral nutrition: present status and perspectives for future research // Clinical Nutrition. 2009. Vol. 28, № 4. P. 359–364.
7. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in liver diseases and supplementation // Nutrients. 2018. Vol. 10, № 7. P. 1–22.
8. Plauth M., Bernal W., Dasarthy S. и др. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // Clinical Nutrition. 2019. Vol. 38, № 2. P. 485–521.



125284 г. Москва, Ленин-
градский проспект, д. 31А, стр.1
Бизнес-центр Монарх

☎ 8 (495) 232-01-40 (многоканальный)
e-mail: info@medcon.ru