УДК 616-005.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19

А. Р. ХАСАНОВ, К. П. ГОЛОВКО, Е. К. ГАВРИЛОВ, Р. И. ГЛУШАКОВ, И. А. БАРСУК

Возможности и перспективы применения лечебной стимуляции ангиогенеза при повреждениях магистральных артерий конечностей (систематический обзор)

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
E-mail: khasartrish@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.25 г.; принята к печати 25.03.25 г.

Резюме

Структура боевой хирургической патологии вследствие современных поражающих факторов современного оружия, используемого в вооруженных конфликтах Новейшего времени, характеризуются высокой частотой повреждений кровеносных сосудов нижних конечностей, что нередко сопровождается массивным кровотечением и/или острой ишемией конечностей (ОИК). Представлен обзор научной литературы, посвященный видам хирургических методов лечения острой ишемии конечностей. Рассмотрены вопросы регулирования неоангиогенеза в тканях, представлены возможности применения генно-инженерных технологий стимуляции ангиогенеза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Представлены результаты экспериментальных и клинических исследований по данному направлению. Обоснована перспективная концепция возможности применения генно-инженерных комплексов стимуляции VEGF-зависимого ангиогенеза на основе циклической плазмидной ДНК данного фактора роста. В обзор включены данные релевантных статей, описывающих методы стимуляции ангиогенеза при ишемии, а также структуру и характер повреждений магистральных артерий конечностей, опубликованных за период с января 2013 г. по январь 2023 г. и представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary. В настоящее время хирургическое лечение раненых с повреждениями магистральных артерий конечностей не всегда позволяет добиться оптимального результата. Ключом, способствующим ускоренному восстановлению поврежденных артерий конечности, могут стать понимание процессов стимуляции ангиогенеза и разработка новых методик адъювантной лечебной стимуляции ангиогенеза у данной категории пациентов. В перспективе это приведет к уменьшению инвалидизации и улучшению исходов лечения современной хирургической травмы. Учитывая многочисленные литературные источники, публикации коллег, можно сделать вывод о перспективности и эффективности методик лечебной стимуляции ангиогенеза у пациентов с повреждением магистральных артерий конечности. Однако требуется дальнейшее изучение механизмов ангиогенеза при данном виде повреждений, а также расширение показаний для его применения.

Ключевые слова: *огнестрельные ранения конечностей, минно-взрывные ранения конечностей, повреждения сосудов конечностей, ранения конечностей, ангиогенез, VEGF (vascular endothelial growth factor)*

Для цитирования: *Хасанов А. Р., Головко К. П., Гаврилов Е. К., Глушаков Р. И., Барсук И. А. Возможности и перспективы применения лечебной стимуляции ангиогенеза при повреждениях магистральных артерий конечностей (систематический обзор). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(2):11–19. https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19.*

UDC 616-005.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19

A. R. KHASANOV, K. P. GOLOVKO, E. K. GAVRILOV, R. I. GLUSHAKOV, I. A. BARSUK

Possibilities and Prospects of Therapeutic Stimulation of Angiogenesis in Injuries of the Great Arteries of the Extremities (Systematic Review)

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: khasartrish@yandex.ru

Received 14.01.25; accepted 25.03.25

Summary

The structure of combat surgical pathology due to modern defeat factors of modern weapons used in armed conflicts of recent times is characterized by a high frequency of injuries of blood vessels of the lower extremities, which is often accompanied by

massive bleeding and/or acute limb ischemia (ALI). A review of scientific literature devoted to the types of surgical methods for the treatment of acute limb ischemia is presented. The issues of neoangiogenesis regulation in tissues are considered, the possibilities of application of genetically engineered technologies of angiogenesis stimulation in patients with chronic lower limb ischemia are presented. The results of experimental and clinical studies in this direction are presented. A promising concept of the possibility of application of genetically engineered complexes of VEGF-dependent angiogenesis stimulation based on cyclic plasmid DNA of this growth factor is substantiated. The review included data from relevant articles describing methods of angiogenesis stimulation in ischemia, as well as the structure and nature of limb arterial injuries published in the period of January 2013 and January 2023 and presented in PubMed, ScienceDirect, and eLibrary databases. Currently, surgical treatment of the wounded with the injuries of the main arteries of the extremities does not always allow to achieve the optimal result. The key to accelerated restoration of the injured limb arteries may be the understanding of the processes of angiogenesis stimulation and development of new techniques of adjuvant therapeutic stimulation of angiogenesis in this category of patients. In the long term, this will lead to a decrease in disability and improved outcomes of treatment of modern surgical trauma. Taking into account numerous literature sources, publications of our colleagues, we can conclude that the techniques of therapeutic stimulation of angiogenesis in patients with the injury of the main arteries of the limb are promising and effective. However, further study of angiogenesis mechanisms in this type of injuries is required, as well as expansion of indications for its application.

Keywords: *gunshot wounds of extremities, mine blast wounds of extremities, limb vascular injuries, limb wounds, angiogenesis, VEGF (vascular endothelial growth factor)*

For citation: *Khasanov A. R., Golovko K. P., Gavrilov E. K., Glushakov R. I., Barsuk I. A. Possibilities and Prospects of Therapeutic Stimulation of Angiogenesis in Injuries of the Great Arteries of the Extremities (Systematic Review). Regional hemodynamics and microcirculation. 2025;24(2):11–19. https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-2-11-19.*

Введение

В мире ишемия нижних конечностей диагностируется примерно у 200 млн человек [1]. Проблемой реконструктивной сосудистой хирургии остается восстановление тканей, подвергшихся длительной ишемии. Для этих целей используется широкий спектр современных средств, физиотерапевтическое лечение и др. Применение генных технологий рассматривается учеными как одно из перспективных направлений в лечении пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей [2, 3]. Доклинические исследования генной терапии отмечают образование и рост новых сосудов в экспериментальном исследовании на лабораторных животных [4–7].

В этой связи стоит отметить значимость фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), который играет ключевую роль в патофизиологии развития новых коллатералей в условиях повреждения тканей и гипоксии [8–10]. VEGF представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый эндотелиальными клетками сосудов, точкой приложения которого является стимуляция ангиогенеза. Также VEGF выступает в качестве мишени для подавления воспаления, что является важным элементом при восстановлении костного мозга и регенерации в ране [10, 11].

VEGF индуцируется множествами клеток: эндотелиальные клетки, тромбоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги и нейтрофилы. Травматическое повреждение конечности, повреждение артерий конечности, инфекция и последующая реакция воспаления приводят к нарушению баланса проангиогенных и антиангиогенных факторов. Вызванный травматическим повреждением тканей дисбаланс осуществляет каскад патологических реакций организма, оттягивающих и зачастую нарушающих течение фаз раневого процесса. Важную роль в заживлении раны играет не только ангиогенез, но и лимфангиогенез. Ряд исследований в этой области демонстрируют зависимость лимфангиогенеза от эндотелиальных факторов роста сосудов (VEGF). Так, лимфангиогенез индуцируется VEGF, в особенности изоформами VEGF-C и VEGF-D, связывающимися с рецепторами VEGF R-2 и VEGF R-3. Таким образом запускается механизм лимфа-/гемангиогенеза [12]. Фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), плацентарный фактор роста (PIGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и ангиопоэтин (Ang) также участвуют в механизме лимфа-/гемангиогенеза [13]. Также продемонстрировано, что цитокины IL-1 и TNF индуцируют экспрессию VEGF-C, тем самым запуская механизм лимфангиогенеза [14]. VEGF, стимулируя ангиогенез, проходит через определенные этапы: вазодилатация, деградация основной мембраны, миграция эндотелиальных клеток и последующая их пролиферация. Пусковой механизм ангиогенеза продемонстрирован на рис. 1.

Цель данной статьи заключается в обзоре и анализе доступной литературы по методам стимуляции ангиогенеза при ишемии конечностей, а также в возможности рассмотреть применение данных методов адъювантной терапии в качестве патогенетической терапии при повреждении магистральных артерий конечностей.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен систематический обзор по теме структуры и характера повреждений магистральных артерий конечностей, а также роли стимуляторов ангиогенеза в патогенезе травм конечностей с повреждением магистральных артерий в мирное и военное время в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [15]. В обзор включены данные релевантных статей, описывающих методы стимуляции ангиогенеза при ишемии, а также структуру и характер повреждений магистральных артерий конечностей, опубликованных за период с января 2013 г. по январь 2023 г. и представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary.

В результате поиска изучено 158 статей, 24 дубликата было удалено. В результате анализа названий и

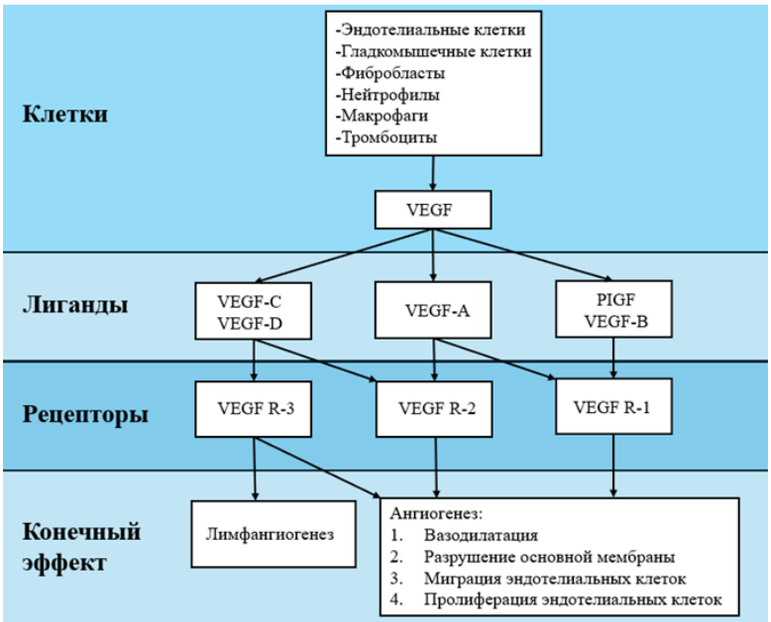

Рис. 1. Механизм активации VEGF. Гипоксия, ранение и/или травма запускает индуцирование VEGF через клетки

Fig. 1. Mechanism of VEGF activation. Hypoxia, wounding and/or trauma triggers the induction of VEGF through cells

рефератов 68 статей были удалены из-за несоответствия. Из оставшихся 66 статей 21 была исключена по причине отсутствия собственных данных и несоответствия критериям включения. Таким образом в итоговый анализ было включено 45 статей: 41 оригинальное исследование, 3 литературных обзора, 1 методические рекомендации. Блок-схема поиска и отбора статей представлена на рис. 2.

В терапии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей стали использоваться и клеточные технологии. Так, наиболее активно развивающимся и перспективным направлением в лечении хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) является использование генно-инженерной конструкции для стимулирования ангиогенеза VEGF165. База препарата – высокоочищенная сверхскрученная форма плазмиды VEGF165, которая кодирует образование эндотелиального фактора роста сосудов [16]. VEGF165 является активной изоформой ангиогенного фактора, обладающей потенциалом для стимуляции эндотелиальных клеток. Ранние исследования, проведенные на 41 испытуемом, демонстрируют достоверную эффективность улучшения микроциркуляции, выражающуюся не только вновь сформировавшимися сосудами, но и увеличением их калибра [16]. По данным применения терапевтического ангиогенеза генно-инженерной конструкцией VEGF165 у 32 пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, осложненной нешунтабельным поражением дистального артериального русла, улучшение отметили 12 пациентов (37,5 %) и значительное улучшение – 14 (43,75 %) [17]. Важно отметить, что достигнутый эффект сохраняется в течение 5 лет. Данные отдаленных результатов (через 1 год после получения терапевтического ангиогенеза) применения генно-инженерной конструкции VEGF165 у 44 пациентов демонстрируют улучшение микроциркуляции и улучшение качества жизни испытуемых [18]. Проведенная оценка стоимости-эффективности применения препарата VEGF165 в сравнении с традиционным лечением ХИНК показала высокую эффективность в стратегии экономии затрат на лечение, улучшении качества жизни, снижении частоты ампутации и стабилизацию состояния пациентов [19, 20].

Экспериментальное исследование на лабораторных животных, где применялась смесь пДНК с генами VEGF165 и HGF (VEGF165 с ангиопоэтином-1, bFGF, урокиназным активатором плазминогена (uPA), стромальным фактором-1α (SDF) или HGF), достоверно продемонстрировало усиление ангиогенеза и уменьшение некротизированной зоны в скелетных мышцах, а также большую эффективность при комбинированном использовании по сравнению с каждым фактором по отдельности [21]. Результаты локального применения генно-инженерной конструкции VEGF165 у 194 лабораторных животных демонстрируют результативность терапевтического эффекта стимуляции ангиогенеза [22]. Продолжительность данного экспериментального исследования составила 35 суток, где оценивался ангиогенный эффект после применения pl-VEGF165 у лабораторных животных на 1-е и 14-е сутки. В исследовании продемонстрировано, что на 7-е сутки после лигирования бедренной артерии у лабораторных животных определяется достоверное увеличение показателей лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), а на 35-е сутки показатели соответствовали 86±9 от нормы [22]. В ходе изучения иммуногистохимической реакции образцов четырехглавой мышцы бедра лабораторных животных на 35-е сутки не обнаружены участки некроза, воспаления или разрастания соединительной ткани [22]. По данным зарубежных авторов, клиническое исследование у 14 пациентов, в лечении которых применяли

Рис. 2. Блок-схема отбора литературных источников
Fig. 2. Literature selection flowchart

бицистронную плазмиду (VEGF165 и HGF), получено достоверное увеличение проангиогенных факторов в пораженных тканях и клиническое улучшение при ХИНК в сочетании с сахарным диабетом [23]. Использование микрофлюидного чипа для оценки ангиогенных свойств различных изоформ VEGF ($VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{189}$), в том числе по длине и количеству сосудистых ростков, продемонстрировало, что VEGF165 обладает наибольшей способностью индуцировать рост сосудистых ростков в сравнении с другими изоформами VEGF [24]. Данные инцизионной биопсии икроножной мышцы у 7 пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей после курса лечения генно-инженерной конструкцией VEGF165 демонстрируют активацию репаративного рабдомиогистогенеза на фоне увеличения капиллярной плотности [25].

Пристального внимания заслуживает свойство VEGF165 васкуляризировать костную ткань, формировать кровеносную сеть и тем самым усиливать остеогенез. Эндохондральная оссификация зависит от количества капилляров из зачатков надкостницы, а внутримембранная оссификация связана как с инвагинальной, так и с вновь сформированными и прорастающими сосудистыми сетями [26]. Была изучена эффективность рекомбинантного человеческого белка VEGF165 (rhVEGF165) в формировании сосудов через модели *in vivo* и *in vitro*. Использование rhVEGF165 продемонстрировало увеличение остеобластоподобных клеток MG-63 *in vitro*, а также увеличило толщину свода черепа в исследовании *in vivo*. Важным выводом данных исследований является то, что непрерывное введение VEGF показывает лучшие результаты в сравнении с одномоментным введением высокой дозы [27].

Альтернативным вариантом терапевтического ангиогенеза у нешунтабельных пациентов с ХИНК является применение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Согласно проведенному клиническому исследованию, внутримышечное локальное введение выделенных из костного мозга стволовых клеток у 9 пациентов с ХИНК продемонстрировало высокую эффективность, выраженную улучшением микроциркуляции по результатам сцинтиграфии [28]. При этом большинство исследователей отмечают ограниченные возможности применения данного метода стимуляции терапевтического ангиогенеза вследствие высокой стоимости и прочих ограничений, связанных с тиражированием данных технологий.

Однако кажется перспективным дальнейшее применение терапевтического неоангиогенеза не только у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, но и у больных с острой ишемией нижних конечностей, в том числе у пострадавших и раненых с повреждениями магистральных сосудов. На сегодняшний день при оперативных методах лечения острой ишемии нижних конечностей (ОИНК) остаются высокие риски ранних послеоперационных осложнений вследствие низкой толерантности к оперативной травме ишемизированных тканей конечности. В случае прогрессирующей ОИНК выполнение реконструктивных операций является достаточно проблематичным, что сохраняет риск ампутаций с последующей инвалидизацией. Выполнение ампутации требует небольших затрат при первичном лечении, но со временем протез изнашивается и требует замены, что приводит к большим затратам материальных и финансовых средств [29]. Это приводит к социальной и экономической нагрузке на государство [30, 31]. Важно учитывать тот факт, что метод лечебной стимуляции ангиогенеза не является альтернативой сосудисто-реконструктивной операции при травматическом и/или огнестрельном

ранении сосудов конечностей, а представляет собой адъювантную терапию, которая в теории позволит улучшить исходы хирургического лечения.

Согласно современным данным частота повреждений кровеносных сосудов в современных вооруженных конфликтах достигла 10 % и более [32]. В военное время ранения конечностей в общей структуре боевой патологии составляют 47–61 % (обширные ранения – 21,3 %) [32]. По данным ретроспективных исследований в современных вооруженных конфликтах (Афганистан, Северный Кавказ (1) и Северный Кавказ (2)) ранения конечностей занимают в структуре летальных исходов третье место (13,3 %) после ранений живота (34,8 %) и головы (23,1 %) [33]. По данным анализа 5895 историй болезни раненых с повреждением конечностей прослеживается тенденция увеличения минно-взрывных ранений (МВР) с 16,7 % (вооруженный конфликт в Афганистане, 1979–1989 гг.) до 30,3 % (в более поздних вооруженных конфликтах), а в структуре локализации доминирующими являются повреждения конечностей (до 71,7 %) [34, 35]. Важным уточнением является то, что в структуре современных войн 60–70 % раненых имеют огнестрельные травмы (до 90 % – от боеприпасов взрывного действия и 10 % – от стрелкового оружия) [36–38]. Подавляющее большинство ранений магистральных артерий конечностей представлено повреждением бедренно-подколенного сегмента (до 40–50 %), сосудов голени и плеча (до 20–30 %) [39]. Результаты ретроспективной оценки ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) у 347 раненых с огнестрельной травмой нижних конечностей демонстрируют, что в 79,3 % случаев представлены артериальным перерывом (пересечение магистральных артерий или боковое ранение) [40]. В мирное время травмы и ранения нижних конечностей в общей структуре травматизма составляют 9–12 % (тяжелые травмы – 0,5–1,5 %) [32, 35].

При боевых ранениях часто наблюдается одновременное повреждение магистральных артерий и вен (в 40–50 % случаев) [39]. Следствием повреждения кровеносных сосудов являются возникающие и прогрессирующие жизнеугрожающие состояния – кровотечение и ОИНК. Осложнением при повреждении магистральных артерий является ишемический некроз (конечности) с риском последующей ампутации нижней конечности. Обращаясь к примерам прошлого – особенностью боевых поражений в Афганской военной кампании является значительное увеличение частоты минно-взрывных ранений и взрывных травм (у 30 % раненных) [32]. При подрыве минных боеприпасов на организм раненого воздействует целый комплекс физических факторов. Главными поражающими факторами при взрыве являются: взрывные газы, ударная волна, осколки боеприпаса и вторичные снаряды.

Выделяют несколько степеней острой ишемии нижних конечностей на фоне боевой огнестрельной травмы: компенсированная, некомпенсированная, необратимая [39]. Если при компенсированной ишемии тактика хирургического лечения на этапе оказания квалифицированной хирургической помощи не представляет особых трудностей (выполнение реконструктивной операции), то в ситуации некомпенсированной ишемии необходимо все взвесить и принять верное решение. По современным рекомендациям некомпенсированная ишемия может быть «ранняя» и «критическая» [39]. При «ранней» некомпенсированной ишемии целесообразно выполнить реваскуляризацию нижней конечности для скорейшего восстановления адекватной трофики тканей в дистальной части конечности. Во избежание постишемического отека (компартмент-синдрома) выполняется профилактическая фасциотомия. При «критической» некомпенсированной ишемии до развития ишемии поперечнополосатых мышц необходимо скорейшее выполнение временного протезирования сосуда. Далее выполняются профилактическая фасциотомия, стабилизация гемодинамики, плазмоферез, решается вопрос об окончательной реваскуляризации.

Однако при сроках ранения от 6 часов и более развивается критическая некомпенсированная ишемия дистальных отделов поврежденной конечности с ишемией поперечнополосатых мышц. Важно не допустить критическую ошибку (абсолютное противопоказание для восстановительных операций на сосудах) – пытаться восстанавливать кровоток при необратимой ишемии. Принятие данного решения приведет к грозному осложнению с высоким риском летального исхода – эндотоксикозу с последующим повреждением почек (синдром ишемии-реперфузии) [39]. При этом наиболее часто некомпенсированная ишемия нижних конечностей развивается вследствие «анатомической недостаточности» имеющихся коллатералей при ранениях подколенной артерии (до 80 %) и бедренной артерии в нижней трети (до 20 %). Таким образом, вероятной областью применения терапевтического неоангиогенеза у пострадавших и раненых с ОИНК являются случаи как ранней, так и поздней некомпенсированной ишемии. При этом даже исчерпывающее выполнение всех хирургических методов по скорейшей реваскуляризации, профилактике и лечению компартмент-синдрома не всегда гарантирует спасение конечности.

Так, по данным результатов реконструктивных операций, при дистальном поражении артериального русла нижних конечностей при ОИНК проходимость шунтов наблюдается лишь у 20 % пациентов, а у 80 % пациентов происходит тромбоз шунта [41]. По данным иностранной литературы, пятилетняя проходимость шунтирующей операции поврежденных магистральных сосудов конечностей составляет 81 %, а сохранность конечности достигает 91 % [42]. Частота тромбоза шунта в ранние сроки составляет 6,3 % [43]. Риск возникновения жизнеугрожающих состояний с возможностью летального исхода достигает 10 % [44].

Анализ данных одного из ретроспективных когортных исследований пострадавших с повреждениями магистральных артерий конечности свидетельствует в пользу того, что определяющую и прогнозирующую роль при решении об ампутации конечности играют тяжесть полученной травмы и тяжесть состояния пострадавшего. Авторы акцентировали внимание на усилиях по спасению ране-

ной конечности с повреждением магистральных сосудов на постэвакуационном и реабилитационном этапах [45]. На сегодняшний день в ходе литературного и патентного поиска авторами не выявлены случаи регистрации и регулирования ангиогенеза в результате травматического повреждения и/или огнестрельных ранений артериального русла конечностей у раненых и пострадавших. Эти данные также дают основание заключить о научной новизне и перспективности стимуляции ангиогенеза в поврежденных тканях конечности ради ее спасения.

Патофизиологические изменения в области бассейна поврежденного сосуда приводят к тканевой гипоксии и ишемическому некрозу. В некоторых случаях отмечаются патонатомические изменения, проявляющиеся воспалением, развитием грануляционной ткани с последующим фиброзом. На начальном этапе защитно-приспособительные процессы в организме раненого компенсирует недостаток кислорода и питательных веществ в ишемизированной зоне снижением функциональной нагрузки, артериальной вазоконстрикцией, увеличением скорости кровотока, включением коллатеральной сети. Однако со временем или одномоментно (при повреждении сосуда) возникает стадия декомпенсации, запускающая резервные компенсаторные механизмы, одним из которых является неоангиогенез. Это приводит к усилению роста капилляров, плотность которых на порядок выше, чем в неповрежденных тканях. Капиллярная сеть быстро прорастает, чтобы впоследствии создать зрелую сосудистую систему для восстановления трофики в ишемизированных тканях [46].

Стремительное развитие молекулярной биологии, биотехнологии и фармакологии поспособствовало появлению арсенала средств для стимуляции терапевтического неоангиогенеза и контроля за воспалительной реакцией. Прежде всего это гуманизированные и химерные моноклональные антитела, биостимулирующие действие цитокинов и факторов роста или, наоборот, связывающие факторы воспаления и провоспалительные цитокины, а также мультикиназные активаторы и ингибиторы, действующие на внутриклеточные мессенджеры. Данная категория терапевтического ангиогенеза используется в мирное время при хронической ишемии сосудов нижних конечностей, прежде всего атеросклеротического генеза. Также в эту группу входят геннотерапевтические препараты, представляющие собой консервативную последовательность ДНК, кодирующую определенную биологически активную молекулу и обладающую способностью с помощью вектора встраиваться в соматические клетки и в течение определенного периода экспрессировать определяющий терапевтический эффект препарата белок, а также микро- или малые интерферирующие РНК, обладающие способностью связываться с определенным участком матричной РНК и блокирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Появление новых терапевтических стратегий открыло возможность консервативного лечения хирургической патологии у неоперабельных пациентов, которым реваскуляризацию выполнить уже невозможно. Данная когорта пациентов представлена больными, как правило, с дистальным поражением артериального русла атеросклеротического генеза. Реализация возможностей лечебной стимуляции ангиогенеза при хронических заболеваниях артерий нижних конечностей показывает достоверную эффективность в стратегии лечения, материальных и временных затрат. Нам представляется перспективным использование данных методов также у пострадавших и раненых при повреждениях магистральных сосудов, в том числе в современных вооруженных конфликтах на фоне тяжелой боевой огнестрельной травмы конечностей, сопровождающейся многооскольчатыми переломами длинных трубчатых костей и обширным повреждением мягких тканей, сосудистой сети и нервных окончаний. Применение адъювантной лечебной стимуляция ангиогенеза в совокупности с адекватной реконструктивно-восстановительной операцией магистральных артерий конечностей, по мнению авторов, позволит снизить посттравматические осложнения и послеоперационные риски, что в последствии повысит шансы сохранить конечность и исключить риск инвалидизации. Данная стратегия ориентирована для пациентов с ОИНК, так как ключевым моментом запуска ангиогенеза являются травматизация сосудистой стенки (боковое ранение/полный перерыв) и гипоксия [8, 46]. Исследование эффективного ангиогенеза при боевой огнестрельной ране конечностей с повреждением магистральных кровеносных сосудов является приоритетным направлением в хирургии повреждений, сосудистой хирургии и патологической физиологии. Решение данной проблемы позволит определить показания и терапевтическое окно для применения генных технологий.

Заключение

Применение возможностей стимулирования ангиогенеза при повреждении магистральных артерий конечностей стоит рассматривать в качестве адъювантного метода терапии в комплексе с реваскуляризирующими операциями на сосудах конечностей. В совокупности оба метода лечения, по всей видимости, могут привести к синергии и увеличению в процентном соотношении положительного конечного результата. Теоретически расширение показаний к методам стимуляции ангиогенеза может количественно и качественно улучшить регионарную трофику ишемизированных тканей после огнестрельных и минно-взрывных ранений и положительно сказаться на результатах лечения этой категории пациентов. Данный подход, возможно, откроет новые пути лечения подобных тяжелых ранений конечностей с повреждением магистральных артерий конечностей, позволит расширить арсенал оперирующих хирургов и сосудистых хирургов с положительным клиническим исходом в первую очередь для пациентов.

Исследование процессов стимуляции ангиогенеза в ране может послужить толчком к развитию новых методов, способствующих ускоренному восстановлению кровоснабжения ишемизированных тканей, уменьшению инвалидизации и улучшению исходов лечения современной боевой хирургической травмы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Источник финансирования / Financing

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования. / The authors declare that this study received no funding.

Соответствие принципам этики /Compliance with ethical standards

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 286 от 19.12.2023 г. / The study complies with the Helsinki Declaration standards and the Study Protocol № 286 (as of December 19, 2023) is approved by the Independent Ethics Committee of the Kirov Military Medical Academy.

Литература / References

1. Клинков Р. Р., Ерошкин И. А., Васильев Д. Ю., Москаленко В. А. Лечение критической ишемии нижних конечностей – современные тенденции (обзор литературы) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2022. Т. 16, № 2. С. 46–53. [Klinkov RR, Eroshkin IA, Vasil'ev DYu, Moskalenko VA. Lechenie kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei - sovremennye tendentsii (Obzor literatury). Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya. 2022;16 (2): 46-53. (In Russ.)]. https://doi.org/10.25512/DIR.2022.16.2.05.

2. Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human studies of angiogenic gene therapy. Circulation Research. 2009;105(8):724–736. https://doi.org/10.1161/circresaha.109.200386.

3. Макаревич П. И., Шевелев А. Я., Рыбалкин И. Н., и др. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста – VEGF, HGF и ангиопоэтина-1 // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010. Т. 5, № 1. С. 47–52. [Makarevich PI, Shevelev AYa, Rybalkin IN, et al. Novye plazmidnye konstruktsii, prednaznachennye dlya terapevticheskogo angiogeneza i nesushchie geny angiogennykh faktorov rosta – VEGF, HGF i angiopoetina-1. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2010;5(1):47-52. (In Russ.)]. https://doi.org/10.23868/gc121489.

4. Shyu KG, Chang H, Wang BW, Kuan P. Intramuscular vascular endothelial growth factor gene therapy in patients with chronic critical leg ischemia. The American Journal of Medicine. 2003; 114(2):85–92. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01392-x.

5. Birk DM, Barbato J, Mureebe L, Chaer RA. Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation. Vascular and Endovascular Surgery. 2008;42(6):517-530. https://doi.org/10.1177/1538574408322755.

6. Grochot-Przeczek A, Dulak J, Jozkowicz A. Therapeutic angiogenesis for revascularization in peripheral artery disease. Gene. 2013;525(2):220-228. https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.097.

7. Pan T, Wei Z, Fang Y, Dong Z, Fu W. Therapeutic efficacy of CD34(+) cell-involved mononuclear cell therapy for no-option critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Vascular Medicine. 2018;23(3):219-231. https://doi.org/10.1177/1358863x17752556.

8. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. Journal of Biochemistry. 2013;153(1):13-19. https://doi.org/10.1093/jb/mvs136.

9. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Romanian Journal of Morpholgy & Embryology. 2018;59(2):455-467. https://doi.org/10.47162/rjme.

10. Peach CJ, VW Mignone VW, Arruda MA, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(4):1264. https://doi.org/10.3390/ijms19041264.

11. Shibuya M. VEGF-VEGFR System as a target for suppressing inflammation and other diseases. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets. 2015;1(2):135-144. https://doi.org/10.2174/1871530315666150316121956.

12. Clahsen Th, Büttner Ch, Hatami N, et al. Role of endogenous regulators of hem- and lymphangiogenesis in corneal transplantation. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(2):479. https://doi.org/10.3390/jcm9020479.

13. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open biology. 2020;10(9):1-14. https://doi.org/10.1098/rsob.200223.

14. Peppicelli S, Bianchini F, Calorini L. Inflammatory cytokines induce vascular endothelial growth factor-C expression in melanoma-associated macrophages and stimulate melanoma lymph node metastasis. Oncology Letters. 2014;8(3):1133-1138. https://doi.org/10.3892/ol.2014.2297.

15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

16. Бокерия Л. А., Еремеева М. В., Аракелян В. С., Демидова О. А. Лечение хронической ишемии нижних конечностей с использованием стимуляторов неоангиогенеза // Клиническая физиология кровообращения. 2013. Т. 1. С 55–60. [Bokeriya LA, Eremeeva MV, Arakelyan VS, Demidova OA. Lechenie khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei s ispol'zovaniem stimulyatorov neoangiogeneza. Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya. 2013;(1):55-60. (In Russ.)].

17. Михайличенко В. Ю., Цатурян А. Б., Хизриев С. М., и др. Опыт применения терапевтического ангиогенеза препаратом «Неоваскулген» у пациентов с нешунтабельным поражением артерий нижних конечностей // Таврический медико-биологический вестник. 2022. Т. 25, № 2. С. 55–60. [Mikhailichenko VYu, Tsaturyan AB, Khizriev SM, et al. Opyt primeneniya terapevticheskogo angiogeneza preparatom "Neovaskulgen" u patsientov s neshuntabel'nym porazheniem arterii nizhnikh konechnostei. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2022;25(2):55-60. (In Russ.)]. https://doi.org/10.35630/2023/13/6.605.

18. Деев Р. В., Калинин Р. Е., Червяков Ю. В. Результаты применения гентерапевтического препарата «Неоваскулген» у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: 1 год наблюдений // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2011. Т. 6, № 4. С. 20–25. [Deev RV, Kalinin RE, Chervyakov YuV. Rezul'taty primeneniya genterapevticheskogo preparata "Neovaskulgen" u patsientov s khronicheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei: 1 god nablyudenii // Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im N. I. Pirogova. 2011; 6(4):20-25. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-83-91.

19. Плавинский С. Л., Шабалкин П. И., Исаев А. А., Деев Р. В. Оценка стоимости-эффективности генно-те-

рапевтического препарата «Неоваскулген» в лечении хронической ишемии нижних конечностей // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2014. Т. 6, № 2. С. 54–59. [Plavinskii SL, Shabalkin PI, Isaev AA, Deev RV. Cost-effectiveness of genotherapeutic drug neovasculgen i n treatment of chronic lower limb ischemia. Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova. 2014;6 (2):54-59. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-132-135.

20. Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. Оценка стоимости – полезности и стоимости – эффективности генно-терапевтического препарата «Неоваскулген» при лечении хронической ишемии нижних конечностей // Медицинский совет. 2017. Т. 14. С. 132–135. [Plavinskii SL, Shabalkin PI. Otsenka stoimosti – poleznosti i stoimosti – effektivnosti genno-terapevticheskogo preparata Neovaskulgen pri lechenii khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei. Meditsinskii Sovet. 2017;14:132-135. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-14-132-135.

21. Slobodkina E, Boldyreva M, Karagyaur M, et al. Therapeutic angiogenesis by a "dynamic duo": simultaneous expression of HGF and VEGF165 by novel bicistronic plasmid restores blood flow in ischemic skeletal muscle. Pharmaceutics. 2020;12(12):1231. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121231.

22. Юдин М. А., Плакса И. Л., Мжаванадзе Н. Д., и др. Оценка системного распределения и ангиогенного эффекта pl-VEGF165 в модели ишемии конечностей // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19, № 4-2. С. 33–42. [Yudin MA, Plaksa IL, Mzhavanadze ND, et al. Otsenka sistemnogo raspredeleniya i angiogennogo effekta pl-VEGF165 v modeli ishemii konechnostei. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2015;19(4-2): 33-42. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-2-33-42.

23. Barć P, Antkiewicz M, Śliwa B, et al. Double VEGF/HGF gene therapy in critical limb ischemia complicated by diabetes mellitus. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2021; 14 (3):409-415. https://doi.org/10.1007/s12265-020-10066-9.

24. Liu Y, Li J, Zhou J, et al. Angiogenesis and functional vessel formation induced by interstitial flow and vascular endothelial growth factor using a microfluidic chip. Micromachines (Basel). 2022;13(2):225. https://doi.org/10.3390/mi13020225.

25. Лимаев И. С., Ветрова Ю. А. Лечебный патоморфоз поперечнополосатой скелетной мышечной ткани при заболеваниях артерий нижних конечностей после введения плазмиды, кодирующей VEGF165 // Мечниковские чтения-2022. 2022. Т. 1, № 2. С. 79–80. [Limaev IS, Vetrova YuA. Lechebnyi patomorfoz poperechnopolosatoi skeletnoi myshechnoi tkani pri zabolevaniyakh arterii nizhnikh konechnostei posle vvedeniya plazmidy, kodiruyushchei VEGF165. Mechnikovskie chteniya-2022. 2022;1(2):79-80. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/item.asp?id=49120727.

26. Percival CJ, Richtsmeier JT. Angiogenesis and intramembranous osteogenesis. Dev Dyn. 2013;242(8):909-922. https://doi.org/10.1002/dvdy.23992.

27. Rumney RMH, Lanham SA, Kanczler JM, et al. In vivo delivery of VEGF RNA and protein to increase osteogenesis and intraosseous angiogenesis. Scientific Reports. 2019;9(1):17745. https://doi.org/10.1038/s41598-019-53249-4.

28. Михайлов И. П., Боровкова Н. В., Кудряшова Н. Е., и др. Применение аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у неоперабельных пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2021. Т. 180, № 5. С. 85–90. [Mikhailov IP, Borovkova NV, Kudryashova NE, et al. Primenenie autologichnykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u neoperabel'nykh patsientov s khronicheskoi kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei. Vestnik Khirurgii im. I. I. Grekova. 2021;180(5):85-90. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-5-85-90.

29. Owens BD, Belmont PJ. Combat orthopedic surgery: lessons learned in Iraq and Afghanistan. SLACK Incorporated, 2011. 328 p. https://doi.org/10.1515/9781626370203-009.

30. Paulus N, Jacobs M, Greiner A. Primary and secondary amputation in critical limb ischemia patients: different aspects. Acta Chirurgica Belgica. 2012;112(4):251-254. https://doi.org/10.1080/00015458.2012.11680834.

31. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329-1340. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0.

32. Бадалов В. И., Самохвалов И. М., Коскин В. С., и др. Хирургическое лечение обширных дефектов мягких тканей конечностей и таза // Медицинский Вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. 2022. Т. 4, № 10. С. 16–23. [Badalov VI, Samokhvalov IM, Koskin VS, et al. Khirurgicheskoe lechenie obshirnykh defektov myagkikh tkanei konechnostei i taza. Meditsinskii Vestnik GVKG im. N. N. Burdenko. 2022;4(10):16-23. (In Russ.)]. https://doi.org/10.53652/2782-1730-2022-3-4-16-23.

33. Самохвалов И. М., Головко К. П., Бояринцев В. В., и др. Обоснование концепции раннего патогенетического лечения тяжелых ранений и травм // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 3, № 71. С. 23–28. [Samokhvalov IM, Golovko KP, Boyarintsev VV, et al. Obosnovanie kontseptsii rannego patogeneticheskogo lecheniya tyazhelykh ranenii i travm. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii. 2020;3(71):23-28 (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/brmma50526.

34. Денисов А. В., Бадалов В. И., Крайнюков П. Е., и др. Структура и характер современной боевой хирургической травмы // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 12–20. [Denisov AV, Badalov VI, Krainyukov PE, et al. The structure and nature of modern combat surgical trauma. Voenno-Meditsinskii Zhurnal. 2021;342(9):12-20. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52424/00269050_2021_342_9_12.

35. Самохвалов И. М., Крайнюков П. Е., Трухан А. П., и др. Сравнительное исследование основных характеристик взрывной патологии военного и мирного времени // Московский хирургический журнал. 2021. Т. 4. С. 58–64. [Samokhvalov IM, Krainyukov PE, Trukhan AP, et al. Sravnitel'noe issledovanie osnovnykh kharakteristik vzryvnoi patologii voennogo i mirnogo vremeni. Moskovskii Khirurgicheskii Zhurnal. 2021;(4):58-64. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-58-64.

36. Самохвалов И. М., Крюков Е. В., Маркевич В. Ю., и др. Военно-полевая хирургия в 2031 году // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 9. С. 4–11. [Samokhvalov IM, Kryukov EV, Markevich VYu, et al. Voenno-polevaya khirurgiya v 2031 godu. Voenno-Meditsinskii Zhurnal. 2021;342(9):4-11. (In Russ.)]. https://doi.org/10.52424/00269050_2021_342_9_04.

37. Самохвалов И. М., Гончаров А. В., Чирский В. С., и др. «Потенциально спасаемые» раненые – резерв снижения догоспитальной летальности при ранениях и травмах // Скорая медицинская помощь. 2019. Т. 20, № 3. С. 10–17. [Samokhvalov IM, Goncharov AV, Chirskii VS, et al. «Potentsial'no spasaemye» ranenye - rezerv snizheniya dogospital'noi letal'nosti pri raneniyakh i travmakh. Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2019;20(3):10-17. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-0-3-10-17.

38. Blackbourne LH, Baer DG, Eastridge BJ, et al. Military medical revolution: prehospital combat casualty care. Journal of Trauma Acute Care Surgery. 2012;73(6 Suppl 5):372-377. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182755662.

39. Тришкин Д. В., Крюков Е. В., Чуприна А. П., и др. Методические рекомендации по лечению боевой хирургической травмы. [Trishkin DV, Kryukov EV, Chuprina AP, et al. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu boevoi khirurgicheskoi travmy. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/item.asp?id=50288647.

40. Гаврилов Е. К., Зохрабов Ф. И., Хубулава Г. Г. Ультразвуковое ангиосканирование в ранней диагностике боевой огнестрельной сосудистой травмы нижних конечностей // Флебология. 2023. Т. 17, № 4. С. 320–328. [Gavrilov EK, Zokhrabov FI, Khubulava GG. Ul'trazvukovoe angioskanirovanie v rannei diagnostike boevoi ognestrel'noi sosudistoi travmy nizhnikh konechnostei. Flebologiya. 2023;17(4):320-328. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/flebo202317041320.

41. Симакова И. А., Папиташвили В. Г., Аракелян В. С., Хон В. Л. Отдаленные результаты дистальных реконструкций артериального русла у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Научно-практическая конференция сердечно-сосудистых хирургов Москвы. 2022. С. 32. [Simakova IA, Papitashvili VG, Arakelyan VS, Khon VL. Otdalennye rezul'taty distal'nykh rekonstruktsii arterial'nogo rusla u patsientov s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei. Nauchno-prakticheskaya konferentsiya serdechno-sosudistykh khirurgov Moskvy. 2022: 32. (In Russ.)]. https://elibrary.ru/item.asp?id=50251210.

42. Shah DM, Darling RC, Chang BB, et al. Long-term results of in situ saphenous vein bypass. Analysis of 2058 cases. Annals of Surgery. 1995;222(4):438-446; discussion 446-448. https://doi.org/10.1201/9780429434020-29.

43. Lancaster RT, Conrad MF, Patel VI, et al. Predictors of early graft failure after infrainguinal bypass surgery: a risk-adjusted analysis from the NSQIP. European Journal of Vascular et Endovascular Surgery. 2012;43(5):549-555. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.03.250.

44. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW, et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. Journal of Vascular Surgery. 2009;50(6):1462-1473. https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.09.044.

45. David SK, Sarah BT, David WS, Thomas JW. Predictors and timing of amputations in military lower extremity trauma with arterial injury. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2019;87(1):172-177. https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002185.

46. Pecoraro AR, Hosfield BD, Li H, et al. Angiogenesis: a cellular response to traumatic injury. Shock. 2021;55(3):301-310. https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001643.

Информация об авторах

Хасанов Артур Ришатович – адъюнкт Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0003-0763-7194, e-mail: khasartrish@yandex.ru.

Головко Константин Петрович – д-р мед. наук, доцент, начальник Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-1584-1748, e-mail: labws@mail.ru.

Гаврилов Евгений Константинович – д-р мед. наук, преподаватель 1-й кафедры (хирургии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6653-2320, e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru.

Глушаков Руслан Иванович – д-р мед. наук, начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru.

Барсук Илья Александрович – адъюнкт Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3728-9966, e-mail: barsuk20220@gmail.com.

Authors information

Khasanov Artur R. – Adjunct, Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0003-0763-7194, e-mail: khasartrish@yandex.ru.

Golovko Konstantin P. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-1584-1748, e-mail: labws@mail.ru.

Gavrilov Evgenii K. – Doctor of Medical Sciences, Lecturer, 1st Department (Advanced Medical Surgery), Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-6653-2320, e-mail: gavrilov_evgeny@mail.ru.

Glushakov Ruslan I. – Doctor of Medical Sciences, Head, Research Department (Medical and Biological Research), Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru.

Barsuk Ilya A. – Adjunct, Research Center, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-3728-9966, e-mail: barsuk20220@gmail.com.