

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2018, VOLUME 3, N 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатриче-
ский медицинский университет» Минздрава России

Журнал зарегистрирован Управлением Федеральной
службы по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций по Северо-За-
падному федеральному округу,
ПИ № ТУ78-01871 от 17 мая 2016 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор
на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016
от 06.10.2016, страница журнала
в Российской научной электронной библиотеке
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —
[http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/
Russian_Biomedical_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research), <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru
Статьи просьба направлять по адресу:
scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.
Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 217.
Подписано в печать 05.11.2018.

Полное или частичное воспроизведение мате-
риалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения
редакции.

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские
исследования/ Russian Biomedical Research»
обязательна.

Редакционная коллегия:

Главный редактор
д. м. н., профессор А.Г. Васильев

Зам. гл. редактора
д. м. н., профессор Н.Р. Карелина
Технический редактор
М.А. Пахомова

д. м. н., профессор Н.С. Абдукаева
д. п. н., профессор В.А. Аверин

Профессор Г. Алиев (США)
д. м. н., профессор Э.И. Валькович

д. м. н., профессор Л.А. Данилова
д. м. н. профессор А.Н. Дрыгин

д. м. н., профессор Е.Н. Имянитов
д. м. н., профессор А.М. Королюк

д. м. н., профессор С.А. Лытаев
д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов

д. м. н., профессор В.И. Николаев
д. б. н. М.Л. Фирсов

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов
д. б. н. А.О. Шпаков

Editorial Board:

Head Editor
Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Head Editor-in-Chief
Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Technical Editor
M.A. Pahomova

N.S. Abdukaeva, PhD

V.A. Averin, PhD

G. Aliev, MD, PhD, Prof. (USA)

E.I. Valkovich, MD, PhD

L.A. Danilova, MD, PhD

A.N. Drygin, MD, PhD

E.N. Imyanitov, MD, PhD

A.M. Koroljuk, MD, PhD

S.A. Lytaev, MD, PhD

G.L. Mikirtichan, MD, PhD

A.A. Mironov, MD, PhD, Prof. (Italy)

I.B. Mihailov, MD, PhD

V.I. Nikolaev, MD, PhD

M.L. Firsov, PhD

L.P. Churilov, MD, PhD

A.O. Shpakov, PhD

2018, ТОМ 3, № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов
Аускультация при сердечно-сосудистых заболеваниях..... 3

*В.Н. Адаменко, А.В. Денисов, А.Е. Коровин,
Л.П. Чурилов, Д.А. Макаров, Р.И. Дьяков,
А.М. Камалов*
Деонтология врача-экспериментатора:
история и современность..... 14

В.П. Горелов, С.И. Горелов, А.Н. Дрыгин
Профилактика осложнений при планировании
брахитерапии рака предстательной железы..... 34

А.Н. Дрыгин, В.А. Чепракова, В.Н. Цыган
Этическая экспертиза медицинских
научно-исследовательских работ 42

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 45

ORIGINAL PAPERS

Y.I. Stroeve, L.P. Churilov
Auscultation in cardiovascular diseases..... 3

*V.N. Adamenko, A.V. Denisov, A.E. Korovin,
L.P. Churilov, D.A. Makarov, R.I. Dyakov,
A.M. Kamalov*
Deontology of medical experimentalist:
history and modernity 14

V.P. Gorelov, S.I. Gorelov, A.N. Drigin
Prevention of complications in planning
of prostate cancer brachytherapy..... 34

A.N. Drygin, V.A. Cheprakova, V.N. Tsygan
Ethical examination of medical
research papers..... 42

INFORMATION

Rules for authors 45

АУСКУЛЬТАЦИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© Юрий Иванович Строев, Леонид Павлович Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов — заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета, доцент, к. м. н. E-mail: elpach@mail.ru

Резюме. Данная публикация продолжает цикл авторских лекций, посвященных вопросам пропедевтики внутренних болезней, в первую очередь — на материале сердечно-сосудистой, эндокринной и бронхолегочной патологии. Пропедевтика толкуется авторами широко как введение во внутреннюю медицину, поэтому лекции содержат и терапевтический, и клинико-патофизиологический материалы. Лекция сопоставляет достижения и традиции отечественной терапевтической школы с принципами преподавания внутренней медицины, сложившимися в практике зарубежного медицинского образования. В шестой части рассматривается история и техника аускультации во взрослой и педиатрической практике, методология выслушивания аускультативных данных и их интерпретации применительно к сердечно-сосудистой патологии (рис. — 9, библиография — 24 ист.).

Ключевые слова: аускультация; сердечно-сосудистые заболевания; кошачье мурлыканье; ритм галопа; сосудистый шум; стетоскоп; тоны сердца; тоны Короткова; физикальное обследование; сердечные шумы; фонендоскоп.

AUSCULTATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES

© Yuri I. Stroeve, Leonid P. Churilov

Saint Petersburg State University. 199034, Saint Petersburg, bld. 7–9, Universitetskaya embk.

Contact information: Leonid P. Churilov — M. D., Ph. D., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Deputy-Head of the Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg State University, E-mail: elpach@mail.ru

Abstract. This publication continues a series of authorial lectures devoted to questions of Propaedeutics of Internal Diseases, primarily based on the material of cardiovascular, endocrine and bronchopulmonary diseases. Propaedeutics is widely interpreted by authors as an Introduction to Internal Medicine; therefore, these lectures also contain clinical pathophysiologic material. The lectures compare the achievements and traditions of Russian classical therapeutic school with the principles of Internal Medicine that have evolved in the practice of foreign medical education. The forth lecture is dedicated to history and methodology of auscultation in adult and paediatric practice and its data interpretation related to cardiovascular pathology (9 figs, bibliography — 24 references).

Keywords: auscultation; cardiovascular diseases; gallop rhythm; heart murmurs; heart sounds; Korotkov sounds; phonendoscope; physical examination; purring thrill; stethoscope; vascular murmur.

INTRODUCTION

Any physical body moving within air or fluid produces mechanical waves, easily transmitted through solid media also. When these waves reach our ears, we can hear sounds. The motions of inner organs themselves and turbulent movement or splash of the fluids within our body also produce sounds. Sound (including

ultrasound) is a great source of diagnostic information for a physician. *Auscultation* (from Latin verb: *auscultare* which means "to listen") is listening to the internal sounds of the body, directly (by ear) or indirectly, i. e. using a special device, like stethoscope or phonendoscope (unlike the former, the later one has a diaphragm or membrane amplifying the sounds (fig. 1).



Fig. 1. I.A. Tikhii (1927–1982). N.I. Pirogov examines D.I. Mendeleev (Oil, canvas. Vinnitsa, Museum-estate of N.I. Pirogov)



Fig. 2. Immediate auscultation in Paediatrics (Sculpture "Doctor and Patient" by I. Ya. Ginzburg (1859–1939). Painted plaster. Saint Petersburg State Paediatric Medical University)

This historical event took place on October, 1855. In that period future discoverer of periodic law Dmitriy Ivanovich Mendeleev (27 January 1834, Tobol'sk, Russian Empire — 20 January 1907, Saint Petersburg, Russian Empire) had just graduated from St. Petersburg University and was a modest schoolteacher of Chemistry in Sevastopol gymnasium. He went to Crimea because of recommendations of some doctors, who had diagnosed tuberculosis in him, basing on few episodes of blood expectorating. Great surgeon and anatomist Nikolay Ivanovich Pirogov (25 November 1810, Moscow, Russian Empire — 5 December 1881, Vishnya, near Vinnitsa, Russian Empire) just before that period took part in Crimean (Eastern) War as a battle surgeon. After profound physical examination he ruled out the misdiagnosis of tuberculosis and related the symptoms found earlier in the patient to congenital vascular abnormalities, promising that the patient will live a long life. Both forecast and diagnosis made by genius surgeon were true: Dimitry Ivanovich Mendeleev lived almost 52 years after that episode and never suffered from tuberculosis. The symptoms revealed in Mendeleev's case were related to non-syndromal connective tissue dysplasia.

Medical doctors may auscultate sound phenomena derived from circulatory and respiratory systems (heart, blood vessel and breath sounds and murmurs), as well as from the gut (gastric and bowel sounds) [22].

HISTORICAL ASPECTS

Even Ancient clinicians already used to listen to inner sounds produced by patient's bodies — but they did it immediately with their ears [fig. 2]

The father of European Medicine, a Greek physician Hippocrates of Cos (circa 460 B. C. — circa 370 B. C.) described several diagnostic sounds related to disorders of respiratory system: Among them those meaningful until now, like: Pleural friction rub, splash murmur after chest succussion in hydrothorax and some breathe ralês. The first documented medical immediate auscultation of the heart sounds belonged to Greek physician Aretaeus of Cappadocia (1st century — first half of 2nd century A. D.).

The mediate auscultation by an original wooden-made device, which author named *stethoscope* (from Greek words: chest+ exploring) was invented and introduced by a French physician Rene-Theophile Hyacinthe Laennec (17 February 1781, Quimper, France — 13 August 1826, Ploare, France). Recently the medical world celebrated bicentennial of the most useful medical invention in history.

R. Laennec's outstanding personality and unique medical education he obtained — taken together, for sure, predetermined such an exclusive contribution into medical science made by a man whose life, unfortunately, was very short due to tuberculosis. Young Rene-Theophile after death of his mother (who died from the same disease, spread on her son in childhood) since the age of 12 had to live with his uncle, Guillaume-Francois who was skillful physician and medical teacher at University. The uncle gave him first lessons of Medicine, partially while treated his nephew, whose health was poor from the very childhood. A talented boy absorbed a lot of medical information and learned

German, Greek and Latin languages while still a child. He was also an amateur of poetry. Later, being a medical student in University of Paris, R.-Th. H. Laennec was lucky to be a close pupil of outstanding doctors and clinical pathologists [22]: A leading physician of the epoch, inculcator of percussion J.-N. Corvisart (see [8]) and great surgeon and anatomist baron Guillaume Dupuytren (5 October 1777, Pierre-Buffiere, France — 8 February 1835, Paris, France) instructed him. The leading pathologist of the world Marie-Francois-Xavier Bichat (born 11/14 November, 1771, Thoirette, France — 22 July, 1802, Lyon, France) greatly impressed him with his course of Pathology. All these teachers always tried to correlate clinical manifestations of diseases to the data of Anatomic Pathology, because autopsy became common in French hospitals very early — since Napoleon's times. But anatomic data from dead bodies were not sufficient in order to comprehend the live dynamics of disease and judge upon its mechanisms. Laennec made the next step: He attempted to correlate symptoms of chest diseases to physiologic processes in functioning organs of the body, thus putting an important founding stone into fundament of Clinical Pathophysiology.

In 1816 he invented stethoscope and started systematic correlative studies of sound phenomena registered in chest diseases in regards to their manifestations and diagnosis. Working at the Necker-Enfants Malades Hospital in Paris, he coined almost all

basic terms for auscultation phenomena and published a synopsis of his method and results in a book of 1819 [13]. Unlike percussion [20], mediate auscultation was very soon broadly accepted by French and international medical communities, which brought global fame to the young doctor. Like Antonio Stradivari in violin making, Rene Laennec who improved step by step the construction of his stethoscope became the most recognized producer of new medical devices worldwide, and by the moment of his death almost all stethoscopes in function in Europe were made by Laennec's hands (fig. 3) [22, 23].

In Russia first experience of mediate auscultation was acquired and broadly spread by professor of military Emperor's Medical Surgical Academy in Saint Petersburg — Prokhor Alekseevich Charukovsky (1790, Pologi, near Poltava, Russian Empire — 11 June 1842, Saint Petersburg, Russian Empire) [4] (fig. 4).

His first papers on new method appeared in 1824. Another great contribution into development of auscultation belonged to founder of Rheumatology, another Russian physician Grigory Ivanovich Sokol'sky (24 March 1807, Moscow, Russian Empire — 12 March 1886, Moscow, Russian Empire) (Fig. 4). He was an alumnus of Dörpat University and a classmate of N. I. Pirogov, interested not only in Medicine, but also in Physics and after postgraduate studies in Western Europe worked at Kazan and Moscow Universities, where he authored a lecture "On the investigation of diseases by hearing and stethoscope" (1835) and a guide in chest maladies (1838) with a detailed description of acoustic manifestations of heart valve diseases [18].

Later in XIX age stethoscope was stepwise modified and amended. First prototype looked like a simple trumpet (fig. 3). Soon its flexible version was suggested by... a medical student: Nicholas P. Comings in Scotland (1829). It is not quite clear, if he suggested binaural instrument, or monaural, like the first one [22, 7]. A British physician (and one of the first biophysicists) — Golding Bird (9 December 1814–27 October 1854) improved its

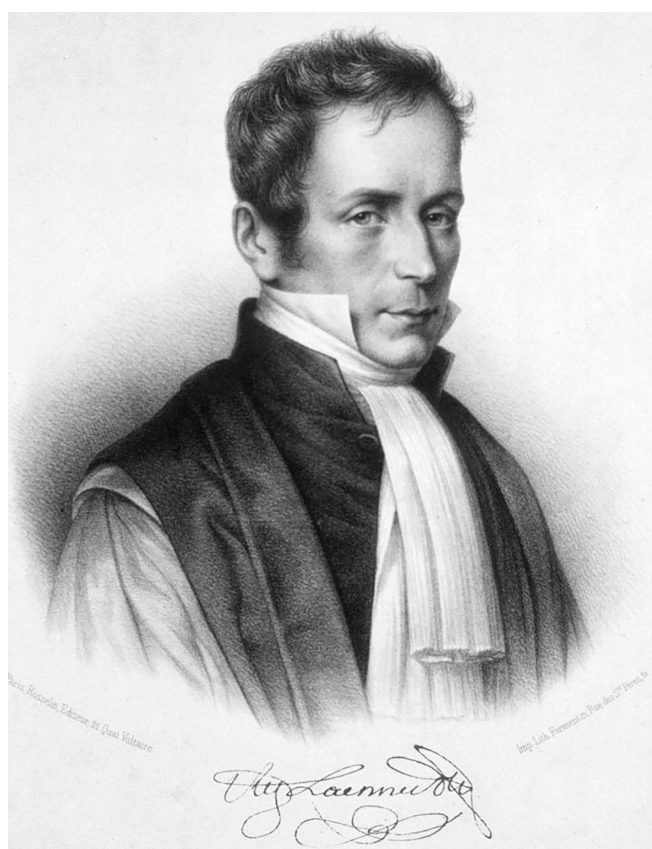


Fig. 3. R.-Th. H. Laennec and his original stethoscope (from Science Museum, London)

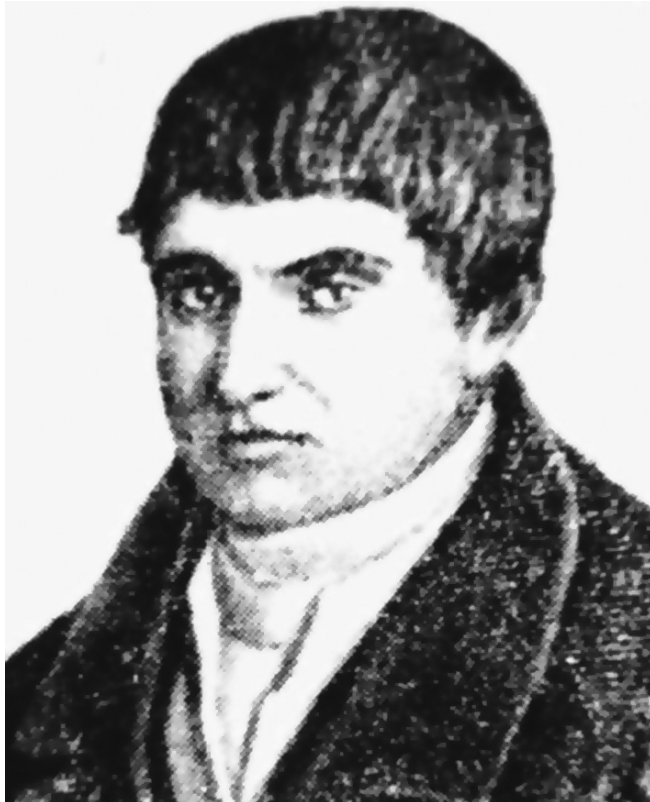


Fig. 4. Russian pioneers of auscultation: P.A. Charukovsky (left) and G.I. Sokol'sky. The later also pioneered the use of finger-pleximeter instead of pleximeter devices in percussion

construction in a single-earpiece version (1840) [2]. First binaural modification with gutta-percha tubes was suggested in 1851 by an Irish physician and orientalist-traveler Arthur Leared (1822, Wexford, Ireland, British Empire — 16 October 1879, London, England, British Empire). He presented new modification of stethoscope at the world exhibition in London. But, he has published his priority in a formal paper only after return from Crimean War, that particular war after which N.I. Pirogov did auscultate young D.I. Mendeleev (fig. 1) with an old-fashioned device [14]. A bit later (1856) an inventive American doctor George Philip Cammann (7 September 1804, New York, USA — 11 February 1863, New York, USA) proposed the bell-shaped head (as a better resonator) for the binaural stethoscopes. A British medical scholar (worked also in USA) — Somerville Scott Alison (1813–1877) in 1858 invented so called stethophone — a differential binaural stethoscope with two bells — for simultaneous auscultation from two spots. He also is claimed to be founder of Telemedicine, because of his experiment in 1860 in Boston with telegraphic translation of sphygmographic data to the distance of 3 miles with its synchronous diagnostic evaluation “by correspondence”.

An outstanding German clinician and one of the early clinical pathophysiologists Ludwig Traube¹ amended the shape and acoustic quality of the stiff monaural stethoscope (fig. 5, left). Traube's model became most popular among one-earpiece ones.

Finally, an American engineer Robert C.M. Bowles (1850–1919) suggested in 1894 (and patented in 1901) a flat stethoscope (fig. 5, right) with a diaphragm for sound enhancing, and thus in fact converted plain binaural stethoscope into device called in continental Europe phonendoscope.

A combination of Bowles' instrument with a bell-shaped classic stethoscope joined together on the end of binaural auscultative device (looking like double-sided coin) was finally proposed in 1929 by an American medical scholar Howard Sprague (1895–1970). The Bowles-Sprague stethoscope-phonendoscope (fig. 5, right) became worldwide popular standard model [22, 3]. A stethoscopic side is for better listening to sounds of lower frequencies and phonendoscopic one — for higher sounds. In the picture below (fig. 6) you can see paediatric auscultation by means of light modification of gutta-percha binaural flexible stethoscope-phonendoscope in practice of a Soviet rural physician. Light paediatric modification of stethoscope was first suggested by a Russian clinician

¹ Traube, Ludwig — a German internist and clinical pathophysiologist, born January 12, 1818, Ratibor in Oberschlesien; died April 11, 1876, Berlin, Germany [9].



Fig. 5. Two variants of stethoscope construction. Left: Traube's monaural stiff model of stethoscope produced in mid-XX century (box-wood). Left to right: In disassembled, "marsh" and functional states (from the private collection of Y.I. Stroev). Right: Bowles' binaural flexible model (from Museo de Medicina Infanta Margarita, Madrid. Open Gallery)



Fig. 6. N.A. Plastov (1930–2000). "Doctor" (Oil, canvas, 1966. Achinsk Museum and Exhibition Centre, Achinsk)

Nil Feodorovich Filatov (2 June 1847, Mikhailovka near Penza, Russian Empire — 8 February 1902, Moscow, Russian Empire).

In XX and XXI centuries very advanced technical modifications of the auscultation devices appeared, like electronic stethoscopes with sound pen-recorders, digital computer-aided ones

and even Doppler ultrasound stethoscopes or 3D-printed ones. By the way, in the clinic headed by a disciple of G. F. Lang and M.V. Chernorutsky, the famous cardiologist and biophysicist professor Aleksei Alekseevich Kedrov (23 September 1906 Saint Petersburg, Russian Empire — 2 September 2004, Saint Peters-

burg, Russian Federation), who was an academic supervisor for one of the authors of this lecture (YIS) and teacher of Internal Medicine for another author (LPCh), was designed and tested the first electronic stethoscope in the USSR, as well as the world's first devices for registering breathing sounds and automatic ECG analysis constructed especially for mass population medical check-ups. These devices were demonstrated at the world exhibition of 1967 in Montreal (Canada) [19]. Nevertheless, in view of any technical achievements the physiologic and pathophysiologic processes responsible for auscultation phenomena remain the same, as well as diagnostic correlations and basic doctor's skills necessary for the application of this method. Medical doctors will not put aside their acoustic stethoscopes in the nearest future. The device became one of the symbols of medical profession.

HEART SOUNDS AUSCULTATION

The heart is to be auscultated, if possible, both in vertical and horizontal positions of a patient. When patient's general condition permits, it is desirable also to perform auscultation after special physical effort tests (running, bicycle ergometry, knees-bend squatting etc.) [5, 10, 11, 21]. Heart auscultation by stethoscope usually reveals two rhythmic reiterating tones (heart sounds). Immediate auscultation by ear, as a rule, signs up also 3rd sound (following the 2nd one), which is much weaker, than other sounds and presents not only audible, but also tangible phenomenon. The 1st heart sound is named systolic, the 2nd one is diastolic, the space between them is systolic pause (normally, it lasts for 0.2 sec); the space after the 2nd sound, before the 1st one is diastolic pause (normally, it lasts for 0.43 sec). The heart sounds are complexes combined from several audible constituents. Thus, the 1st sound is an integrative of the following eight sources: Synchronous contraction of both ventricles, coincident closure of both mitral and tricuspid valves, combined opening of both aortic and pulmonary artery orifices, and distension of their orifices; and the muscle component, caused by both left and right atria contraction. In turn, the 2nd sound is formed by two phenomena: Simultaneous closure of aortic and pulmonary artery crescent valves [5, 11].

The 3rd sound is resulted from the injection of blood during the initial phase of diastole from the atria into emptied, dilating ventricle cavities, distending their walls. The 1st sound lasts 0.11–0.12 sec, the 2nd one — 0.7–0.8 sec. The 3rd sound is considered to be physiologic one up till 25 years of age, being more common in nervous persons and in heavy physical strain. In left ventricular insufficiency the 3rd sound is interpreted as abnormal. Its duration is 0.2–0.6 sec. As a result of its pathologic appearance, so called "gallop rhythm" may arise [6, 11].

Sporadically, in atria hypertrophy pre-systolic 4th heart sound may arise. This produces the phenomenon of pre-systolic "gallop rhythm". It is a matter of proficiency to distinguish the constituents of the sounds, because they vary in dependence on type and location of certain pathologic changes.

Every sound is advisable to auscultate at the point, located in maximal proximity to that heart ostium, which serves a source of this particular audible phenomenon.

Mitral valve's projection is at the point of 3rd left rib cartilage attachment to sternum. Tricuspid valve's projection is in the middle of sternum on the line, that joins the attachment points of 3rd right and 5th left ribs. Projection of aortic valve is on the level of 3rd ribs' attachment, in the middle of aorta. Pulmonary artery orifice's projection is in 2nd intercostal space near left margin of sternum bone. All the projections listed above are situated in closest vicinity. Thus, it is necessary to select the points of auscultation as to keep maximal loudness for the sound of attention and to weaken evidently all other sounds. That's why the stethoscope is positioned not exactly to the points of valve projections, but to some special loci determined by previous experience of the generations of clinicians.

Mitral sounds are spread well to cardiac apex, where apex beat (AB) is produced. Because of this, at first doctor has to palpate the AB [20], then place the stethoscope just on AB area. Normally, the 1st sound in apical point is louder than the 2nd one. The 1st sound coincides with carotid pulsation and with AB, thus named systolic sound. It is better to auscultate tricuspid valve over the base of processus xiphoideus. Crescent valves of aorta better to auscultate in right 2nd intercostals space near sternum.

The 2nd, diastolic sound is better to auscultate over the base of the heart, in projection point of aortic crescent valves.

The classic point for aortic valve auscultation is Botkin — Erb point². It is located at the focus of intersection between anatomical heart axis and left sternal edge. Sounds are more pronounced in vertical position of a patient. The emphasizing of a sound in a certain point is called accent. The accent of 1st sound over AB and accents of 2nd sound over aorta and pulmonary artery are of great clinical significance. The accent of 1st sound over apex is a classic and, sometimes, single sign of mitral stenosis. The same accent appears in extrasystoles, which produce slapping (cracking) 1st heart sound. The 1st heart sound accent is caused by small diastolic filling of left ventricle due to narrowing of atrio-ventricular aperture or results from premature contraction in response to extraordinary extrasystole. Aortic accent of 2nd sound is related to greater extent to systemic arterial hypertension, but may also occur in decreased aortic wall elasticity due to either atherosclerosis or aortitis of initial aortic portion, producing just local blood pressure elevation. In advanced atherosclerosis 2nd heart sound accent is of metallic character. In aortic insufficiency 2nd sound accent is not observable, in spite of high systolic pressure, due to incomplete closure of squeezed valves and their deformities, although sometimes the 2nd sound does not change in spite of aortic insufficiency. Neurocirculatory disorders in individuals with labile autonomous nervous system sporadically may be accompanied by aortic accent of the 2nd sound.

² Botkin, Sergey Petrovich (5 September 1832, Moscow, Russian Empire — 12 December 1889, Menton, France) — a Russian physician and clinical pathophysiologist, founder of the first lab specialized in Translational Medicine; Erb, Wilhelm Friedrich — a German neurologist, born November 30, 1840, Winnweiler, Bavarian Palatinate; died October 21, 1921, Heidelberg, Germany (here and in all footnotes below information is taken from [9]).

The 2nd heart sound accent over pulmonary artery is characteristic for lesser circulation hypertension (which may be observed in mitral valve diseases, pulmonary emphysema, severe kyphoscoliosis, pneumoniae, obvious pleural exudates). It is peculiar to all situations when lesser circulation is hardened, but right ventricle strength is still sufficient (compensated cor pulmonale).

The sounds are weakened in obese patients and in females with large breast, in pulmonary emphysema, in cachexia, in severe exhaustion, extreme fatigue, as well as in myocardial diseases (like myocarditis, primary or secondary cardiomyopathies). Cardiac muscle in these conditions is contracting in weaker and slower mode. The 2nd sound over large blood vessels may be weak in shock and collapse — with their decreased stroke volume. Sometimes it is not audible at all. The weakened 1st sound over cardiac apex is displayed in atrio-ventricular valve insufficiency, in surplus diastolic filling of ventricles, in slower ventricle contraction due to hypertrophy, in myocarditis, cardiosclerosis, or cardiomyopathies. In all these cases 1st heart sound becomes dull. Hydropericardium makes the heart sounds very dull. In slim, subtle individuals all the heart sounds are amplified, as well as in pneumosclerosis, during physical exercises, under stress or influence of excitatory drugs, and, especially — in hyperthyroidism. Similar changes may occur in fever, and in anemia. Thin chest wall, as well as existence of some sounding resonators (cavities filled up with air, next to heart: Lung caverns, pneumothorax, gut gases, big phrenic herniae etc) — all may lead to enhancement of heart sounds. Splitting of heart sounds (distinguished from 3rd and 4th sound appearance) is not uncommon finding [11]. Splitting of the 1st sound is a result of a non-synchronous contraction of right and left ventricles. This may result from isolated left or right bundle branch block (His³ bundle branch blockade), but also from separate hypertrophy of one ventricle. The 2nd sound spit is typical for non-synchronous end of left and right ventricle systole, producing some interval between aortic and pulmonary artery crescent valves closure. A striking example is mitral stenosis, when left ventricle takes for systole shorter time, than right one, and aorta is closed earlier than pulmonary artery. Sound splitting may be real or just apparent, produced by additional sounds. An example of additional sound is mitral valve opening click [15], which is arisen soon after 2nd sound, imitating its splitting. Unlike real spitted 2nd sound, this additional sound is audible best of all not over heart base, but over cardiac apex. The traditional name of this phenomenon is "mitral opening snap" [11]. In obstetric and paediatric practice during auscultation of the heart in infants (fig. 7), the accent or splitting of the 2nd heart sound is often found on the pulmonary artery, since the pulmonary artery trunk is located in them closer to the chest wall than in adults. This allows a physician to listen simultaneously to the sound of aortal valve closing. In the prone position, the pressure in the pulmonary



Fig. 7. Virginia Apgar (7 June, 1909, Westfield, USA — 7 August, 1974, New York, USA), an American obstetrical anesthesiologist, author of Apgar score (1953) during auscultation of an infant [6]

artery of an infant may increase, which is accompanied by an augment in the 2nd sound, since the musculature of the right heart in small children is relatively stronger than in adults. This is also the reason for the emphasis of the 2nd sound on the pulmonary artery or its bifurcation. If the accent is also maintained in the sitting or standing position, then doctor must take into account possibility of hypertension in a lesser circle of circulation. With increased breathing, the accent of the 2nd sound is not considered abnormal, because in these cases the pressure in the lesser circulation increases physiologically [1].

The 1st sound accent over AB plus mitral opening snap composes the classic melody of mitral stenosis. The 3rd and 4th sounds if enhanced, as it was mentioned above, produce three-tact rhythm of the heart or "gallop rhythm" [6]. Gallop rhythm is an appeal of a heart for help, it arises in noticeable weakness of myocardium contractility (infarction, non-compensated valve diseases, myocarditis, severe cardiosclerosis, arterial hypertension of essential or renal character — like in chronic nephritis) [5].

HEART MURMURS

Heart noises or murmurs — are of great significance in auscultating diagnosis. They may be delineated in three groups: organic, functional and dilatory ones [5].

³ His, Wilhelm — born July 9, 1831, Basel; died May 1, 1904. A Swiss anatomist and embryologist.

Organic ones are derived from valve lesions and, quite naturally, may occur in heart diseases, in papillary muscle rupture after myocardial infarction with acute mitral insufficiency.

Functional murmurs may be of cardiac and extracardiac origin, always non-related to valve diseases. They arise in anemia, sympathicotonia, and papillary muscle hypertonus which often is found in young persons with instability of autonomous nervous regulation. Presystolic (more rare — midsystolic) functional murmur is sporadically audible over projection point of mitral valve in patients with aortic insufficiency (Flint murmur⁴). It is low-pitched rumbling heart murmur, best heard at the cardiac apex [11, 12].

One of the murmurs of extracardiac origin is pericardial murmur due to fibrinous pericarditis and rough pericardial layers friction. It may be smooth or coarse. This murmur occurs also in chronic renal failure due to pericardial deposits of urates and other metabolites, in metastases of pericardial tumors, in severe dehydration, and quite often — in various systemic autoimmune diseases (e. g. in lupus erythematosus). It is heard also in post-infarction Dressler's syndrome⁵ (with anti-mitochondrial autoantibodies and polyserositis), sometimes in thyrotoxicosis or in heart contusion. Pericardial exudate leads to provisional disappearance of this murmur, but withdrawal of fluid allow it arise again. Its characteristics may be various (crisping, scratching, rustling etc). This murmur is recurrent and most pronounced over superficial cardiac dullness area, as a rule it enhances on bending ahead and, commonly, does not spread anywhere. Pericardial murmur must be distinguished from pleura-pericardial murmur, which is audible in relative cardiac dullness area. Pericardial murmur is kept when patients hold their breath, unlike pleura-pericardial one, which vanishes [5, 11, 12, 21].

Heart murmurs are less musical, than heart sounds, and more prolonged. It is the difficult item for verbal description that's why it is better to hear it at least once. The origin of the murmurs is stenotic, because laminar blood flow changes for turbulent one due to narrowing of lumen or heart orifices. Resulting vibration of heart valves and walls produces the murmurs. In valves insufficiency murmur is caused by blood regurgitation via improperly closed valve, thus the quicker is the blood flow, the louder is a murmur. In ghastly stenosis of valve as well as in cases of its extreme insufficiency the murmurs may be weak [5].

The murmurs may have various tunes: They resemble blowing, seesaw, rubbing, musical sounds, sometimes even with a kind of squeak. Physical effort provokes them due to acceleration of blood flow. Unlike the heart sounds, murmurs are stronger in horizontal position of a patient. There are following parameters of murmurs: Phase characteristic (systolic or diastolic), strength, duration, timbre, best heard spot, way of

⁴ Flint, Austin — an American physician, born October 20, 1812, Petersham, USA; died March 13, 1886, Brooklyn, USA. The founder of Cardiology in USA.

⁵ Dressler, William (1890–1969) — a Polish, later — American cardiologist. Syndrome is described by him in 1956.

spreading. All these characteristics are important in cardiologic diagnosis. The murmurs, like the sounds, may conduct long distance from place of origin, even to the back between scapulae (e. g. in aortic stenosis). Due to this it is important to find the point of their origin, displacing the stethoscope during auscultation towards the point of best hearing [5, 11, 12]. In general, the valve murmurs are best audible in valve sounds auscultation points. But, aortic murmurs are best for listening in aortic aperture projection point (see above). Pulmonary artery murmurs are extremely rare in adults, which is helpful in distinguishing diagnostics of aortic ones. The murmurs are easily spread along the direction of blood flow, but not counter blood flow [11]. Due to this the murmur of regurgitation in aortic insufficiency is not spread along aorta. If the loudness of a murmur increases as the stethoscope moves to AB, the murmur is probably of mitral origin. If the loudness is maximal on 3rd rib level over the middle of sternum, the murmur is of aortic origin. In combined heart diseases the murmurs, of course, are difficult for distinguishing. The remnants of normal sounds facilitate the diagnosis. The murmur in the moment of valve closure witnesses for its insufficiency. The murmur, corresponding the moment of valve opening is related to its stenosis. Organic systolic murmur over AB is a sign of mitral insufficiency, but diastolic one over the same point is a sign of mitral stenosis.

Valve lesions may be combined with one or another predominant component, forming the preponderance of corresponding murmur. Concerning the aortic valve diseases, insufficiency is manifested in diastolic, stenosis — in systolic murmur. Tricuspid disease rarely produces murmurs [5, 17, 21].

So, we may assume that apical systolic murmur is a manifestation of mitral insufficiency, basal systolic one — a manifestation of mitral stenosis. Diastolic murmur over cardiac apex is a sign of mitral stenosis, and the same diastolic murmur over heart base — is a sign of aortic insufficiency.

“FREMISSEMENT CATAIRE” AND VASCULAR MURMURS

The murmurs may be not only auscultated, but also touchable. Purring thrill phenomenon (“fremissement cataire” — in French) is a sensation of trembling palpated, most often, in cases of mitral stenosis, by hand put on patient's chest. It is called so because of similarity with the sensation, experienced by hand, put on purring cat's back [6, 10]. The term is a legacy of famous French school of Medicine, which was leading in the world in first half of XIX century, when auscultation developed very rapidly. Presystolic flutter, formed near the mitral aperture is transferred to thoracic wall. Palpatory trembling or thrill in heart area is also perceptible in interventricular septal defects, accompanied by specific pansystolic murmur in 4th space near left sternal edge. The diastolic murmur over aortic base is observable not only in aortic insufficiency, but in open foramen ovale joining the atria.

It is common finding, because over 20% of people have at least minor defect of foramen ovale.



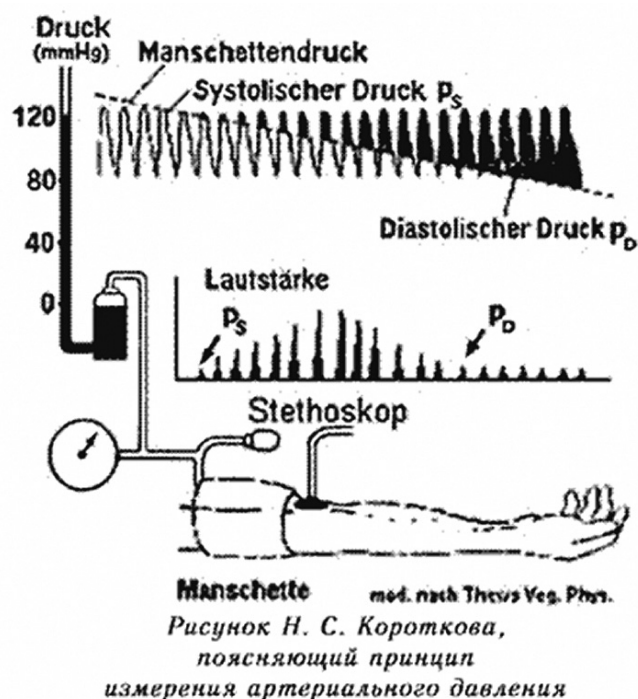


Fig. 8. Left: N. S. Korotkov, Russian surgeon, pioneer of modern vascular surgery. A portrait by N. F. Fomin. Right: original drawing by N. S. Korotkov explaining his method of arterial blood pressure measurement by means of auscultation [24]

The blood vessels are also a subject of auscultation [16]. Commonly, doctor may auscultate the vessels of middle caliber (carotid, subclavicular, or femoral arteries).

One has to palpate an artery firstly, then auscultate it by stethoscope. Do not press with the stethoscope on artery, because it will produce artificial stenosis and arise iatrogenic murmurs [5].

The murmurs of valve diseases, especially, those of aortic stenosis, are often spread along the large and mediocre caliber blood vessels.

The auscultation of vascular murmurs in abdominal area is of great importance for differential diagnosis of arterial hypertension. In disorder of renal arteries (caused by their atherosclerosis, arteriosclerosis, congenital stenosis or dysplasia) there is specific systolic murmur in the umbilical area. In congenital coarctation of abdominal aorta murmur is also obvious.

In aortic insufficiency high systolic blood pressure and big pulse difference may produce large fluctuations of vascular wall during systole and diastole. It results in Traube's double tone ("pistol shot") over femoral artery. Pressing upon this vessel by stethoscope produces Duroziez⁶ double murmur.

The 1st component of this murmur is produced by stenosis of the artery after pressing with the stethoscope, the 2nd one

⁶ Duroziez, Paul Louis — a French physician, born January 8, 1826, Paris, France; died January 16, 1897, Paris, France. Murmur was described by him in 1861.

results from the acceleration of backflow in diastole (blood regurgitation).

By far, the most important diagnostic sounds produced over blood vessel — are so called Korotkov⁷ sounds used worldwide for non-invasive routine measurement of arterial blood pressure on peripheral arteries. Korotkov sounds appear during turbulent blood flow via the brachial artery squeezed by cuff of the sphygmomanometer. They are auscultated over antecubital fossa. The moments of their appearance or disappearance correspond to the levels of systolic either diastolic arterial blood pressure. The phenomenon was discovered by Nikolay Sergeevich Korotkov (fig. 8), in 1905. The importance of this discovery for Medicine is difficult to overestimate. Not only had it allowed checking the patency of peripheral arteries, which was the primary aim of Korotkov's experiments. It made possible to control arterial blood pressure customarily and non-invasively and soon lead to understanding of the nature of shock, collapse and discovery of essential and secondary arterial hypertension diseases.

A healthy person usually does not have murmurs over veins. However a spinning top murmur auscultated over jugular veins and often observed in severe anemia, may be of some diagnostic

⁷ Korotkov, Nikolay Sergeevich — a Russian battle and vascular surgeon and clinical pathophysiologicalist, born February 13, 1874, Kursk, Russian Empire; died 14 March 1920, Petrograd, RSFSR.



Fig. 9. Russian Emperor's Military Medical Academy. Class of auscultation. Standing left to right: unknown cadet, cadet Ivan Pavlov, cadet Sergei Lukyanov, cadet Vladimir Bekhterev, instructing Professor. St. Petersburg, 1883

significance. It has buzzing or blowing tune, more clear over right jugular vein and increases when patient turns his/her head to the left.

After completing the circulatory system examination [fig. 9], it is obligatory to check the status of other systems and organs also: Respiratory, digestive, urinary, endocrine etc. Only complex examination of the body as a whole may be helpful in diagnosis of any disease. There are no local diseases; unlike symptom or syndrome, every disease involves the whole body to a certain extent. Physical examination of other organ systems will be discussed in the next lectures. Only after careful physical examination medical doctor can proceed to laboratory and instrumental investigations, establishing the exact definitive diagnosis.

In conclusion, we would like to underline once more, that the plain physical methods of examination still have the biggest significance for diagnosis.

ACKNOWLEDGEMENT

Authors are grateful to their American students for whom this project was primarily intended, especially to Dr. S. G. Huneycutt M.D., F.A. A. F. P., D. C. and to untimely deceased Dr. William G. Scoggins M.D., B. A., D. C. (1948–2010) for their valuable help in preparation of these lectures and to renown Norwegian medical bibliographer and historian Dr. Ole Daniel Enersen for his titanic efforts supporting the comprehensive "Who named it?" database. No conflict of interest to declare. The authors equally contributed to the text.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Auscul'tatsija u mladentsev s podozreniem na zabolevanie serdtsa. [Auscultation in infants with suspicion of cardiac disease]. URL: http://www.blackpantera.ru/diagnostika/29293/?PAGEN_1=3 (accessed: 8 August 2018) (in Russian) /Аускультация у младенцев при подозрении на заболевания сердца. Интернет-ресурс, URL: http://www.blackpantera.ru/diagnostika/29293/?PAGEN_1=3 (дата доступа: 8 августа 2018 г.)
2. Bird G. Advantages presented by the employment of a stethoscope with a flexible tube. *London Medical Gazette*, 11 December 1840; 1: 440–442.
3. Blaurox M.D. *An Ear to the Chest: an Illustrated History of the Evolution of the Stethoscope*. London: Parphenon Publishers, 2002: 149 p.
4. Charukovsky P.A. *Obschaya patologicheskaya semiotika, ili uchenije o priznakah boleznej voobsche* [General Pathologic Semiotics or the Doctrine of the General Signs of Diseases]. Saint Petersburg: Printhouse of Emperor's Orphanage, 1825: 251 p. (in Russian) / Чаруковский П.А. *Общая патологическая семиотика, или учение о признаках болезней вообще*. СПб.: тип. Императорского Воспитательного дома, 1825: 251 с.
5. Chernorutsky M.V. *Dianostika vnutrennih boleznej* [Diagnosis in Internal Medicine]. Leningrad: Medgiz Publishers, 1953: 182–190. (in Russian) / Чернолучский М.В. *Диагностика внутренних болезней*. Л.: «Медгиз», 1953. С. 182–190.
6. Churilov L.P., Stroeve Y.I., Kolobov A.V., Kolobova O.L., Konstantinova A.M., Utekhin V.J. *Explanatory Dictionary of Selected*

- medical Terms: Eponyms and Figurative Expressions [Tolkovy slovar' izbrannykh meditsinskih terminov. Eponimy i obraznye vyrazheniya]. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2010, 336 P. (in Russian) / Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Колобов А.В., Колобова О.Л., Константинова А.М., Утехин В.И. Толковый словарь избранных медицинских терминов. Эпонимы и образные выражения. СПб.: ЭлБи-СПб, 2010. 336 с.
7. Comings N.P. A flexible stethoscope. *Lancet*, 29 August 1829.
 8. Corvisart J.N. Nouvelle methode pour reconnoitre les maladies internes de la poitrine par la percussion de cette cavite, par Avenbrugger. Paris: Migneret Publ. 1808: 486 p.
 9. Enersen O.D. (Ed.) Who named it? A dictionary of medical eponyms. URL: <http://www.whonamedit.com> (accessed 6 August 2018).
 10. Gubergrits M.M. et al. Klinicheskaya diagnostika. Rukovodstvo dlya studentov i vrachej [Clinical Diagnosis. Guide for Students and Physicians]. Kiev: GMI USSR Publisher, 1939: 852 P. (in Russian) / Губергриц М.М. и соавт. Клиническая диагностика. Руководство для студентов и врачей. Киев.: ГМИ УССР, 1939. 852 с.
 11. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition (translated from English). Moscow: Praktika-McGraw — Hill Publishers (jointly), 2005; 4:1511–1518. (in Russian) / Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Изд. 14-е. Пер. с англ. Том 4. М.: Практика — Мак-Гроу — Хилл (совместное издание), 2005. С. 1511–1518.
 12. Jonaš V. Klinicka kardiologie (translated from Czech). Praha: Zdravotnicke nakladatelstvi publisher, 1950: 748 P. (in Russian) / Йонаш В. Клиническая кардиология (пер. с чешск.). Прага: Государственное издательство медицинской литературы, 1966. 821 с.
 13. Laennec R. De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic des maladies des poumon et du coeur. Paris: Brosson & Chaude Publ., 1819.
 14. Leared A. On the self-adjusting double stethoscope. *Lancet* 1856; 68:138.
 15. Magyar I. Differencial'naja diagnostika vnutrennih organov. Per. s veng. Tom I–II. [Differential Diagnostics of Internal Organs (translated from Hungarian)]. Budapest: Akademiai Kiado Publishers, 1987; I–II: 1155 p. (in Russian) / Мадьяр И. Дифференциальная диагностика внутренних органов. Пер. с венг. Том I–II. Будапешт: Изд-во Академии наук Венгрии, 1987. 1155 с.
 16. Mil'kamanovich V.K. Metodicheskoe obsledovanie, simptomy i simptomokompleksy v klinike vnutrennih boleznej: Rukovodstvo dlja studentov i vrachej [Methodical Examination, symptoms and symptom complexes in clinics of internal diseases. Guide for students and physicians]. — Minsk: ООО "Polifakt-Al'fa" Publisher, 1994: 672 P. (in Russian) / Милькаманович В.К. Методическое обследование, симптомы и симптомокомплексы в клинике внутренних болезней: Руководство для студентов и врачей. Минск: Полифакт-Альфа, 1994. 672 с.
 17. Otto W., Hamsch K., Treutler H. Medicinskaja poliklinicheskaja diagnostika. Per. s nem. [Outpatient medical diagnostics (translated from German)]. Moscow: Meditsina Publishers, 1979: 479 P. (in Russian) / Отто В., Хамш К., Тройтлер Г. Медицинская поликлиническая диагностика. Пер. с нем. М.: «Медицина», 1979. 479 с.
 18. Sokol'sky G.I. Uchenie o grudnykh boleznyah [Doctrine of the Chest Diseases]. Moscow: Emperor's Moscow Univ. Publ., 1838 / Сокольский Г.И. Учение о грудных болезнях. М.: Изд-во Императорского Московского университета, 1838.
 19. Stroev Y.I. K stoletiju so dnya rozhdeniya professora Alekseya Alekseevicha Kedrova [On the Centennial of Professor Aleksei Alekseevich Kedrov's birth]. *Meditsina — XXI vek* 2006; 4 (3): 110–112 (in Russian) / Строев Ю.И. К столетию со дня рождения профессора Алексея Алексеевича Кедрова. *Медицина XXI век*. 2006. N 4 (3). С. 110–112.
 20. Stroev Y.I., Churilov L.P. Selected Lectures in Internal Medicine for M.D. Students. Part IV. Percussion in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3 (4): in press.
 21. Vasilenko V.H., Grebenev A.L., Golochevskaja V.S., Pletneva N.G., Sheptulin A.A. Propedevtika vnutrennih boleznej: Uchebnik. 5-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe [Propedeutics of Internal Diseases. 5th Ed., amended]. Moscow: Meditsina Publishers, 2001: 592 P. (in Russian) / Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Плетнева Н.Г., Шептулин А.А. Пропедевтика внутренних болезней: Учебник. 5-е издание, переработанное и дополненное. М: Медицина, 2001. 592 с.
 22. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., eds. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd Ed. Boston: Butterworths; 1990. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>.
 23. Wilks, S. Evolution of the stethoscope, *Popular Science*, 1883; 22 (28): 488–491.
 24. URL: <http://old-kursk.ru/people/korotkow.html> (accessed 8 August, 2018) (in Russian) / Интернет-ресурс, URL: <http://old-kursk.ru/people/korotkow.html> (дата доступа: 8 августа 2018 г.).

ДЕОНТОЛОГИЯ ВРАЧА-ЭКСПЕРИМЕНТАТОРА: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

© Валерий Николаевич Адаменко¹, Алексей Викторович Денисов¹, Александр Евгеньевич Коровин^{1,2}, Денис Андреевич Макаров³, Роман Игоревич Дьяков⁴, Айнур Мирзаевич Камалов⁴, Леонид Павлович Чурилов²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

³ Научная рота №8 ГВМУ МО РФ на базе Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044 Санкт-Петербург ул.Акад.Лебедева,6.

⁴ 3-я научная рота Военно-инновационного технополиса «Эра». 353456 г. Анапа пр. Пионерский, 28.

Контактная информация: Адаменко Валерий Николаевич — подполковник мед. службы, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины). E-mail: adavalnik@mail.ru

Резюме. В статье рассматривается история выполнения экспериментов на животных, моральные и этические аспекты их осуществления в современной науке, связанные с этим философско-этические представления, а также нормативные и законодательные акты. Эксперименты на животных являются необходимым источником знаний и навыков для ученых и врачей, основой воспитания психологии действенного гуманизма, профессионально необходимой медику. Без них человечество не сможет бороться с болезнями. Эксперименты на животных используются во многих областях современной жизни: в медицинской науке, косметологии, пищевой промышленности и др. Использование живых существ в эксперименте встречается на своем пути множество моральных и этических препон, так как это неизбежно ведет к различным страданиям животных. Человечество на данном этапе не может полностью отказаться от экспериментов с животными. Несмотря на все этические проблемы необходимо понимать, что эксперименты на животных нужны для сохранения здоровья людей (15 рисунков, библи.: 47 ист.).

Ключевые слова: биоэтика, экспериментальные животные, вивисекция, правило трех R, преclinical испытания, патофизиологический эксперимент.

DEONTOLOGY OF MEDICAL EXPERIMENTALIST: HISTORY AND MODERNITY

© Valery N. Adamenko¹, Alexey V. Denisov¹, Aleksandr E. Korovin^{1,2}, Denis A. Makarov³, Roman I. Dyakov⁴, Ainur M. Kamalov⁴, Leonid P. Churilov²

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defence Ministry. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044.

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg Saint Petersburg State University. 199034, Saint Petersburg, bld. 7–9, Universitetskaya embk.

³ Scientific Company №8 of the Main Military Medical Department of the Russian Defense Ministry based on S.M. Kirov Military Medical Academy. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044.

⁴ Scientific Company №3 of the Main Military Medical Department of the Russian Defense Ministry of Military-Innovative Technopolis "ERA". 28, Pionersky avenue, Anapa, Russia, 353456.

Contact information: Adamenko Valery N. — Lieutenant Colonel of the Medical Service, Senior Researcher of the Research Center, Scientific research division of Experimental medicine, S.M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry. E-mail: adavalnik@mail.ru.

Abstract. The history of animal experimentation, moral and ethical aspects of the present status of the problem, as well as normative and legislative acts in this field are considered. Animal experimentation is a necessary source of knowledge and skills for biomedical scientists and physicians. It is a basis for growing up in a learning mind a Psychology of acting humanism mandatory for professionalism of a medical doctor. Without it, mankind still cannot fight disease. Experiments on animals are used in many areas of modern life: In medical science, cosmetology, food industry, etc. The use of living creatures in the experiment meets many moral and ethical obstacles along its way, as it steadily leads to various animal sufferings. Humanity at this stage is not able to completely abandon experiments with animals. Despite all ethical problems, it is necessary to understand that animal experimentation is necessary to preserve human health (15 figs, bibliography: 47 refs).

Key words: bioethics, experimental animals, vivisection, rule of three R, preclinical trials, pathophysiologic experiment.



Использование подопытных животных является частью экспериментальной науки. Для изучения реакции живого организма на различные продукты промышленности, а также для образования студентов привлекают кошек, собак, крыс, кроликов, рыб, птиц.

Р. Шарп писал [39]: «Ежегодно в одной Великобритании миллионы животных страдают и умирают в научно-исследовательских лабораториях». Подопытные животные подвергаются воздействию наркотиков, электрических разрядов, высоких и низких температур, инфекционных агентов. Также при создании военных разработок животные «подвергаются действию отравляющих газов, расстреливаются пластиковыми пулями, движущимися с большой скоростью» [36]. В некоторых странах (США, Япония, страны ЕС) ведут обязательную статистику учета использования животных в науке. Известно, что в 2001 году в высшем образовании было проведено около 21% исследований от общего количества экспериментов с участием животных [22]. В России точной общенациональной статистики по этим показателям нет.

Формирование науки тесно связано с использованием подопытных животных. Животных использовали на протяжении всей её истории. Самые ранние упоминания об опытах на животных встречаются в сочинениях древних греков II и I века

до Р.Х. Одними из первых, систематически проводивших опыты на живых животных были врач и натуралист Аристотель и его родной внук Эразистрат Хиосский (см. ниже). Древнеримский врач второго века нашей эры Гален (долго практиковавший как медик школы гладиаторов) осуществлял вскрытие свиней и коз, а на петухе, путем пересечения гортанного нерва — продемонстрировал роль последнего в голосообразовании [31]. Более того, первооткрыватель функций мозга и отец нервизма Герофил Александрийский (ок. 335 — ок. 280 до Р. Х.), а также его ученик, вышеупомянутый Эразистрат Хиосский (305–250 до Р. Х.), первым описавший различия нервов и сосудов, артерий и вен, чувствительных и двигательных нервов, а также печень как орган, насосную функцию сердца и его тахикардию (рис. 1) — почерпнули многие из этих ценных знаний, выполняя вивисекцию на приговоренных к смерти людях.

Древнеримские историки, в частности Тертуллиан [41], свидетельствуют о сотнях таких экспериментов на преступниках в эллинистической Александрии, при просвещенных и гуманных правителях Птолемах — что уж говорить о вивисекции животных [26].

Дохристианские цивилизации не только в Европе, а и, например, в Доколумбовой Америке, обладая высокоразвитой



Рис. 1. Ж.-Л. Давид (1748–1825). «Врач Эразистрат обнаруживает причину болезни Антиоха» (1774). Эразистрат слева в красном хитоне

медициной, практиковали не только вивисекцию, но и человеческие жертвоприношения. Так, медицина цивилизаций ацтеков, майя и инков стояла на высочайшем уровне и применяла множество лекарств, о которых европейцы узнали и продолжают узнавать, лишь колонизировав Америку — от хинина, кокаина и миорелаксантов — до круцина и бигуанидов. Но это не мешало ни применению жрецами-медиками Древней Америки изощренных публичных вивисекционных манипуляций на живых мучениках, ни массовому государственно поддерживаемому наркотизму, который был одним из столпов общественного устройства их политархических империй. Право целить и право убивать в негипократовой античной медицине принадлежали одному человеку, не были разделены [6].

Историю биоэкспериментальной медицины в христианскую эру в Европе можно условно разделить на три этапа [13].

Христианство учит, что лишь человек обладает бессмертной душой. Господь дал Адаму, сотворенному по образу и подобию Божию, бессмертную душу и власть над животными, которую Адам может и должен употреблять в разумных пределах. Церковь считает возможными эксперименты над животными в интересах сохранения и восстановления человеческого здоровья. Европейская экспериментальная наука выросла из поисков ученых, которые, в основном своем числе, совсем не были безбожниками, а придерживались христианской морали. Более того, медицина в особенности в раннем Средневековье была связана с монастырями и монахами. Не удивительно, что первые ученые-медики строили свою деонтологию на этих христианских положениях. Первый этап начинается со времени деятельности практиковавшего вивисекцию фламандского анатома Андреаса Везалия (31 декабря 1514–15 октября 1564) в XVII веке и занимает два столетия: XVII и XVIII. Этот этап также связан с именем известного французского ученого и философа Рене Декарта (1596–1650), опиравшегося на механистическую философию, согласно которой реакция на боль и связанные с этим страдания связаны с наличием у человека особой души, дающей ему способности к рациональному мышлению и сознанию. Поскольку животные лишены такой души, их реакцию на боль можно рассматривать как простые отражательные или рефлекторные действия, не сопровождающиеся страданиями. Рене Декарт (как, кстати, много позже и Фридрих Энгельс) начисто отказывал животным в способности думать и считал их биологическими машинами [13]. Моральные ограничения по отношению к животным, основанные на сострадании к чувствующим боль и страдающим созданиям, этим были сняты. Ведь не страдаем мы часам и иным неодушевленным предметам, хотя их реакции могут быть сложными. Получив нравственное обоснование, болезненные эксперименты на животных, такие как прижизненное вскрытие животных без наркоза и манипуляции с их органами, проводившиеся ранее и получившие название «вивисекция», на столетия стали нормой в биомедицинских исследованиях. И не случайно бюст Р. Декарта великий экспериментатор И.П. Павлов включил в ряды с самыми почитаемыми им гениями биоме-



Рис. 2. Бюст Р. Декарта работы И.Ф. Безпалова. Колтуши, Ленинградская область (фото: <https://babs71.livejournal.com/756311.html>)

дицинской науки в галерею скульптурных портретов на аллеях Императорского Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге и в научном городке в Колтушах (рис. 2).

Оппонентом Р. Декарта в этот ранний период этико-научных поисков выступил британский философ-прагматик Джереми Бентам (1748–1832). Он настаивал, что все существа, по крайней мере, способные ощущать боль и удовольствие, могут и должны быть субъектами морали и объектами моральных норм — нельзя ограничивать моральную сферу только теми живыми существами, которые рассуждают и говорят. Бентам писал в первый год Великой Французской революции в своем труде «Введение в принципы морали и законности» (1789): «Взрослая лошадь или собака безо всякого сравнения более рациональны, а также более доступны общению, чем младенец одного дня, недели или даже месяца от роду. Но предположим и обратный случай, что это меняет? Вопрос не в том, могут ли они [животные] думать? Также и не в том, могут ли они говорить? Но в том, могут ли они страдать?» [21].

Вторым этапом развития экспериментальной медицины следует считать XIX век. На этапе бурного прогресса научной медицины в XIX столетии особенно большие масштабы вивисекция приняла во Франции — и это в немалой степени (как и раннее введение в практику больниц аутопсии в послереволюционной и наполеоновской Франции) предопределило взлет французской медицины, лидировавшей в мире в первой половине XIX века. После богоборчества якобинцев и прагматизма наполеоновского кодекса, время было своеобразное, просвещенное, но избирательно гуманное. После экспериментов, предпринимавшихся доктором-физиотерапевтом Жаном-Полем Маратом и профессором анатомии Жозефом Игнасом Гильотеном на людях (от 200 до 300 тысяч убитых по политическим мотивам во время Великой французской революции), общественная мораль, вероятно, не очень пеклась о страданиях животных, тем более на фоне наполеоновских войн с их невиданным по массовости человекоубийством. Так, только на Бородинском поле после 13-часового сражения 26 августа 1812 г. было подобрано, по свидетельству Л. Н. Толстого, около 89 000 трупов, а в «Битве народов» под Лейпцигом 16–18 октября 1813 г. за неполных 3 дня потери обеих сторон составили 92 000 человек, и всего одна лишь Франция потеряла за время войн Наполеона 2 млн населения. Ученые и врачи были детьми эпохи и несли на себе ее суровый отпечаток.

Основоположник экспериментальной физиологии, патофизиологии и фармакологии — гениальный и неистово работоспособный сын этой революционно-просветительской и богоборческой эры — Франсуа Мажанди (16 октября 1783–7 октября 1855), по свидетельству современников, отнюдь не был гуманистом. Ему принадлежит фраза «Боль — один из главных двигателей мира» (рис. 3).

Он, будучи ответственным за организацию медицинской помощи в столице, в родильных домах Парижа запрещал применение обезболивающих, так как принципиально считал, что боль стимулирует жизненные силы тех, кто ее испытывает, подстегивает пациента выздоравливать. Ему случалось накануне эксперимента прибить за ухо к столу подопытную собаку, чтобы она не убежала до завтрашней лекционной демонстрации, а болезненные эксперименты, демонстрировавшие его замечательные открытия, Ф. Мажанди, как и многие естествоиспытатели той эпохи, многократно повторял на публике за деньги — для популяризации науки [30]. Ученик Мажанди (и в течение многих лет — лекционный старший лаборант-демонстратор его опытов) — великий адепт нервизма Клод Бернар (12 июля 1813 – 10 февраля 1878) — сталкивался с сильным противодействием вивисекции со стороны части общества: даже его родные дочери вошли в ряды движения против вивисекции, а состоятельная супруга угрожала прекратить материально поддерживать его изыскания (рис. 4).

Пёс, сбегавший из его лаборатории с канюлей в желудке, как выяснили, был украден, о ужас — у комиссара полиции! Трудно сказать, эти ли события, или 17 лет работы у жестокого картезианца Ф. Мажанди повлияли на К. Бернара, но он,



Рис. 3. Ф. Мажанди

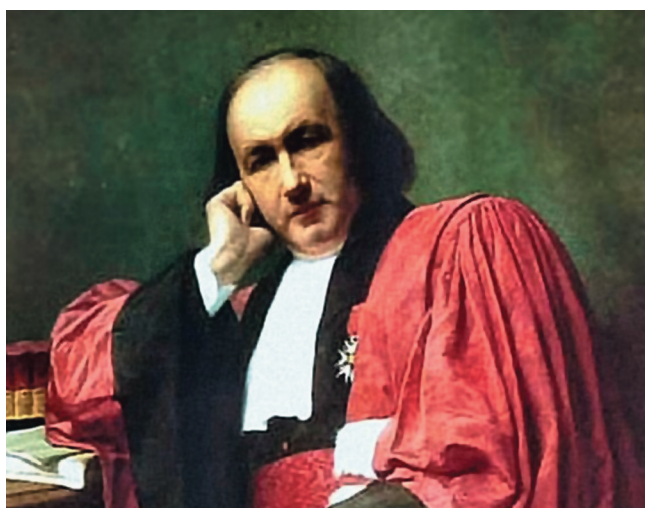


Рис. 4. К. Бернар

в отличие от учителя, указал в своем знаменитом курсе экспериментальной патологии на необходимость щажения лабораторных животных и применения обезболивания при опытах, то есть сделал шаг в сторону ответственного, гуманного экспериментирования [2; 30]. Конечно, сыграло роль открытие к тому времени и анестезии, и асептики. Но и личные качества экспериментатора были важны. В частности, Клод Бернар писал об экспериментах на животных: «Имеем ли мы право проводить эксперименты на животных и подвергать их жи-

восечению? Что касается меня, я думаю, что мы имеем это право, полностью и абсолютно. Это было бы странно, если бы мы признали право человека на использование животных в каждом жизненном обиходе, например, для домашнего обслуживания, для еды, а затем запрещали ему использовать их для собственного обучения в одной из наук, наиболее полезных для человечества. Без колебаний, невозможно иначе: наука о жизни может быть установлена только через эксперимент, и мы можем спасти живых существ от смерти только после жертвоприношения других. Эксперименты должны проводиться на людях или на животных. Теперь я думаю, что врачи уже и так делают слишком много опасных экспериментов над человеком, прежде чем изучат их на животных. Я не признаю, что морально испытывать более или менее опасные или активные лекарственные средства у пациентов в больницах, без предварительного эксперимента с этими лекарствами на собаках; ибо я также докажу, что результаты, полученные на животных, все могут быть убедительны и для человека, если мы знаем, как правильно экспериментировать... это, по существу, морально проводить эксперименты на животном, хотя бы и болезненное, и опасным для него, если они могут быть полезны человеку» (1865).

В 1880 г. еще один французский ученый-экспериментатор, чей бюст поместил рядом с Р. Декартом И. П. Павлов — Луи Пастер (27 декабря 1822–28 сентября 1895) (рис. 5), восторженно отзывавшийся о цитированной выше книге К. Бернара, как о лучшем из когда-либо написанного об экспериментальном методе, доказал экспериментами на животных микробную природу некоторых болезней, в частности, искусственно вызвав сибирскую язву у овцы [29].

Применение Л. Пастером антирабической вакцины у мальчика Йозефа Майстера (1876–1940), пусть и произведенное под давлением смертельно опасных обстоятельств, было экспериментом на человеке. Кстати, трое родственников Й. Майстера, укушенные той же собакой, не заболели, хотя пастеровской вакцины не получали. Не соответствует современным стандартам гуманизма и эпохальный опыт Эдварда Дженнера (1749–1823) на мальчике Джеймсе Фипсе (1788–1853), которому через полтора месяца после прививки (хорошо, что не раньше!) добрый доктор инокулировал натуральную оспу для проверки эффективности вакцинации. При этом никакой предварительной проверки метода на животных не было, да и не могло быть проведено!

Но где бы была медицина, и какие потери понесло бы человечество, если бы Л. Пастер и Э. Дженнер были более осторожны или боялись общественного осуждения? В 1890 г. Иван Петрович Павлов (1849–1936) использовал собак для изучения условных рефлексов, в том числе — в хронических опытах, безусловно причинявших животным большие страдания [43]. Знаменитый памятник подопытной собаке по проекту И. Ф. Безпалова и И. П. Павлова со скрижалями, запечатлевшими слова признательности, написанные последним о подопытных животных, — выдающийся монумент гуманизму экспериментатора. Но благодаря опытам



Рис. 5. Бюст Л. Пастера работы И. Ф. Безпалова. Санкт-Петербург, Институт экспериментальной медицины (фото: <https://babs71.livejournal.com/756311.html>)

И. П. Павлова, появились как новые, ценные для медицины знания по физиологии и патологии пищеварения и нервной системы, так и новые методы дрессировки и промывания мозгов. Не И. П. Павлов и не эксперименты на животных виноваты в том, что разные представители человечества по-разному используют знания. Хорошо сказал немецко-российский рабочий-философ самоучка Иосиф Дицген (9 декабря 1828–15 апреля 1888), адресовавший свои слова ученым: «Вы говорите и думаете, а смысл вкладывают другие. Не Вы ищете, а Вас ищут!» [4].

Инсулин Фредерик Грант Бантинг (1891–1941) и Чарльз Бест (1899–1978) (рис. 6) впервые применили у панкреатэктомированных собак в 1921–1922 гг., что произвело революцию в лечении сахарного диабета и продлило жизнь множеству людей, но ведь панкреатэктомия — тяжелая, технически сложная для хирурга и калечащая животное операция. Она вела к гибели части животных еще до развития диабета, а в ходе его моделирования животные страдали, гибли от болезни, причем даже те, которым вводился инсулин — просто он продлевал их жизнь: так, знаменитая собака Марджори, «спасенная» инсулином, прожила на инъекциях всего 70 дней. И к тому же, чтобы получить дозу инсулина грубой очистки для продления на неделю жизни одной собаки в первом цикле опытов экспериментаторам приходилось забивать



Рис. 6. Слева направо: Ч. Бест, собака Марджори и Ф.Г. Бантинг

для экстрагирования гормона 5 псов с атрофированным экзокринным аппаратом поджелудочной железы [25, 16].

3 ноября 1957 г. дворняжка по имени Лайка (рис. 7) — первая из живых существ нашей планеты — побывала на орбите Земли, на 2-м советском искусственном спутнике. Но её возвращение конструкцией опыта не предусматривалось. Через 6–7 часов после запуска животное в муках погибло на низкой околоземной орбите от перегрева и ожогов.

В 1970-х с использованием представителей отряда броненосцев [42] (Броненосцы, лат. *Cingulata* — отряд млекопитающих) были разработаны антибиотики и вакцина против лепры (проказы). При этом броненосцы, болеющие проказой в естественных условиях и могущие быть носителями возбудителя инфекции, некогда сами впервые приобрели проказу от людей, приплывших в Америку из Старого Света, то есть не будь колонизации Америки — эти животные от лепры, возбудителя которой в Доколумбовой Америке не было, вообще бы не страдали [38, 32].

На подобных примерах мы видим, что ситуация в экспериментальной медицине далека от радужных картин, которые порой рисуют книги для абитуриентов, романтизирующие деятельность ученых-медиков. И, тем не менее, без экспериментов на животных не может развиваться медицина. Это



Рис. 7. Памятник собаке-космонавту Лайке в Москве

блестательно выразил корифей экспериментальной патофизиологии, прямой наследник Клода Бернара — Шарль-Эдуард Броун-Секар (8 апреля 1817 — 2 апреля 1894) (рис. 8).

Выступая в 1866 г. США — стране, только что отменившей рабство, где много лет практиковалось мучительство рабов и даже опыты на рабах, когда появились первые борцы за права животных, Ш.-Э. Броун-Секар, считавший вивисекцию необходимой для прогресса медицины в интересах людей и первым в Америке введший учебные эксперименты на животных в университетский курс патологии, дал им знаменитый ответ в своей гарвардской актовой речи: «Я предпочитаю человечество — лягушачеству, кроликачеству и др.» [17]. Отношения с зоозащитниками у великого франко-креольского патофизиолога не складывались: много лет спустя, уже в Париже, хулиганствующая активистка Мари Гюо (1846–1930) на лекции в приливе гуманизма огрела пожилого профессора зонтиком по голове — за эксперименты над обезьяной [44].

Эксперименты на животных используются во многих областях не только медицины, но и других наук. Даже исследования в области баллистики не могут обойтись без таких экспериментов. В настоящее время принято считать, что модельные опыты на блоках из пищевого желатина и глицеринового прозрачного мыла, а также исследование с исполь-

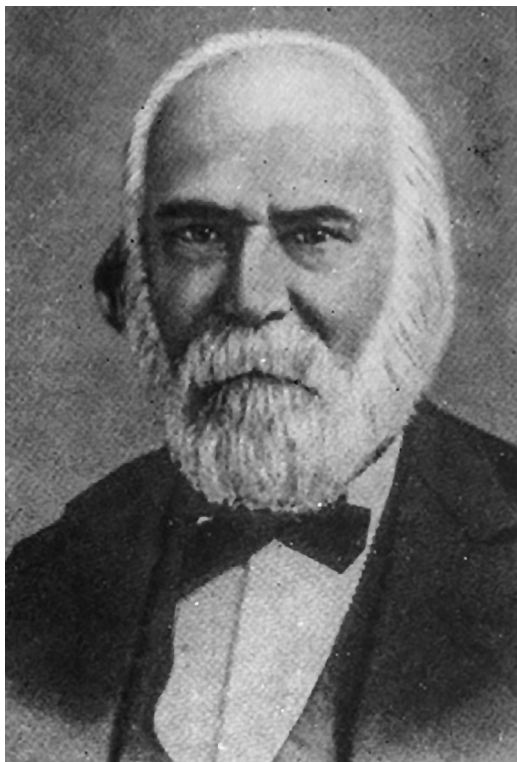


Рис. 8. Ш.-Э. Броун-Секар

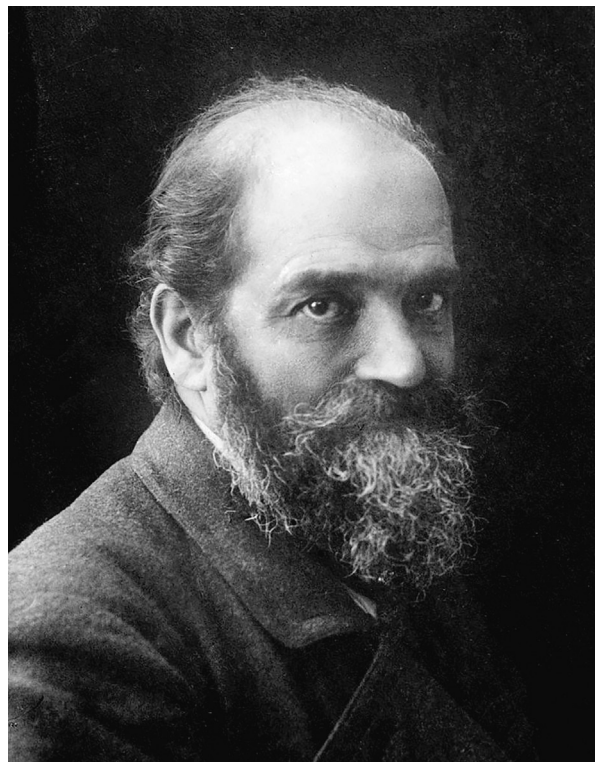


Рис. 9. Э. Швеннингер

зованием крупных подопытных животных (собаки, свиньи) имеют неоценимую научную ценность в баллистике. В совокупности указанные объекты позволят получить исчерпывающую информацию о повреждающем действии снаряда. При проведении экспериментов на животных и биоманекенах определяются объем, характер и тяжесть повреждений кожи, подкожной жировой клетчатки, мышц, костей и внутренних органов, а также оценивается проникающее действие, характер движения снаряда в тканях и склонность к деформации (прочность). Всего этого добиться использованием имитаторов, конечно, невозможно [12].

Использование животных в медицинских исследованиях — одна из важнейших и фундаментальных проблем биоэтики. Профессия врача — лечить тело и душу больного. Врачу как никому другому нужно быть не просто добрым человеком, а человеком милосердным и к людям, и к животным.

Но гуманизм врача — особый, действенный. Это ярко выразил личный врач «железного канцлера» Отто фон Бисмарка Эрнст Швеннингер (15 июня 1850–13 января 1924) (рис. 9), касаясь вопроса о взаимоотношениях врача и пациента: «Врач — это тот из двоих, который всегда сильнее».

Только человек, который видит кровь, боль и смерть, не теряя при этом присутствия духа, может побороть их. Чтобы быть истинным, действенным гуманистом, а не демагогическим умозрительным рассуждателем на «гуманные» темы — надо уметь бороться со страданием, а это порой означает необходимость причинять его. «Профессия вра-

ча — подвиг. Она требует самоотвержения, чистоты души и величия помыслов. Не всякий способен на это», — писал А. П. Чехов. Человек, собака, кролик, крыса имеют столь много общего в строении и проявлениях жизнедеятельности организма, что объединяются в один класс — млекопитающие. Известный канадский писатель Э. Сетон-Томпсон отмечал: «Мы и животные — кровная родня. У человека нет ничего, что не имели бы животные, хоть в небольшой степени; и у животных нет ничего, что не было бы так или иначе общим с человеком». Для доказательства этой схожести на алтарь науки было принесено великое множество жертв. История эксперимента в медицине чудовищна. Нельзя без содрогания читать о том, как проводились опыты на животных даже во времена не столь отдаленные. Обезболивающие средства были открыты лишь в XIX в. До этого животных сжигали, отравляли, кололи, резали безо всякой анестезии.

Корифеи экспериментальной медицины, открытия которых способствовали продлению жизни и улучшению здоровья поколений людей — вплоть до наших дней — не были и не могли быть людьми в белых перчатках. Так, Клод Бернар изучал влияние высоких температур на животных, помещая собак, кроликов и голубей в специальные печи на определенные промежутки времени, наблюдая за их гибелью. Животные погибали при температурах 90–100 °С, что сопровождалось сильным возбуждением, учащенным дыханием, конвульсиями. Картины этих экспериментов описаны в книге «Жестокости современной науки», опубликованной в 1904 г.

В XIX столетии начались и выступления общественности, резко осуждавшей проведение экспериментов на животных с позиций этики [13]. Что характерно, произошло это в строго оппозиционной по отношению ко всем инновациям, исходящим из «революционной и узурпаторской» Франции стране — Британской Империи. Как раз в ней и ее колониях и экс-колониях деятельность таких знаменитых франкоязычных ученых-вивисекторов, как Ф. Мажанди, К. Бернар, Ш.Э. Броун-Секар — встречала самую ожесточенную критику [30].

У нас нет оснований думать, что это происходило в силу какой-то особой гуманности англо-саксонской цивилизации, по сравнению с цивилизациями континентальной Европы. История дает совсем другие примеры: как раз в это время десятки тысяч британцев на основе имперской идеологии расовой гордости и бремени белого человека повелевали туземцами за морями и делали это так и такими методами, что некоторое время спустя не кто иной, как человеконенавистник и создатель антигуманного тоталитарного режима Адольф Гитлер скажет: «Я восхищаюсь английским народом. В деле колонизации он совершил неслыханное. Только у меня, подобно англичанам, хватит жестокости, чтобы добиться цели» [10]. Примеров, подобных колонизации англичанами Австралии и Тасмании путем геноцида с групповой загонной охотой на туземцев, или продуманной политике вытеснения ирландцев с ирландских земель с организацией голодоморов (а Ирландия под британским скипетром в 1840–50 гг. потеряла за 10 лет 25% населения) — в истории цивилизаторской деятельности других наций не так много... [18]. Не забудем и тот факт, что рабство и ограничения на браки с представителями туземных рас существовали на родине антививисекторского движения до XIX века, а такие «гуманные» акции, как порка детей в школах — и вовсе были поэтапно запрещены в Соединенном Королевстве только в 1999–2003 гг.

Русский философ-космист Николай Александрович Бердяев (1874–1948) сказал, что национальность — только часть личности человека (кстати, сам он был сыном русского и полуфранцуженки).

Думается, что роль провозвестницы гуманного отношения к животным Британии досталась не по этническим, а больше по социально-политическим причинам. На фоне мятежной Франции, лидировавшей в экспериментальной медицине тех лет, Британия охотно примеряла тогу защитницы традиционных ценностей.

Кстати, именно чувство вины, унаследованное от «счастливой истории нации господ, длиной лет в триста-четыре-ста — как у англичан» (выражение Генриха Гиммлера), служит основой и для сегодняшнего официального культа толерантности в Великобритании и других бывших метрополиях Европы — культа, уже идущего вразрез со здравым смыслом и национальным самосознанием.

Возвращаясь в более узкую сферу медицины, подчеркнем: мы не уверены, что активное антививисекционное движение ускорило развитие экспериментальной медицины в самой Великобритании XIX века. Во всяком случае, развитие пато-

физиологии как экспериментальной ветви патологии там шло в этот период куда медленнее, чем в странах континентальной Европы — Франции, Германии, России, Австро-Венгрии, а патология как наука и предмет медицинского образования в англо-саксонском мире дольше, чем где-либо (вплоть до революционного подхода Стэнли Леонарда Роббинса (1914–2003), провозгласившего «Трупы не болеют!» [15]), сохраняла акцент на патологическую анатомию, которая экспериментами на животных не занималась, отводя патофизиологии роль Золушки. Так, в Гарварде самостоятельный курс патофизиологии появился только в XXI веке. Блестательные американские патофизиологи, такие как создатель модели диабетической катаракты на лягушках Силас Уэйр Митчелл (1829–1914) или разработчик инфекционной теории кариеса зубов Уиллоуби Дейтон Миллер (1853–1907), не называли себя этим «дикивинным» для англо-саксонской традиции континентальным европейским термином. И когда роль и необходимость патофизиологии для современной биомедицины стали огромны и очевидны, в США пришлось изобретать новый термин «трансляционная медицина» (1991), ибо описывающего суть вопроса старого европейского термина «патофизиология» в укорененной традиции англо-американского медицинского образования попросту не было [23].

Интересно, что в Британии одним из авторитетнейших участников движения за гуманное обращение с животными и против вивисекции был крупнейший биолог сэр Чарльз Дарвин (12 февраля 1809 — 19 апреля 1882). Он писал, что мысль о страданиях подопытных животных не дает ему спать по ночам, вызывает тошноту. Бесправие по отношению к животным и антропоцентризм не могли не волновать Дарвина, ведь в ходе своих исследований он пришел к выводу о происхождении одного вида от другого, включая человека [8].

Впрочем, он-то как раз представлял описательную биологию, которая экспериментов не ставит, а новые знания добывает путем наблюдений и систематизации фактов. Однако чучела и препараты животных и гербарии растений делают и представители описательной биологии — и без этих коллекций, стоивших жизни этим живым существам, не было бы открытий самого Ч. Дарвина. Великий ум понимал это и на прямой вопрос об отношении к вивисекции своего друга Р. Ланкастера в 1871 г. ответил: «Я совершенно согласен, что она оправдана для исследований по физиологии, но не ради любопытства». Так-то оно так, но любопытство (как и тщеславие) — увы, один из двигателей не только низменных человеческих занятий, но и науки. Поэтому проблема так сложна.

В России против экспериментов на животных категорически выступал писатель и философ-гуманист Лев Николаевич Толстой (9 сентября 1828 – 20 ноября 1910), за что его укорял экспериментальный патолог и биолог-эволюционист Илья Ильич Мечников (15 мая 1845 – 15 июля 1916), широко практиковавший эксперименты как на беспозвоночных, так и на теплокровных животных, а однажды даже отвечавший по суду за гибель 75% овец стада помещика Панкеева в результа-

те неудачной экспериментальной вакцинации от сибирской язвы. Он критиковал писателя в своей полемической статье «Закон жизни. В «Вестнике Европы» за 1891 г. острой критике подверглась ранее вышедшая статья Толстого «О значении науки и искусства» (1890–1891), и особенно агностицизм великого писателя и его неприятие дарвинизма и клеточной теории, объявление экспериментальной науки праздной игрой ума. И.И. Мечников указывал на то, что и прежде великие гуманисты (например, Ж.-Ж. Руссо) настаивали на бесполезности экспериментальной науки, однако ее полезного для человечества развития это не остановило [7]. Л.Н. Толстой же, в свою очередь, резко, на грани цензурности порицал И.И. Мечникова за попытки искать пути к бессмертию прозаическими экспериментами, как он выразился «в прямой кишке». Так, Л.Н. Толстой писал в 1904 г., о теории старения Мечникова в своем дневнике в весьма критическом ключе: «Мечников придумывает, как посредством вырезания кишки, ковыряния в заднице обезвредить старость и смерть. Точно без него и до него никто не думал этого. Только он теперь хватился, что старость и смерть не совсем приятны. Думали

прежде вас, г-н Мечников, и думали не такие дети по мысли, как вы, а величайшие умы мира, и решали и решили вопрос о том, как обезвредить старость и смерть, только решали этот вопрос умно, а не так, как вы: искали ответа на вопрос не в заднице, а в духовном существе человека» [11]. И ранее, в 1903 г., писал Л.Н. Толстой еще и так: «Читал статью Мечникова опять о том же: что если вырезать прямую кишку, то люди не будут более думать о смысле жизни, будут так же глупы, как сам Мечников. Нет, без шуток. Мысль его в том, что наука улучшит организм человека, освободит его от страданий, и тогда можно будет найти смысл — назначение жизни. Наука откроет его. Ну а как же до этого жить всем? Ведь и жили уже миллиарды с прямой кишкой». Это относилось к мечниковским «Этюдам оптимизма». В последующем два великих русских мыслителя все же помирились и пришли к общему пониманию роли медицины и изучения целительных сил организма в прогрессе человечества (рис. 10).

Впрочем, в России того периода — а она еще находилась в фазе археомодерна, когда просвещение народа было важной и престижной насущной задачей, а его религиозность

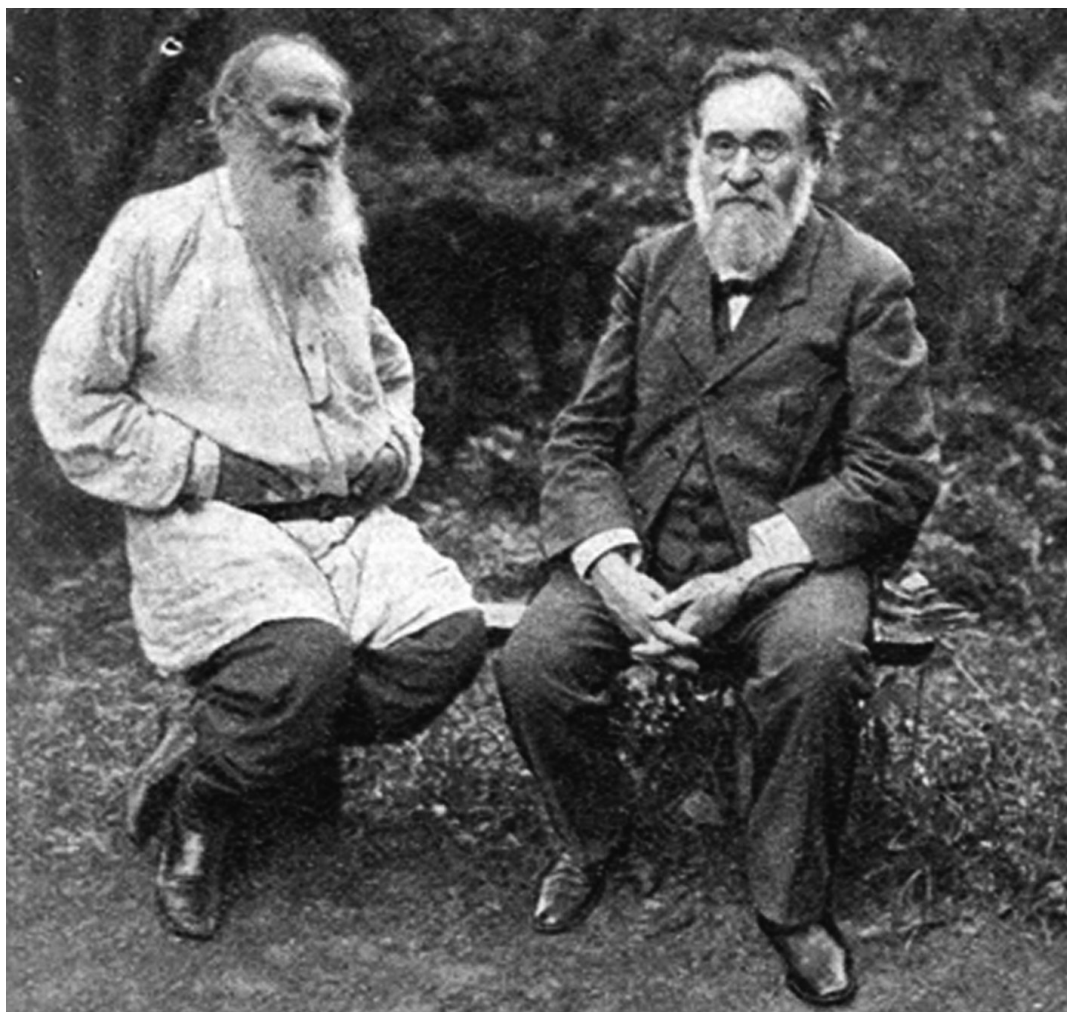


Рис. 10. Л.Н. Толстой (справа) и И.И. Мечников в Ясной Поляне. Фото С.А. Берс-Толстой, журнал «Огонек» № 24 за 1909 г.

была лишь в самой малой мере поколеблена и то — лишь в образованных слоях общества, экспериментальная наука была как во Франции начала XIX века — весьма престижна, и доминировали провивисекционные настроения, что выразил в «Отцах и детях» устами одного из своих ярчайших героев — врача Евгения Базарова другой властитель дум читающей России — выпускник Петербургского университета Иван Сергеевич Тургенев (9 ноября 1818 — 3 сентября 1883 г.): «Базаров в несколько минут обегал все дорожки сада, зашел на скотный двор, на конюшню, отыскал двух дворовых мальчишек, с которыми тотчас свел знакомство, и отправился с ними в небольшое болотце, с версту от усадьбы, за лягушками.

— На что тебе лягушки, барин? — спросил его один из мальчишек.

— А вот на что, — отвечал ему Базаров, который владел особенным умением возбуждать к себе доверие в людях низших, хотя он никогда не потакал им и обходился с ними небрежно, — я лягушку распластаю да посмотрю, что у нее там внутри делается; а так как мы с тобой те же лягушки, только что на ногах ходим, я и буду знать, что и у нас внутри делается.

— Да на что тебе это?

— А чтобы не ошибиться, если ты занеможеешь, и мне тебя лечить придется.

— Разве ты дохтур?

— Да.

— Васька, слышь, барин говорит, что мы с тобой те же лягушки. Чудно!».

Прошло более 150 лет. В развитии культуры наступила ныне эпоха постмодерна. Социологи говорят о кризисе гуманистической модели светского образования, характерной для периода модерна, о смене парадигмы в образовании и науке. Образование постмодерна, уже восторжествовавшее в высшей школе США и широко входящее в европейскую университетскую среду, ориентируется на индивидуалистические, а не на гуманистические ценности, воспитывая, по ёмкому выражению А.Г. Дугина (2009), «постчеловека», то есть карьерно ориентированного специалиста, служащего не идеалу и не обществу, а себе и своей корпорации при условии формально-юридической корректности профессионального поведения и обеспеченности «этического алиби» [5]. Все чаще звучат призывы определиться с системой ценностей и в отечественном образовании. Ускорять ли движение к образовательной модели постмодерна, или это тот случай, когда лучше не быть первым? Россия поздно вступила и в модерн, еще в начале XX века сохраняя в своем культурном и образовательном пространстве элементы премодерна, когда образование было религиозным и содержало установку служения культурному идеалу. Своеобразная комбинация премодерна и модерна в эпоху Серебряного века — археомодерн — оказалась очень плодотворной для отечественной науки и культуры в целом [14].

В этой связи интересно и поучительно, что в России эпохи археомодерна тяга к экспериментальной медицине в опре-

деленной — значительной и активной — части молодежи вполне уживалась с православными ценностями. Достаточно указать на десятки блистательных медиков-экспериментаторов, вышедших из среды православного духовенства и даже получивших религиозное образование (здесь и И.П. Павлов, и В.В. Пашутин, и Н.Е. Введенский). А выдающийся патофизиолог-экспериментатор С.М. Лукьянов даже одно время был, согласно царскому указу, обер-прокурором Священного Синода Русской Православной Церкви — вещь, немыслимая в странах, где взлет экспериментальной науки совпадал с активным богоборчеством и наступлением атеизма (как в революционных Франции и СССР).

Не здесь ли секрет сочетания гуманизма и экспериментальной биомедицинской науки? Такое гармоничное сочетание вызревало в России еще в период археомодерна. А вот постмодерн нас к нему точно не приблизит.

С описываемого периода XIX столетия отношение к животным в Европе начинает меняться. Гуманизм становится все более популярным, общественно престижным делом. В 1822 г. в Великобритании принимается закон, направленный против жестокого обращения с домашними животными. Там же в 1824 г. (еще до отмены работорговли в Британских колониях!) начинает действовать первое в мире общество по защите животных, которое активно и с успехом работает и в настоящее время — это Королевское общество защиты животных.

Самая крайняя позиция в отношении прав животных изложена в работах Т. Ригана [33, 37]. По его мнению, подавляющая часть взаимоотношений человека с остальными представителями царства животных связано с эксплуатацией последних. При этом необходимо учитывать моральный статус животных и их права, не снижая ценности жизни человека. В связи с этим рекомендуется проводить эксперименты на низкоорганизованных животных.

Третьим этапом в развитии биоэкспериментов стал XX век. Предположительно именно в 1920 г. анатомирование животных (которое с конфликтами вводил в Гарварде еще Ш.-Э. Броун-Секар) становится неотъемлемой частью программы высшего образования и в Америке, и в ряде других англоязычных стран (Orlans, 1993) [13, 30], хотя в России, Франции, Германии и Австро-Венгрии оно было введено еще в XIX веке. Большую роль в этом сыграл массовый переезд ученых и врачей, получивших образование в этих странах, на Британские острова и в Северную Америку, в Австралию — то есть подальше от войны и социальных катаклизмов континентальной Европы начала XX века. Эмигранты принесли с собой и континентальную «про-вивисекторскую» традицию. Более того, именно их деятельность способствовала взлету медицины в англо-саксонском мире и превращению ряда его стран в ведущие научно-медицинские державы. Достаточно перечислить только несколько фамилий — Ханса Кребса, Ганса Селье, Эрнста Витебского, Жака Миллера-Меньера, Григория Шварцмана, Вали Менкина, Зигмунда Фрейда — а таких медиков-экспериментаторов, привнесших новую

струю в медицинскую науку стран, далеких от тех мест, где они родились, выросли и учились — были десятки тысяч. Так, среди учеников и последователей первого патолога США, соединившего патологоанатомический и патофизиологический подходы С.Л. Роббинса, редактировавших его знаменитый новаторский для англо-саксонского подхода к медицинскому образованию учебник после него — выпускники медвузов Индии, Ливана и Бразилии.

Но по мере увеличения количества занятий, включающих использование животных, усиливалось и общественное беспокойство. В 1981 г. Национальная ассоциация учителей в науке (США) постулировала: «Ни один эксперимент, который может причинить боль, дискомфорт или повлиять на здоровье животного, не должен быть выполнен на млекопитающих, птицах, рептилиях или рыбах. Как эмпирическое правило, студент может проводить только те опыты на позвоночных животных, которые могли бы быть проведены на людях без причинения им боли или угрозы здоровью» [45].

В истории современной медицины известны препараты, прошедшие испытания на животных, но оказавшихся опасными для человека. Примером является препарат талидомид (седативное средство для беременных женщин). В дальнейшем было установлено его тератогенное свойство (дети рождались с отсутствием конечностей). Сказались объективные отличия организма человека от всех использованных экспериментальных моделей, причем фирма-производитель выиграла все суды, так как все испытания соответствовали принятым научным и этическим нормативам, а никаких халатности или ошибок в работах не было допущено [1].

В XIX веке контроль за лекарствами был куда менее строгим. В США первый акт, требующий их обязательного тестирования на животных перед выпуском в клинику, был принят лишь после скандала с гибелью десятков пациентов в конце 30-х годов прошлого столетия. Другими странами также были разработаны соответствующие законы [20]. В XX веке одним из обязательных этапов в разработке лекарственных средств стал тест на их токсичность. Ныне все препараты проходят преคลินิกские испытания на животных перед лицензированием для использования человеком. Стоимость полного проведения (до 3–4 лет) опытов по тестированию медикаментов может составлять несколько миллионов долларов за вещество. Практически все достижения в медицине XX века каким-либо образом зависели от опытов на животных. При этом на стадии ранних клинических испытаний 90% препаратов выбраковываются. Так, в феврале 1997 г. сообщили о рождении овечки Долли, клонированной из клетки взрослой овцы. Предыдущие 227 попыток провести клонирование не удались (овцы погибли) [28]. Долли выглядела здоровой, прожила шесть лет, родила нескольких ягнят. Но в 2003 г. была подвергнута эвтаназии после начавшейся неизлечимой болезни лёгких [24]. Несмотря на то, что рождение Долли было прорывом в науке, эксперимент вызвал дебаты об этической уместности возможного клонирования не только овец [3], но и людей [19].

Общепризнанно, что исследования с использованием экспериментальных животных должны проводиться с соблюдением определенных нравственных норм. В этическом кодексе сформулированы приемлемые для научных работников и для общественных групп защитников животных теоретические принципы и этические правила, которые могут быть приняты за основу при разработке регламентирующих мер и нормативных документов в разных странах мира в отношении использования животных для биомедицинских исследований. Существуют методы сравнительной оценки важности того или иного исследовательского проекта и тех страданий, которые при выполнении его будут испытывать животные, позволяющие сказать, насколько оправдан проект (полностью, частично или вовсе не оправдан). В 1959 г. У.М. Рассел и Р.Л. Берч предложили концепцию «трех R» (“The three Rs”) [35], которой многие исследователи придерживаются при проведении экспериментов на животных. Она включает такие составляющие, как: replacement — замена, reduction — уменьшение и refinement — повышение качества.

Замена (replacement) означает, что когда это возможно, надо заменять животных другими моделями и приемами, например, культурами клеток тканей, компьютерными и биохимическими моделями; вместо млекопитающих использовать животных с менее развитой нервной системой, а вместо живых животных — трупы. При этом разумеется, что такая замена возможна далеко не всегда и несет в себе потерю в адекватности моделирования.

Уменьшение (reduction) означает, что, если нет возможности заменить животных в болезненных экспериментах иными моделями, то необходимо попытаться так построить эксперимент, чтобы использовать минимальное количество животных. Этого можно достигнуть путем правильного планирования эксперимента и использования здоровых животных нужного стандарта по их экологическому и генетическому статусам.

Повышение качества (refinement) предполагает, что страданий животных будет меньше, если в работе применяется высококачественная хирургическая и иная техника, и если операции и манипуляции выполняются опытными специалистами с использованием нужной анестезии, анальгезии и обеспечением хорошего ухода за животными в период до и после вмешательств. Умерщвлять животных после экспериментов следует специальными безболезненными методами, чтобы минимизировать их страдания.

Есть еще один важный принцип — сравнительный анализ вреда и пользы (Harm-Benefit Analysis). Без визы этических комитетов статьи, основанные на экспериментах, не принимают к публикации. Harm-Benefit Analysis — принцип оценки еще не начавшегося исследования на предмет резонности использования животных. Если результат, к которому стремится экспериментатор, достижим, актуален и обещает существенную пользу для клинической практики или фундаментальной науки, работу одобряют. В противном случае исследование тормозят до выполнения этических норм. Этические комитеты не пропускают и опыты, в которых страдания

животных несопоставимы с целью эксперимента (например, если для создания нового лекарства от насморка предлагается загубить несколько шимпанзе или переловить сотни розовых фламинго и взять у них анализы ради изучения распространенности у них какого-либо паразита). Важным является участие в этических комиссиях гуманитариев, этиков и философов. Но важнейший аспект — это участие профессионалов из врачебного и биомедицинского сообщества. Если подобные комиссии будут состоять лишь из них — то трудно гарантировать их объективность. Создание этических комиссий в свое время раздражало даже великого гуманиста от биомедицинской науки — И.П. Павлова. Вот что он писал: «Когда я режу, разрушаю живое животное, я глушу в себе едкий упрек, что грубой, невежественной рукой ломаю невыразимо художественный механизм. Но переношу это для пользы людям. А меня, мою вивисекционную деятельность, предлагают поставить под чей-то контроль. Вместе с тем истребление и, конечно, мучение животных только ради удовольствия и удовлетворения множества пустых прихотей остаются без должного внимания».

Но если медиков и биологов-экспериментаторов там совсем не будет — то компетентность комиссий, укомплектованных лишь специалистами, занимающимися рассуждениями на темы медицины, а не самой медициной — можно и должно поставить под большой вопрос.

В настоящее время во всем мире есть разные точки зрения по рассматриваемой проблеме: запретить эксперименты, т. к. они аморальны, поскольку причиняют боль, страдания животным и даже приводят к их гибели или допустить проведение экспериментов при соблюдении принципов гуманного отношения к животным, как необходимость для дальнейшего прогресса науки и благополучия человека.

Так, создание новых антибиотиков требует их проверки на лабораторных животных, а значит, и неизбежных смертей среди них, если новый испытуемый препарат оказывается неэффективным. Если отказаться от таких испытаний, то большинство живущих на Земле людей может стать жертвами эпидемий. Утверждения защитников прав животных, что животные радикально отличаются от человека и потому не могут служить модельными объектами, не верны. Ученые уже достаточно хорошо знают, в чем сходство и отличие физиологии каждого из видов лабораторных животных от физиологии человека. Человечество не способно полностью отказаться от экспериментов над животными. Как бы ни были хороши программы компьютерного моделирования, они не всегда могут дать правильные результаты, а первоосновой для такого моделирования служат знания, извлеченные из реальных экспериментов.

Практически полная безрелигиозность современного общества, достигнутая за века развития науки и атеистически построенного просвещения служит ученым-экспериментаторам наших дней дурную службу. В безрелигиозном обществе постмодерна умирает идея исключительности наделенного бессмертной душой Адама. И это позволяет философам

эпохи постмодерна уравнивать человека со свиньей, мышью, крысой, произнося безрелигиозные проповеди против науки.

Противник опытов философ Том Риган считает, что животные обладают моральными правами, а их жизнь бесценна [40]. Философ Бернард Роллин утверждает, что люди не обладают правами на животных и поэтому недопустимо использовать последних в собственных целях [34].

Все это, однако, для философии не ново. Еще ницшеанство провозглашало, что Бог умер, и уравнивало человека и червя. «Вы совершили *путь* от червя до человека, но многое еще в вас — от червя». (Ф. Ницше. Так говорил Заратустра). И если ницшеанство использовалось фашистами, то пост-модернистскую философию, уравнивающую человека с животными и проповедующую пост-гуманизм на пути воспитания пост-человека успешно использует либерал-фашизм.

Удивительно и даже кощунственно, но именно при Адольфе Гитлере, культивировавшем умерщвление «биологически неполноценных» душевнобольных и инвалидов, практиковавшем государственную насильственную стерилизацию в евгенических целях, создававшим концлагеря, где Й. Менгеле и другие врачи-убийцы проводили варварские эксперименты на «недочеловеках» (именно так, в частности, были получены уникальные данные о клинике, патогенезе и лечении гипотермии, о патогенезе перегрузочной сердечной недостаточности и т. д.) — дело защиты животных расцвело пышным цветом.

Так, в Третьем Рейхе — «были приняты строгие законы по охране прав животных. Так, уже в середине 1930-х вышли законы о гуманном забое скота, были запрещены все опыты с животными. Вместо животных медицинские опыты в немецком германском ньюэйдже ставились на евреях и цыганах. По иронии судьбы, сегодня подобные законы, принятые во многих странах, в своей основе имеют именно закон нацистской Германии».

Закон о гуманном отношении к животным был подан НСДАП на рассмотрение в Рейхстаг ещё в 1927 г. Лидеры нацистов Герман Геринг, Генрих Гиммлер и Адольф Гитлер были обеспокоены плохим обращением с животными, а особенно процессом вивисекции. Геринг тогда говорил, что запрет вивисекции — это не только сочувствие животным, а прежде всего, он направлен на самого человека, так как воспитывает в последнем гуманность. После взятия власти нацистами, их законы о гуманном отношении принимались один за другим» [46]. И, начиная с 1927 г., воспитано было, если следовать этой логике, очень «гуманное» поколение германских граждан — то самое, усилиями которого за следующие 18 лет были умерщвлены миллионы людей.

Не случайным кажется сочетание в деятельности гитлеровцев этих усилий по ограничению вивисекции на животных и их общеизвестных попыток создать новый гражданский культ взамен старых христианских ценностей, которые с практикой фашизма увязывались плохо, несмотря на существовавшие при Пие XI позитивные отношения между папским престолом и итальянским фашистским государством.



«За эти и другие законы Немецкий союз обществ защиты животных направил Гитлеру просьбу взять организацию под свой патронаж, а также представил его к медали Пернера в золоте (Игнатиус Пернер — основатель общества защиты животных в Мюнхене в 1842 г.). Гитлер это приглашение принял и стал покровителем всех животных Рейха» [46].

Итак, провозвестники общественной истерии вокруг прав животных и их защиты — это культуртрегеры национал-социалистической немецкой рабочей партии, пришедшей к власти в Германии в январе 1933 г. Это именно они выпустили наиболее полный и прогрессивный для того времени свод законов о защите животных в Европе. «Это была первая известная попытка правительства преодолеть межвидовой барьер (традиционное разделение людей и животных) в законодательстве. Люди как вид потеряли свой уникальный статус, вершину новой иерархии заняли арийцы, за которыми следовали волки, орлы, собаки, а самый низ эволюционной лестницы занимали евреи, цыгане, сексуальные меньшинства, умалишённые и т. п.» [46].

Фашизм и псевдо-гуманизм всегда шли рука об руку. Надо помнить об этом, чтобы борьба за гуманность экспериментов на животных не превращалась в экспериментофобию, новый обскурантизм, толерант-фетишизм и охоту на ведьм. Нечто подобное предрекал в романе «Цитадель» выдающийся гуманист, британский врач-писатель Арчибалд Джозеф Кроуин (1896–1981), описавший трагедию доктора Мэнсона из-за гонений на вивисекторов.

Всемирное общество защиты животных (WSPA), Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, предупреждают: «Негуманное или жестокое обращение с животными может повлечь международное осуждение и изоляцию данной страны, даже если не она, а отдельные ее граждане злоупотребляют животными, пользуясь отсутствием закона или нежеланием властей следить за соблюдением существующих законов». Советский писатель-гуманист Юрий Маркович Нагибин (3 июня 1920–17 июня 1994), обращаясь к власти имущим, восклицал: «Я обвиняю вас в том, что не прекращением жестокости по отношению к животным вы способствовали разложению общества» [12]. Впрочем, супруга Генерального секретаря ЦК КПСС Л. И. Брежнева, медсестра по образованию Виктория Петровна Денисова-Брежнева в эти же годы патронирует секцию охраны животных, существовавшую с 1930 г. при Всесоюзном обществе охраны природы.

Важным практическим руководством в сфере защиты животных от жестокого обращения служит Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации [47].

Формально не являясь законом, тем не менее она учитывается при планировании и проведении клинических исследований всеми учеными и врачами. В ней говорится следующее: «Медицинские исследования с участием человека, в том числе и с животным, должны соответствовать общепринятым научным принципам, основываться на глубоком знании научной литературы, других релевантных источников информа-

ции, на результатах соответствующих лабораторных исследований и там, где необходимо, экспериментов на животных. Соответствующая предосторожность необходима при проведении исследований, которые могут повлиять на окружающую среду; необходимо заботиться и о благополучии животных, используемых для исследований». Однако Хельсинскую декларацию подписали далеко не все страны. Помимо ряда азиатских, африканских и ближневосточных государств в стороне остались и такие большие научные державы как США, Россия, Великобритания и Германия [12].

В настоящее время разработаны юридические документы международного значения, касающиеся гуманного использования животных в эксперименте. Лейтмотивом «Всемирной хартии природы» Генеральной ассамблеи ООН в 1982 г. стали строки: «Любая форма жизни является уникальной и заслуживает уважения, какой бы ни была ее полезность для человека, и для признания этой неотъемлемой ценности других живых существ человек должен руководствоваться моральным кодексом поведения» [12]. Европейским сообществом приняты единые правила работы с экспериментальными животными. Консультативный комитет Всемирной Организации Здравоохранения по медицинским научным исследованиям при Совете Европы утвердил Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных в 1984 г. В начале 1985 г. Совет международных медицинских научных организаций (СМННО) опубликовал «Этический кодекс», который содержит «международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных».

В марте 1986 г. в Страсбурге Советом Европы была принята «Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях».

Однако вряд ли нормы гуманизма будут соблюдаться населением, не имеющим биоэтических знаний и навыков, основы которых закладываются в молодости. Ведь мораль — это неписаное правило, в отличие от закона. Она держится на совокупной нравственной силе общества, подкрепляется осуждением со стороны его членов по отношению к отступающим от нее. А если общество атомизировано, если в нем ослаблены горизонтальные связи и отрицаются какие-либо коллективистские начала — то трудно рассчитывать, что его члены всегда будут вести себя морально.

В разных странах мира существуют свои законы по поводу проведения экспериментов, например в США существует закон о благополучии животных и «Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных», созданное Национальной академией наук, где говорится, что над животными возможны любые эксперименты, если доказана их научная необходимость, если животному будут даваться обезболивающие (которые не будут мешать эксперименту). В нашей стране отсутствуют законы, регламентирующие эксперименты с использованием животных. Существуют только нормативные документы, принятые в СССР. Это «Правила

проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанные и утвержденные Министерством здравоохранения в 1977 г. Опыты на животных регулируются приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Хотя Правила были разработаны почти 20 лет назад, они в основном не устарели и требуют лишь некоторой корректировки с учетом новых общепринятых мировым сообществом условий проведения эксперимента; так, в Правила должны быть введены положения широко признанного «правила трех R» (см. выше).

В СССР с 1924 г. существовало и работало до его распада Всесоюзное общество охраны природы. Указ Президиума Верховного Совета СССР «Об ответственности за жестокое обращение с животными» был подписан в 1988 г. В 1997 г. в Свод законов Европейского Содружества был включен протокол, гласящий, что «сельскохозяйственные животные — не продукты, а существа, способные чувствовать и страдать» [12].

На рубеже нынешнего и прошлого веков в России занялись разработкой собственного стандарта по надзору за доклиническими и клиническими испытаниями. В 2005 г. вышел ГОСТ «Надлежащая клиническая практика», оказавшийся калькой с американского GCP. Позже в соответствии с ним были изданы федеральные законы «О лекарственных средствах» и «Об основах охраны здоровья граждан». Эти документы позволяют проводить на территории России множество экспериментов, идущих вразрез с Хельсинкской декларацией. Правда, и результаты их будут воспринимать всерьез только их заказчики. Но на практике не все так грустно. Независимые биоэтические комитеты, которые с конца 1990 г. работают при всех медицинских исследовательских и многих клинических учреждениях, ориентируются прежде всего на вышеназванный европейский документ, а не на национальный ГОСТ или GCP.

Подводя итоги, можно сказать, что человечество на данном этапе не способно полностью отказаться от экспериментов с животными. Несмотря на все этические проблемы важно понимать, что эксперименты на животных необходимы для сохранения здоровья человека. Нельзя забывать, какой колоссальный вклад в развитие современной науки внесли лабораторные животные. Первый памятник экспериментальной собаке был открыт 7 августа 1935 г. на территории Института экспериментальной медицины в центре Санкт-Петербурга на Аптекарском острове на берегу Малой Невки (рис. 11). Также приводим фото памятника подопытной кошке в главном кампусе СПбГУ, установленного в 2002 г. по инициативе выдающегося физиолога-экспериментатора академика Александра Даниловича Ноздрачева.

Именно И.П. Павлов стал инициатором памятника подопытным собакам и соавтором его дизайна. Кто, как не он, создавший теорию формирования рефлекторных дуг при помощи экспериментов на собаках, точно знал, сколь

многим человечество обязано этому животному. И это более чем справедливо: вклад животных в медицину трудно переоценить. Почти каждый из лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине с 1901 г. опирался в своих открытиях на данные, полученные в экспериментах на животных. С годами к этому памятнику прибавились и другие памятники подопытным собакам (Лондон, Уфа), а также монументы другим животным — мученикам науки. Это мышь в Новосибирске, лягушка на памятнике-фонтане в Львовском университете и в Токио, павиан-гамадрил в Сухуми.

Ряд норм в рассматриваемой нами области не только содействует соблюдению гуманных принципов, но и способствует достижению воспроизводимости и достоверности опытных данных. При введении в эксперимент лабораторные животные должны быть адаптированы к новой среде обитания, обслуживающему персоналу и экспериментатору.

Фиксировать лабораторных животных необходимо только после того, как подействует наркоз.

Инвазивные экспериментальные вмешательства необходимо выполнять с применением седативных, обезболивающих и наркотических препаратов в соответствии с нормами, принятыми в ветеринарной практике. Запрещено проводить болезненные процедуры на обездвиженных с помощью миорелаксантов животных без препаратов для наркоза.

Все процедуры на лабораторных животных должны проводиться в щадящих для животного условиях.

Животные могут подвергаться только одной серьезной операции, если повторное оперативное вмешательство убедительно не предусмотрено обоснованными задачами эксперимента.

Уборка трупа животного может производиться только после того, как смерть будет констатирована лицом, ответственным за работу с животным. Для обеспечения чистоты эксперимента, максимального облегчения страданий животных, экспериментатор должен обладать опытом работы с лабораторными животными, использовать современные методы анестезии и оборудование. Экспериментальную работу с лабораторными животными имеют право вести только лица, допущенные к этой работе с разрешения руководства учреждения, имеющего лицензию на проведение исследовательских работ с использованием животных. Лица, допущенные к экспериментальной работе с животными и ознакомленные с настоящими правилами, несут ответственность за соблюдение правил содержания и использования животных. Лица со средним медицинским, ветеринарным и зоотехническим образованием, а также аспиранты и студенты допускаются к проведению несложных и безболезненных процедур на животных под контролем ответственного исполнителя.

В современных условиях необходимо стремиться к снижению использования животных в экспериментах, к минимизации их страданий, чего можно достигнуть благодаря совершенствованию законодательной базы, которая, безусловно,



Рис. 11. Памятники экспериментальным животным в Санкт-Петербурге. Слева — Памятник подопытной кошке (Архитекторы: С. Л. Михайлов, Н. Н. Соколов, скульптор: А. Г. Дёма, замысел — акад. А. Д. Ноздрачев, 2002. Санкт-Петербургский государственный университет, Главный кампус, перед Центром развития молекулярных и клеточных технологий). Справа — Памятник подопытной собаке (Архитектор и скульптор И. Ф. Безпалов, замысел — акад. И. П. Павлов, 1935. Институт экспериментальной медицины, перед зданием Отдела физиологии)



Рис. 12. Учебный препарат языка лягушки по Ю. Конхайму для экспериментов по моделированию расстройств микроциркуляции (доц. В. И. Утехин, СПбГУ, 2013. Фото автора)

требует доработки. Работа с трупным материалом и муляжами, видеофильмы и компьютерные модели, специальные обучающие программы — вот те альтернативы, которые должны широко применяться в учебном процессе, хотя полностью без ущерба для качества медицинского образования они, безусловно, реальных экспериментов не подменяют.

Учебные эксперименты на животных (рис. 12) неотъемлемая часть профессиональной подготовки и воспитания будущего врача. Практическая работа врача — это, в первую очередь, *профессиональный умственный труд*, связанный с планированием физикального и инструментально-лабораторного обследования больного, осуществлением и оценкой результатов такого обследования, выбором и планированием лечения, отслеживанием его результатов. При этом доктор наблюдает, регистрирует полученные результаты, сопоставляет их со своими теоретическими ожиданиями, делает выводы, алгоритмически поэтапно решает сложные задачи распознавания болезней и выбора тактики.

Кроме того, при осуществлении лечебно-диагностического процесса врач любой специальности проводит те или иные



Рис. 13. Студенты СПбГПМУ на занятиях по патофизиологии проводят под руководством преподавателя учебный эксперимент по определению основного обмена методом непрямой калориметрии у мышей с нарушениями функции щитовидной железы (занятие проводит Л.П. Чурилов, фото — Т. Линне)

ручные манипуляции с больным и исследуемым материалом, взятым от пациента. Все это сближает научное мышление и мышление клиническое. Все знания, которыми располагает патофизиология как интегративная, фундаментальная медико-биологическая наука, основа медицинского профессионального интеллекта, получены путем экспериментов и наблюдений.

Практические занятия по патофизиологии (рис. 13) представляют собой школу таких экспериментов и наблюдений для будущего врача. Выполнение экспериментов развивает невербальный интеллект, а обсуждение и формулировка их результатов — вербальный. Однако, профессиональное мышление врача осуществляется в более сложных условиях, чем у ученого, без морального права на ошибку, а поэтому оно имеет важные отличия от интеллектуальной деятельности ученого-экспериментатора. Врач ограничен во времени, отведенном ему на исследования и познание, так как болезнь развивается своим чередом, и не будет ждать. Объект врачебного исследования — живой человек. Врач не может, в отличие от физика или химика, стремиться к познанию истины любой ценой, так как конечная цель его профессиональной работы — не собственно знания, а сохранение здоровья пациента. Следовательно, в практической работе врача нет той свободы в обращении с объектом познания, которой располагают ученые-естественники. Поэтому для врача важно осторожное и прагматичное отношение к эксперименту.

Тем не менее, важно подчеркнуть, что эксперименты — составная часть не только теоретической медицины,

но и медицины практической. Так называемые функциональные и диагностические пробы, без которых невозможно себе представить современный лечебно-диагностический процесс (например, тест Тиффно в пульмонологии, дексаметазоновая проба в эндокринологии или реакция Манту — в педиатрии) по сути, не что иное, как контролируемые клиничко-патофизиологические эксперименты, которые предпринимаются врачом на пациенте с целью выяснить индивидуальные особенности болезни или здоровья конкретного пациента. Следовательно, умение планировать, осуществлять и оценивать эксперименты необходимо всякому практическому врачу, а совсем не только медику-теоретику или медику-экспериментатору.

Использование экспериментальных животных для целей обучения признано необходимым, допускается и регламентируется статьями 25 и 26 «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях», заключенной государствами Евросоюза в Страсбурге 18 марта 1986 года. Все формы использования лабораторных животных в учебном процессе следует осуществлять в духе этой конвенции и рекомендаций биоэтических комитетов факультетов и вузов.

Согласно тексту упомянутой конвенции, учебные эксперименты во время практических занятий по патофизиологии должны осуществляться с соблюдением правил техники безопасности и на основе норм и принципов биоэтики, при гуманном отношении к животным. Для этой цели можно использовать только животных от специальных поставщиков, все эксперименты должны проводиться под контролем профессионально подготовленного преподавателя и только при невозможности полностью достичь целей обучения или исследования методом аудиовизуальной имитации и виртуального моделирования (рис. 14).

Настолько, насколько применение анестезии не мешает целям и задачам эксперимента, должно использоваться адекватное обезболивание.

В профессиональной психологии врача нет места «новому обскурантизму» постиндустриальной эпохи, проповедующему отказ от любых экспериментов на живых существах. Из уст, казалось бы, просвещенных людей врачи порой слышат: доллой из медицинских ВУЗов эксперименты на животных, заменим реальные объекты на виртуальные, ограничим работу студента с больными, радея о правах пациента, вплоть до замены общения с пациентами актерством специально нанятых артистов, исполняющих их роли. К чему это приведет и уже приводит?

Еще на заре XX века В.В. Вересаев описывал неуверенность свежеспеченного доктора, подчеркивал, что только практическая закалка, непосредственные навыки и умения позволят выпускнику медицинского ВУЗа чувствовать себя увереннее и строить свои взаимоотношения с пациентами на более прочной психологической основе. Ключевое влияние, по его мнению, оказывает прямая работа студента-медика с реальными объектами: трупами,

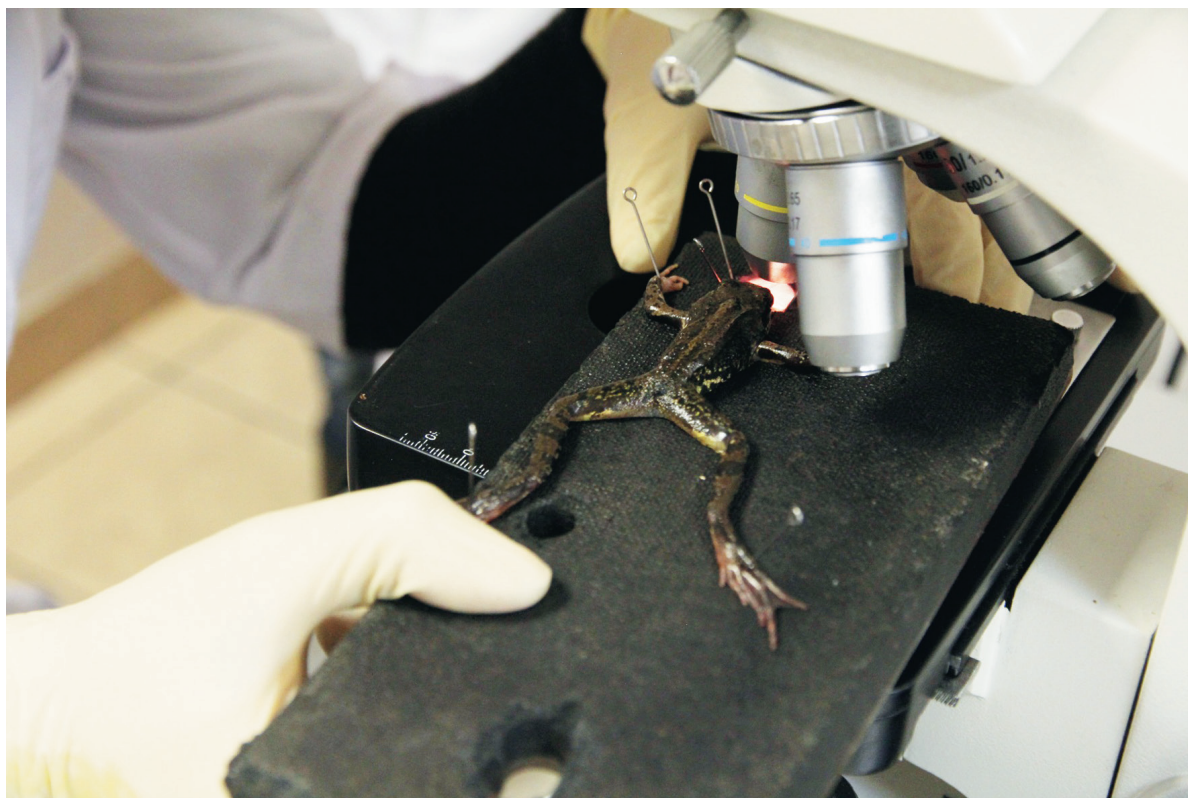


Рис. 14. Биомикроскопия микроциркуляции у лягушки по Ю. Конхайму (препарат Л.П. Чурилова, фото О.В. Даниленко, СПбГУ, 2012)



Рис. 15. Студент СНО М.Д. Пойда (справа) и Л.П. Чурилов препарируют мышей с экспериментальным туберкулезом (СПбГУ, фото Г.В. Папаяна, 2015)

препаратами, лабораторными животными (рис. 15), а также ранний контакт с больными. Книжные (добавим: и компьютерные!) знания не дают врачу уверенности. Если закалка осуществляется целиком вне стен вуза — то она дорого обходится пациентам.

Мы не должны отходить от российской традиции медицинского образования через реальное практическое действие, заложенной еще Николаем Ивановичем Пироговым (25 ноября 1810 — 5 декабря 1881), который высмеивал профессоров, демонстрировавших «технику ампутации на брюкве». Несмотря на то, что аудиовизуальные и компьютерные средства могут и должны использоваться в современном учебном процессе, не стоит забывать, что они лишь представляют в наглядной и яркой форме материал, полученный путем классических экспериментов на реальных, в том числе — живых объектах. Нет необходимости механически копировать тенденцию к виртуализации медицинского образования, идущую из тех стран, где полноценному преподаванию мешают искусственные юридические препоны.

И не надо создавать таких препон у нас, если мы не хотим увеличивать отставание от переднего края мировой биомедицинской науки, создавшееся за годы либеральных реформ, ухудшать качество и доступность здравоохранения по сравнению с тем уровнем, который существовал в нашей стране. По данным опросов, среди выпускников российских медвузов и так множество испытывающих уверенность в собственной «ненастоящести». Правильно проводимые учебные эксперименты в курсе патофизиологии и других медико-биологических дисциплин повышают качество профессиональной подготовки врача и дают ему профессиональную психологическую закалку [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонов А. В. Ошибки развития. Изд-е 2-е. СПб.: ЭлБи-СПб, 2000, 232 с.
2. Бернар К. Лекции по экспериментальной патологии. М., Л.: Биомедгиз, 1937. 512 с.
3. Васильев А. Г., Хайцев Н. В., Трашков А. П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие (под редакцией профессоров А. Г. Васильева и Н. В. Хайцева). Санкт-Петербург, 2014.
4. Дицген И. Избранные философские сочинения. М.: Госполитиздат, 1941
5. Дугин А. Г. Постчеловек и постчеловечество / Проблема постчеловека и постчеловечества. Мат-лы научн.-исслед. семинара, вып. 4. М.: Научн. эксперт, 2011. С. 4–17. Интернет-ресурс: http://rusrand.ru/doklad/Gum_nauka_vur_04.pdf (дата доступа: 18.07.2013).
6. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Врач, пациент и общество. Медико-этическая проблема в истории. Часть 1. «Светя другим, сгораю сам...». Медицина — XXI век. 2008; 13: 71–80.
7. Мечников И. И. Закон жизни. По поводу некоторых произведений гр. Л. Н. Толстого. Вестн. Европы, 1891; 5: 228–260.
8. Правдин Н. С. Содержание экспериментальных животных. Методика малой токсикологии промышленных ядов. М.: Медицина; 1947.
9. Практикум по экспериментальной и клинической патологии (под ред. Л. П. Чурилова). Изд. 3-е. СПб: СпецЛит, 2017, 600 с.
10. Саркисянц М. Английские корни немецкого фашизма. От британской к австро-баварской «расе господ» / Пер. с нем. М. Некрасова. СПб.: Академический проект, 2003
11. Толстой Л. Н. Избранные дневники 1895–1910 гг. 18 июля 1904 г. Собрание сочинений в 22 т. Т. 22. М.: Художественная литература; 1985: 450.
12. Чадаев В. Е. Этические принципы при работе с лабораторными животными. Вестник проблем биологии и медицины; 2012.2 (92):113–115.
13. Чекман И. С., Сыровая А. О., Лукьянова Л. В. Биоэтический аспект при разработке, изучении и внедрении в медицинскую практику нанолекарств: «Концепция трех R». *Strategia supravietuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei si medicine. Seria Medicina / Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie "Nicolae Testemitanu" din Republica Moldova.*; 2013. 3: 32–33.
14. Чурилов Л. П. Глобализация, постмодерн и международное медицинское образование. Здоровье — основа человеческого потенциала, 2013, Т. 8. ч. 1. С. 119–159.
15. Чурилов Л. П. Стэнли Леонард Роббинс: столетие автора великой книги. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2015. № 1. С. 162–177
16. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Ахманов М. С. Очерки истории медицины. 2-е изд. М.: Умный доктор, 2018, 448 с.
17. Чурилов Л. П., Утехин В. И. Жак Паганель патофизиологии: Шарль Эдуард Броун-Секар (1817–1894), к 200-летию со дня рождения. Клиническая патофизиология. 2017, 23 (2):122–127.
18. Чурилов Л. П., Чурилов И. Л. Русский космизм как прививка от постгуманизма. *Biocosmologi — Neo-Aristotelism*, 2013, 3(3): 489–515.
19. Шалимов С. А., Радзиховский А. П., Кейсевич Л. В. Руководство по экспериментальной хирургии. Медицина; 1989. 124:271.
20. Ballentine C. Taste of Raspberries, Taste of Death. The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. *FDA Consumer magazine*; 1981. 155: 2–5.
21. Bentham, J., *The Works of Jeremy Bentham*, ed. J. Bowring. Russell and Russell: New York. 1962. Vol. 1, pages 142–143.
22. Bryant J., Baggott L., Velle L, Searle J. Bioethics for scientist. Published by Biddles Ltd., Guildford and King's Lynn; 2002.1: 360.
23. Churilov L. P. From physiology of disease to systemic pathobiology: history and current trends in pathophysiology. *Psychiatria Danubina*. 2015. T. 27. № S2. С. S550–S570.
24. Giles J. Dolly's death leaves researchers woolly on clone ageing issue. *Nature*; 2003. 421: 776.
25. Gorden P. Non-insulin dependent diabetes — the past, present and future. *Ann. Acad. Med. Singap*; 1997. 26(3): 326–30.
26. Kevorkian J. A brief history of experimentation on condemned and executed humans. *J. Natl. Med. Assoc.* 1985; 77 (3): 215–226.
27. Kocher T. *Uber Schusswunden. Dir Wirkungsweise der moderner Klein. Gewehr- Geschosse.* — Leipzig, Vogel; 1980. 945.
28. Krauss M. Studies in wound ballistics: temporary cavity affects in soft tissues. *Milit. Med.*; 1957. 121 (4).
29. Mock M., Fouet A. Anthrax. *Microbiology*; 2001. 55: 647–71.
30. Orlans F. B. *In the Name of Science. Issues in Responsible Animal Experimentation.* Oxford Univ. Press: N. Y. — Oxford a. e., 1993: 297 P.



31. Rabie E. Contributions of Ibn Zuhr (Avenzoar) to the progress of surgery: A study and translations from his book *Al-Taisir*. *Saudi Medical Journal*; 2005. 26 (9): 1333–39.
32. Rahul Sharma, Ramanuj Lahiri, David M. Scollard, Maria Pena, Diana L. Williams, Linda B. Adams, John Figarola, Richard W. Truman. The armadillo: a model for the neuropathy of leprosy and potentially other neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech*. 2013 Jan; 6 (1): 19–24.
33. Regan T. *The case for animal rights*. University of California Press; 1985. 135: 425.
34. Rollin D., Bernard E. *A Companion to Bioethics*. Blackwell Publishing; 1998. 45: 35–39.
35. Russell W.M., Birch R.L. *The principles of human experimental technique*. London: Metuen; 1959. 140: 215–16.
36. Rybeck B. Missile wounding and hemodynamic effects of energy absorption. *Acta Chir. Scand.*; 1974. 450: 1–32.
37. Schantz B. Aspects on the choice of experimental animals when reproducing missile trauma. *Acta Chir. Scand*; 1979. 489: 25–35.
38. Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P., Krahenbuhl J.L., Truman R.W., Williams D.L. The continuing challenges of leprosy. *Clin. Microbiol.*; 2006. 19 (2): 338–81.
39. Sharpe R. *Science on Trial*. Sheffield: Awareness Publishing Limited, 1994. 156 p.
40. Singer P. *A Companion to Ethics*. Blackwell Companions to Philosophy; 1991. 55: 120–25.
41. Tertullian, цит. по: Phillips ED. *Aspects of Greek Medicine*. New York: St Martin's Press, 1973, pp. 10, 30.
42. Walgate R. Armadillos fight leprosy. *Nature* 29; 1981. 5816: 527.
43. Windholz G. Pavlov as a psychologist. A reappraisal. *Pavlov J Biol Sci*; 1998. 22 (3): 103–12.
44. Young S. *Biographies of Homeopaths: Charles Edouard Brown Sequard (1817-1894)* URL: <http://sueyounghistories.com/archives/2009/03/12/charles-edouard-brown-sequard-1817-1894/> (access date: 23 June 2017).
45. Интернет-ресурс: <http://biofile.ru/bio/4637.html> (дата доступа: 30 августа 2018 г.).
46. Интернет-ресурс: <https://cat-779.livejournal.com/237017.html> (дата доступа: 30 августа 2018 г.).
47. Интернет-ресурс: <https://web.archive.org/web/20140101202246/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (дата доступа: 05 сентября 2018 г.).
5. Dugin A.G. Postchelovek i postchelovechestvo / Problema postchelveka i postchelovechestva. [Posthuman and posthumanity / The problem of post-human and posthumanity]. Materials of the research seminar, issue 4. M.: Scientific expert, 2011. s. 4–17. URL: http://rusrand.ru/doklad/Gum_nauka_vyp_04.pdf (accessed: 18.07.2013) (in Russian).
6. Zaichik A.Sh., Churilov L.P. Vrach, patsient i obschestvo. Mediko-eticheskaya problema v istorii. Chast 1. "Svetya drugim, sgorayu sam..." [Physician, patient and society. Medical ethical problem in history. Part I. "Aliis inserviendo consumidor"]. *Med.-XXI*. 2008; 13: 71–80 (in Russian).
7. Mechnikov I.I. Zakon zhizni. Po povodu nekotorykh proizvedenij gr. L. N. Tolstogo. [Law of life. In occasion of some results of Leo Tolstoy]. *Herald of Europe*, 1891; 5: 228–260 (in Russian).
8. Pravdin N.S. Soderzhanie ehksperimental'nyh zhivotnyh. Metodika maloj toksikologii promyshlennyh yadov. [The content of experimental animals. Method of small toxicology of industrial poisons]. M.: Medicine; 1947 (in Russian).
9. Praktikum po ehksperimental'noj i klinicheskoy patologii (pod red. L. P. Churilova). [Workshop on experimental and clinical pathology (under the editorship of L. P. Churilov) 3-nd. St. P.]. *SpecLit*, 2017, 600 s. (in Russian).
10. Sarkisyants M. Anglijskie korni nemeckogo fashizma. Ot britanskoj k avstro-bavarskoj "rase gospod" / Per. s nem. M. Nekrasova. [The English roots of German fascism. From the British to the Austro-Bavarian "race of gentlemen" / Trans. with the German M. Nekrasov]. St. P.: Academic project, 2003. (in Russian)
11. Tolstoy L.N. Izbrannye dnevniki 1895–1910 gg. 18 iyulya 1904 g. *Sobranie sochinenij v 22 t. T. 22*. [Selected Diaries of 1895–1910. July 18, 1904 Collected Works in 22 volumes vol. T. 22.]. M.: Fiction; 1985: 450.
12. Chadaev V.E. Ehticheskie principy pri rabote s laboratornymi zhivotnymi. Vestnik problem biologii i mediciny [Ethical principles when working with laboratory animals. Bulletin of the problems of biology and medicine]. 2012. 2 (92):113–115 (in Russian).
13. Chekman I.S., Syrovaya A.O., Luk'yanova L.V. Bioehticheskij aspekt pri razrabotke, izuchenii i vnedrenii v medicinskuyu praktiku nanopreparatov: "Konceptiya trekh R". [Bioethical aspect in the development, study and introduction into the medical practice of nanopreparations: "The concept of three R"]. *Strategia supravietuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei si medicine. Seria Medicina / Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie "Nicolae Testemitanu" din Republica Moldova.*; 2013. 3: 32–33 (in Russian).
14. Churilov L.P. Globalizaciya, postmodern i mezhdunarodnoe medicinsko obrazovanie. Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala [Globalization, postmodern and international medical education. Health — the basis of human potential]. 2013, T 8. Part 1. P. 119–159 (in Russian).
15. Churilov L.P. Stehnlj Leonard Robbins: stoletie avtora velikoj knigi. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina. [Stanley Leonard Robbins: the centenary of the author of the great book. Bulletin of St. Petersburg University. Medicine]. 2015. № 1. S. 162–177 (in Russian).

REFERENCES

1. Balahonov A.V. *Oshibki razvitiya. Izd-e 2-e*. SPb.: EIBi-SPb [Errors of development. Edition 2-nd. St. P.]. EIBi-SPb, 2000, 232 s. (in Russian).
2. Bernard C. *Lekcii po ehksperimental'noj patologii*. [Lectures on experimental pathology]. M., L.:Biomedgiz,1937. 512 s. (in Russian).
3. Vasil'ev A. G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. *Praktikum po patofiziologii. Uchebnoe posobie* (A.G. Vasil'ev, N.V. Hajcev Eds) [A manual in pathophysiology] Sankt-Peterburg, 2014 (in Russian).
4. Ditzgen J. *Izbrannye filosofskie sochineniya*. [Selected philosophical works]. M.: State Publishing House, 1941 (in Russian).



16. Churilov L.P., Stroeв YU. I., Ahmanov M.S. Oчерki istorii mediciny. 2-e izd. M.: Umnyj doctor [Essays on the history of medicine. 2-nd ed. M.: Clever Doctor]. 2018, 448 s. (in Russian).
17. Churilov L.P., Utekhin V.I. Jaques Paganel patofiziologii: Charles Edouard Brown-Séguard (1817–1894), k 200-letiyu so dnya rozhdeniyayu Klin. patofiziol [Jacques Paganel Pathophysiology: Charles Edouard Brown-Ségar (1817–1894), on the 200th anniversary of his birth. Clin. pathophysiol]. 2017, 23 (2): 122–127 (in Russian).
18. Churilov L.P., Churilov I.L. Russkij kosmizm kak privivka ot postgumanizma. Biocosmologi — Neo-Aristotelism [Russian cosmism as an inoculation from posthumanism]. Biocosmology neo-Aristotelianism, 2013, 3 (3): 489–515 (in Russian).
19. Shalimov S.A., Radzihovskij A.P., Kejsevich L.V. Rukovodstvo po ehksperimental'noj hirurgii. Meditsina [Manual on experimental surgery. Medicine]. 1989. 124: 271 (in Russian).
20. Ballentine C. Taste of Raspberries, Taste of Death. The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. FDA Consumer magazine; 1981. 155: 2–5.
21. Bentham, J., The Works of Jeremy Bentham, ed. J. Bowring. Russell and Russell: New York. 1962. Vol. 1, pages 142–143.
22. Bryant J., Baggott L., Velle L, Searle J. Bioethics for scientist. Published by Biddles Ltd., Guildford and King's Lynn; 2002. 1: 360.
23. Churilov L.P. From physiology of disease to systemic pathobiology: history and current trends in pathophysiology. Psychiatria Danubina. 2015. T. 27. № S2. С. S550-S570.
24. Giles J. Dolly's death leaves researchers woolly on clone ageing issue. Nature; 2003. 421: 776.
25. Gorden P. Non-insulin dependent diabetes--the past, present and future. Ann. Acad. Med. Singap; 1997. 26 (3): 326–30.
26. Kevorkian J. A brief history of experimentation on condemned and executed humans. J. Natl Med. Assoc. 1985; 77 (3): 215–226.
27. Kocher T. Uber Schusswunden. Dir Wirkungsweise der moderner Klein. Gewehr- Geschosse. — Leipzig, Vogel; 1980. 945.
28. Krauss M. Studies in wound ballistics: temporary cavity affects in soft tissues. Milit. Med.; 1957. 121 (4).
29. Mock M., Fouet A. Anthrax. Microbiology; 2001. 55: 647–71.
30. Orlans F.B. In the Name of Science. Issues in Responsible Animal Experimentation. Oxford Univ. Press: N. Y. Oxford a. e., 1993: 297 P.
31. Rabie E. Contributions of Ibn Zuhr (Avenzoar) to the progress of surgery: A study and translations from his book Al-Taisir. Saudi Medical Journal; 2005. 26 (9): 1333–39.
32. Rahul Sharma, Ramanuj Lahiri, David M. Scollard, Maria Pena, Diana L. Williams, Linda B. Adams, John Figarola, Richard W. Truman. The armadillo: a model for the neuropathy of leprosy and potentially other neurodegenerative diseases. Dis Model Mech. 2013 Jan; 6 (1): 19–24.
33. Regan T. The case for animal rights. University of California Press; 1985. 135: 425.
34. Rollin D., Bernard E. A Companion to Bioethics. Blackwell Publishing; 1998. 45: 35–39.
35. Russell W.M., Birch R.L. The principles of human experimental technique. London: Metuen; 1959. 140: 215–16.
36. Rybeck B. Missile wounding and hemodynamic effects of energy absorbtion. Acta Chir. Scand.; 1974. 450: 1–32.
37. Schantz B. Aspects on the choice of experimental animals when reproducing missile trauma. Acta Chir. Scand; 1979. 489: 25–35.
38. Scollard D.M., Adams L.B., Gillis T.P., Krahenbuhl J.L., Truman R.W., Williams D.L. The continuing challenges of leprosy. Clin. Microbiol.; 2006. 19 (2): 338–81.
39. Sharpe R. Science on Trial. Sheffield: Awareness Publishing Limited, 1994. 156 p.
40. Singer P. A Companion to Ethics. Blackwell Companions to Philosophy; 1991. 55: 120–25.
41. Tertullian, cit. after: Phillips ED. Aspects of Greek Medicine. New York: St Martin's Press, 1973, pp 10, 30.
42. Walgate R. Armadillos fight leprosy. Nature 29; 1981. 5816: 527.
43. Windholz G. Pavlov as a psychologist. A reappraisal. Pavlov J Biology Sci; 1998. 22 (3): 103–12.
44. Young S. Biographies of Homeopaths: Charles Edouard Brown-Sequard (1817–1894) URL: <http://sueyounghistories.com/archives/2009/03/12/charles-edouard-brown-sequard-1817-1894/> (access date: 23 June 2017).
45. URL: <http://biofile.ru/bio/4637.html> (access date: 30 August 2018).
46. URL: <https://cat-779.livejournal.com/237017.html> (access date: 30 August 2018).
47. URL: <https://web.archive.org/web/20140101202246/http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (access date: 05 September 2018).

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Виктор Павлович Горелов^{1,2}, Сергей Игоревич Горелов^{1,2}, Алексей Никонорович Дрыгин^{2,3}

¹ ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА России. 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4.

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6.

Контактная информация: Горелов Виктор Павлович — кандидат медицинских наук, врач уролог, доцент кафедры урологии, E-mail: vpgorelov@gmail.com

Резюме. В статье рассматривается одно из наиболее частых осложнений низкодозной брахитерапии локализованного рака предстательной железы — инфравезикальная обструкция, представлены современные данные об этиологии и факторах риска развития нарушений мочеиспускания в постимплантационном периоде, влияние исходных показателей урофлоуметрии, объема предстательной железы, объема остаточной мочи и данных вопросника IPSS на качество жизни пациентов и частоту развития инфравезикальной обструкции после имплантации источников излучения, обосновывается необходимость и способы их оценки, анализируется эффективность различных методов профилактики развития инфравезикальной обструкции в постимплантационном периоде, как консервативных (применение альфа-адреноблокаторов в сочетании с эндокринной терапией рака предстательной железы), так и хирургических (трансуретральная резекция предстательной железы), приводятся данные о возможных осложнениях и противопоказаниях, обобщается имеющийся опыт применения каждого из методов у больных раком предстательной железы, в том числе готовящихся к брахитерапии. В результате проведенного анализа сделан вывод, что консервативные методы не в полной мере отвечают поставленной задаче, а в некоторых случаях ухудшают течение заболевания и могут являться причиной развития острой задержки мочеиспускания. Метод трансуретральной резекции представляется более надежным для профилактики инфравезикальной обструкции, несмотря на то, что многие ее аспекты требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак предстательной железы; низкодозная брахитерапия; инфравезикальная обструкция; гормональная терапия; трансуретральная резекция; альфа-блокаторы; недержание мочи; лучевые осложнения.

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN PLANNING OF PROSTATE CANCER BRACHYTHERAPY

© Viktor P. Gorelov, Sergey I. Gorelov, Alexey N. Drygin

¹ FGBUZ «Clinical hospital № 122 them. L. G. Sokolova» FMBA of Russia. 194291, St. Petersburg, etc. Culture, d. 4.

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, Russia, 194100.

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedeva street, 6.

Contact information: Gorelov Victor Pavlovich-candidate of medical Sciences, urologist, associate Professor of urology Department, E-mail: vpgorelov@gmail.com

Summary. The article discusses one of the most common complications of the low-dose rate brachytherapy of localized prostate cancer — infravesicular obstruction. Along with the data on efficiency of the interstitial radiotherapy and analysis of oncological counter-indications we offer the modern understanding of the aetiology and risk factors of the urination disorder development during the postimplantation period. We offer a detailed discussion of the impact of urofluometry source indicators, prostate volume, residual urine volume and data from the IPSS questionnaire on the patients' life quality and frequency of infravesicular obstruction development frequency after implantation of the

radiation sources, justify the need for and methods of their evaluation. We analyze the efficiency of different preventive treatment methods against the infravesicular obstruction development during the postimplantation period, including conservative. The paper offers data about possible complications and counter-indications, summarizes available experience in application of each of the methods in prostate cancer patients, including the ones being prepared for the brachytherapy. The results of the analysis of data available in literature sources draws us to the conclusion that conservative methods traditionally recommended for preventive treatment of the infravesicular obstruction during the postimplantation period do not fully achieve the set objective, and in some cases, on contrary, deteriorate the course of the disease and can become the reason for the acute urinary retention development. While transurethral resection is represented by a more reliable method of infravesicular obstruction prevention, in spite of the fact that many of its aspects, such as the volume of electroresection, time between transurethral resection and brachytherapy, as well as comparative advantage to the hormonal therapy, require further research.

Keywords: prostate cancer, low-dose brachytherapy, infravesicular obstruction, hormonal treatment, transurethral resection, alpha blockers, involuntary urination, radial complications.

Брахитерапия (БТ) — метод лучевой терапии, основанный на временном или постоянном размещении источников излучения непосредственно в ткани пораженного органа с минимальным воздействием на здоровые ткани. В отличие от других способов фокального лечения, БТ прошла фазу экспериментального применения, и рекомендована как метод радикального лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [28]. Для контроля имплантации источников используется ультразвук (УЗ) или компьютерная томография (КТ) [36].

По мнению большинства авторов БТ является одним из основных методов радикального лечения пациентов группы низкого риска прогрессирования РПЖ [28, 50]. Показатели безрецидивной выживаемости после проведения БТ у пациентов этой группы сопоставимы с результатами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или хирургического лечения [63, 25]. Более того, по данным систематического обзора, опубликованного Grimm P. в 2012 году, и включающего анализ более 18000 исследований, посвященных лечению рака предстательной железы, эффективность БТ в группе больных низкого риска прогрессирования РПЖ превышает эффективность ДЛТ и радикальной простатэктомии (РПЭ) [25].

Многие авторы сходятся во мнении, что для пациентов с умеренным риском прогрессирования РПЖ проведение БТ в монорежиме возможно и эффективно [25], тем не менее, большинство руководств по-прежнему отдает предпочтение комбинации БТ с гормональной терапией (ГТ) и/или сочетанию с ДЛТ у таких больных [28, 50].

У больных группы высокого риска БТ может использоваться только как компонент сочетанного лечения, включающего выполнение БТ, ДЛТ и проведение ГТ [17, 22, 28, 50].

Расстройства мочеиспускания, такие как дезурические явления и инфравезикальная обструкция, являются наиболее частым осложнением БТ РПЖ [28]. Следует помнить, что РПЖ — заболевание мужчин старшей возрастной группы, имеющих помимо злокачественной опухоли еще и доброкачественную гиперплазию простаты (ДГП) со всеми характерными для нее симптомами и проявлениями [11, 16]. Для больных

РПЖ нарушение мочеиспускания является наиболее частым симптомом, наблюдающимся в 60–80% случаев [1]. При этом, лучевое воздействие на ПЖ не устраняет, а наоборот усугубляет инфравезикальную обструкцию (ИВО), имеющуюся у пациентов до начала лечения [9, 60].

ОСЛОЖНЕНИЯ БРАХИТЕРАПИИ: ИНФРАВЕЗИКАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ

Инфравезикальная обструкция — это увеличение уретрального сопротивления, уродинамически проявляющееся высоким детрузорным давлением и сниженной максимальной скоростью потока мочи [3]. Характерными симптомами инфравезикальной обструкции являются затрудненное начало мочеиспускания, вялая и тонкая струя мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, подтекание мочи после мочеиспускания, императивные позывы. Кроме этого, инфравезикальная обструкция является наиболее частой причиной развития ишурии — острой или хронической задержки мочеиспускания (ОЗМ, ХЗМ) [6].

Факторами риска развития инфравезикальной обструкции после проведения брахитерапии считаются [13, 22, 37, 53]:

- суммарный балл IPSS более 12–20 (по данным различных авторов);
- максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) менее 10 мл/сек;
- объем остаточной мочи (ООМ) более 50. По данным некоторых авторов более-200 см³;
- объем предстательной железы более 50–60 см³.

IPSS. В большинстве работ, посвященных результатам БТ, этот вопросник используется как основной инструмент оценки состояния нижних мочевых путей. Считается, что исходный балл IPSS является наиболее важным предиктором нарушений мочеиспускания в постимплантационном периоде. [13, 21]. Множество исследований демонстрируют корреляцию между высоким исходным баллом IPSS и повышением числа осложнений лучевой терапии, связанных с нарушением мочеиспускания [21, 54, 59]. По результатам исследования RTOG P-0019, задачей которого было изучение ранней и

поздней токсичности у пациентов после лучевой терапии, сделан вывод, что уровень IPSS до начала лечения не должен превышать 15–18 баллов [40]. Аналогичные исследования провели Terk M. D. [59] и Gutman S. [26]. Авторы показали, что у пациентов с IPSS менее 20 баллов риск развития лучевых осложнений остается на низком уровне. При этом, у больных, имевших более высокие показатели, риск развития ОЗМ и ХЗМ составил от 30 до 40%, в то время как у пациентов с IPSS ниже 9 баллов такие осложнения не зафиксированы [59]. В то же время следует отметить, что высокий уровень IPSS не всегда связан с заболеваниями нижних мочевых путей, а может повышаться при ряде состояний, ведущих к учащенному мочеиспусканию (например, сахарный диабет, прием мочегонных препаратов). У таких пациентов значение IPSS не может трактоваться однозначно [22]. Таким образом, большинство исследователей не рекомендуют проводить брахитерапию при исходном уровне IPSS выше 15–20 баллов.

Урофлоуметрия. Наряду с IPSS, большинство авторов рассматривают результаты урофлоуметрии как один из основных факторов риска развития ОЗМ после выполнения БТ и считают данное исследование обязательным для выявления пациентов группы риска развития ИВО [30, 44, 61].

Martens С. и соавт., проанализировав данные урофлоуметрии, выполненной 207 пациентам перед проведением брахитерапии, пришли к выводу, что ее показатели являются важным предиктором расстройства мочеиспускания в постимплантационном периоде, а повышение максимальной скорости мочеиспускания на каждый мл/сек приводит к снижению частоты развития ОЗМ на 6% [44]. Максимальная скорость мочеиспускания, по мнению Williams SG и соавт., которые изучили результаты внутритканевой лучевой терапии у 173 пациентов, является единственным независимым параметром, оказывающим влияние на частоту развития ОЗМ в раннем постимплантационном периоде [61].

Согласно рекомендациям ESTRO/EAU/EORTC по проведению брахитерапии локализованного рака предстательной железы, оптимальная максимальная скорость мочеиспускания перед имплантацией источников должна превышать 15 мл/сек. В некоторых случаях допускается проведение брахитерапии при Q_{max} 10–15 мл/сек, а вот выполнение этой процедуры при максимальной скорости менее 10 мл/сек не рекомендуется [13, 22].

Объем остаточной мочи. Наличие большого ООМ (более 50,0 мл) свидетельствует о хронической задержке мочеиспускания и инфравезикальной обструкции [6]. Существуют исследования, демонстрирующие хорошую переносимость брахитерапии пациентами с исходным ООМ до 100 мл [14]. Американская ассоциация брахитерапевтов рекомендует не проводить БТ при ООМ более 100 мл, [22], в европейских рекомендациях (ESTRO/EAU/EORTC) абсолютным противопоказанием для внутритканевой лучевой терапии является ООМ более 200 мл [13].

Объем предстательной железы. Если влияние высокого балла IPSS, низкой скорости мочеиспускания и большого

ООМ на частоту развития ИВО в постимплантационном периоде по мнению подавляющего числа авторов не вызывает сомнения, то объем ПЖ остается предметом споров. В рекомендациях Европейской ассоциации лучевых онкологов объем предстательной железы более 60 см³ при проведении БТ считается фактором риска развития различных побочных эффектов [37]. По данным Pal R. P. объем ПЖ коррелирует с более высоким уровнем IPSS ($p=0,002$) после имплантации и повышает риск развития ОЗМ [52]. Такого же мнения придерживаются Crook J. и Martens С., утверждающие, что существует достоверная корреляция между объемом ПЖ перед БТ и риском развития ОЗМ в постимплантационном периоде [21, 44]. Кроме того, сочетание большого объема ПЖ и высокого исходного балла IPSS существенно повышает риск ОЗМ на ранних сроках после БТ [33].

При этом существует целый ряд исследований, авторы которых утверждают, что объем ПЖ не влияет на развитие ИВО в постимплантационном периоде [30, 43, 58, 59], а корреляция между размерами ПЖ, расстройством мочеиспускания и степенью препятствия оттоку мочи отсутствует [6, 41].

Следует отметить, что ИВО в редких случаях может развиваться в постимплантационном периоде и у пациентов, исходно не имеющих факторов риска ее развития. Так, например, по данным Kollmeier MA, проанализировавшего результаты брахитерапии у 2050 пациентов, частота развития ОЗМ у пациентов, не имевших факторов риска, составила 2% [34].

Таким образом, проведение брахитерапии при локализованном РПЖ ограничивается рядом факторов, которые могут оказать существенное негативное влияние на качество мочеиспускания в послеоперационном периоде. Не вызывает сомнения, что к таким факторам относятся исходные показатели урофлоуметрии (Q_{max}), балл IPSS и ООМ. Утверждения некоторых авторов о влиянии исходного объема ПЖ на развитие ИВО в постимплантационном периоде спорны и требуют дальнейшего изучения.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Альфа1-адреноблокаторы. Препаратами первой линии при лечении больных с наличием симптомов нижних мочевых путей являются альфа1-адреноблокаторы. Эти препараты приводят к расслаблению гладкомышечных элементов шейки мочевого пузыря и ПЖ, устранению гипоксии и улучшению энергетического метаболизма в детрузоре [6]. Исследования Elshaiх M.A. с соавт. показали, что применение альфа-блокаторов при проведении БТ приводит к снижению риска развития общего количества урологических осложнений, но не оказывает влияния на частоту развития ОЗМ [24]. Исследование Merrick G.S., позволяет сделать вывод, что профилактическое назначение альфа-адреноблокаторов необходимо всем пациентам, получающим брахитерапию, так как приводит к быстрому снижению IPSS и меньшей частоте развития урологических осложнений, по сравнению с пациентами, получавшими альфа-блокаторы только в постимплантационном периоде или вообще не использовавших их [49]. Однако и в

этом исследовании отмечено, что терапия альфа-блокаторами не оказывает влияния на частоту развития ОЗМ и необходимость выполнения ТУР после БТ [49].

Известно, что в основе обструктивного нарушения мочеиспускания лежат две причины: механическая уретральная обструкция и симпатозависимое поражение мочевого пузыря [10]. Альфа-блокаторы, устраняя последнюю причину, не оказывают влияния на объем простаты. Традиционно с целью уменьшения объема железы и устранения механического компонента нарушения мочеиспускания у больных локализованным РПЖ, которым планируется выполнение БТ, используется ГТ [39].

Эндокринная терапия РПЖ. Первоначально андрогенная депривация рассматривалась как метод лечения распространенного РПЖ. В последние годы ГТ используется в составе комбинированного лечения, в том числе, в качестве неoadъювантной терапии при подготовке к БТ [46].

Изучая роль ГТ в профилактике ИВО после БТ, ряд исследователей демонстрируют уменьшение объема ПЖ на 21–54% при применении различных вариантов андрогенной депривации [28].

В исследовании, проведенном Ebara S. и соавт. (2007), оценивалось влияние различных режимов ГТ на объем ПЖ. Было установлено, что антиандрогены в монорежиме приводят к уменьшению объема ПЖ в среднем на 18,1%, аналоги ЛГРГ — на 32,0%. Наилучших результатов удалось добиться при использовании схемы максимальной андрогенной блокады (МАБ) — 41,2%. При этом, максимальный эффект был достигнут уже через 3 месяца после начала терапии, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии показаний к более длительному лечению [23]. Суммируя результаты приведенных выше исследований, можно предположить, что комбинация ГТ и альфа-блокаторов у больных РПЖ оказывает положительное влияние на все причины развития ИВО: уменьшает механическое уретральное сопротивление за счет уменьшения объема ПЖ (действие ГТ) и устраняет симпатозависимое поражение мочевого пузыря (действие альфа-блокаторов).

Однако многие исследования, посвященные роли эндокринной терапии в профилактике уродинамических осложнений после лучевой терапии РПЖ, демонстрируют отсутствие положительного влияния ГТ на качество мочеиспускания [8, 21, 48, 59]. Более того, ряд авторов утверждает, что неoadъювантная и адъювантная гормональная депривация при проведении лучевой терапии РПЖ значительно увеличивает риск поздних лучевых осложнений, а в случае БТ, неoadъювантная ГТ повышает риск развития уродинамических осложнений в постимплантационном периоде и оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов [8, 21, 59].

Merrick G. S. и соавт. (2004 г.) ретроспективно исследовали результаты БТ у 716 пациентов, из которых 316 получали неoadъювантную ГТ. Оценивалась длительность катетеризации мочевого пузыря, время нормализации IPSS и необходимость выполнения ТУР в постимплантационном периоде.

Анализ показал, что применение ГТ не оказало статистически достоверного влияния на длительность катетеризации, но значительно увеличило время до нормализации балла IPSS и частоту выполнения ТУР [48].

В другом исследовании, опубликованном в 2002 году, Crook G. и соавт., изучались факторы риска развития ОЗМ в постимплантационном периоде [21]. Полученные данные свидетельствовали, что именно неoadъювантная ГТ, причем вне зависимости от исходного объема ПЖ, приводила к увеличению риска ОЗМ и необходимости выполнения ТУР. В связи с этим, необходимо отметить, что ТУР, выполненная после БТ, оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и в 17–36% случаев приводит к развитию недержания мочи [34, 48].

Кроме того, важно учитывать токсичность эндокринной терапии: при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, эндокринная терапия РПЖ приводит к увеличению неспецифической смертности [51], а результаты многолетнего наблюдения за мужчинами, перенесшими БТ, демонстрируют достоверное негативное влияние неoadъювантной ГТ на эректильную функцию [2, 56].

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют оценивать неoadъювантную ГТ, как надежный и безопасный метод профилактики ИВО при планировании БТ РПЖ. В связи с этим, возможной альтернативой представляется трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ).

Трансуретральная резекция ПЖ. С конца прошлого века данная операция является безоговорочным методом выбора при хирургическом лечении ИВО, вызванной ДГПЖ [7]. Но применение этой операции у больных РПЖ долгое время являлось причиной активных дискуссий. Ряд авторов опубликовали данные о том, что такое вмешательство повышает риск развития метастазов, а также нарушает принципы абластики [42, 62]. Но при этом, полученные данные не выглядят убедительными: описывались единичные случаи, делались теоретические выводы, либо приводились не совсем корректные сравнения. Так, к примеру, Levine E. S. в своей работе, опубликованной в 1986 г., сравнивает результаты ТУР у больных РПЖ с результатами РПЭ [42]. При этом, несмотря на ожидаемое при таком сравнении преимущество органосохраняющей операции, нельзя не отметить, что у больных с I стадией РПЖ не было выявлено достоверных различий 5-летней безрецидивной выживаемости, на основании чего автор делает вывод, что ТУР может быть методом лечения обструктивных симптомов у больных РПЖ.

Более современные исследования убедительно демонстрируют отсутствие негативного влияния ТУР на течение РПЖ и выживаемость пациентов [4, 12]. Некоторые авторы даже рекомендуют предварительное выполнение ТУР ПЖ с целью уменьшения опухолевой массы и улучшения результатов лучевой терапии [4]. Имеются публикации, демонстрирующие случаи полного удаления злокачественной опухоли при ее локализации в центральных отделах ПЖ, доступных для ТУР [9].

Одним из наиболее крупных исследований по оценке влияния ТУР на клиническое течение РПЖ является работа Zalefsky M. G. и соавт. (1993 г.). Они ретроспективно проанализировали результаты БТ у 1078 больных РПЖ. Из них, у 257 (27%) мужчин рак явился случайной находкой после выполнения ТУР предстательной железы по поводу ДГПЖ, а у 702 (73%) пациентов диагноз установлен на основании результатов трансректальной биопсии, выполненной в связи с повышением уровня ПСА. Следует отметить, что в данном исследовании ТУР не рассматривалась как метод профилактики постимплантационных уродинамических осложнений перед БТ. Данные больных, которым дополнительно проводилась ГТ, были исключены из анализа. Проводилась оценка 5, 10 и 15-летней выживаемости. Статистически значимых различий между двумя группами больных выявлено не было. В результате сделано заключение, что ТУР ПЖ не оказывает достоверного негативного влияния на клинический исход РПЖ [64].

В исследовании Meacham R. B. (1989 г.) авторы рассматривают ТУР, как эффективный способ устранения ИВО у больных РПЖ перед проведением ДЛТ [47]. Мультифакторный анализ данных 379 пациентов показал, что способ получения гистологического материала (ТУР или пункционная биопсия) не имеет самостоятельного прогностического значения и не оказывает влияние на сроки появления метастазов. В ходе работы было сделано еще одно интересное заключение — негативное влияние на течение РПЖ оказывает наличие ИВО.

Украинские коллеги, исследуя возможность выполнения ТУР у пациентов с распространенным РПЖ, пришли к выводу, что и для этой категории больных эндоскопическая электрорезекция позволяет восстановить или улучшить самостоятельное мочеиспускание, при этом не ухудшает прогноз основного заболевания [12].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о возможности проведения ТУР пациентам с различной стадией РПЖ. Основной целью этой операции у таких больных является устранение симптомов ИВО и уменьшение объема ПЖ. В данной ситуации ТУР не должна рассматриваться как способ радикального лечения РПЖ [5].

Важно помнить, что устранение механического компонента расстройства мочеиспускания путем ТУР ПЖ совсем не подразумевает нормализацию состояния детрузора. Поэтому, так же как и при проведении эндокринной терапии, вполне целесообразно комбинировать ТУР с назначением альфа-блокаторов для активации кровообращения и улучшения адаптационных свойств детрузора и, как следствие, улучшения результатов лечения [8].

Вопрос о применении ТУР с целью профилактики ИВО при планировании БТ РПЖ остается открытым. С одной стороны понятно, что эта операция позволяет получить необходимый результат: улучшить качество мочеиспускания, устранить obstructивные симптомы и уменьшить объем ПЖ, не повлияв на течение основного заболевания. С другой стороны, ряд

исследователей связывают это вмешательство с техническими сложностями имплантации источников под контролем УЗ-датчика, обусловленными наличием предпузыря [29]. В то же время имеются исследования, в которых больным, перенесшим ТУР ПЖ, БТ выполнялась как под УЗ-навигацией, так и под контролем КТ. Достоверных различий в безрецидивной выживаемости и качестве жизни пациентов выявлено не было [48].

Нельзя не отметить и отсутствие однозначной позиции в отношении объема электрорезекции, выполняемой перед БТ. Объем ТУР у пациентов с РПЖ зависит от прогноза, а также дальнейшей тактики лечения и может варьировать от крайне щадящей реканализации простатического отдела уретры, достаточной для восстановления адекватного мочеиспускания, до максимально возможного удаления ткани ПЖ [20, 55]. Некоторые авторы утверждают, что выполнение ТУР перед БТ в полном объеме не изменяет качества жизни пациентов в постимплантационном периоде и не увеличивает существенным образом частоту развития недержания мочи [18, 35]. Другие исследователи утверждают, что лишь «порционная» резекция позволяет обеспечить приемлемое качество жизни пациентов [27, 32, 58]. При этом сторонники такого подхода рассматривают различные варианты частичной ТУР ПЖ. Так, например, Stone N. N. и Stock R. G. предлагают сохранять ткани в области шейки мочевого пузыря на 5 и 7 часах условного циферблата и выполнять электрорезекцию в минимальном объеме для обеспечения адекватного кровоснабжения простатического отдела уретры [58]. Другие авторы, планируя БТ, также акцентируют внимание на необходимости выполнения ограниченной ТУР, но при этом не дают точного описания хирургического приема [27, 32]. Систематический обзор демонстрирует, что в настоящее время влияние объема ТУР ПЖ на частоту развития мочевой инконтиненции после проведения лучевой терапии не доказано [31].

Также открытым остается вопрос относительно сроков проведения БТ после ТУР предстательной железы. Попытки одномоментного выполнения ТУР ПЖ и БТ привели к значительному повышению числа лучевых осложнений [19]. В связи с этим большинство авторов предлагают проводить имплантацию источников через 1–6 месяцев после ТУР ПЖ [32, 64].

Важным вопросом остается влияние ТУР ПЖ, выполненной перед БТ, на частоту развития недержания мочи. Действительно, некоторые исследователи связывают ТУР ПЖ с повышенным риском развития мочевой инконтиненции в постимплантационном периоде [38]. Механизм развития инконтиненции в данной ситуации можно связать с целым рядом причин: повреждением сфинктерного аппарата в ходе выполнения ТУР или проведения БТ, локальным распространением раковой опухоли, а также некрозом и воспалительными изменениями стенки уретры с последующим повреждением сфинктера [31]. Тем не менее, отношение к ТУР, как фактору риска развития недержания мочи, неоднозначно. В ряде работ к таким факторам относят лишь

дозу облучения уретры и исходный уровень IPSS [45], а также ТУР, выполненную в постимплантационном периоде [34]. Анализ исследований, в которых оценивалась частота развития недержания мочи после дистанционной лучевой терапии и БТ, показал, что развитие данного осложнения было несколько выше у пациентов, которым выполнялась ТУР. Однако достоверных отличий от группы больных, которым ТУР не выполнялась, не отмечено [15, 64]. Koutrouvelis PG (2003) сообщает, что частота развития недержания мочи не превысила 3% у пациентов, которым была выполнена БТ под контролем КТ после ТУР [35].

В систематическом обзоре, включившем анализ 38 публикаций, посвященных ТУР перед проведением лучевой терапии, Higomichi Ishiyama и соавт. (2012) допускают выполнение брахитерапии после стандартной ТУР, но настаивают на тщательном отборе пациентов [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время БТ является одним из основных методов радикального лечения локализованного РПЖ. Ее применение онкологически обосновано, процедура отличается хорошей переносимостью. Показания ограничиваются факторами риска развития рецидива РПЖ (стадия опухоли, степень ее дифференцировки и уровень ПСА), а также факторами риска развития инфравезикальной обструкции (показатели урофлоуметрии, балл IPSS и ООМ). К последним факторам относят и объем предстательной железы, что на наш взгляд является спорным.

Для профилактики ИВО после проведения БТ используются альфа-блокаторы, которые позволяют снизить общее количество урологических осложнений, но не снижают риск развития ОЗМ в постимплантационном периоде и не уменьшают объем ПЖ. В связи с чем, целесообразно комбинировать применение альфа-блокаторов с методами, уменьшающими объем ПЖ. При планировании БТ с этой целью традиционно используется неoadъювантная ГТ, наиболее оптимальным режимом является МАБ сроком не менее 3 месяцев. Имеющиеся исследования позволяют говорить, что такое лечение эффективно уменьшает объем ПЖ, но может приводить к уродинамическим расстройствам в постимплантационном периоде, вплоть до развития ОЗМ. Кроме этого, такая терапия достаточно токсична. В связи с этим, назначение ГТ с целью профилактики развития ИВО при планировании БТ не соответствует клиническим требованиям.

Для больных локализованным РПЖ, имеющих факторы риска развития ИВО в постимплантационном периоде, возможным способом ее профилактики представляется комбинация альфа-блокаторов и ТУР ПЖ. Доказано, что данная операция позволяет уменьшить объем ПЖ и устранить obstructive симптомы у больных РПЖ, при этом не оказывает негативного влияния на течение основного заболевания. Имеющиеся представления о невозможности выполнения БТ пациентам, перенесшим ТУР, основываются на весьма разрозненных данных и на наш взгляд требуют пересмотра.

Дальнейшего изучения требует методика и объем выполнения электрорезекции ПЖ, оценка ее преимуществ перед неoadъювантной ГТ в профилактике постимплантационных уродинамических осложнений, а также определение оптимального срока между выполнением ТУР и имплантацией источников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асаад О. Диагностика и лечение урологических осложнений рака предстательной железы. (Обзор литературы) / О. Асаад, В. В. Мешков // *Международный Медицинский Журнал*. 2002. N4. С. 22–27.
2. Борщ В. Ю. Трансуретральная резекция при раке предстательной железы / В. Ю. Борщ [и др.] // *Материалы Пленума Правления российского общества урологов*. - М. - 1999. С. 212–214.
3. Вишневский, Е. Л. Справочное издание Урофлоуметрия / Е. Л. Вишневский, [и др.]. М.: Печатный Город, 2004. 220 с.
4. Доброхотов, М. А. Место трансуретральной резекции в диагностике и комплексном лечении рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дисс. канд. мед. наук / Доброхотов М. А. Москва, 2000. 21 с.
5. Зоря О. В. Трансуретральная субтотальная «простатэктомия» у больных раком предстательной железы с высоким риском радикальных методов лечения: автореф. дисс. канд. мед. наук / О. В. Зоря. -Москва, 2006.
6. Комяков Б. К. Урология: учебник/Б. К. Комяков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 488 с.
7. Лопаткин Н. А. Руководство по урологии/Н. А. Лопаткин. М.: Медицина, 1998. 213 с.
8. Лоран О. Б. Современные возможности медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / О. Б. Лоран, А. Е. Вишневский, П. И. Раснер // *Лечащий врач*. 2000. № 2. С.12–18.
9. Матвеев Б. П. Рак предстательной железы / Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин, В. Б. Матвеев. М., 1999. 156 с.
10. Мельников А. В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. В. Мельников. М., 2002.
11. Мерабишвили В. М. (ред.) Деятельность онкологической службы Санкт-Петербурга в 2006 г. / В. М. Мерабишвили. СПб., 2008. 23 с.
12. Переверзев А. С., Коган М. И. Рак простаты, Харьков: "Факт", 2004. 231 с.
13. Ash, D. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer/D. Ash [et al.] // *Radiother Oncol*. 2000. Vol.57 (3). P. 315–21.
14. Beekman, M. Selecting patients with pretreatment postvoid residual urine volume less than 100 mL may favorably influence brachytherapy-related urinary morbidity/M. Beekman [et al.]//*Urology*. 2005. Vol.66 (6). P.1266–70.
15. Blasko, J. C. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications/J. C. Blasko, H. Ragde, P. D. Grimm.//*Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991. N.137. P. 113–118.



16. Brawley, O. W. Prostate cancer epidemiology in the United States / O. W. Brawley // *World J Urol*. 2012. Vol. 30 (2). P. 195–200.
17. Ciezki, J. P. American College of Radiology Appropriateness Criteria (®)—locally advanced (high-risk) prostate cancer / Ciezki J. P. [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012. Vol. 24 (1). P. 43–51.
18. Claros, D. R. Retrospective evaluation of urinary continence in patients submitted to brachytherapy after transurethral resection of the prostate gland / D. R. Claros [et al.] // *Actas Urol Esp*. 2009. Vol. 33 (4). P. 356–60.
19. Cosset, J. M. One-step customized transurethral resection of the prostate and permanent implant brachytherapy for selected prostate cancer patients: technically feasible but too toxic / J. M. Cosset [et al.] // *Brachytherapy*. 2011. Vol. 10 (1). P. 29–34.
20. Crain, D. S. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer / D. S. Crain, C. L. Amling, C. J. Kane // *J Urol*. 2004. N. 171. P. 668–671.
21. Crook, J. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation / J. Crook [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002. Vol. 52 (2). P. 453–60.
22. Davis, B. J. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy / B. J. Davis [et al.] // *Brachytherapy*. 2012. Vol. 11 (1). P. 6–19.
23. Ebara, S. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer / S. Ebara [et al.] // *Acta Med Okayama*. 2007. Vol. 61 (6). P. 335–40.
24. Elshaikh, M. A. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study / M. A. Elshaikh [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005. Vol. 62 (1). P. 164–9.
25. Grimm, P. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group / Grimm P. [et al.] // *BJU Int*. 2012. N. 109. Suppl. 1. P. 22–9.
26. Gutman, S. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy / S. Gutman [et al.] // *BJU Int*. 2006. Vol. 97 (1). P. 62–8.
27. Guzmán, A. S. Voiding dysfunction after brachytherapy in patients with prostate cancer / A. S. Guzmán, M. A. Bonillo García, E. Broseta Rico // *Arch Esp Urol*. 2009. Vol. 62 (10). P. 826–7837.
28. Heidenreich, A. Guidelines on Prostate Cancer. European association of Urology / A. Heidenreich [et al.]. European Association of Urology, 2010. 163 p.
29. Holm, H. H. Interventional ultrasound/H. H. Holm [et al.]/*Ultrasound Med Biol*. 1983. Suppl. 2. P. 429–37.
30. Ikeda, T. Peak flow rate is the best predictor of acute urinary retention following prostate brachytherapy: our experience and literature review / T. Ikeda, K. Shinohara//*Int J Urol*. 2009. Vol. 16 (6). P. 558–60.
31. Ishiyama, H. Is There an Increase in Genitourinary Toxicity in Patients Treated With Transurethral Resection of the Prostate and Radiotherapy?: A Systematic Review / H. Ishiyama [et al.] // *Am J Clin Oncol*. 2012. Jun 14. [Epub ahead of print].
32. Ivanowicz, A. N. Two-step transurethral surgery of the prostate and permanent implant brachytherapy for patients with lower urinary tract symptoms and low- to intermediate-risk prostate cancer / A. N. Ivanowicz [et al.] // *Brachytherapy*. 2012. Vol. 11 (6). P. 483–8.
33. Keyes, M. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: Long-term outcome in 712 consecutive patients / M. Keyes [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009. N. 73. P. 1023–1032.
34. Kollmeier, MA. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy / M. A. Kollmeier [et al.] // *J Urol*. 2005. Vol. 173 (3). P. 808–12.
35. Koutrouvelis, P. G. Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup / P. G. Koutrouvelis [et al.] // *J Urol*. 2003. Vol. 169 (4). P. 1331–6.
36. Koutrouvelis, P. G. A three-dimensional stereotactic device for computed tomography-guided invasive diagnostic and therapeutic procedures / P. G. Koutrouvelis [et al.] // *Invest Radiol*. 1993. Vol. 28 (9). P. 845–7.
37. Kovács, G. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer / G. Kovács [et al.]//*Radiother Oncol*. 2005. Vol. 74 (2). P. 137–48.
38. Kuban, D. A. The effect of transurethral resection on the incidence of osseous, prostatic metastasis / D. A. Kuban [et al.] // *Cancer*. 1985. Vol. 56 (4). P. 961–964.
39. Lee, W. R. The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy / W. R. Lee//*Urology*. 2002. Vol. 60 (3 Suppl 1). P. 39–44.
40. Lee, W. R. Can prostate-specific antigen nadir predict prostate cancer outcomes following radiotherapy? / W. R. Lee, J. W. Moul // *Nat Clin Pract Oncol*. 2006. Vol. 3 (10). P. 534–5.
41. Lepor, H. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population / H. Lepor // *Br J Urol*. 1998. N. 81. Suppl 1. P. 29–33.
42. Levine E. S. Role of transurethral resection in dissemination of cancer of prostate / E. S. Levine [et al.] // *Urology*. 1986. Vol. (3). P. 179–183.
43. Liu, R. Iodine-125 Seed Implantation and Deferred Transurethral Resection of the Prostate for Patients With Lower Urinary Tract Symptoms and Localized Prostate Cancer / R. Liu [et al.] // *Clin Genitourin Cancer*. 2013. Jan 29. pii: S1558–7673 (12)00249–2. doi: 10.1016/j.clgc.2012.12.010.
44. Martens, C. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy / C. Martens [et al.] // *Brachytherapy*. 2006. Vol. 5 (1). P. 9–13.
45. McElveen, T. L. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy / McElveen T. L. [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004. Vol. 59 (5). P. 1395–404.

46. McLeod, D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions / D.G. McLeod // *Urology*. 2003. Vol.61 (2 Suppl 1). P. 3–7.
47. Meacham, R.B. The risk of distant metastases after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer / R.B. Meacham [et al.] // *J Urol*. 1989. Vol. 142 (2 Pt 1). P. 320–5.
48. Merrick, G.S. The effect of hormonal manipulation on urinary function following permanent prostate brachytherapy / Merrick G.S. [et al.] // *Brachytherapy*. 2004. Vol. 3 (1). P. 22–9.
49. Merrick, G.S. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy / G.S. Merrick [et al.] // *Urology*. 2002. Vol. 60 (4). P. 650–5.
50. Mohler, J.L. Prostate Cancer, Version 3.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines / J.L. Mohler [et al.] // *JNCCN*. 2012. N 10. P. 1081–1187.
51. Nanda, A. Neoadjuvant Hormonal Therapy Use and the Risk of Death in Men with Prostate Cancer Treated with Brachytherapy Who Have No or at Least a Single Risk Factor for Coronary Artery Disease / Nanda A. [et al.] // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65 (1). P. 177–85.
52. Pal, R.P. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125 prostate brachytherapy / Pal R.P. [et al.] // *Brachytherapy*. 2011. N. 10. P. 107–116.
53. Salembier, C. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy / C. Salembier [et al.] // *Radiother Oncol*. 2007. Vol. 83 (1). P. 3–10.
54. Schwartz, D.J. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy / D.J. Schwartz [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005. Vol. 61 (1). P. 60–3.
55. Sehgal, A. Can the need for palliative transurethral prostatic resection in patients with advanced carcinoma of the prostate be predicted? / Sehgal A. [et al.] // *J Endourol*. 2005. Vol. 19 (5). P. 546–549.
56. Snyder, K.M. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer / Snyder K.M. [et al.] // *BJU Int*. 2012. Vol. 110 (2). P. 221–5.
57. Stone, N.N. Factors influencing urinary symptoms 10 years after permanent prostate seed implantation / Stone N.N. [et al.] // *J Urol*. 2012. Vol. 187 (1). P. 117–23.
58. Stone, N.N. Complications following permanent prostate brachytherapy / N.N. Stone, R.G. Stock // *Eur Urol*. 2002. N. 41. P. 427–433.
59. Terk, M.D. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate / M.D. Terk, R.G. Stock, N.N. Stone // *J Urol*. 1998. Vol. 160 (4). P. 1379–82.
60. Wells, P. The effect of radiotherapy on urethral obstruction from carcinoma of the prostate / P. Wells [et al.] // *Br J Urol*. 1996. Vol. 78 (5). P. 752–755.
61. Williams, S.G. Factors predicting for urinary morbidity following 125iodine transperineal prostate brachytherapy / S.G. Williams [et al.] // *Radiother Oncol*. 2004. Vol. 73 (1). P. 33–8.
62. Yamamoto, N. Metastatic liver tumor arising from prostatic cancer following transurethral resection of the prostate — a report of two cases / N. Yamamoto [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001. Vol. 28 (4). P. 545–548.
63. Zelefsky, M.J. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation / M.J. Zelefsky [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007. Vol. 67 (2). P. 327–33.
64. Zelefsky, M.J. Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma / M.J. Zelefsky [et al.] // *J Urol*. 1993. Vol. 150 (6). P. 1860–4.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА МЕДИЦИНСКИХ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ

© Алексей Никонорович Дрыгин^{1,2}, Валентина Анатольевна Чепракова¹, Василий Николаевич Цыган¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Дрыгин Алексей Никонорович — заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГКБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ доктор медицинских наук. E-mail: 9112286592@mail.ru

Резюме. Представлены основные положения, позволяющие регламентировать проведение медицинских научных работ. Очень важно, чтобы научно-исследовательские работы были правильно спланированы и выполнены с учетом этических норм. Исследователи должны знать этические, правовые и административные требования своей страны к проведению исследований с участием человека и/или лабораторных животных, а также соответствующие международные требования. Основным закон России обязывает исследователей в первую очередь обеспечивать защиту интересов пациента, соблюдать его права, безопасность и благополучие. Забота о пациенте должна превалировать над научными интересами.

Ключевые слова: научные работы, этическая экспертиза, информация для пациента и информированное согласие, принципы гуманного содержания и использования животных.

ETHICAL EXAMINATION OF MEDICAL RESEARCH PAPERS

© Alexey N. Drygin^{1,2}, Valentina A. Cheprakova¹, Vasily N. Tsygan¹

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedeva street, 6

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, Russia, 194100

Contact information: Drygin Alexey Nikonorovich — head of the research center of the ST. Petersburg state pediatric medical University of the Ministry of health of Russia, a leading researcher of the Federal state medical UNIVERSITY «Military medical Academy. S. M. Kirov» MO of the Russian Federation, doctor of medical Sciences. E-mail: 9112286592@mail.ru

Summary. Are presented basic provisions allowing to regulate carrying out medical scientific works. It is very important, that research works will to plan correctly and taking into account ethical standards. Researchers have to know ethical, legal and administrative requirements of the country to carrying out researches with participation of the person and/or laboratory animals, and also the corresponding international requirements. In the first place, the Basic Law obliges the Russian researchers to protect the interests of the patient, to respect his rights, safety and welfare. Patient care must take precedence over scientific interests.

Key words: scientific work, ethical examination, information for the patient and informed consent, principles of humane detention and the use of animals.

Проведение этической экспертизы любых научных работ в медицине регламентировано целым рядом международных и российских законодательных актов, в частности, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях на людях» [10], Международными рекомендациями (этическим кодексом) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, Руководством ICH GCP по проведению клинических исследований, Прави-

лами доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP), Федеральным Законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [7], ГОСТом Р 52379-2005 от 27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика» [2], ГОСТом 14155-1-2008 от 2009 г. «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий» [3], Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (РФ) от 28.08.2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» [4].

К медицинским научным исследованиям относятся клинические и доклинические исследования, научные работы с использованием лабораторных материалов и архивной документации, аутопсийные научные исследования. Причем, этическая экспертиза разных видов научных работ отличается.

К клиническим исследованиям в настоящее время относятся не только исследования эффективности и безопасности применения лекарственного препарата, изделия медицинского назначения, образцы медицинской техники, проводимые с целью регистрации их в Министерстве Здравоохранения, но и любые исследования с участием человека в качестве испытуемого. Таким образом, ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005 г. «Надлежащая клиническая практика» является этическим и научным стандартом планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований. Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и что данные клинические исследования достоверны.

В основе этической экспертизы клинических исследований лежат три принципа: уважение к личности и правам пациента, преобладание пользы над риском и минимизация риска, правильный отбор пациентов для участия в исследовании. Первое и наиболее важное право человека, участвующего в научном исследовании, – добровольное информированное согласие, закреплено статьей 21 Конституции РФ [1], Федеральным законом № 323-ФЗ от 21.11.2011 г «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [9]. Перед подписанием информированного согласия, потенциальному участнику исследования должна быть предоставлена максимально полная письменная информация, которая согласно ГОСТу «Надлежащая клиническая практика» должна содержать:

1. Сведения о запланированном научном исследовании, его целях.
2. Сведения о видах лечения (включая плацебо) и вероятность случайного распределения пациентов.
3. Описание процедур исследования.
4. Обязанности пациентов, участвующих в исследовании.
5. Сведения о возможном риске или неудобствах.
6. Сведения об ожидаемой пользе от участия.
7. Сведения о компенсации за ущерб здоровью.
8. Положение о добровольности участия и возможности отказа в любое время без объяснения причин и без неблагоприятных последствий.
9. Положение о конфиденциальности данных о пациенте.
10. Сведения о возможности проверок представителями официальных инстанций.
11. Сведения об ожидаемой длительности исследования.
12. Имена и телефоны врача, других лиц, ответственных за проведение и/или контроль исследования.

13. Предупреждение о том, является ли участие в исследовании препятствием для участия в других программах (исследованиях).

Форма информированного согласия должна составляться от лица пациента, в которой он заявляет, что понял смысл документа, получил ответы на все необходимые вопросы и согласен участвовать в исследовании. Необходимо следить за тем, чтобы информация для пациента и форма информированного согласия были доступно написаны, исключали сложные термины, если же без них нельзя обойтись, то требуется их объяснение. Процесс получения информированного согласия заканчивается подписанием и датированием пациентом и лицом, ответственным за проведение клинического исследования. Один экземпляр остается в индивидуальной регистрационной карте (амбулаторной карте), другой выдается пациенту. Этический комитет должен не только ознакомиться с формой информированного согласия и информацией для пациента, но и оценить предполагаемый процесс получения согласия, описанный в протоколе исследования. Рекомендуется выдавать информацию для пациента и форму информированного согласия пациенту заранее, чтобы он мог принять решение обдуманно, в спокойной обстановке, посоветовавшись с родными.

Принятие этическим комитетом решения о приемлемости проведения клинического исследования основывается на оценке соотношения пользы/риска для пациента. Причем первостепенным является обоснование необходимости исследования, адекватность подбора и расчета выборки, обеспечение пациента медицинской помощью после окончания исследования, страхование пациентов от возможного ущерба здоровью. В обязательном порядке оцениваются результаты доклинических и ранее проводившихся клинических исследований препарата [5], наличие нежелательных явлений, дополнительная нагрузка на пациентов в исследовании по сравнению с обычной терапией, процедуры обеспечения конфиденциальности, техническое оснащение клиники, доступность реанимационного пособия.

Особого отношения требует проведение клинических исследований с участием так называемой «уязвимой категории» пациентов. Ранее нами [11] в статье, опубликованной в «Вестнике Российской военно-медицинской академии» № 1 (33) за 2011 г. дано пояснение, каким пациентам запрещено участие в клинических исследованиях. Участие в исследованиях детей, пожилых людей, студентов медицинских и фармацевтических учебных заведений, сотрудников исследовательских центров, беременных женщин и женщин детородного возраста, пациентов в бессознательном состоянии, неизлечимо и смертельно больных, представителей этнических меньшинств должно быть строго научно обосновано.

Правильность отбора пациентов в исследование подразумевает отсутствие пристрастности как индивидуальной, так и социальной. Субъекты не должны отбираться лишь на основании того, что они уже находятся там, где идет



исследование, или потому, что в результате их заболевания или социально-экономического состояния ими легко манипулировать.

Этической экспертизе подвергаются и исследования с участием любых живых организмов, кроме человека, так называемые доклинические исследования с использованием животных. Такие исследования должны соответствовать принципам гуманного содержания и использования животных («правило 3Rs» Рассела и Берча) [12].

1. Replacement (устранение) означает отказ от экспериментов на животных при наличии возможности получения аналогичных результатов с применением альтернативных (математических и компьютерных) моделей, методов *in vitro*, а также использование животных с более низким развитием.

2. Reduction (уменьшение) — сокращение количества используемых в эксперименте животных.

3. Refinement (улучшение) предполагает минимизацию боли и стресса, за счет совершенствования методик, использования анестетиков, анальгетиков, антибиотиков до, во время и после оперативного вмешательства, а также содержание животных в условиях, соответствующих стандартам.

В экспериментах ограничивается предельно допустимое по мощности и длительности болевое/стрессорное воздействие, не рекомендуется повторное использование животного; выведение должно проводиться гуманным способом. Принципы гуманного содержания и использования животных должны быть отражены в «Обосновании необходимости использования животных в научной работе (диссертационном исследовании)», которое предоставляется в Комитет по этике для рассмотрения.

При проведении исследований с использованием лабораторных и/или архивных материалов необходимо помнить, что если пациент, лабораторные данные или история болезни которого используются, находится на момент проведения исследования в клинике, то требуется обязательное получение его письменного согласия на использование данных и строгое соблюдение конфиденциальности. Все данные должны быть обезличены (зашифрованы, либо присвоены рандомизационные номера), это применимо и для публикаций, при необходимости использовать фотографию пациента, на ней должны быть затемняющие фрагменты, затрудняющие идентификацию личности [6, 8]. Проведение этической экспертизы научных работ с использованием аутопсийных материалов требует особого внимания. Основными требованиями являются строгое соответствие действующему законодательству в данной области, уважение к личности умершего, чувствам

и волеизъявлению родственников, соблюдение конфиденциальности.

Таким образом, забота о пациенте должна превалировать над научными интересами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 г. М.: Юридическая литература, 2009. С. 10–20.
2. Надлежащая клиническая практика: ГОСТ Р 52379–2005. Введ. 2006-01-04. М.: Стандартинформ, 2005. 33 с.
3. Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий: ГОСТ Р ИСО 14155-1-2008. Введ. 2009-01-09. М.: Стандартинформ, 2009. 24 с.
4. «Об утверждении Правил лабораторной практики»: приказ МЗСР от 23 августа 2010 г. № 708н // Российская газета. Федеральный выпуск. 2010. № 5319. Полоса 22.
5. «Об утверждении порядка организации и проведения этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения и формы заключения совета по этике»: приказ МЗСР РФ от 26 августа 2010 г. № 753н // Российская газета. Федеральный выпуск. 2010. № 5278. Полоса 22.
6. «О персональных данных»: Федеральный закон Российской Федерации от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ. М.: Рид Групп, 2011. 48 с.
7. «Об обращении лекарственных средств»: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ. М.: Проспект, 2010. 56 с.
8. «О внесении изменений в статьи 19 и 25 Федерального закона «О персональных данных»: Федеральный закон Российской Федерации от 25 июля 2011 г. № 261-ФЗ // Российская газета. Федеральный выпуск. 2011. № 5538 Полоса 21.
9. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ. М.: ЭКСМО, 2011. 112 с.
10. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. // Сборник официальных документов Ассоциации врачей России: врачебные ассоциации, медицинская этика и общемедицинские проблемы / Под ред. В.Н. Уранова. М.: ПАИМС, 1995. С. 48–50.
11. Чепракова В.А., Воронина Л.А., Цыган В.Н. Биоэтика. История, правовое регулирование исследований с участием человека // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2011. № 1 (33). С. 222–227.
12. Russel W.M.S., Burch R.L. The principles of humane experimental technique. Wheathampstead, Herts: Universities federation for animal welfare, 1992. 238 p.



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Северо-Западному федеральному округу, свидетельство: ПИ № ТУ78-01871 от 17 мая 2016 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Педиатр» осуществляется только через он-лайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://gpma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самостоятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, E-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются он-лайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже)

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки он-лайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srccenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать.

Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

1. Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочный размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 стр. текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать

- название статьи (русское и английское);
- ФИО авторов на русском и английском языке;
- текст статьи, включая таблицы и рисунки непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)2); просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.
- список литературы обязательно в алфавитном порядке (сперва все отечественные потом иностранные авторы (см.

пункт 5) с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

2. Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

3. Все цитирования производятся следующим образом: ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

4. В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо [34].»)

5. Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. п. 5.9. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

5.1. Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

5.2. Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

5.3. Книга:

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э. К., Новиков Б. Н., Зайнулина М., С., Палинка Г. К., Рябцева И. Т., Тарасова М. А. Акушерство: учебник. 6 изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б. С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrying A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. N.Y.: Mosby; 1998

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

5.4. Глава из книги:

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

5.5. Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть

в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrying A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B. K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

5.6. Тезисы докладов, материалы научных конференций
Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

5.7. Авторефераты:

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

5.8. Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

5.9. Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:



На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

6. Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
 2. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Делеционный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии. Якутский медицинский журнал. 2007; 2 (18): 10–12.
 3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunesystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
 4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
 5. ...
 6. ...
- И т.д.

REFERENCES

1. Kofidi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Nikolaeva I.A., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Puzyrev V.P. Deletionnyy polimorfizm gena retseptora khemokina 5 i risk razvitiya rasseyanogo skleroza v Yakutii [Deletion polymorphism in the gene for the receptor of the chemokine 5 and the risk of developing multiple sclerosis in Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 2 (18): 10–12. (in Russian).
3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M. K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunesystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.



4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.
5. ...
6. ...
- Etc.
7. Еще раз напоминаем, что рисунки, схемы, фотографии и прочий иллюстративный материал в печатной версии журнала будет выполнен в черно-белом варианте.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглаше-

ния с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Medical Visualization» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ «БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ» «ФАБРИКА БЕРЕЖЛИВЫХ ПРОЦЕССОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»



ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования проводит циклы повышения квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.

Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации врачей «Бережливые технологии в медицинской практике», «Фабрика бережливых процессов в медицинской практике», реализуются ведущими специалистами кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения в сотрудничестве с клиническими кафедрами и симуляционным центром университета.

В процессе обучения рассматриваются теоретические основы бережливого производства, инструменты реализации этой технологии в медицинской организации, слушатели знакомятся с опытом практической реализации принципов «бережливого производства» в медицинских организациях и организацией работ по Федеральным проектам: «Бережливая поликлиника», «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», использования «лучших практик» медицинской деятельности, вопросами проектного подхода в управлении медицинской организацией.

Кафедра оказывает организационно-методическую поддержку руководителям медицинских организаций по вопросам проектного управления изменениями в медицинской организации, направленными на усовершенствование процессов с целью повышения удовлетворенности пациентов, доступности оказываемых услуг, устранения существующих потерь.

В рамках указанного направления проводятся научно-практические мероприятия, позволяющие обмениваться опытом специалистам организаторам здравоохранения, аккумулировать лучшие практики организации оказания медицинской помощи и процессов медицинской деятельности.

Возможно проведение выездных циклов.



ЗАПИСЬ НА ЦИКЛЫ

Деканат ФП и ДПО,

Криворотова Ирина Вадимовна, Маслова Светлана Юрьевна, Пушина Дарья Николаевна

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmafpk@mail.ru

Онлайн регистрация: <http://www.reg.gpmu.org/>

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, административный корпус, 3 этаж, 303 кабинет

Часы приема: ПН, ВТ, ЧТ, ПТ с 10.00 до 16.00 (обед с 13.00 до 14.00)

ССЫЛКА НА ПРЕЙСКУРАНТ [HTTP://GPMU.ORG/EDUCATION/PAY-TUITION/](http://gpmu.org/education/pay-tuition/)

СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Симуляционный центр создан на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 1 апреля 2013 года с целью разработки новых программ обучения и повышения квалификации медицинских кадров.

I. Программа для преподавателей

ФАНТОМНО-СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ.



В соответствии с федеральными законами Российской Федерации к медицинской деятельности допускаются лица, прошедшие подготовку в условиях симуляционных классов. Использование фантомно-симуляционных технологий является неотъемлемой частью объединенного структурированного клинического экзамена в структуре первичной аккредитации медицинского персонала и программах непрерывного медицинского образования. Особенности современных учебных программ и способов оценки требуют наличия в учебном заведении специально подготовленных преподавателей и инструкторов, владеющих навыками организации учебного процесса и контроля результатов подготовки на базе фантомно-симуляционных классов.

ПРОГРАММЫ ДЛЯ ОРДИНАТОРОВ И СЛУШАТЕЛЕЙ ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

1. Базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация у детей различного возраста и взрослых.
2. Неотложная помощь при остром инфаркте миокарда. Жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма.
3. Неотложные состояния в акушерстве.
4. Неотложная помощь в практике врача-педиатра.
5. Неотложная помощь на догоспитальном этапе при травмах и отравлениях у детей.
6. Неотложные ситуации в детской эндокринологии.
7. Тактика ведения осложненных родов. Акушерские манипуляции.
8. Первая врачебная помощь при сочетанной травме у детей и взрослых.
9. Базовые хирургические навыки (симуляционный курс).
10. Современные принципы ведения физиологических родов.
11. Готовимся к аккредитации. Симуляционный курс. Объективное обследование ребенка.
12. Первичная реанимационная помощь новорожденных в родильном зале (симуляционный цикл с использованием манекенов).

ЭКЗАМЕН ДЛЯ ИНОСТРАННЫХ ГРАЖДАН

В ВУЗе проводятся специальные экзамены для лиц, получивших медицинскую и фармацевтическую подготовку в иностранных государствах для решения вопроса о допуске к занятию профессиональной деятельностью на территории Российской Федерации.

Запись на специальный экзамен и согласование сроков его проведение осуществляется по телефону: +7 (812) 416-52-25 или электронной почте: grmafprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, административный корпус, 3 этаж, 303 кабинет
Часы приема: Пн, Вт, Чт, Пт с 10.00 до 16.00 (обед с 13.00 до 14.00)





Национальный конгресс с международным участием

Здоровые дети — будущее страны

Уважаемые коллеги!

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет проводит **30–31 мая 2018 года** Третий национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», который пройдет в Санкт-Петербурге на базе старейшего в мире вуза, специализирующегося на подготовке врачей-педиатров.

Ежегодно в конгрессе принимают участие более 2000 врачей из 15 стран и более 80 городов России. Мероприятие призвано объединить на одной информационно-коммуникационной площадке представителей органов государственной власти, образовательных, научных и медицинских организаций России, малого, среднего и крупного бизнеса, молодых ученых, ведущих российских и зарубежных экспертов в области медицины, фармацевтики и информационных технологий.

На конгрессе будут подробно рассмотрены различные вопросы педиатрии, перинатологии, неонатологии и других смежных специальностей.

В рамках конгресса:

- Пройдет совещание главных внештатных специалистов неонатологов, детских хирургов и стоматологов.
- Симпозиумы по направлениям: педиатрия; неонатология; ревматология; гастроэнтерология; нефрология; инфекционные болезни; болезни органов дыхания; детская хирургия; акушерство и гинекология; анестезиология-реаниматология; урология; клин. психология; симуляционное обучение; лор-патология; туберкулез, ВИЧ инфекция; экспериментальная хирургия; дерматология; лучевая диагностика; телемедицина; реабилитация; сердечно-сосудистая хирургия; перинатальные проблемы болезней взрослых и др.
- Конференция патоморфологов: «Актуальные вопросы в клинко-морфологической диагностике заболеваний перинатального периода».
- Российско-Белорусская Узбекская конференция по педиатрической нефрологии.
- Клинические разборы.
- Школы и мастер-классы по разным специальностям в рамках системы НМО с возможным получением кредитов.
- Выставка производителей современных лекарственных препаратов, медицинского оборудования, детского питания, витаминов; средств по уходу за детьми, а также специализированные издания и научная литература.

Место проведения конференции:

Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ул. Литовская 2

Участие в конференции медицинских работников и публикация материалов конференции бесплатны

В рамках Конгресса планируется выставка медицинского оборудования, а также продукции фармацевтических и нутриционных компаний.

Дополнительная информация представлена на сайте университета www.gpmu.org

Для участия в научной программе конгресса в качестве докладчика просьба **до 25 марта 2018 года** отправить заявку в свободной форме на электронный адрес lt2007@inbox.ru

Прием тезисов – до «25» АПРЕЛЯ 2019 г.

Файл с тезисами необходимо прислать на электронную почту: tezis-kongress@yandex.ru.

Требования к оформлению: http://www.gpmu.org/science/conference/healthy_children