

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-354>

УДК 615.216.5:616-035.1



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ПРИМЕНЕНИЮ ПАНКУРОНИЯ БРОМИДА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИАСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМИ ЯДАМИ

М.А. Тюнин, Н.С. Ильинский[✉], С.В. Чепур, В.А. Мацейчик, Е.Ю. Ижорская

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Введение. До настоящего времени малоизученной остается проблема промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными веществами, который клинически представляет собой развивающийся после холинэргического криза миастенический синдром, затрагивающий мышцы лица, шеи, проксимальных отделов конечностей и дыхательные мышцы. В литературе описаны немногочисленные попытки применения недеполяризующих миорелаксантов с целью профилактики и лечения промежуточного синдрома. Вместе с тем, учитывая многообразие механизмов токсической миастении при отравлениях антихолинэстеразными ядами и низкую безопасность недеполяризующих миорелаксантов, представляются актуальными исследования по определению эффективных и токсических доз рассматриваемых лекарственных средств в целях обоснования принципов их применения для коррекции нарушений нервно-мышечной передачи.

Цель. Экспериментально оценить эффективность недеполяризующего миорелаксанта панкурония бромид в отношении коррекции нарушений нервно-мышечной передачи при отравлениях антихолинэстеразными ядами.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на самцах белых беспородных крыс массой 220–250 г ($n = 78$) в два этапа. Первоначально недеполяризующий миорелаксант панкурония бромид вводили подкожно интактным животным для определения его эффективных доз по развитию миорелаксации. Выраженность и длительность миорелаксантного эффекта оценивали при помощи клинико-функциональных тестов (подтягивание на горизонтальной перекладине, нарушения движений по шкале J. De Bleecker) и электромиографии (одиночная и ритмическая стимуляция с частотой 30 Гц). Затем определяли терапевтические дозы препарата на модели отравления крыс фентионом (через 12 ч после однократного подкожного введения в дозе $LD_{50} = 479,4$ мг/кг) по данным указанных методов исследований и оценки изменения частоты гибели животных. Статистический анализ результатов проводили методами непараметрической статистики при помощи программного обеспечения Prism GraphPad 9.0.

Результаты. На основании данных оценки неврологического статуса и результатов электромиографии было установлено, что значение средней эффективной дозы панкурония при подкожном введении у интактных крыс составило 238,0 [95% ДИ: 219,8; 257,7] мкг/кг, в то время как на фоне тяжелого отравления фентионом значение его терапевтической дозы статистически значимо ниже ($p < 0,05$, t -критерий Стьюдента) и равно 90,1 [95% ДИ: 77,3; 105,1] мкг/кг. Аналогичные закономерности прослежены и для средних смертельных доз панкурония бромид: 321,1 [95% ДИ: 305,8; 337,1] и 152,3 [130,6; 177,6] мкг/кг соответственно. Введение панкурония в средней терапевтической дозе снижало выраженность миастенического синдрома, вызванного отравлением фентионом, в виде восстановления мышечной силы и нормализации электрофизиологических характеристик нервно-мышечной передачи.

Выводы. Экспериментально показано, что с целью коррекции расстройств нервно-мышечной передачи, лежащих в основе промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными ядами, может быть использован панкурония бромид в сниженной в 2,6 раза (90,1 мкг/кг) относительно эффективной для здоровых животных (238,0 мкг/кг) дозе. К основным электрофизиологическим критериям регресса нервно-мышечного блока следует относить сокращение числа повторных М-ответов и восстановление декремент-инкремента серии М-ответов, сохраняющиеся в течение 1 ч после введения панкурония бромид.

Ключевые слова: панкурония бромид; фосфорорганическое соединение; промежуточный синдром; электромиография; клинико-функциональные тесты; токсическая миастения

Для цитирования: Тюнин М.А., Ильинский Н.С., Чепур С.В., Мацейчик В.А., Ижорская Е.Ю. Экспериментальное обоснование подходов к применению панкурония бромид для коррекции миастенического синдрома при отравлениях антихолинэстеразными ядами. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):287–296. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-354>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ (протокол № 9 от 27.04.2020).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ильинский Никита Сергеевич gnliivm_7@mail.ru

Статья поступила: 15.07.2025 **После доработки:** 25.09.2025 **Принята к публикации:** 13.10.2025 **Online first:** 29.10.2025

EXPERIMENTAL VALIDATION OF APPROACHES TO PANCURONIUM BROMIDE USE FOR CORRECTION OF MYASTHENIC SYNDROME IN ANTICHOLINESTERASE POISONING

Mikhail A. Tyunin, Nikita S. Ilinskii[✉], Sergey V. Chepur, Vladimir A. Matseychik, Elizaveta Yu. Izhorskaya

State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

Introduction. The problem of intermediate syndrome following anticholinesterase poisoning remains poorly studied. This syndrome is clinically manifested as a myasthenic condition developing after the cholinergic crisis, affecting the muscles of the face, neck, proximal limbs, and respiratory muscles. The current literature describes limited attempts to use non-depolarizing muscle relaxants for the prevention and treatment of this condition. However, given the diversity of mechanisms underlying toxic myasthenia in anticholinesterase poisoning and the low safety profile of non-depolarizing muscle relaxants, research into the effective and toxic doses of these drugs is highly relevant for establishing the principles of their use in correcting neuromuscular transmission disorders.

Objective. To experimentally evaluate the efficacy of pancuronium bromide, a non-depolarizing muscle relaxant, in correcting neuromuscular transmission impairments in cases of anticholinesterase poisoning.

Materials and methods. Experimental, two-stage studies were conducted using male outbred white rats weighing 220–250 g ($n = 78$). Initially, pancuronium bromide was administered subcutaneously to intact animals to determine effective doses. The severity and duration of the muscle relaxant effect were assessed using clinical and functional tests (hanging on a horizontal bar, assessment of movement impairments according to the De Bleeker scale), and electromyography (single and rhythmic stimulation at 30 Hz). Subsequently, therapeutic doses of the drug were determined in a rat model of fenthion poisoning (12 h after its single subcutaneous administration at an LD_{50} dose of 479.4 mg/kg) based on data from the aforementioned methods and evaluation of changes in animal mortality rates. Statistical analysis of the results was performed using non-parametric statistical methods in the Prism GraphPad 9.0 software environment.

Results. Based on the assessment of neurological status and electromyography results, the median effective dose (ED_{50}) of pancuronium upon subcutaneous administration in intact rats was found to be 238.0 [95% CI: 219.8; 257.7] $\mu\text{g}/\text{kg}$. In contrast, against the background of severe fenthion poisoning, its therapeutic dose was statistically significantly lower ($p < 0.05$, Student's t -test), amounting to 90.1 [95% CI: 77.3; 105.1] $\mu\text{g}/\text{kg}$. Similar trends were observed for the median lethal doses (LD_{50}) of pancuronium bromide: 321.1 [95% CI: 305.8; 337.1] $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 152.3 [130.6; 177.6] $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectively. Administration of pancuronium at the median therapeutic dose reduced the severity of the myasthenic syndrome induced by fenthion poisoning, manifesting as restored muscle strength and normalized electrophysiological characteristics of neuromuscular transmission.

Conclusions. The experiment demonstrated that pancuronium bromide can be used to correct neuromuscular transmission disorders underlying the intermediate syndrome emerging as a result of anticholinesterase poisoning. The effective dose for this correction is 90.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, which is 2.6-fold lower than the effective dose for healthy animals (238.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$). The main electrophysiological criteria for the regression of the neuromuscular block should include a reduction in the number of repeated M-responses and the restoration of the decrement-increment pattern of the M-response series, which persist for 1 h after pancuronium bromide administration.

Keywords: pancuronium bromide; organophosphorus compound; intermediate syndrome; electroneuromyography; clinical-functional tests; toxic myasthenia

For citation: Tyunin M.A., Ilinskii N.S., Chepur S.V., Matseychik V.A., Izhorskaya E.Yu. Experimental validation of approaches to pancuronium bromide use for correction of myasthenic syndrome in anticholinesterase poisoning. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):287–296. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-354>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with the ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Minutes No. 9 of 27.04.2020).

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Nikita S. Ilinskii gniivm_7@mil.ru

Received: 15 July 2025 **Revised:** 25 Sep. 2025 **Accepted:** 13 Oct. 2025 **Online first:** 29 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Многолетние исследования отечественной школы токсикологов были направлены на решение проблем профилактики и лечения отравлений антихолинэстеразными ядами, что привело к созданию эффективных антидотов и средств патогенетической терапии [1, 2]. Вместе с тем при создании антидотных препаратов не было в полной мере учтено многообразие токсических эффектов антихолинэстеразных соединений (АХЭС), определяющих развитие тяжелых отсроченных эффектов (промежуточный синдром, отдаленные полинейропатии) [1–3].

До настоящего времени малоизученной остается проблема промежуточного синдрома (ПС) при отравлениях антихолинэстеразными соединениями [4],

который клинически представляет собой развивающийся после холинэргического криза миастенический синдром, затрагивающий мышцы лица, шеи, проксимальных отделов конечностей и дыхательные мышцы [5]. По данным клинических исследований, ПС развивается через 24–98 ч от момента попадания яда в организм. Продолжительность ПС варьирует от 5 до 30 сут. Наиболее тяжелое течение ПС характеризуется параличом дыхательных мышц, приводящим к прогрессирующей дыхательной недостаточности. Частота возникновения ПС составляет 10,0–68,0% в зависимости от вида токсиканта, а показатель летальности достигает 25,0–40,0% [7].

Отечественная токсикологическая школа рассматривает ПС как II фазу токсической миопатии или как паралич 2-го типа [8]. Под токсической

миопатией подразумевают единый патологический процесс на уровне нервно-мышечного синапса, характеризующийся развитием нервно-мышечного блока (НМБ). Клинически в течении токсической миопатии выделяли две фазы: I фаза включает проявления спастического нервно-мышечного блока (1-го типа) в виде распространенных миофибрилляций, мышечной ригидности; II фаза соответствует наступлению паралитического НМБ, проявляющегося прогрессирующей слабостью скелетной мускулатуры [5, 8, 9].

Несмотря на общее понимание нарушений нервно-мышечной передачи, лежащих в основе ПС [3, 5], в вопросах его патогенеза и терапии до сих пор не сформировано единого мнения. В частности, в настоящее время не разработано эффективных способов лечения ПС. Считается, что основные лечебные мероприятия включают применение традиционных способов этиотропной и дезинтоксикационной терапии, рекомендованной при отравлениях АХЭС. Основным в лечении ПС остается своевременное выявление паралича дыхательных мышц, при наступлении которого показано немедленное проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с профилактическим введением антибактериальных средств [6, 9].

Учитывая ключевую роль НМБ в патогенезе ПС [10], в немногочисленных работах представлены данные об успешном опыте применения в комплексной терапии отравлений недеполяризующих миорелаксантов (НМР) [11]. В экспериментальных и клинических исследованиях показаны положительные эффекты рокурона и ардуана [11, 12], что позволило авторам рекомендовать дальнейшее изучение эффективности и безопасности НМР с целью разработки подходов к их дозированию с обоснованием оптимальных схем применения при отравлениях АХЭС [3, 4].

Цель исследования — экспериментально оценить эффективность недеполяризующего миорелаксанта панкурония бромида в отношении коррекции нарушений нервно-мышечной передачи при отравлениях антихолинэстеразными ядами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс массой тела 220–250 г (питомник «Рапполово», Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария с соблюдением основных зооигиенических норм и правил. Экспериментальную работу проводили в соответствии с требованиями приказа Минздрава России¹.

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе определяли продолжительность миорелаксации, эффективные и токсические дозы аминокостероидного НМР длительного действия панкурония бромида (Sigma-Aldrich, США) у интактных крыс при однократном подкожном (п/к) введении в дозах 200–350 мкг/кг. С помощью метода блочной рандомизации формировали 7 экспериментальных групп, включающих по 6 голов крыс каждая: группа 1 — 200 мкг/кг; группа 2 — 225 мкг/кг; группа 3 — 250 мкг/кг; группа 4 — 280 мкг/кг; группа 5 — 300 мкг/кг; группа 6 — 320 мкг/кг; группа 7 — 350 мкг/кг.

Клиническую картину миастенического синдрома (миорелаксантного эффекта) у крыс объективизировали с помощью оценки неврологического статуса, выявляя генерализованную мышечную слабость с помощью клинко-функциональных тестов (КФТ): тест подтягивания на горизонтальной перекладине [13] и оценки нарушений движений по шкале J. De Bleecker и соавт. [9].

Электронеуромиографию (ЭНМГ) выполняли с помощью электромиографа «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», Россия) и программного обеспечения «Нейро-МВП-омега» в соответствии с ранее описанной методикой без применения анестетиков [13]. С целью регистрации миорелаксантного эффекта панкурония бромида выполняли ЭНМГ в режиме ритмической стимуляции (РС) с частотой 30 Гц, поскольку высокочастотная РС определена как наиболее информативный тест, позволяющий диагностировать нарушения НМП. Электрофизиологическими критериями развития целевого эффекта НМР принимали минимально выраженные признаки блокады НМП при ЭНМГ, а именно снижение амплитуды (площади) М-ответа на 10,0% от фоновых значений при одиночной стимуляции и/или появление феномена декремента амплитуды (площади) выраженностью более 10,0% при ритмической стимуляции. Мониторинг неврологического дефицита и ЭНМГ выполняли с дискретностью 1 раз в 2 мин в течение 2 ч после введения НМР.

На втором этапе исследования по данным указанных диагностических методик оценивали характер влияния панкурония бромида при его подкжном введении в диапазоне доз на динамику нарушений НМП в токсической модели у крыс через 12 ч после аппликации фентиона (диметокси-(3-метил-4-метилсульфанилфенокси)-сульфанилиден-λ⁵-фосфан, ООО «Адамант», Россия) в средней смертельной дозе ($LD_{50/1 \text{ сут}} = 479,4 \text{ мг/кг м.т.}$ подкожно). Выбор фентиона в качестве модельного токсиканта был обусловлен высокой частотой случаев манифестации ПС при отравлениях [5, 7]. С помощью метода блочной рандомизации формировали 6 экспериментальных групп, включающих по 6 голов крыс каждая: группа 1 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 64,1 мкг/кг; группа 2 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 83,3 мкг/кг; группа 3 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 108,3 мкг/кг; группа 4 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 140,8 мкг/кг; группа 5 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 183,0 мкг/кг; группа 6 — фентион 479,4 мг/кг + панкурония бромид 238,0 мкг/кг.

Статистический анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Prism GraphPad 9.0 (GraphPad Software, США) в операционной системе Windows 10. Множественные сравнения несвязанных выборок выполняли с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение бинарных качественных данных проводили с помощью точного критерия Фишера. Расчет эффективных и смертельных доз проводили с помощью пробит-анализа по Д. Финни в программе Статистика 2005+ (Россия). Дозы представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при $p < 0,05$.

¹ Приказ Минздрава России № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016.

Таблица 1. Результаты теста ритмической стимуляции с частотой 30 Гц у крыс после однократного подкожного введения панкурония бромида

Доза, мкг/кг м.т.	Частота декремента, %	Значение декремента, %	Время начала эффекта, мин	Длительность эффекта, мин	Частота гибели, %
200	0,0	4,5 [2,1; 6,3]	–	–	0,0
225	33,3	10,5 [8,4; 12,5]	8,0 [8,5; 9,5]	42,0 [41,0; 43,0]	0,0
250	66,7	26,0 [15,5; 36,4]	8,0 [7,5; 8,5]	41,0 [40,0; 42,5]	0,0
280	83,3	68,1 [48,6; 83,1]	6,0 [4,0; 6,0]	60,0 [58,0; 62,0]	0,0
300	100,0	79,7 [58,5; 87,9]	4,0 [2,5; 4,0]	70,0 [64,0; 74,0]	16,7
320	100,0	97,3 [96,0; 98,7]	2,0 [2,0; 3,5]	66,0 [62,0; 68,0]	50,0
350	100,0	98,2 [96,5; 99,5]	2,0 [2,0; 2,0]	8,5 [6,0; 9,5]	100,0

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: количественные значения зарегистрированных параметров представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей — $M_e [Q_1; Q_3]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение эффективных и токсических доз панкурония бромида у интактных крыс

На первом этапе исследования определяли эффективные и токсические дозы панкурония бромида при введении интактным животным. По данным оценки неврологического статуса крыс при помощи КФТ установлено, что однократное подкожное введение панкурония бромида в диапазоне доз 200–225 мкг/кг приводило к развитию миорелаксации в 33,3–66,7% случаев, а при введении доз 250–350 мкг/кг — в 100% случаев. Скорость манифестации и выраженность действия препарата у интактных крыс имели дозовую зависимость. Первые признаки миорелаксанта эффекта регистрировали в среднем через 5–7 мин после введения в виде снижения спонтанной двигательной активности,

двустороннего птоза, неспособности выполнить тест подтягивания на горизонтальной перекладине и удерживаться на ней в положении виса. Затем выраженность паралича нарастала: выявляли постуральные изменения, включающие утрату опоры на дистальные отделы конечностей, невозможность удержания головы, атаксию и адинамию. При введении панкурония бромида в дозах 300–350 мкг/кг м.т. наблюдали гибель животных вследствие нервно-мышечной формы острой дыхательной недостаточности в течение 5–10 мин. Частота гибели животных в каждой группе приведена в таблице 1.

Динамику НМБ, вызванного введением различных доз панкурония, регистрировали при помощи ЭНМГ в режиме ритмической стимуляции (табл. 1). На рисунке 1 наглядно представлены характерные изменения серий М-ответов в виде декремента амплитуды и площади в зависимости от дозы и времени после

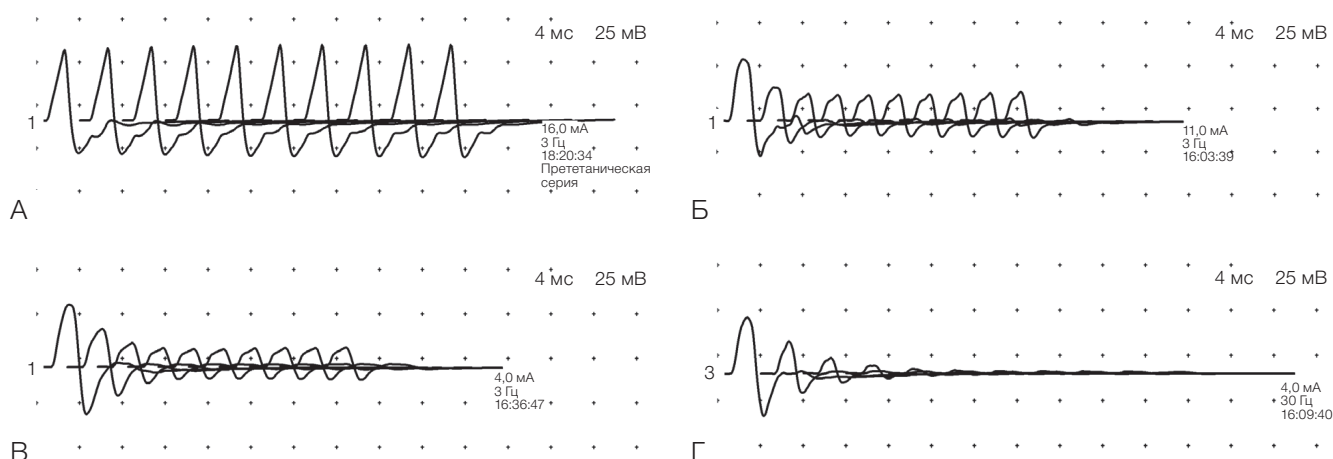


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Типичные серии М-ответов икроножных мышц интактных крыс в тесте ритмической стимуляции после однократного подкожного введения панкурония бромида: А — отсутствие декремента при фоновом обследовании; Б — через 15 мин после введения в дозе 280 мкг/кг м.т. (декремент 50,6%); В — через 20 мин после введения в дозе 280 мкг/кг м.т. (декремент 79,9%); Г — через 10 мин после введения в дозе 300 мкг/кг м.т. (декремент 96,7%); ось абсцисс — длительность М-ответа, мс; ось ординат — амплитуда М-ответа, мВ

введения миорелаксанта. Критериями эффекта НМБ считали внешние признаки периферического пареза в сочетании с проиллюстрированными электрофизиологическими изменениями.

На основании полученных данных было установлено, что значение средней эффективной дозы (ЭД) панкурония бромида при однократном подкожном введении интактным крысам было равно 238,0 [219,8; 257,7] мкг/кг (ЭД₁₆ = 211,4 мкг/кг, ЭД₈₄ = 274,4 мкг/кг). Медианное значение продолжительности миорелаксации составило 60,0 [44,7; 64,0] мин. При этом средняя смертельная доза панкурония бромида при однократном подкожном введении интактным животным составила 321,1 [305,8; 337,1] мкг/кг (ЛД₁₆ = 298,1 мкг/кг, ЛД₈₄ = 339,1 мкг/кг), а медиана времени гибели — 26,0 [24,5; 27,5] мин.

Таким образом, широта терапевтического действия, рассчитанная как отношение ЭД₅₀ к ЛД₅₀, панкурония бромида при подкожном введении составила 1,35. Соотношение ЛД₁ (255,0 мкг/кг) к ЭД₉₉ (292,0 мкг/кг), называемое фактором надежной безопасности лекарственного средства, равнялось 0,87. Эти параметры характеризуют узкий терапевтический диапазон панкурония и диктуют высокие требования к точности дозирования и необходимости тщательного мониторинга его действия. Графически соотношения диапазонов эффективных и смертельных доз панкурония представлены на рисунке 2.

Определение эффективных и токсических доз панкурония бромида у крыс на модели отравления фентионом

По результатам предварительных токсикометрических исследований значение ЛД₅₀ фентиона при однократном подкожном введении у крыс составляло 479,4 [465,3; 493,9] мг/кг. Гибель животных регистрировали в диапазоне 6–24 ч, а медианное значение данного показателя составило 11 ч. Внешние признаки интоксикации были представлены симптомокомплексом холинергического криза

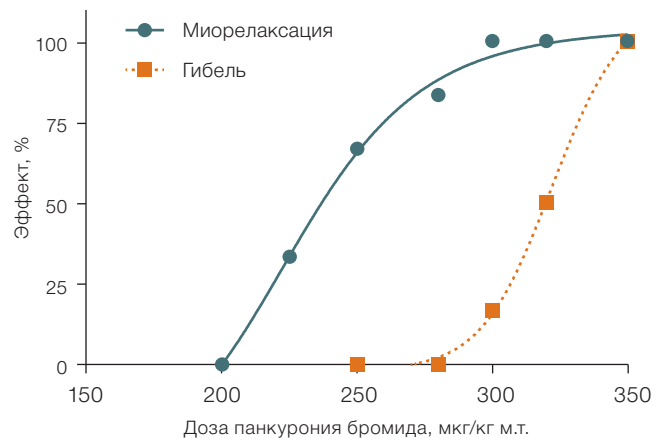


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Графики зависимостей «доза-эффект» и «доза-гибель», полученные при однократном подкожном введении панкурония бромида интактным крысам

(хромодакриорея, гиперсаливация, инконтиненция, диарея, тризм, миофибрилляции) и миастеническим синдромом, которые возникали через 15–30 мин после введения и сохранялись на протяжении не менее 7 сут. Значение остаточной активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) плазмы крови крыс через 12 ч после индукции патологии находилось в диапазоне 45,0–55,0% от фонового уровня.

Нейрофизиологическая картина отравления фентионом соответствовала паттерну, ранее описанному на модели отравления крыс диметоатом [14]. Через 12 ч после введения фентиона у всех животных в ответ на одиночную стимуляцию регистрировали многочисленные повторные М-ответы и в 80,0% случаев определяли выраженный декремент-инкремент по данным ритмической стимуляции (рис. 3А, Б).

Применение панкурония бромида в острый период отравления в дозах 83,3 и 108,3 мкг/кг м.т. способствовало улучшению НМП в виде восстановления

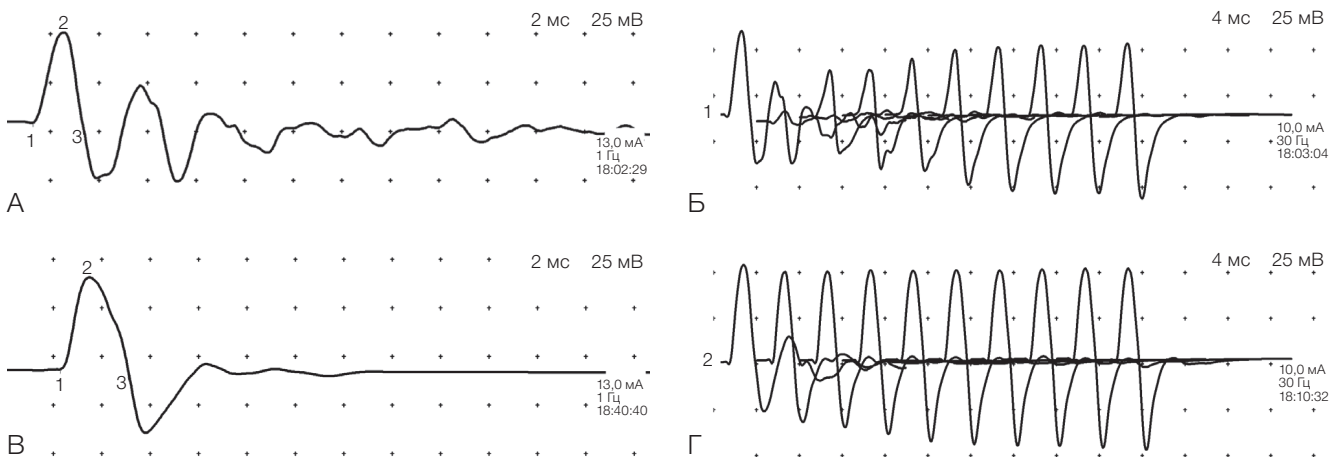


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Изменения М-ответов икроножной мышцы крыс через 12 ч после введения фентиона: одиночная (А) и ритмическая (Б) стимуляция, уменьшение количества и длительности возникновения повторных М-ответов (В), восстановление декремент-инкремента до нормальной серии М-ответов (Г); ось абсцисс — длительность М-ответов, мс; ось ординат — амплитуда М-ответов, мВ

Таблица 2. Результаты оценки эффектов однократного подкожного введения панкурония бромида у крыс в остром периоде отравления фентионом

Доза панкурония, мкг/кг м.т.	Уменьшение повторных М-ответов, %	Нормализация декремент-инкремента, %	Частота выявления декремента, %	Нарастание мышечной силы, %	Частота гибели, %
64,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
83,3	16,7	66,7	0,0	33,3	0,0
108,3	83,3	100,0	0,0	100,0	0,0
140,8	100,0	66,7	33,3	66,7	33,3
183,0	100,0	0,0	100,0	16,7	83,3
238,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0

Таблица составлена авторами по собственным данным

мышечной силы по данным КФТ, снижения количества повторных М-ответов и нормализации реакции на ритмическую стимуляцию. С точки зрения нейрофизиологии регистрируемые изменения следует трактовать как снижение гипервозбудимости мышц, восстановление дискретности нервного импульса и, в конечном счете, повышение надежности НМП. Установлено, что после введения панкурония бромида в дозе 108,3 мкг/кг м.т. по данным ЭНМГ отмечено уменьшение количества повторных М-ответов, а также восстановление декремент-инкремента до нормальной серии М-ответов (рис. 3В, Г).

На основании данных КФТ и нейрофизиологического мониторинга был определен диапазон эффективных доз панкурония для коррекции нарушений НМП в остром периоде отравления крыс фентионом (табл. 2). Критериями эффективности считали описанные выше электрофизиологические признаки нормализации НМП и восстановление мышечной силы в период 1 ч после введения панкурония бромида. При введении панкурония в дозах более 140,8 мкг/кг м.т. отмечали

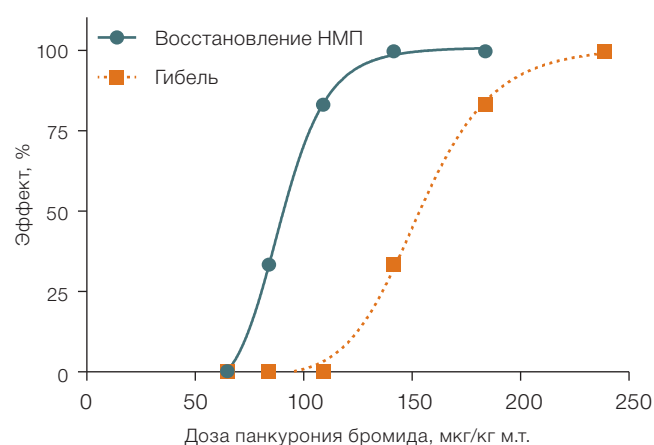


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Графики зависимостей «доза-эффект» и «доза-гибель», полученные при подкожном введении панкурония бромида крысам через 12 ч после отравления фентионом

усиление выраженности НМБ в виде регистрации декрементного ответа вместо декремент-инкремента и нарастании миастенического синдрома вплоть до паралича дыхательной мускулатуры.

Расчетное значение ЭД₅₀ панкурония бромида в случае его применения в остром периоде тяжелого отравления фентионом было значительно меньшим, чем у интактных крыс, и составило 90,1 [77,3; 105,1] мкг/кг (ЭД₁₆ = 73,4 мкг/кг, ЭД₈₄ = 113,4 мкг/кг). Также наблюдали смещение влево кривой летальности препарата на фоне отравления фентионом: ЛД₅₀ = 152,3 [130,6; 177,6] мкг/кг (ЛД₁₆ = 124,0 мкг/кг, ЛД₈₄ = 191,6 мкг/кг). Графики описываемых зависимостей приведены на рисунке 4. Ширина терапевтического действия панкурония бромида при подкожном введении на фоне отравления фентионом составила 1,69, а значение фактора надежной безопасности равнялось 0,59.

Таким образом, установлено доказательство необходимости снижения эффективной дозы в 2,64 раза с целью коррекции миастенического синдрома, а также сохранения узкого терапевтического диапазона данного лекарственного средства. Более того, расчетное значение ЭД₅₀ панкурония бромида для интактных животных превышает его значение ЛД₅₀ для крыс в условиях тяжелого отравления фентионом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные подходы к лечению отравлений антихолинэстеразными ядами предполагают использование атропина, оксимов и противосудорожных средств² [1, 3, 9]. Несмотря на длительную историю изучения фармакологических возможностей НМП при отравлениях антихолинэстеразными ядами, до настоящего времени обоснованных подходов к их применению в составе антидотной терапии не сформировано. Это вызвано рядом причин, которые, на наш взгляд, обусловлены особенностями дизайна проведенных исследований.

В научной литературе представлены отдельные клинические исследования, описывающие опыт назначения тубокурарина, панкурония, пипекурония при отравлениях ФОС [11, 12, 15, 17]. В частности, описано успешное применение панкурония бромида

² Крюкова ЕВ, ред. Военно-полевая терапия: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.

при внутривенном введении в дозах 0,5 мг [16] и 1,0 мг [15], что в 5–10 раз меньше рекомендованных доз для выполнения миорелаксации. Вместе с тем данные, приведенные в указанных работах, не носят аналитического характера и не позволяют определить основные принципы дозирования и оценки эффектов препаратов с учетом низкой безопасности. Проведенное нами исследование относится к числу немногих, выполненных на модели *in vivo*, с возможностью оценки сложных взаимодействий ФОС и НМР на организменном уровне путем клинико-инструментального мониторинга нарушений НМП и подробным обоснованием эффективных доз препарата.

По мнению R. Besser и соавт. [15], феномены декремент-инкремента и повторных М-ответов отражают разные степени выраженности ингибирования АХЭ, что было подтверждено нашими исследованиями [14], и обусловлены двумя основными электрофизиологическими механизмами, реализуемыми посредством никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Н-АХР), в то время как полное угнетение НМП, проявляющееся декрементным ответом, вызвано десенситизацией постсинаптических Н-АХР вследствие деполяризационного блока [18]. Вызванное стимулом антидромное обратное возбуждение нейрона («stimulus-induced antidromic backfiring, SIAB») обусловлено чрезмерной стимуляцией аксональных пресинаптических Н-АХР, опосредующих аутофасилитацию высвобождения медиатора, в условиях неполного ингибирования АХЭ и отсутствия десенситизационного блока постсинаптических Н-АХР. Авторы считают, что именно этот механизм, лежащий в основе декремент-инкрементного ответа на ритмическую стимуляцию и спонтанных миофибрилляций, может быть заблокирован низкими концентрациями D-тубокурарина или панкурония, недостаточными для блокады постсинаптических Н-АХР [18, 19].

Повторные М-ответы («repetitive compound muscle action potentials») после одиночного супрамаксимального стимула вызваны увеличением времени взаимодействия ацетилхолина и постсинаптических Н-АХР, а также боковой диффузией избыточного количества нейромедиатора, приводящей к активации нескольких соседних рецепторов, что в совокупности приводит к удлинению постсинаптических потенциалов концевой пластинки и нарушению дискретности нервного импульса [14, 15, 20]. Различная чувствительность пре- и постсинаптических Н-АХР к действию НМР, описанная в литературе [15], нашла подтверждение в ходе выполненных нами исследований. Так, восстановление декремент-инкремента до нормальной серии М-ответов наблюдали при введении меньших доз панкурония, чем необходимых для подавления повторных М-ответов.

Пре- и постсинаптические Н-АХР остаются потенциальной терапевтической мишенью в НМС для их конкурентных антагонистов при интоксикации ФОС. В связи с этим выглядят логичными и обоснованными попытки восстановления НМБ за счет применения НМР. Концепция их использования в данной ситуации проста: необходимо ввести такую дозу НМР, которая была бы достаточной для противодействия эффектам чрезмерной стимуляции ацетилхолином Н-АХР

и привела бы к нормализации функций НМС. В ходе выполненных исследований подтверждено предположение R.D. Sheridan и соавт. о том, что доза НМР не должна быть настолько высокой, чтобы самостоятельно вызвать недеполяризующий НМБ «нормализованного» НМС вследствие избыточного антагонизма [21].

По мнению L. Karalliedde, при ПС следует ожидать заметного повышения чувствительности к НМР [22] по аналогии со случаями снижения доз векурония в период восстановления деполяризационного блока, вызванного суксаметоном [23]. Результаты нашего исследования подтверждают эти гипотезы, доказывая, что средняя эффективная доза панкурония при отравлениях ФОС должна быть снижена минимум в 2,6 раза по сравнению со средней миорелаксирующей дозой у интактных животных. При этом мы наблюдали смещение влево кривых «доза-эффект» и «доза-гибель» с сохранением узкого терапевтического диапазона препарата в тех же пределах.

Интерес представляют дальнейшие исследования по экстраполяции полученных данных о терапевтических дозах панкурония бромида на людей в случаях отравления ФОС. Рекомендованные для клинического применения средние эффективные дозы препарата составляют 60,0–100,0 мкг/кг при внутривенном введении [24], что в 2,4–4,0 раза меньше, чем установленная аналогичная доза для крыс (238,0 мкг/кг). Этот факт свидетельствует о сопоставимой чувствительности к панкуронию крыс и человека с учетом традиционно принятого пересчета доз в зависимости от массы и площади поверхности тела, подтверждая внешнюю валидность выбранной экспериментальной модели. Более подробный анализ данных доклинических исследований с целью их трансляции в клиническую практику представляет собой самостоятельную задачу, что составляет перспективу настоящей научной работы.

Многими авторами признано, что назначение НМР пациентам, которым и так уже требуется ИВЛ из-за типичной для холинергического криза острой дыхательной недостаточности преимущественно центрального генеза, будет способствовать предотвращению последующей чрезмерной стимуляции Н-АХР и дисфункции НМС, не оказывая при этом существенного влияния на тактику лечения [11, 17, 21]. На этом основании было проведено, как заявляют авторы, первое пилотное рандомизированное клиническое исследование по оценке влияния НМР на длительность периода интубации у пациентов при отравлениях ФОС [12]. На фоне длительного внутривенного введения высоких доз рокурония (1,5 мг/кг/ч) авторы регистрировали закономерное увеличение периода интубации по сравнению с группой контроля. Дизайн исследования и его результаты дискуссионны по причине недостаточного обоснованного выбора доз рокурония, отсутствия динамического неврологического осмотра и оценки ожидаемых конечных точек, таких как развитие ПС, полинейромиопатии критических состояний или отдаленной органофосфатной полинейропатии, поскольку с эффектами НМР связаны ожидания по профилактике именно этих патологических состояний.

Приоритет в подобных исследованиях принадлежит отечественным ученым, опубликовавшим аналогичную

работу более 20 лет назад [11]. В ней было показано, что использование релаксирующих доз пипекурония (0,01–0,015 мг/кг внутривенно капельно) в комплексной терапии отравлений карбофосом существенно уменьшало выраженность токсической нейромиопатии, что выражалось в виде более быстрого восстановления мышечной силы, уменьшения частоты и длительности периферического паралича дыхания, снижения среднего числа койко-дней и летальности. Авторы подчеркивали важность пролонгированного введения НМР, подбора их оптимальных доз и схем применения с учетом возможности раннего введения на догоспитальном этапе при отравлениях ФОС.

Возможности пролонгации действия НМР были показаны Н. Iwasaki и соавт. в небольшом клиническом исследовании, посвященном изучению особенностей миорелаксанта эффекта панкурония при подкожном введении пациентам [25]. Установлено, что подкожное введение в области верхней конечности не отличалось по выраженности и скорости наступления эффекта от внутривенного введения по данным акселерометрии в режиме «train-of-four» (TOF). Однако при инъекции в области лодыжки наблюдали значительно более медленное наступление и длительное сохранение миорелаксанта эффекта, выраженность которого была ниже, чем при внутривенном введении в равной дозе. На основании этих данных в настоящем исследовании было выбрано именно подкожное введение панкурония крысам с целью получения увеличенной длительности эффекта при отсутствии необходимости достижения глубокого НМБ.

Полученные результаты подчеркнули необходимость точного расчета дозы НМР в случаях отравлений ФОС и одновременного выполнения мониторинга состояния НМП. Использование ЭНМГ с этой целью признано наиболее точным и следует считать «золотым стандартом» [26, 27]. Однако в нескольких публикациях приведены данные о наличии хорошей корреляции между значениями стимуляции в режиме «train-of-four» (четырёхкратный тест, TOF), определяемыми с помощью акселеромиографии (АМГ), механомиографии (ММГ) и ЭНМГ. Несмотря на то что АМГ менее точна в оценке глубины НМБ по сравнению с ЭНМГ и ММГ, именно этот метод наиболее распространен в рутинной клинической практике ввиду простоты использования и применимости на различных мышцах [28]. Авторы исследований единогласны в выводе о том, что не так важен выбор конкретного метода мониторинга, как сам факт его наличия и качественного выполнения, поскольку любой из этих способов позволяет объективно оценить состояние НМП. Помимо этого,

мониторинг НМБ необходим в случаях отравлений ФОС с целью своевременной диагностики поражений периферической нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными результатами проведенной работы следует считать экспериментальное определение электрофизиологических критериев коррекции с помощью панкурония бромида нарушений НМП, лежащих в основе ПС при отравлениях АХЭС, а именно сокращение числа повторных М-ответов и изменение характера серии М-ответов при высокочастотной ритмической стимуляции с декремента на декремент-инкремент. Подтверждением свидетельства указанной динамики ЭНМГ-картины о регрессе НМБ служило нарастание мышечной силы по данным двух КФТ и снижение частоты гибели животных в опытных группах.

Приведено экспериментальное обоснование диапазона эффективных (терапевтических) доз панкурония бромида при отравлениях ФОС, а также определено сохранение узкой широты его терапевтического действия в условиях выраженного ингибирования АХЭ. Доказано, что подкожное введение панкурония бромида в низких дозах (в 2,6 раза ниже средней эффективной дозы для интактных животных) купирует выраженные нарушения НМП при тяжелых отравлениях ФОС за счет частичной блокады пре- и постсинаптических Н-АХР.

Представленные данные подтверждают предположение о том, что использование НМР позволяет эффективно купировать проявления ФОС-индуцированного миастенического синдрома. Учитывая, что практически всем пациентам с тяжелыми отравлениями ФОС требуется ИВЛ в рамках стандартного протокола лечения, раннее и пролонгированное введение длительно действующего НМР панкурония бромида в низких дозах выглядит оправданным и перспективным для профилактики промежуточного синдрома. Важно отметить, что дозирование НМР можно контролировать в режиме реального времени посредством модулей ММГ или АМГ для оценки нервно-мышечной передачи и проведения тестов в последовательности «одиночная стимуляция — четырёхкратный тест (TOF) — посттетанический счет (РТС)». Однако для формирования убедительных клинических рекомендаций необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности разных НМР в составе схем антидотной терапии, особенно в комбинации с реактиваторами холинэстеразы и атропином при условии введения препаратов в разные периоды интоксикации.

Литература / References

1. Юдин МА, Чепур СВ, Федонюк ВП, Субботина СН, Колесников АМ, Сазонова АВ и др. Сравнительный анализ создания антидотов фосфорорганических отравляющих веществ в России и за рубежом. *Военно-медицинский журнал*. 2019;340(2):18–26.
Yudin MA, Chepur SV, Fedonyuk VP, Subbotina SN, Kolesnikov AM, Sazonova AV, et al. Comparative analysis of the creation of antidotes of organophosphorus toxic substances in Russia and abroad. *Military Medical Journal*. 2019;340(2):18–26 (In Russ.).
EDN: [YWQQLB](#)
2. Иванов ИМ, Субботина СН, Алхутова ИМ, Юдин МА, Чепур СВ. Механизмы нарушений дыхания при отравлениях фосфорорганическими соединениями и направления коррекции при помощи бронхорасширяющих средств. *Медлайн.ру*. 2022;23:185–200.

- Ivanov IM, Subbotina SN, Alkhutova IM, Yudin MA, Chepur SV. Mechanisms of respiratory disorders in case of poisoning with organophosphate compounds and directions of correction using bronchodilators. *Medline.ru*. 2022;23:185–200 (In Russ.). EDN: [LBYUQZ](https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-03-09)
3. Amend N, Niessen KV, Seeger T, Wille T, Worek F, Thiermann H. Diagnostics and treatment of nerve agent poisoning—current status and future developments. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1479(1):13–28. <https://doi.org/10.1111/nyas.14336>
 4. Bird SB, Krajacic P, Sawamoto K, Bunya N, Loro E, Khurana TS. Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1374(1):86–93 <https://doi.org/10.1111/nyas.13111>
 5. Тюнин МА, Чепур СВ, Гоголевский АС, Селиванов ДВ, Бурцева НИ, Ильинский НС. Проблема промежуточного синдрома при отравлениях антихолинэстеразными соединениями. *Токсикологический вестник*. 2017;4:40–9. Tyunin MA, Chepur SV, Gogolevsky AS, Selivanov DV, Burtseva NI, Ilyinskiy NS. The problem of the intermediate syndrome following poisoning with anti-cholinesterase agents. *Toxicological Review*. 2017;4:40–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-4-40-49>
 6. Leon-S FE, Pradilla-A G, Amboa N, Vesga E. Multiple system organ failure, intermediate syndrome, congenital myasthenic syndrome, and anticholinesterase treatment: the linkage is puzzling. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1996;34(2):245–7. <https://doi.org/10.3109/15563659609013779>
 7. Çolak Ş, Erdoğan MÖ, Baydin A, Afacan MA, Kati C, Duran L. Epidemiology of organophosphate intoxication and predictors of intermediate syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014;44(2):279–82. <https://doi.org/10.3906/sag-1211-31>
 8. Закурдаев ВВ. Токсическая миопатия при острой интоксикации ФОС. *Военно-медицинский журнал*. 1986;10:49–51. Zakurdaev VV. Toxic myopathy in acute FOS intoxication. *Military Medical Journal*. 1986;10:49–51 (In Russ.).
 9. De Bleecker J, Van Den Neuoker K, Willens J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1992;30(3):321–9. <https://doi.org/10.3109/15563659209021546>
 10. Sedgwick EM, Senanayake N. Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1997;62(2):201–2. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.2.201>
 11. Бонитенко ЮЮ, Бонитенко ЕЮ, Першин ВН. Конкурентные миорелаксанты и отравления фосфорорганическими инсектицидами. *Медлайн.ру*. 2004;5(9):40–4. Bonitenko UU, Bonitenko EU, Pershin VN. Muscle relaxants and organophosphorus insecticide poisoning. *Medline.ru*. 2004;5(9):40–4 (In Russ.).
 12. Dhanarisi J, Shihana F, Harju K, Mohamed F, Verma V, Shahmy S, et al. A pilot clinical study of the neuromuscular blocker rocuronium to reduce the duration of ventilation after organophosphorus insecticide poisoning. *Clinical Toxicology*. 2020;58(4):254–61. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1643467>
 13. Ильинский НС, Тюнин МА, Матросова МО. Методические подходы к оценке паралитического синдрома токсического генеза в экспериментах на грызунах. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;3:71–5. Ilyinskiy NS, Tyunin MA, Matrosova MO. Methodological approaches to the assessment of paralytic syndrome of toxic genesis in experiments on rodents. *Laboratory Animals for Science*. 2021;3:71–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-03-09>
 14. Тюнин МА, Ильинский НС, Гоголевский АС, Кручинин ЕГ, Гладких ВД, Мацейчик ВА и др. Электрофизиологические методы диагностики нарушений нервной-мышечной передачи при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(10):11–9. Tyunin MA, Ilyinskiy NS, Gogolevskii AS, Kruchinin EG, Gladkikh VD, Matseichik VA, et al. Electrophysiological methods for the diagnosis of disorders of neuromuscular transmission in acute poisoning with organophosphorus compounds. *Military Medical Journal*. 2020;341(10):11–9 (In Russ.). EDN: [NSYNCD](https://doi.org/10.1002/mus.880180906)
 15. Besser R, Gutmann L. Quantitative study of the pancuronium antagonism at the motor endplate in human organophosphorus intoxication. *Muscle & Nerve*. 1995;18(9):956–60. <https://doi.org/10.1002/mus.880180906>
 16. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;107(2):140–8. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(98\)00053-4](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00053-4)
 17. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):462–70. <https://doi.org/10.1111/bcp.12784>
 18. Besser R, Vogt T, Gutmann L, Wessler I. High pancuronium sensitivity of axonal nicotinic-acetylcholine receptors in humans during organophosphate intoxication. *Muscle & Nerve*. 1991;14(12):1197–201. <https://doi.org/10.1002/mus.880141210>
 19. Blaber L, Bowman WC. Studies on the repetitive discharges evoked in motor nerve and skeletal muscle after injection of anticholinesterase drugs. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. 1963;20:326–44. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1963.tb01472.x>
 20. Kumar RS, Kuruville A. Repetitive compound muscle action potentials in electrophysiological diagnosis of congenital myasthenic syndromes: a case report and review of literature. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2010;13(2):139–41. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.64645>
 21. Sheridan RD, Smith AP, Turner SR, Tattersall JEH. Nicotinic antagonists in the treatment of nerve agent intoxication. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2005;98(3):114–5. <https://doi.org/10.1177/014107680509800307>
 22. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*. 1999;54(11):1073–88. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1999.01061.x>
 23. Feldman S, Fauvel N. Potentiation and antagonism of vecuronium by decamethonium. *Anesthesia and Analgesia*. 1993;76:631–4. <https://doi.org/10.1213/00000539-199303000-00033>
 24. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44(11):2079–103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002027>
 25. Iwasaki H, Namiki A, Omote T, Omote K. Neuromuscular effects of subcutaneous administration of pancuronium. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1992;76(6):1049–51. <https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00026>

26. Nemes R, Lengyel S, Nagy G, Hampton DR, Gray M, Renew JR, et al. Ipsilateral and simultaneous comparison of responses from acceleromyography and electromyography-based neuromuscular monitors. *Anesthesiology*. 2021;135(4):597–611.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003896>
27. Lee W. The latest trend in neuromuscular monitoring: return of the electromyography. *Anesthesia and Pain Medicine*. 2021;16(2):133–7.
28. Чубченко НВ, Лебединский КМ. Возможности мониторинга различных видов нейромышечного блока. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(6):64–71.
Chubchenko NV, Lebedinskiy KM. Monitoring of various types of neuromuscular blockade. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(6):64–71 (In Russ.).
EDN: [XIBQXN](https://xibqx.net)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.А. Тюнин — формулирование идеи исследования, администрирование и научное руководство, критический анализ черновика рукописи; Н.С. Ильинский — разработка методологии и концепции исследования, создание и редактирование рукописи, применение статистических методов для анализа данных; С.В. Чепур — контроль и наставничество в процессе планирования и проведения исследования, редактирование и утверждение окончательной версии рукописи для публикации; В.А. Мацейчик — написание черновика рукописи, визуализация результатов исследования; Е.Ю. Ижорская — осуществление научно-исследовательского процесса (экспериментов), обобщение результатов и систематизация данных.

Об авторах:

Тюнин Михаил Александрович, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6974-5583>

Ильинский Никита Сергеевич, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-753X>

Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор, член-кор. РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5324-512X>

Мацейчик Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2609-362X>

Ижорская Елизавета Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5989-6985>