



Линейное аорто-бедренное шунтирование при выраженном кальцинозе аорто-подвздошного сегмента

©А.Б. Закеряев^{1,2}, Р.А. Виноградов^{1,2}, А.А. Созаев^{2*}, Т.Э. Бахисhev^{1,2}, С.Р. Бутаев^{1,2}, Г.А. Хангереев^{1,2}, А.Г. Барышев^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.В. Ерастова²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Поступила в редакцию 16 декабря 2024 г. Исправлена 2 февраля 2025 г. Принята к печати 15 апреля 2025 г.

* А.А. Созаев, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 мая, 167, sozaev.amirlan@mail.ru

Резюме

Атеросклероз аорто-подвздошного сегмента, осложненный кальцинозом, представляет собой серьезную проблему в сосудистой хирургии. Аорто-бедренное шунтирование («золотой стандарт») является методом выбора при протяженных окклюзиях данного сегмента. При выраженном кальцинозе альтернативными вариантами служат торако-бедренное или аксило-фemorальное шунтирование. Однако при сопутствующем кальцинозе нисходящей грудной аорты и/или подключичных/подмышечных артерий, методом выбора может быть линейное аорто-бедренное шунтирование с применением баллонной окклюзии аорты и подвздошных артерий.

В данной статье описан клинический случай линейного аорто-бедренного шунтирования у пациента с тотальным кальцинозом аорто-подвздошного сегмента, выполненного с использованием баллонной окклюзии аорты.

Ключевые слова: линейное аорто-бедренное шунтирование, сосудистая хирургия, кальциноз артерий, баллонная окклюзия
Цитировать: Закеряев А.Б., Виноградов Р.А., Созаев А.А., и др. Линейное аорто-бедренное шунтирование при выраженном кальцинозе аорто-подвздошного сегмента. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(3):93–98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-93-98>

Linear-Aortofemoral Bypass in Severe Calcification of the Aortoiliac Segment

©Aslan B. Zakeryaev^{1,2}, Roman A. Vinogradov^{1,2}, Amirlan A. Sozaev^{2*}, Tarlan E. Bakhishev^{1,2}, Sultan R. Butaev^{1,2}, Gery A. Khangereev^{1,2}, Aleksandr G. Baryshev^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Anastasiya V. Erastova²

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Received: December 16, 2024. Received in revised form: February 2, 2025. Accepted: April 15, 2025.

* Amirlan A. Sozaev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350901, Russian Federation, sergey.polshikov@mail.ru

Resume

Atherosclerosis of the aortoiliac segment complicated by calcification remains one of the key issues of vascular surgery. The gold standard for treating extensive occlusion of the aortoiliac segment is aortofemoral bypass surgery. In the presence of severe calcification, alternative surgical interventions include thoracofemoral bypass (TFB) or axillofemoral bypass (AFB). However, with calcification of the descending thoracic aorta and calcification of the subclavian and axillary arteries, the preferred surgical option is linear aortofemoral bypass using intraoperative balloon occlusion of the aorta and iliac arteries.

This article presents a case of linear aortofemoral bypass surgery in a patient with diffuse calcification of the aortoiliac segment, using balloon occlusion of the aorta.

Key words: linear aorto-femoral bypass, vascular surgery, arterial calcification, balloon occlusion

Cite this article as: Zakeryaev AB, Vinogradov RA, Sozaev AA, et al. Linear-aortofemoral bypass in severe calcification of the aortoiliac segment. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(3):93–98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-3-93-98>



Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди пациентов [1]. Атеросклероз является одним из наиболее распространенных заболеваний. Многоцентровые исследования, проведенные в конце XX – начале XXI в., показали массовую распространенность атеросклеротического поражения периферических артерий в популяции. У лиц младше 70 лет этот показатель составляет от 3 до 10%, а у лиц старше 70 лет – 15–20%, и эти цифры продолжают неуклонно расти [2].

Существует широкий спектр методов оперативного лечения атеросклеротических поражений: открытое хирургическое вмешательство, эндоваскулярные методы и гибридные подходы. При поражении аорто-подвздошного сегмента выбор метода оперативного лечения напрямую зависит от объема поражения. Согласно классификации TASC II (2007 г.), при протяженном поражении аорто-подвздошного сегмента (тип C и D) предпочтительным является открытое хирургическое вмешательство. В случае непротяженного поражения периферических артерий (тип A и B) акцент смещается в сторону эндоваскулярных методов лечения [3, 4].

К сожалению, атеросклероз часто сопровождается таким осложнением, как кальциноз, что, в свою очередь, увеличивает риск развития хирургических осложнений, включая дистальную эмболию сосудов, массивное кровотечение и прорезывание нитей шовного материала при формировании анастомоза. При наложении сосудистого зажима на измененные сосуды вероятность возникновения этих осложнений возрастает [5]. В таких случаях рассматривается возможность выполнения альтернативных вмешательств, таких как аксило-бифеморальное шунтирование (АФШ) и торако-бедренное шунтирование (ТБШ). Однако, когда отсутствует возможность выполнения альтернативных вмешательств (например, при наличии «лохматой аорты» – выраженные пристеночные тромботические массы и стено-окклюзионное поражение подпочечных артерий), для предотвращения вышеуказанных осложнений, связанных с отсутствием механического воздействия на стенку сосуда, следует прибегнуть к выполнению аорто-бедренного шунтирования с использованием баллона для окклюзии просвета артерии.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 71 год, обратился в приемный покой НИИ – Краевой клинической больницы 1 им. проф. С.В. Очаповского г. Краснодара в марте 2023 г. с жалобами на боль в правой нижней конечности в покое и похолодание конечности. Пациент был госпитализирован в профильное отделение (сосудистой

хирургии № 1) для дополнительного обследования и принятия решения о возможности проведения оперативного лечения.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) аорты и артерий нижних конечностей с внутривенным контрастным усилением. По данным МСКТ было выявлено протяженное атеросклеротическое поражение, осложненное кальцинозом, а также множественные пристеночные тромботические наслоения (признаки «лохматой аорты»). Также отмечен погранично значимый стеноз 60–65% подпочечной артерии (ПкА) и окклюзия правой общей подвздошной артерии (ОПА) с выраженным кальцинозом обеих ОПА и общей бедренной артерии левой нижней конечности (ОБА).

Атеросклероз поверхностной бедренной артерии (ПБА) левой нижней конечности с стенозом просвета сосуда на 75%. Стеноз подколенной артерии (ПкА) правой и левой нижних конечностей составлял 70%. По данным ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей с определением скорости кровотока выявлено:

- справа магистральный кровоток не прослеживается во всех проекциях, ПЛИ – 0,28;
- слева регистрируется магистрально измененный кровоток на уровне ПкА, ПЛИ – 0,6.

После проведения указанных обследований был установлен диагноз: мультифокальный атеросклероз. Стеноз правой и левой подколенной артерии – 65%. Окклюзия правой общей и наружной подвздошной артерии. Стеноз ПБА левой нижней конечности – 75%, стеноз подколенной артерии правой и левой нижних конечностей – 70%. Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) III степени правой нижней конечности, ХАН IIБ степени левой нижней конечности.

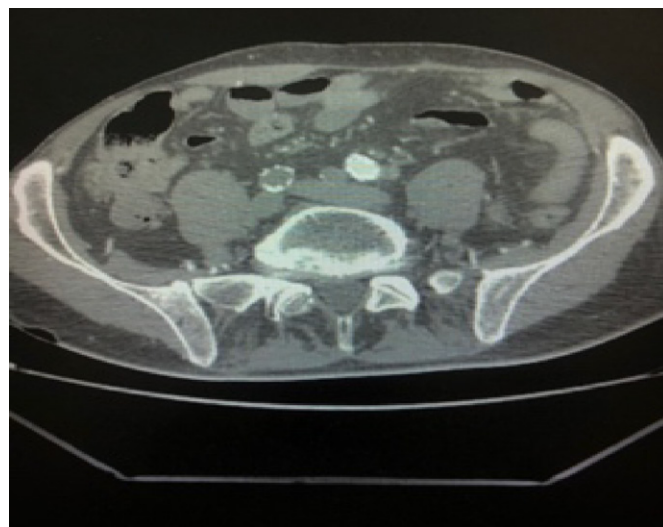


Рисунок 1. МСКТ с внутривенным контрастным усилением перед оперативным лечением

Figure 1. MSCT with intravenous contrast enhancement before surgical treatment

Пациент был обсуждён на клиническом консилиуме с участием заведующих отделениями сосудистой и эндоваскулярной хирургии, а также врачей-кардиологов. Учитывая данные МСКТ о наличии пристеночного тромбоза нисходящей грудной аорты, кальциноза подключичных артерий и аорто-подвздошного сегмента, выполнение стандартного аорто-бедренного шунтирования было связано с высоким риском оперативного вмешательства. Альтернативные методы (транспозиция бедренной шины, аортофemorальное шунтирование) также сопряжены с высоким риском интраоперационных осложнений. В данной ситуации консилиумом врачей-хирургов принято решение о выполнении оперативного лечения в объёме линейного аорто-бедренного шунтирования с использованием баллона для окклюзии просвета аорты.

Техника операции

Пациент находился в положении на спине с валиком под поясницей. Выполнен забрюшинный параректальный доступ Carstensen справа (рис. 2).

Брюшной мешок отсечён. Аорта выделена на всем протяжении от бифуркации и на 4–5 см проксимальнее. Далее выделены правая общая и наружная подвздошные артерии. Отмечался выраженный кальциноз артерий. Параллельно выполнен доступ к бедренным артериям справа. Выделены общая, поверхностная и глубокая бедренные артерии, взяты на держалки.

Формирование анастомозов

На аорте выявлен небольшой участок без выраженного кальциноза, ориентировочно место формирования проксимального анастомоза. Техническое выполнение стандартной окклюзии аорты с использованием

зажима DeBakey оказалось невозможным. В связи с этим принято решение использовать катетер Фогарти 6,0, который позволяет окклюзировать просвет сосуда за счёт раздувания баллона внутри аорты. Проведена системная гепаринизация, пережаты бедренные артерии. Затем выполнен прокол стенки аорты, в ретроградном и антеградном направлениях заведены катетеры Фогарти для окклюзии аорты (рис. 3).

Достигнут гемостаз. Выполнена продольная аортотомия в области отсутствия кальциноза (площадка для формирования анастомоза). Взят синтетический протез и сформирован анастомоз по типу «конец в бок», непрерывным швом нитью пролен 4.0 между аортой и линейным протезом (рис. 4). Завершающие стяжки не затянуты для удаления катетеров Фогарти.

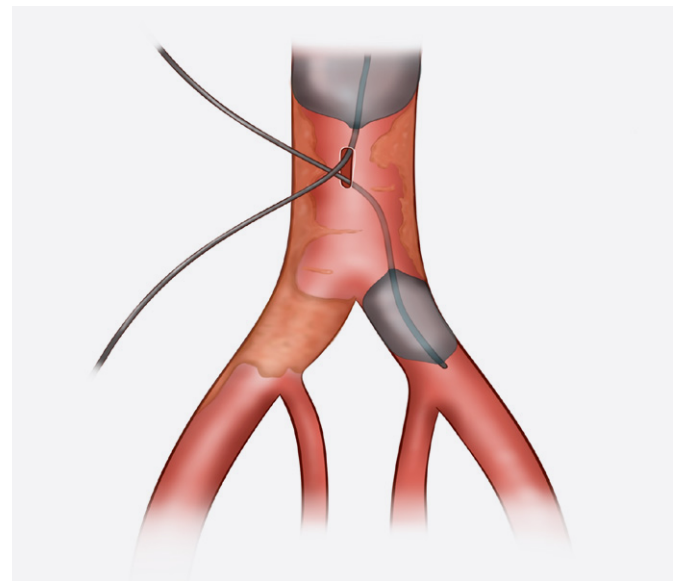


Рисунок 3. Баллонная окклюзия аорты
Figure 3. Balloon occlusion of the aorta

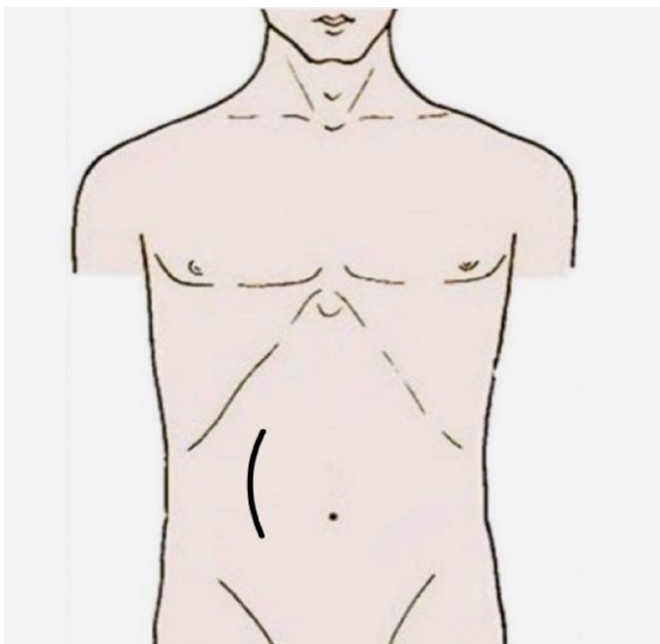


Рисунок 2. Доступ к брюшной части аорты
Figure 2. Access to the abdominal aorta

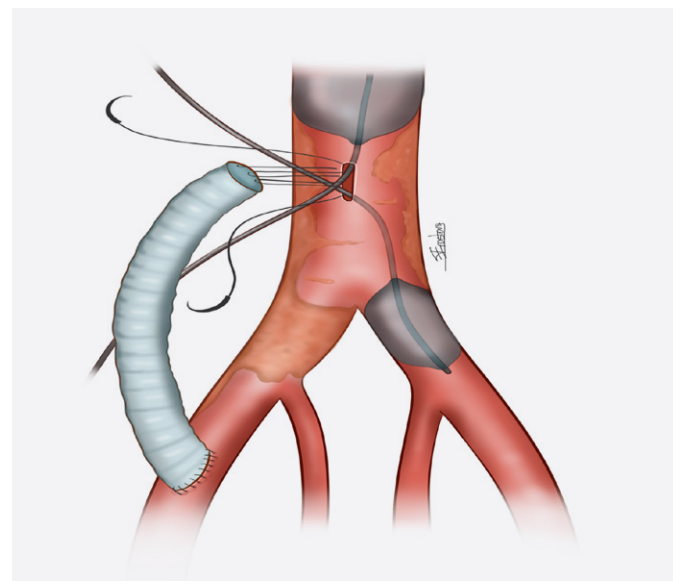


Рисунок 4. Формирование проксимального анастомоза
Figure 4. Formation of proximal anastomosis

Аортальный зажим наложен на линейный протез на 3 см выше зоны формирования анастомоза. Удален катетер Фогарти, крайние стяжки затянуты. Адаптация анастомоза. Гемостаз. Через созданный туннель по ходу подвздошных сосудов в дистальном направлении справа проведен линейный протез. На общую бедренную артерию проксимальнее ее бифуркации наложен сосудистый зажим с целью окклюзии, на поверхностную глубокую бедренную артерию наложены сосудистые зажимы. Продольным разрезом до 4 см вскрыт просвет ОБА. Из поверхностной глубокой бедренной артерии достигнут удовлетворительный ретроградный кровоток. Сформирован дистальный анастомоз по типу «конец в бок» нитью пролен 5.0 между протезом и ОБА с переходом на ПБА. Осуществлен пуск кровотока. Гемостаз. Установка страховочных дренажей, послойное ушивание раны. Продолжительность оперативного вмешательства – 150 мин. Кровопотеря – 350 мл. Пациент переведен в палату интенсивной терапии. На 2-е сут. пациент переведен в профильное отделение, удалены послеоперационные дренажи. Пациент выписан на 6-е сут. после оперативного лечения.

Обсуждение

Кальциноз артерий остаётся одной из нерешённых проблем современной медицины, в частности, сосудистой хирургии. Он является причиной серьёзных хирургических осложнений, таких как кровотечение и эмболия сосудов. Основная этиологическая причина развития кальциноза до конца не выяснена.

Кальциноз артерий нижних конечностей у каждого пациента протекает индивидуально, однако выделяют несколько основных этиологических факторов: сахарный диабет, почечная недостаточность, нарушение электролитного обмена и различные синдромные состояния. Чаще всего кальцификации подвергаются слои артериальной стенки – медиа и интима [5]. Пациенты с сахарным диабетом чаще страдают поражением бедренно-подколенного и берцового сегментов. У курильщиков наиболее часто наблюдается поражение аорто-подвздошного сегмента. Одиночное поражение аорто-подвздошного сегмента у пациентов с кальцинозом брюшного отдела аорты встречается достоверно чаще (25%), чем у больных без кальциноза брюшного отдела аорты (16%). При этом у последних преобладает поражение бедренно-подколенного сегмента, а у пациентов с кальцинозом брюшного отдела аорты – 31 против 12% [6].

Клинически кальциноз обычно не проявляется, если отсутствуют гемодинамически значимый стеноз или окклюзия сосуда, приводящие к нарушению перфузии тканей. Часто кальциноз артерий выявляется случайно при проведении различных диагностических методов. От правильного выбора оперативного лечения зависит частота послеоперационных ослож-

нений [7]. К сожалению, кальциноз артерий представляет проблему не только для открытой хирургии, но и для рентгенэндоваскулярных вмешательств. Из-за отсутствия пластичности кальцинированной стенки артерии при эндоваскулярных процедурах затруднено проведение баллонной ангиопластики и стентирования, что повышает риск технических осложнений.

Основной проблемой открытой хирургии при кальцинозе аорты является наложение сосудистого зажима и формирование анастомоза. При тотальном поражении аорто-подвздошного сегмента (атеросклероз, кальциноз) методом выбора может быть аксило-бифеморальное или торако-феморальное шунтирование. Метаанализ показал, что проходимость и скорость кровотока у пациентов с аксило-бифеморальным хуже, чем у группы с торако-феморальным [8]. В мировой литературе представлены различные исследования, анализирующие проходимость и выживаемость пациентов после АФШ и ТБШ. В случаях после ТБШ отмечаются лучшие результаты по проходимости и выживаемости. Однако при невозможности выполнения указанных вмешательств (например, при «лохматой» аорте с тромботическими массами, кальцинозе нисходящей грудной аорты, подключичных артерий, дилатированной аорте) основная проблема врача-хирурга – значительные технические трудности при наложении сосудистого зажима и формировании анастомоза на кальцинированной стенке сосуда.

Для снижения риска интраоперационных осложнений, связанных с механическим воздействием на стенку артерии, применяется метод баллонной окклюзии просвета аорты. Основным недостатком данного метода является непрочность баллона, который легко повреждается при контакте с кальцинированной стенкой.

Заключение

Использование баллонной окклюзии у пациентов с кальцинозом аорты является одним из методов, позволяющих минимизировать риски осложнений при проведении реваскуляризирующих операций не только в аорто-подвздошном, но и в любом другом сосудистом сегменте.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: С.Р. Бутаев, Р.А. Виноградов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Т.Э. Бахисhev, Г.А. Хангереев, А.В. Ерастова

Написание текста: А.Б. Закеряев, А.А. Созаев

Редактирование текста: В.А. Порханов, Р.А. Виноградов, А.Г. Барышев

Author contributions

Concept and design: Butaev, Vinogradov

Data collection and analysis: Bakhishev, Khangereev, Erastova

Manuscript drafting: Zakeryaev, Sozaev

Manuscript revising: Porhanov, Vinogradov, Baryshev

Литература/References

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-1206. PMID: 17374814. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>
2. Зелинский В.А., Мельников М.В., Барсуков А.Е., Андреев В.В. Кальциноз брюшной аорты как фактор риска кардиocereбральных осложнений у больных периферическим атеросклерозом. *Клиницист*. 2012;6(3-4):33-37. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-3-4-33-37>
3. Zelinskiy V.A., Melnikov M.V., Barsukov A.Ye., Andreev V.V. An abdominal aortic calcification as a risk factor for cardio-cerebral events in patients with peripheral arterial. *The Clinician*. 2012;6(3-4):33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-3-4-33-37>
4. Adam DJ, Bradbury AW. TASC II document on the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1):1-2. PMID: 17161778. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.11.008>
5. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164-221. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>
6. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164-221. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>
7. Мельников М.В., Барсуков А.Е., Зелинский В.А., Апресян А.Ю. Кальциноз аорты и магистральных артерий: патобиологические механизмы и клиническая значимость. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2012;11(2):4-10. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-2-4-10>
8. Melnikov M.V., Barsukov A.E., Zelinskiy V.A., Apre-syan A.U. Aorta and major arteries calcinosis: pathobiological mechanisms and clinical significance. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(2):4-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-2-4-10>
9. Мельников М.В., Зелинский В.А., Мельников В.М. Кальциноз брюшной аорты при периферическом атеросклерозе: распространенность и клиническая значимость. *Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена*. 2015:348-350.
10. Melnikov MV, Zelinsky VA, Melnikov VM. Abdominal aortic calcinosis in peripheral atherosclerosis: prevalence and clinical significance. *Herzen University*. 2015:348-350. (In Russ.)
11. Р.Р. Клинов, И.А. Ерошкин, Д.Ю. Васильев, В.А. Москаленко. Лечение критической ишемии нижних конечностей – современные тенденции (Обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2022; 16(2); 46-53. <https://doi.org/10.25512/DIR.2022.16.2.05>
12. Klinkov R.R., Eroshkin I.A., Vasilev D.Yu., Moskalenko V.A. Treatment of critical lower limb ischemia – current trends (Literature review). *Journal Diagnostic & interventional radiology*. 2022; 16(2); 46-53. <https://doi.org/10.25512/DIR.2022.16.2.05>

Сведения об авторах

Виноградов Роман Александрович, д. м. н., заведующий отделением сосудистой хирургии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Закеряев Аслан Бубаевич, врач – сердечно-сосудистый хирург, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; соискатель кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4859-1888>

Бахишев Тарлан Энвербекович, врач – сердечно-сосудистый хирург, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4143-1491>

Бутаев Султан Расулович, врач – сердечно-сосудистый хирург, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7386-5986>

Хангереев Герей Ахмедович, ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8667-2072>

Созаев Амирлан Ахматович, ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0009-6719-3429>

Барышев Александр Геннадьевич, д. м. н., профессор, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Ерастова Анастасия Владимировна, ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4250-0893>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда, ООО «МЕДИКА» в рамках научного проекта №МФИ-П-20.1/11.

Author credentials

Roman A. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Vascular Surgery Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Professor of the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Aslan B. Zakeryaev, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Doctoral Candidate, Surgery Department No.1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4859-1888>

Tarlan E. Bakhishev, Cardiovascular Surgeon, Vascular Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4143-1491>

Sultan R. Butaev, Cardiovascular Surgeon, Vascular Surgery, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7386-5986>

Gerey A. Khangereev, Resident, Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8667-2072>

Amirlan A. Sozaev, Resident, Department of Cardiology and Cardiac Surgery of The Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0009-6719-3429>

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Physician,

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Anastasiya V. Erastova, Resident, Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation) — <https://orcid.org/0000-0002-4250-0893>

Conflict of interest: none declared.

Funding:

The study was funded by the Kuban Science Foundation and MEDIKA LLC under scientific project No. МФИ-П-20.1/11.