УДК616-007.274:617

## МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ РУБЦОВО-СПАЕЧНОГО ЭПИДУРИТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ, ОЦЕНКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

 $^{1}$ Д.М. Завьялов,  $^{2}$ В.П. Орлов,  $^{3}$ В.П. Румакин,  $^{1}$ А.С. Волков,  $^{1}$ Е.А. Давыдова  $^{1}$ 1469 Военно-морской клинический госпиталь Минобороны России г. Североморск, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (РСЭ) остается одним из наиболее частых осложнений в отдаленном периоде после микродискэктомий, ухудшая общий результат лечения межпозвонковых грыж дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Целью настоящего исследования является оценка динамики образования фиброзного рубца и эффективности методов его профилактики, используя предложенную экспериментальную модель послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита. Исследование проведено на экспериментальных животных, которым выполнялась ламинэктомия на трех уровнях, на двух уровнях выполнялась профилактика рубцово-спаечного процесса с использованием предложенных методик. На третьем уровне профилактика не проводилась. Результаты развития рубцовоспаечного процесса морфологически оценивались через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Выводы: использование предложенных методик профилактики РСЭ снижает выраженность рубцово-спаечных изменений в эпидуральном пространстве.

**Ключевые слова:** морская медицина, рубцово-спаечный эпидурит, эпидуральный фиброз.

**Введение.** Несмотря на развитие новых технологий и достигнутые успехи в оперативном лечении грыж межпозвонковых дисков, частота неудовлетворительных послеоперационных результатов в виде сохраняющегося болевого корешкового синдрома не сокращается, достигая по данным разных авторов 5–20% [1–3].

Наиболее частой причиной сохраняющегося болевого корешкового синдрома в послеоперационном периоде является развитие рубцово-спаечного процесса, получившего название рубцово-спаечного эпидурита (РСЭ) или эпидурального фиброза. Частота встречаемости рубцово-спаечного эпидурита в структуре прочих причин так называемого «синдрома неудачно проведенной операции» (failed back surgery syndrome) достигает 8–70% [3–8].

# EXPERIMENTAL MODEL OF THE TECHNIQUES FOR PREVENTIVE TREATMENT OF EPIDURAL CICATRICAL ADHESIONS. INTERPRETATION OF FINDINGS

<sup>1</sup>D. M. Zav'yalov, <sup>2</sup>V. P. Orlov, <sup>3</sup>V. P. Rumakin, <sup>1</sup>A. S. Volkov, <sup>1</sup>E. A. Davydova <sup>1</sup>Clinical Navy Hospital No 1469 of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Severomorsk, Russia

<sup>2</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia <sup>3</sup>Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, St. Petersburg, Russia

Postoperative epidural cicatrical adhesions (ECA) remain a most common complication in the distant period after microdiscectomy, worsening the overall result of spinal disk herination treatment in lumbo-sacral region of the spine. The experimental study was intended to rating of fibrous scar formation dynamics and the techniques for its preventive treatment efficacy through the use of the proposed experimental model of postoperative epidural cicatrical adhesions. The study was conducted on experimental animals underwent laminectomy on three levels. On the first two levels some preventive measures against subsequent cicatrical adhesions were performed according to the proposed techniques. On the third level the prevention was not conducted. The results of cicatrical adhesions development were estimated after 3, 6, 9, and 12 months. Proposed techniques for ECA preventive treatment are found to reduce cicatrical changes symptom severity in the epidural space.

**Key words:** naval medicine, epidural cicatrical adhesions, epidural fibrosis.

**Introduction.** Despite the development of new technologies and the successes achieved in spinal disk herination surgical treatment, the incidence of unsatisfactory postoperative results in the form of persisting radicular pain syndrome remains as high as 5-20% according to different authors [1-3].

The most common cause of persisting radicular pain syndrome in the postoperative period is development of cicatrical adhesions, which were named epidural cicatrical adhesions (ECA) or epidural fibrosis. The incidence of epidural cicatrical adhesions in the structure of other causes of the so-called "failed back surgery syndrome" achieves 8-70% [3-8].

Причины чрезмерного образования соединительной ткани в эпидуральном пространстве вследствие оперативного воздействия до конца еще не изучены. Попрежнему не ясно, почему при идентичных условиях в послеоперационном периоде в ряде случаев развивается выраженный эпидуральный фиброз, в других же он менее выражен либо вообще отсутствует.

Остается дискутабельным вопрос о связи между выраженностью эпидурального фиброза и методом дискэктомии. В ряде работ указывается на уменьшение выраженности эпидурального фиброза в послеоперационном периоде при использовании барьерных гелевых материалов, изолирующих мембран, различных техник сохранения жёлтой связки, а также интраоперационном орошении нервных структур стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами.

Несмотря на достаточно большое количество методов лечения эпидурального фиброза после микродискэктомий, большинство авторов отмечают их недостаточную клиническую эффективность [9–14].

Рубцово-спаечный эпидурит в нейрохирургической практике на сегодняшний день остается широко распространенным явлением. Медико-социальная значимость проблемы велика, возвращение радикулярных болей в послеоперационном периоде вызывает у больных чувство безысходности, разрушая их социальную адаптацию. Необходимость своевременного лечения и профилактики рубцово-спаечного эпидурита не вызывает сомнений, неудовлетворенность клиническими результатами делает данную проблему актуальной.

**Цель исследования:** морфологическая оценка динамики образования фиброзного рубца и эффективности методов его профилактики, используя предложенную экспериментальную модель послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита.

**Материалы и методы исследования.** Экспериментальное исследование проведено на 12 кроликах-самках породы Белый великан, в возрасте 5–6 месяцев, массой тела  $3400\pm350\,$  г. Каждому экспериментальному животному под общей анестезией в положении на животе после предварительной рентгенологической разметки, под операционным микроскопом CarlZeissOpmi-Pico в поясничном отделе позвоночника с использованием микрохирургического инструментария выполнялась ламинэктомия на трех уровнях  $L_I$ — $L_{II}$ ,  $L_{III}$ — $L_{IV}$ ,  $L_V$ — $L_{VI}$ . На уровне  $L_I$ — $L_{II}$  выполнялась стандартная ламинэктомия без проведения первичной профилактики рубцово-спаечного эпидурита (контроль) (рис.1).

На уровне  $L_{III}$ — $L_{IV}$  после выполненной ламинэктомии и тщательного гемостаза биполярной коагуляцией и раствором 3% перекиси водорода с целью первичной профилактики рубцово-спаечного эпидурита выполнялось введение 4% геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-KMЦ) в область ламинэктомии (рис. 2).

На уровне  $L_V$ – $L_{VI}$  после стандартной ламинэктомии, методика которой изложена выше, выполнялась пластика заднего эпидурального пространства с использованием

The causes of excessive formation of connective tissue in the epidural space due to the operative measure have not been studied yet until the end. It is still not clear why under identical conditions in the postoperative period severe epidural fibrosis flourishes in some cases, which is less pronounced or nonexistent in other cases.

The question of interaction between the severity of epidural fibrosis and the technique for discectomy remains controversial. A number of studies indicate a decrease in the severity of epidural fibrosis in the postoperative period as a result of application of barrier gel materials, insulating membrane, various techniques for preserving the yellow ligament, and intraoperative irrigation of nerve structures with steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Despite rather large amount of techniques for treating epidural fibrosis after microdiscectomy, the majority of the authors note their insufficient clinical efficacy [9-14].

Epidural cicatrical adhesions in neurosurgical practice are still widespread today. The medical and social significance of the problem is great. Returning radicular pains during postoperative period drives patients to despair, destroying their social adaptation. Needing in timely treatment and prevention of epidural cicatrical adhesions is beyond doubt, and patents' dissatisfaction with clinical results makes this problem urgent.

**Study objective:** Morphological rating of fibrous scar formation dynamics and the techniques for its preventive treatment efficacy through the use of the proposed experimental model of postoperative epidural cicatrical adhesions.

Materials and diagnostic techniques. The experimental study was carried out on 12 rabbit females of the White giant breed, aged 5-6 months, with a body weight of  $3400 \pm 350$  g. Each experimental animal was subjected to laminectomy with the use of microsurgical instrument at three levels (LI-LII, LIII-LIV, LV-LVI) under general anesthesia in the abdominal position after preliminary radiographic marking, under the operating microscope CarlZeissOpmi-Pico in the lumbosacral region of the spine. At the LI-LII level, a standard laminectomy was performed without initial prevention of epidural cicatrical adhesions (control) (Fig. 1).

At the level of LIII-LIV, after the laminectomy and careful hemostasis with bipolar coagulation and a solution of 3% hydrogen peroxide for the initial prevention of epidural cicatrical adhesions, 4% sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC) gel was injected into the laminectomy area (Fig. 2).

At LV-LVI level, after a standard laminectomy, the technique of which was described above, rear epidural space plasty was performed using the internal layer

внутреннего листка поясничной фасции, которая подшивалась к межпоперечной связке в виде «паруса». Аутотрансплантат внутреннего листка поясничной фасции выделяли на этапе оперативного доступа (рис.3).

В дальнейшем кролики были разделены на 4 группы по 3 экспериментальных животных в каждой. Морфологическая оценка результатов произведена через 3, 6, 9, 12 месяцев. Животные выводились из эксперимента путем передозировки наркозного препарата. После чего производился забор макропрепарата, который фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина не менее 24 часов. Для изучения динамики воспалительных изменений и рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве выполняли морфологические исследования (рис. 4).

**Результаты и их обсуждение**. Анализ результатов экспериментальных исследований через 3, 6, 9 и 12 месяцев показал, что на уровне ламинэктомии, где *в качестве* метода профилактики использовался гель Na-КМЦ, рубцово-спаечный процесс был представлен единичными, рыхлыми, легко разрушаемыми сращениями (рис. 5, 6).

При исследовании характера образования спаек на уровне где применялся аутотрансплантат внутреннего листка поясничной фасции характер спаек в те же сроки исследования был более выражен, чем при использовании геля Na-KMЦ (рис. 7), но значительно менее выражен, чем на уровне ламинэктомии без использования методов профилактики РСП, где на всем протяжении эксперимента определялся выраженный СП с преобладанием шнуровидных и плоскостных сращений (рис. 8).

Нами отмечено, что через 6 месяцев после оперативного вмешательства аутотрансплантат внутреннего листка поясничной фасции подвергается трансформации и происходит его оссификация, данный процесс продолжает развиваться и через 12 месяцев (рис. 9), что, в свою очередь, может позволить использование данной методики в нейротравматологии и спинальной хирургии с целью дополнительной задней внутренней фиксации (по типу спондилодеза) оперированного ПДС. Для этого трансплантат можно будет укладывать как на дужки так и между остистыми отростками. Кроме того, появится возможность укрепления дугоотростчатых суставов. Однако необходимо проверить возможность оссификации поясничной фасции в клинической практике.

**Выводы.** Результаты проведенного нами экспериментального исследования дают основания полагать, что изоляция невральных структур 4% гелем натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, а также пластика аутотрансплантат внутреннего листка поясничной фасции снижает **выраженность** рубцово-спаечных изменений в эпидуральном пространстве после оперативного вмешательства, что может способствовать улучшению результатов микродискэктомий по поводу грыж межпозвонковых дисков в пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

of the lumbar fascia, which was sutured to the inter-transverse ligament in the form of a sail. The autograft of the internal layer of the lumbar fascia was isolated during the operative access stage (Fig. 3).

Subsequently, the rabbits were divided into 4 groups of 3 experimental animals each. Morphological evaluation of the results was made after 3, 6, 9, and 12 months. The animals were removed from the experiment by overdosing an anesthetic. After that, the macro preparation was taken, which was fixed in a 10% solution of neutral formalin for at least 24 hours. Morphological examination was carried out to study the dynamics of inflammatory changes and the cicatricial adhesions in the epidural space (Fig. 4).

**Results and discussion**. Analysis of the results of experimental studies after 3, 6, 9, and 12 months showed that at the level of laminectomy, where Na-CMC gel was used *at* the technique for prevention, the of cicatrical adhesions were represented by single, loose, easily destructible fissures (Fig. 5, 6).

In the study of the nature of the adhesions formation at the level where the autograft of the internal layer of the lumbar fascia was used, the nature of the adhesions at the same time was more pronounced than that with the Na-CMC gel (Figure 7), but much less pronounced than that at the level of laminectomy without the use of the techniques for preventing cicatrical adhesions, where a pronounced ashesion forming process with a predominance of cord-like and planar fusion was determined throughout the experiment (Fig. 8).

We noted that 6 months after surgery the autograft of the internal layer of lumbar fascia undergoes transformation and it ossification occurs; this process continues to develop after 12 months (Figure 9), which in turn can allow the use of this technique in neurotraumatology and spinal surgery for the purpose of additional posterior internal fixation (by the type of spondylodease) of the operated spinal motion segment. For this, the graft can be laid on both the arches and between the spines. In addition, it provides for the availability to strengthen the zygapophysical joints. However, it is necessary to check the possibility of ossification of the lumbar fascia in clinical practice.

Conclusions. The results of our experimental study suggest that the isolation of the neural structures by the 4% sodium carboxymethyl cellulose gel and the plasty in the autograft of the internal layer of the lumbar fascia reduces **the severity** of cicatrical changes in the epidural space after surgery, which can improve the results of microdiscectomy for diskal hernia in the lumbosacral region of the spine.

#### REFERENCES

- 1. Аганесов А.Г., МусалатовХ.А. Десятилетний опыт микрохирургической дискэктомии // Вестник травматологии и ортопедии. 2002. №3. С.21–25
- 2. Берснев В.П., Давыдова Е.А., Касумов Р.Д. Повторные операции на позвоночнике и спинном мозге. Хирургические аспекты патологии позвоночника, спинного мозга: сб. науч. работ симпозиума. Новосибирск, 1997. С. 75–79.
- 3. Кущаев С.В., ПедаченкоЕ.Г. Профилактика рубцово-спаечного эпидурита при поясничных микродискэктомиях //Поленовские чтения: тез. докл. СПб., 2002. С. 224—226.
- 4. Дралюк М.Г., Руденко П.Г., Чумаков В.П. Микродискэктомия с сохранением желтой связки // Хирургия позвоночника. 2006. № 3. С.64–67.
- 5. Матвеев В.И., ДревальО.Н., Пархисенко Ю.А., Глущенко А.В. Постдискэктомический синдром. Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2005. 229 с..
- 6. Топтыгин С.В., Парфенов В.Е., Щербук Ю.А. Использование дифференцированных микрохирургических доступов и интраоперационного эндовидеомониторинга для предупреждения рецидивов пояснично-крестцовых радикулитов. Всерос. науч. практ. конф. «Поленовские чтения»: тез. докл. СПб., 2002. С.287–288.
- 7. Чапандзе Г.Н., ДревальО.Н., Кузнецов А.В. Использование биодеградируемого материала при поясничной микодискэктомии. Сибирский международный нейрохирургический форум: тез. докл. Новосибирск, 2012. С. 159.
- 8. Gasinski P., Radek M., Jozwiak J., Lyczak P. Periduralfibrosis in lumbardisc surgery-pathogenesis, clinical problems and prophylactic attempts. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2000, Vol. 34, No 5, pp. 983–993.
- 9. Герман Д.Г., Сокол Т.В. К клинике и диагностике дискогенных эпидуритов / Вопросы неврологии: тематический сб. науч. тр. Баку, 1988. С. 34–37.
- 10. Cortelazzi L., RaffaeliW., Боков А.Е. Применение эпидурального адгезиолизиса в лечении радикулярного болевого синдрома, обусловленного рубцово-спаечным процессом в эпидуральном пространстве //Поленовские чтения. Тез. Всерос. научн. практ. конфер.СПб., 2008.
- 11. Coskun E., Suzer T., Topuz O. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur. Spine J.*, 2000, Vol. 9, No 3, pp 218–223.doi: 10.1007/s005860000144.
- 12. Fiume D., Sherkat S., Callovini G.M., ParzialeG., GazzeriG. Treatment of the failed back surgery syndrome due to lumbo-sacral epidural fibrosis. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1995, Vol. 64, pp. 116–118. doi: 10.1007/978-3-7091-9419-5\_25.

#### REFERENCES

- 1. A. G. Aganesov, Kh. A. Musalatov. "Ten-year experience in microsurgical discectomy" // Vestnik travmatologi i iortopedii (Bulletin of Traumatology and Orthopedics). 2002. Issue 3, pp. 21-25 (In Russ.)
- 2. V. P. Bersnev, E. A. Davydova, R. D. Kasumov. "Repeated spine and spinal cord operations. Surgical aspects of the spine spinal cord pathology". Collection of sci. works of a symposium. Novosibirsk, 1997, pp. 75-79 (In Russ.)
- 3. S.V. Kushchaev, E. G. Pedachenko. "Prevention of epidural cicatrical adhesions for lumbar microdiscectomies"// All-Russian Meeting "Polenov's Readings": Abstract. St. Petersburg, 2002, pp. 224-226 (InRuss.)
- 4. M. G. Dragulyuk, P.G. Rudenko, V.P. Chumakov. "Microdiscectomy with preservation of the yellow ligament" //Chirurgiya pozvonochnika (Spinal surgery). 2006, Issue 3, pp. 64-67 (In Russ.)
- 5. V. I. Matveyev, O. N. Dreval', YU. A. Parhisenko, A. V. Glushchenko. "Postdiscectomy syndrome". Voronezh: Publishing house of Voronezh. State Univercity, 2005, p. 229 (In Russ.)
- 6. S. V. Toptygin, V. E. Parfenov, Yu. A. Shcherbuk. "Use of differentiated microsurgical accesses and intraoperative endovideo monitoring to prevent recurrence of lumbosacral radiculitis." All-Russian Meeting "Polenov's Readings": Abstract. St. Petersburg, 2002, pp. 287-288 (In Russ.)
- 7. G. N. Chapadze, O. N. Dreval', A. V. Kuznetsov. "Use of biodegradable material in lumbar microdiscectomiy. Siberian International Neurosurgical Forum: Abstract, Novosibirsk, 2012, p. 159. (In Russ.)
- 8. *Gasinski P., Radek M., Jozwiak J., Lyczak P.* "Periduralfibrosis in lumbardisc surgery-pathogenesis, clinical problems and prophylactic attempts" Neurol. Neurochir. Pol., 2000, Vol. 34, Issue 5, pp. 983-993 (In English.)
- 9. D. G. Herman, T. V. Sokol. "To the clinic and diagnostics of discogenic epidurites" // Questions of neurology: Thematic collection of fidinggs. Baku, 1988, pp. 34-37 (In Russ.)
- 10. L. Cortelazzi L., W. RaffaeliW., A. E. Bokov. "The use of epidural adhesiolisis in the treatment of radicular pain syndrome caused by cicatrical adhesions in the epidural space" // All-Russian Meeting "Polenov's Readings": Abstract. St. Petersburg, 2002, p. 117 (In Russ.)
- 11. Coskun E., Suzer T., Topuz O. "Relationships between epidural fibrosis, pain, disability and psychological factors after lumbar disc surgery." Eur. Spine J., 2000, Vol. 9, No. 3, pp. 218-223.doi: 10.1007 / s005860000144. (In English.)
- 12. Fiume D., Sherkat S., Callovini G.M., ParzialeG., GazzeriG. "Treatment of the failed back surgery syndrome due to lumbo-sacral epidural fibrosis". Acta Neurochir. Suppl., 1995, Vol. 64, pp. 116-118.doi: 10.1007 / 978-3-7091-9419-5\_25.

13. Coppes M.H., Mariani E., Thomeer R.T. et al. Inervation of painful lumbar disck. *Spin, 1997, 22, pp. 2342–2350*.

14.Kurt G. et al. Comparison of Oxiplex and Gore-Tex effectivity in an experimental peridural fibrosis model. *Neurocirugia*, 2009, Vol. 20, No4, pp. 360–366.

### Сведения об авторах:

Завьялов, Денис Михайлович — подполковник медицинской службы, начальник нейрохирургического отделения — главный нейрохирург Федерального государственного казенного учреждения «1469 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России г. Североморск; 184606, Мурманская область, г. Североморск, ул. Мурманское шоссе, д.1; тел.: 8 (921) 034-49-20; e-mail: dezav@yandex.ru;

Орлов, Владимир Петрович — Заслуженный врач РФ, доктор медицинских н<del>н</del>аук, профессор кафедры и клиники нейрохирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования Военномедицинская академия им. С.М. Кирова;194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

Румакин, Василий Петрович — кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, старший научный сотрудник экспертноморфологического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Санкт-Петербург;

Волков, Анатолий Сергеевич — капитан, старший ординатор нейрохирургического отделения Федерального государственного казенного учреждения «1469 Военноморской клинический госпиталь» Минобороны России г. Североморск; 184606, Мурманская область, г. Североморск ул. Мурманское шоссе, д.1;

Давыдова, Екатерина Александровна — заведующая патологоанатомическим отделением, главный патологоанатом Федерального государственного казенного учреждения «1469 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России г. Североморск; 184606, Мурманская область, г. Североморск, ул. Мурманское шоссе, д.1.

13. Coppes M.H., Mariani E., Thomeer R.T. et al. "Intervention of painful lumbar disck". Spin, 1997, 22, pp. 2342-2350. (In English.)

14. *Kurt G. et al.* "Comparison of Oxiplex and Gore-Tex effectivity in an experimental peridural fibrosis model". Neurocirugía, 2009, Vol. 20, Issue 4, pp. 360-366. (In English.)

#### **Author credentials:**

Zavyalov, Denis Mikhailovich – lieutenant colonel of medical service, chief of the neurosurgical department – chief neurosurgeon of the Federal State Institution "1469 Naval Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Russia, Severomorsk; 184606, Murmansk region, Severomorsk, Murmansk shosse street, 1; tel .: 8 (921) 034-49-20; e-mail: dezav@yandex.ru;

Orlov, Vladimir Petrovich – honored doctor of the Russian Federation, doctor of medicine, professor of the department and the clinic for neurosurgery of S. M. Kirov Military Academy Federal State Educational Budgetary Institution of Higher Education, 194044, St. Petersburg, akademika Lebedeva street, 6;

Rumakin, Vasily Petrovich – candidate of medicine, chief of the pathoanatomical department, senior research officer of the expert-morphological department of Federal State Educational Budgetary Institution of Higher Education "Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R .R. Vreden" of Ministry of Public Health of the Russian Federation, St. Petersburg;

*Volkov, Anatoly Sergeevich* – captain, senior resident of the neurosurgical department of the Federal State Institution "1469 Naval Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Russia, Severomorsk; 184606, Murmansk region, Severomorsk, Murmansk shosse street, 1;

Davydova, Ekaterina Aleksandrovna – chief of the pathoanatomical department, chief pathologist of the Federal State Institution "1469 Naval Clinical Hospital" of the Ministry of Defense of Russia, Severomorsk; 184606, Murmansk region, Severomorsk, Murmansk shosse street, 1.