

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

ПРИКАСПИЙСКИЙ ВЕСТНИК МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

ВЫПУСК № 2 / 2023



АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

**ПРИКАСПИЙСКИЙ
ВЕСТНИК
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2020 г.

ТОМ 4
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2023

**CASPIAN
JOURNAL
OF MEDICINE AND PHARMACY**

Scientific and practical medical journal

First published 2020

VOLUME 4
№ 2

ASTRAKHAN – 2023

CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY
2023 **Volume 4** **№ 2**
Editorial Board

Chairman

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Editor-in-Chief

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

- V.G. AKIMKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
F.R. ASFANDIYAROV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
R.O. BEGLYAROV – Candidate of Medical Sciences (Azerbaijan)
E.L. BORSCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Orenburg)
N.I. BRIKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
G.CH. GERAYBEYLI – Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)
L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
A.A. DOLGALEV – Doctor of Medical Sciences (Stavropol)
I.L. DROZDOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Kursk)
V.A. ZELENSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Stavropol)
KH.S. IBISHEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don)
B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
K.G. KARAKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Stavropol)
U.I. KENESARIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)
V.V. KOLOMIN – Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)
D.A. KONOVALOV – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)
A.A. KOROLEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
N.G. KORCHEVER – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)
N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
I.A. KUDRYASHEVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
N.I. LATYSHEVSKAYA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
A.L. LINDENBRATEN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
M.V. MAZHITOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
V.M. MIROSHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
O.D. NEMYATYKH – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)
G.D. ODISHELASHVILI – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V.I. OREL – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)
E.A. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
T.S. POLUKHINA – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
ZH.A. RIZAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Uzbekistan)
A.G. SERDYUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E.F. STEPANOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)
A.V. TUTEL'YAN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
S.V. UGLEVA – Doctor of Medical Sciences (Moscow)
L.A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L.M. FATKHUTDINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)
S.N. CHERKASOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
S.V. CHERNYSHOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)
M.A. SHAPOVALOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V.C. YUR'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint-Petersburg)
N.Z. YUSUPOVA – Doctor of Medical Sciences (Kazan)
N.A. YARMUKHAMEDOVA – Candidate of Medical Sciences (Uzbekistan)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC
Certificate of mass media registration PI № FS77-78002 dated 04.03.2020
Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media
© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2023

Site <https://www.kaspmmed.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

А.В. Наумов, Е.Г. Овсянникова, Л.В. Сароянц

Влияние энергетических напитков на здоровье человека.....6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.З. Исамулаева, Д.А. Медведицков, А.И. Медведицкова

Анализ эффективности пролонгированного действия препарата «Интерлейкин-1b», направленного на локальное снижение цитокинового каскада в тканях пародонта у пациентов с бронхиальной астмой.....19

М.В. Мажитова, С.Г. Азатян, Ю.А. Очередко, М.А. Карибьяни

Исследование возможности применения системы кобальт - фталексон SA как реагента на кофеин-бензоат натрия.....26

Л.Г. Одишелашвили, И.Р. Одишелашвили, М.Т. Капланов

Оценка эмоциональной нагрузки пациентов в послеоперационном периоде.....32

А.Ю. Перминов, И.А. Кудряшева, В.В. Коломин, Н.С. Фоменко

К вопросу о подготовке стандартов операционных процедур в аспектах обеспечения безопасности медицинской помощи.....39

А.А. Саркисов, В.А. Зеленский, В.М. Аванисян, А.А. Долгалев,

Ю.А. Сергеев, Д.Ю. Семериков, А.В. Спицына

Расчет деформаций и оценка статической прочности структурных элементов имплантационных систем на примере дентальных имплантатов Лико-М 4×10 различной конструкции.....46

А.А. Цибизова, М.К. Макалатия

Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов.....61

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. Ильенкова, О.В. Алексеева, В.В. Чикунев, С.Ю. Пастухова, А.Ю. Зима

Семейный случай наследственной геморрагической телеангиэктазии.....67

О.В. Лебедева, Т.А. Березнова, Ф.Р. Кубанова, Е.И. Каширская

Синдром неонатальной волчанки.....73

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....78

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

A.V. Naumov, E.G. Ovsyannikova, L.V. Saroyants

The impact of energy drinks on human health.....6

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.Z. Isamulaeva, D.A. Medveditskov, A.I. Medveditskova

Analysis of the effectiveness of the prolonged action of the drug “Interleukin-1b”, aimed at a local decrease in the cytokine cascade in periodontal tissues in patients with bronchial asthma.....19

M.V. Mazhitova, S.G. Azatyan, Yu.A. Ocheredko, M.A. Karibyants

Research of the possibility of the system cobalt - phthalexon SA application as reagent on sodium caffeine-benzoate.....26

L.G. Odishelashvili, I.R. Odishelashvili, M.T. Kaplanov

Assessment of the emotional burden of patients in the postoperative period.....32

A.Yu. Perminov, I.A. Kudryasheva, V.V. Kolomin, N.S. Fomenko

On the issue of preparing standards of operating procedures in the aspects of ensuring the safety of medical care.....39

A.A. Sarkisov, V.A. Zelenskiy, V.M. Avanisyan, A.A. Dolgalev,

Yu.A. Sergeev, D.Yu. Semerikov, A.V. Spitsyna

Calculation of deformations and evaluation of static strength of structural elements of implant systems on the example of dental implants Liko-M 4×10 of different design.....46

A.A. Tsibizova, M.K. Makalatiya

Marketing research of pharmaceutical market of antifungal drugs.....61

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

N.A. Ilenkova, O.V. Alekseeva, V.V. Chikunov, S.Yu. Pastukhova, A.Yu. Zima

A family case of hereditary hemorrhagic teleangiectasia.....67

O.V. Lebedeva, T.A. Berezhnova, F.R. Kubanova, E.I. Kashirskaya

Neonatal lupus syndrome.....73

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....78

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 61:613.3

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-6-18

3.2.3. «Общественное здоровье, организация
и социология здравоохранения
(медицинские науки)

ВЛИЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ НАПИТКОВ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

* Андрей Валентинович Наумов, Елена Георгиевна Овсянникова,
Людмила Валентиновна Сароянц

Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия

Аннотация. Статья посвящена анализу и оценке основных компонентов, входящих в состав энергетических напитков (ЭН), проблемы их влияния на отдельные органы и системы, а также на организм в целом. Продемонстрированы данные исследователей различных стран в области влияния компонентов, содержащихся в ЭН, на различные группы населения. Не малое значение в статье придается сочетанному применению ЭН и алкоголя, а также взаимному усилению их токсического воздействия на организм человека. Показано, что некоторые положительные эффекты от приема ЭН нивелируются по сравнению с масштабами их негативного влияния. Дальнейшее исследование негативных последствий от приема ЭН, а также жесткое регулирование в сфере их рекламы и оборота позволит снизить степень влияния данной проблемы на человечество.

Ключевые слова: энергетические напитки, кофеин, таурин, алкоголь, здоровый образ жизни

Для цитирования: Наумов А. В., Овсянникова Е. Г., Сароянц Л. В. Влияние энергетических напитков на здоровье человека // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 6–18. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-6-18.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE IMPACT OF ENERGY DRINKS ON HUMAN HEALTH

Andrey V. Naumov, Elena G. Ovsyannikova, Ludmila V. Saroyants

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The article is devoted to the analysis and evaluation of the main components that make up energy drinks (ED), their effect on individual organs and systems, as well as on the body as a whole. The data of researchers from various countries in the area of the influence of the components contained in EN on various groups of the population are demonstrated. Considerable importance in the article is given to the combined use of ED and alcohol, as well as the mutual enhancement of their toxic effects on the human body. It is shown that some positive effects from the use of ED are leveled compared to the scale of their negative impact. Further study of the negative consequences of taking ED, as well as strict regulation in the field of their advertising and turnover, will reduce the degree of influence of this problem on humanity.

Key words: energy drinks, caffeine, taurine, alcohol, healthy lifestyle

For citation: Naumov A. V., Ovsyannikova E. G., Saroyants L. V. The impact of energy drinks on human health. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 6–18. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-6-18 (In Russ.).

* © Наумов А.В., Овсянникова Е.Г., Сароянц Л.В., 2023

Введение. Энергетические напитки (ЭН) являются одними из самых быстро растущих по уровню продаж напитков на рынке продуктов. Производство ЭН резко возросло за последние 20 лет после того как они были классифицированы как «функциональные» наряду со спортивными напитками и нутрицевтиками. В настоящее время в связи с уходом с рынка ряда зарубежных компаний, являющихся основными производителями ЭН, расширился список российских производителей. По данным Росконтроля спрос на энергетические и тонизирующие напитки за первое полугодие 2022 года вырос на 40%. ЭН быстро становятся центральной частью субкультуры вечеринок, особенно среди представителей молодежи, которые обычно смешивают ЭН с алкоголем [1]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов, проанализировав потребление ЭН в 16 странах Европейского союза, пришли к выводу, что 68% подростков (возраст 10-18 лет), 30% взрослых и 18% детей (младше 10 лет) употребляли ЭН [2]. Среди подростков потребление ЭН варьировало от 48% в Греции до 82% в Чешской Республике, среди детей – от 6% в Венгрии до 40% в Чешской Республике. Средний уровень потребления составил 2 л у подростков и 0,49 л у детей [2]. С 2003 по 2016 год распространенность потребления ЭН значительно возросла, при этом у подростков от 0,2 до 1,4%; а у взрослых среднего возраста от 0 до 1,2% [3].

Наиболее распространенной причиной употребления ЭН являлось желание повысить умственную активность и физическую выносливость. Другие причины включали: пристрастие к особым вкусовым ощущениям (36,7%), массовая легкая доступность (11,9%), улучшение самооценки и социальной активности (6,0%), снижение веса (3,7%), доверие рекламе (1,2%) и некоторые другие (16,6%). Наиболее распространенными причинами отказа от приема ЭН были отсутствие интереса к ним (71,5%) и опасение по поводу рисков для здоровья (55,5%) [4].

Традиционно основной целевой аудиторией энергетиков долгое время считались молодые люди с определенными предпочтениями в стиле жизни и отдыха. Однако сейчас тенденция и портрет потребителя энерготоников изменился. К любителям ночных вечеринок присоединились другие категории - студенты, менеджеры крупных компаний, дальнбойщики [5]. Молодые спортсмены все чаще используют ЭН из-за эргогенного эффекта кофеина и других их ингредиентов. Справедливости ради, стоит сказать, что для людей с повышенными нагрузками энергетика действительно являются помощниками. Однако при употреблении энергетиков очень важно соблюдать разумную меру.

В связи с ростом мирового потребления ЭН в последние годы, как в научном сообществе, так и среди широкой общественности были высказаны опасения по поводу воздействия этих продуктов на здоровье. Хотя ЭН используются для снижения усталости и улучшения физической и умственной работоспособности частое их употребление связано с негативными последствиями для здоровья. ЭН – можно воспринимать как безалкогольные продукты, продаваемые для улучшения выносливости и достижения спортивных результатов. Однако, ЭН в сочетании с алкоголем также набирают популярность среди молодых людей, что вызывает значительные опасения по поводу рисков для их здоровья [6,7]. Растущая распространенность потребления ЭН особенно проблематична, учитывая новые доказательства связи с негативными последствиями их употребления для здоровья, такими как нарушения в работе сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и центральной нервной систем и функционирования желудочно-кишечного тракта. Нельзя игнорировать неблагоприятные эффекты ЭН на метаболические реакции организма и состояние зубов [4,5].

Выявлена статистически значимая связь между частотой употребления ЭН и случаями обращения к врачу и к неотложной медицинской помощи. Субъекты, которые употребляли ЭН по крайней мере один раз в день, с большей вероятностью сообщали о посещениях врача или отделений неотложной помощи (2,04%) по сравнению с теми, кто употреблял ЭН менее одного раза в неделю (0,81%) [8].

Кроме того, агрессивный маркетинг ЭН, ориентированный на молодежь, создал среду, в которой они могут представлять собой значительную угрозу для здоровья подрастающего поколения. При этом считается, что эти напитки преодолевают сонливость, повышают физическую и умственную активность. В последнее время потребители используют стимулирующий эффект ЭН для противодействия седативному эффекту алкоголя. Реклама благотворного влияния ЭН увеличивает угрозу их отрицательного влияния на физический и психический статус молодых людей.

Необходимость дальнейших клинических испытаний эффективности и безопасности ЭН безусловна. Они должны продолжаться наряду с улучшением политики в области маркетинга, рекламы и совершенствованием нормативов их потребления.

Компоненты и ингредиенты энергетических напитков. Хотя в научной литературе не используется стандартное определение «энергетического напитка», обычно понимается, что это безалкогольный напиток, который содержит кофеин (обычно его основной ингредиент), а также таурин, витамины,

запатентованные смеси, растительные экстракты, аминокислоты, а иногда и комбинацию других ингредиентов (таких как L-карнитин, женьшень, d-глюкуронолактон, инозитол и др.), подаваемых в качестве стимуляторов работоспособности и энергетического потенциала. Большинство свойств ЭН связаны с двумя составляющими: кофеином и таурином [9,10]. Кофеин, наиболее физиологически активный ингредиент, как правило, считается безопасным. Однако высокий уровень кофеина у восприимчивых людей может привести к интоксикации и, как следствие к тахикардии, сердечной аритмии, рвоте, а иногда к припадкам и гибели. Таурин, внутриклеточная аминокислота, как сообщалось, обладает положительными инотропным эффектом; однако это не подтверждается другими исследованиями [8]. Сообщалось также, что таурин обладает противовоспалительным действием и предложен для лечения эпилепсии, сердечной недостаточности, муковисцидоза и диабета [10]. Количество женьшеня в энергетических напитках, как правило, намного ниже количества, используемого в качестве пищевой добавки, и считается безопасным. Женьшень – это растительная добавка, которая использовалась в течение тысяч лет в народной медицине и обладает высокой пользой для здоровья, проявляя антиоксидантные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства [8]. Большинство ЭН также содержат сахар в количестве, превышающем максимальное рекомендуемое суточное потребление. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала сократить потребление сахара из-за убедительных доказательств, связывающих потребление повышенного количества сахара с плохим здоровьем [11]. Витамины группы В относятся к группе из восьми водорастворимых витаминов, которые обычно играют важную роль в функционировании клеток. Витамин В2 (рибофлавин), В3 (ниацин), В6 (пиридоксин, пиридоксал и пиридоксамин) и В12 являются наиболее распространенными витаминами группы В, часто добавляемыми в ЭН, что может приносить некоторую пользу [7]. Ведь в целом назначение этих напитков – повышение энергетического обмена и жизненного тонуса организма.

Последствия приема ЭН для здоровья. *Улучшение когнитивной и физической работоспособности.* Отдельные исследования подтверждают временную пользу для здоровья ЭН, проявляющуюся в улучшении умственной и физической выносливости, как среди взрослых, так и среди подростков. Несколько рандомизированных контролируемых испытаний среди взрослых показали связь между компонентами ЭН и улучшением внимательности, наблюдательности [12], а также восстановлением от усталости [13]. Благодаря своей структуре, сходной с аденозином, кофеин, основной элемент ЭН, может ингибировать сон через его конкурентное связывание с рецептором аденозина [9]. Исследования также показали влияние ЭН на улучшение физической активности у спортсменов, повышение мышечной силы и выносливости в различных спортивных занятиях [14,15]. Этому противоречит подавляющее большинство других подтвержденных сведений, свидетельствующих о негативных последствиях для здоровья как краткосрочного, так и долгосрочного употребления ЭН, что связывается со слишком высокими уровнями кофеина и сахара. Эти противоречия указывают на необходимость дополнительных исследований [16].

Неблагоприятные эффекты ЭН на сердечно-сосудистую систему. Многочисленные исследователи изучали краткосрочные эффекты ЭН на сердечно-сосудистую систему, в первую очередь со стороны кофеина и сахаров [17,18]. Мета-анализ с участием здоровых субъектов показал, что употребление индивидуумом 355 мл ЭН приводит к увеличению систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и сердечного выброса [19]. Считается, что токсичность кофеина проявляется при приеме свыше 400 мг в день для взрослых и 100 мг в день для подростков (12-18 лет), а также при приеме 2,5 мг на кг массы тела для детей в возрасте менее 12 лет, что в последнем случае сопровождается опасными симптомами, связанными с сердечно-сосудистой системой [20]. Было показано, что потенциал токсичности кофеина от ЭН выше, чем у других источников кофеина, таких как кофе или чай, из-за неадекватной маркировки и большего объема потребления, вызванного рекламой, пропагандирующей «чем больше, тем лучше», особенно среди детей и подростков. Результаты другого исследования показали, что большинство студентов, хотя и обладают знаниями о побочных эффектах ЭН, все же употребляют их, что приводит к изменениям со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [21,22]. Опасные сердечно-сосудистые эффекты проявляются и в виде развития сердечных аритмий [23]. Было обнаружено, что ЭН вызывают изменения в вегетативных сердечно-сосудистых функциях, проявляющихся в отклонении от нормы пробы Вальсальвы, и показателей систолического и диастолического давления [24]. При употреблении ЭН изменяется соотношение электролитов, что приводит к аномалиям реполяризации миокарда, аритмиям и даже к внезапной смерти вследствие фатальных желудочковых аритмий [25].

Сообщалось, что чрезмерное употребление ЭН значительно увеличивает интервал QT и систолическое АД [26]. Напротив, другие отчеты показывают, что употребление ЭН здоровыми молодыми

людьми не индуцирует значительные изменения в систолическом и диастолическом АД, в интервалах PR и QT и продолжительности QRS [27]. Однако у пациентов с семейным синдромом удлиненного интервала QT ЭН с кофеином вызывали острый подъем артериального АД [28]. Авторы некоторых публикаций указывают на связь между чрезмерным употреблением ЭН с кофеином и частотой инфаркта миокарда [29]. При изучении *in vitro* влияния присутствия кофеина в ЭН было продемонстрировано его значительное инотропное действие на образцы миокарда человека, в то время как в отношении таурина такой эффект выявлен не был [30]. Показано [31], что длительное применение ЭН значительно увеличивало уровень глюкозы и гликогена, а также общий уровень белка и трансфераз в сердце самцов крыс Wistar, тогда как уровень общего холестерина у них снижался. Некоторые авторы утверждают, что употребление ЭН увеличивает агрегацию тромбоцитов, тем самым усиливая риск гиперкоагуляции крови и образования тромбов [32].

ЭН и когнитивные, умственные и двигательные функции. Доказана связь между употреблением ЭН и психическим здоровьем, что включает проявление стресса, беспокойства, формирование депрессивных симптомов и суицидальных мыслей, сопровождающихся попытками самоубийства [33]. Сообщалось, что канадские подростки, которые употребляли ЭН более одного раза в месяц, почти в три раза чаще заявляли о появлении депрессивных мыслей, чем те из них, кто эти напитки не употреблял [34]. Обзор потребления ЭН и психического здоровья среди подростков и взрослых [35] подтвердил положительную связь между хроническим употреблением ЭН и нежелательными последствиями для психического здоровья, включая стресс, беспокойство и депрессию. Авторы утверждают, что потребление ЭН с высоким содержанием кофеина может привести к потере сна, что, в свою очередь, способствует ухудшению психического здоровья.

Чрезмерное потребление ЭН было связано с более низким средним баллом среди студентов [36]. Среди учащихся средних школ Великобритании потребление ЭН было связано с плохими академическими результатами по математике и английскому языку [37]. Предполагается, что кофеин в ЭН изменяет химию мозга за счет увеличения активности ферментов: цитохром-С-оксидазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, а также нейротрансмиттеров: гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и дофамина. Пагубные последствия ЭН у корейской молодежи были оценены как включающие: потерю сна, сильный стресс, депрессию, доводящую до попыток самоубийства [33]. У студентов-медиков потребление ЭН было связано с бессонницей и раздражительностью [38]. Кроме того, было обнаружено, что прием 3 мг/кг кофеина в составе ЭН усиливает бессонницу и нервозность вне гендерных различий [39]. Хроническая потеря сна и нарушение циркадного ритма, вызванные ЭН с высоким содержанием кофеина, могут спровоцировать неадекватное поведение и употребление наркотиков [40]. Кроме того, употребление ЭН в возрасте 14 лет считается предиктором употребления наркотиков по мере взросления [41].

Аминокислота таурин оказывает существенное влияние на познание, настроение и самооценку. Также было показано, что у самцов крыс Wistar смесь кофеина и таурина может улучшить память и внимание [42]. Улучшение физической работоспособности, выраженное в увеличении мышечной силы, выносливости в спорте коррелировало с дозой кофеина и таурина в ЭН [43]. Тем не менее, введение кофеина и таурина в дозах, характерных для ЭН, не способствовало производительности в спринтерском велоспорте [44].

Утверждалось, что ЭН могут исправлять некоторые неблагоприятные последствия приема алкоголя, такие как познавательный дефект, головная боль, утомляемость, сухость во рту и пассивность [45]. Однако этому противоречит другое исследование, показавшее, что употребление ЭН с высоким содержанием кофеина на фоне приема алкоголя не приводит к улучшению двигательной активности [46].

При проведении экспериментальных исследований на самцах мышей приема ЭН в смеси с алкоголем было показано значительное снижение их двигательных навыков [47]. В мозге и печени крыс ЭН сами по себе или смешанные с алкоголем значительно повышали содержание малонового альдегида, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, маркеров, характерных для окислительного стресса [48].

Неблагоприятные метаболические, стоматологические или почечные проявления приема ЭН. Прием подслащенных сахаром напитков (ПСН), которые относятся к таким из них, как газировка, фруктовый сок и многие из ЭН, связан с долгосрочными негативными последствиями для здоровья, особенно среди детей и подростков. Опаснее всего, что прием ПСН связан с риском развития избыточного веса и ожирения, а также с метаболическими нарушениями, приводящими к диабету 2 типа [49]. Употребление ПСН повышает уровень глюкозы и инсулина в крови, способствуя высокой гликемической нагрузке, которая связана с непереносимостью глюкозы и резистентностью к инсулину. Испол-

зование ПСН также связано с высокой распространенностью кариеса зубов, при котором бактерии полости рта используют сахара из ПСН, производя кислоту, которая разрушает зубы. Кроме того, была определена связь между ежедневным потреблением не только ПСН, но даже в кислых ЭН с эрозией зубной эмали [50]. Наконец, было показано, что почечные заболевания, в частности повреждение микрососудов почек и прогрессирование хронического воспаления, индуцируются фруктозой ПСН в экспериментальных моделях [51]. Хотя острая почечная недостаточность редко встречается при чрезмерном потреблении только ЭН, при их смешивании с алкоголем риск такого осложнения нарастает [52]. Несмотря на свой мочегонный эффект, кофеин в ЭН увеличивает риск формирования почечных камней [53].

ЭН и другие органы системы. Влияние ЭН на другие органы известны из экспериментальных исследований. Так, показано вредное воздействие одного из коммерческих ЭН на структуру поджелудочной железы и слизистой оболочки желудка крысы альбиноса. В этом эксперименте сывороточные уровни инсулина и глюкозы у животных были значительно повышены, тогда как уровень гастрин в крови был значительно снижен. Структурно в поджелудочной железе выявлена чрезмерная стимуляция β клеток, тогда как в слизистой оболочке желудка уменьшалось число париетальных клеток [54]. При воздействии ЭН на самцов крыс Wistar было продемонстрировано значительное снижение числа эритроцитов, тромбоцитов и нейтрофилов, содержания гемоглобина и гематокрита. Ультраструктурные изменения ядер и цитоплазмы наблюдались в клетках периферической крови у крыс, подвергшихся воздействию всех типов ЭН [55]. Кроме того, мыши, рожденные от производителей, получавших ЭН во время беременности и лактации, проявляли повышенное беспокойство, у них наблюдались жировая дегенерация гепатоцитов и почечных клубочков, пикноз и хроматолиз мозговых и медуллярных нейронов, а также изменения в клетках мозжечка [56]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что у некоторых кормящих женщин, как правило, употреблявших ЭН и повышенные дозы витаминов для борьбы с усталостью и сонливостью, младенцы проявляют раздражительность и нарушения сна [57]. Кроме того, чрезмерное употребление ЭН во втором триместре беременности было связано с развитием ожирения у родившихся от них детей [58].

Риски, связанные с потреблением энергетических напитков и алкоголя. Все чаще отмечается совместный прием ЭН с алкоголем. До 71% молодых людей (18-29 лет) потребляют ЭН, смешивая их с алкоголем, что приводит к поведению высокого риска [59]. Потребление ЭН маскирует признаки алкогольного опьянения, позволяя убедить человека, что он все еще может безопасно употреблять больше алкоголя, что приводит к «бодрствующему пьянству». В результате те, кто употребляет ЭН, смешивая их с алкоголем, с большей вероятностью испытывают сильное обезвоживание и алкогольное отравление [60]. Такая негативная тенденция вызывает особую обеспокоенность, поскольку она губительно влияет на несовершеннолетних и связана с формированием алкоголизма и склонность к вождению транспорта в нетрезвом виде [61].

Исследование американских студентов колледжей показало, что те, кто сообщил о сочетании ЭН с алкоголем, с большей вероятностью испытали неблагоприятные последствия по сравнению с теми, кто принимал только алкоголь. Такие последствия включали: нарушение сексуального поведения; нетрезвое вождение; увеличение вероятности травмирования [62]. Дальнейшие исследования из США обнаружили значимую связь между потреблением ЭН и поведением высокого риска, включающим драки, сексуальную распущенность, игнорирование ремней безопасности, неоправданный риск, злоупотребление курением, алкоголизм и наркоманию [63].

Отмечено, что если потребление ЭН очень высоко среди подростков, оно увеличивается и среди детей. Другие области исследований, связанные с детьми и подростками, включают вклад ЭН в эпидемию детского ожирения, психические заболевания, включая синдромы дефицита внимания, гиперактивности и бессонницу [64]. Потенциальный риск травм или чрезмерной интоксикации у молодых людей, употребляющих ЭН с алкоголем, значителен. Необходимы дополнительные исследования для характеристики последствий долгосрочного потребления ЭН, особенно среди детей и молодых людей, а также пригодности вариантов ограничения до введения широко распространенных запретов.

Маркетинг энергетических напитков. Маркетинг ЭН фокусируется на их стимулирующих эффектах и предполагаемых преимуществах, таких как повышение производительности труда, внимания, выносливости и снижение веса, которые остаются недоказанными [3]. Реклама ЭН ориентирована на молодых мужчин с акцентом на продвижение психоактивирующих и стимулирующих производительность эффектов. С 2004 года агрессивная реклама со стороны компаний, производящих ЭН, привела к существенному росту рынка, с увеличением продаж более чем на 240% в США и во всем мире. В Европе показано, что 41% подростков потребляли ЭН в целях повышения физической активности [1].

Однако чрезмерное употребление кофеина в сочетании с напряженной физической активностью может быть опасным и связь ЭН со спортивными достижениями должна подвергнуться сомнению [15]. В Канаде применяются предупреждающие маркировки, которые указывают на максимальное ежедневное потребление и включают предупреждения об опасности смешивания ЭН с алкоголем [65]. В Австралии и Новой Зеландии производители ЭН ранее обходили правила, классифицируя продукты как «пищевую добавку», чтобы избежать ограничений кофеина в 80 мг на 250 мл банки [65]. В 2012 году в Венгрии был принят «налог на общественное здравоохранение», который применяется к ЭН с кофеином, в дополнение к ряду других продуктов и питательных веществ. Налог взимается с напитков, содержащих более 1 мг метилксантинов или более 100 мг таурина на 100 мл продукта [66]. Однако в большинстве стран ЭН остаются в значительной степени нерегулируемыми, отчасти из-за долгосрочного и исторически широкого потребления традиционных напитков, таких как кофе и чай, в которых кофеин является естественным компонентом [67].

Рекомендации и будущие направления. На основании анализа полученных данных можно сделать вывод о том, что потребление ЭН на сегодняшний день остается одной из актуальных проблем в мире по причине частого сочетанного применения алкоголя с энергетиками. Производители ЭН и защитники здорового образа жизни постоянно спорят друг с другом. Первые в рекламе утверждают, что напиток придает силы и помогает справиться с нагрузками и стрессовыми ситуациями. Вторые приводят аргументы о вредных компонентах и негативных последствиях злоупотребления энергетиками. Возможна ли в этом споре «золотая середина»?

Насущной задачей общества является принятие мер государственной политики и общественного здравоохранения для смягчения негативных последствий для здоровья, связанных с ЭН. Маркетинговые стратегии также должны разумно регулироваться, чтобы свести к минимуму продвижение ЭН среди подростков и молодых людей. Параллельно следует продолжать дальнейшие исследования для улучшения качества и достоверности фактических данных о влиянии ЭН на здоровье.

Следует рассмотреть вопрос об ограничении продажи ЭН детям и подросткам из-за потенциально вредного неблагоприятного их воздействия. Подростки и их родители должны быть осведомлены о содержании вредных веществ в ЭН и их последствиях для здоровья, чтобы они могли принимать самостоятельные решения об их потреблении. Практикующие врачи также должны знать о потенциально опасных последствиях избыточного потребления ЭН и информировать об этом детей и подростков, а также их родителей. Политика должна создавать условия, обеспечивающие медицинских работников специальными брошюрами для просвещения родителей и детей, подвергающихся риску, предупреждающих о потенциальных последствиях чрезмерного потребления ЭН и особенностях интоксикации кофеином, абстиненции и зависимости. История употребления психоактивных веществ должна включаться в первичную медико-санитарную помощь, необходим индивидуальный скрининг на опасное потребление ЭН, как отдельно, так и с алкоголем.

Комплексная программа профилактики должна включать активизацию информационно-просветительской работы среди школьников и студентов с проведением встреч, посвященных данной проблематике, содержащих информацию о побочных эффектах приема ЭН, проведение агитационной работы в поддержку здорового образа жизни и правильного питания.

Должен быть основанный на фактических данных верхний предел количества кофеина, разрешенного в одной порции любого напитка, что поможет удалить экстремальные ЭН с высоким содержанием кофеина. В то время как большинство ЭН, которые преобладают на рынке, не содержат чрезмерного количества кофеина, на рынке появляются все больше ЭН, концентрация кофеина в которых значительно превышает допустимые концентрации. Необходимо принимать меры в сфере нормативного ограничения продаж ЭН с целью снижения влияния данных продуктов на здоровье представителей молодого поколения.

Если говорить о гендерных различиях, то следует отметить, что мужчины в большей степени, чем женщины предпочитают потреблять ЭН совместно с алкоголем, что говорит о том, что мужской пол находится в более высокой степени риска развития осложнений от злоупотребления энергетиками.

В современном мире несмотря на нагрузки, связанные с бизнесом, желанием строить успешную карьеру, люди хотят оставаться здоровыми и красивыми. Большинство людей стараются придерживаться здорового образа жизни (ЗОЖ). И, казалось бы, объединить формат ЗОЖ с употреблением энерготоников сложно. Однако употребление ЭН не будет противоречить ЗОЖ, если придерживаться определенных правил, а именно, употребление не больше 1-2 банок энергетиков в день, желательно состоящих из натуральных ингредиентов с пометкой «sugar free».

Таким образом, несмотря на то, что потребление ЭН имеет некоторые положительные стороны,

поскольку они способствуют снятию усталости и сонливости, а также повышают физическую выносливость, существует постоянная потребность в дальнейших исследованиях о возможных неблагоприятных последствиях потребления ЭН. Согласованный подход имеет жизненно важное значение для сопоставления данных, что может привести к новым выводам о группах населения, которые могут подвергаться особому риску неблагоприятных исходов из-за потребления ЭН. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, существует ли причинно-следственная связь между потреблением ЭН и развитием различных патологий.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Arria A.M., Caldeira K.M., Kasperski S.J., Vincent K.B., Griffiths R.R., O'Grady K.E. Energy drink consumption and increased risk for alcohol dependence // *Alcohol Clinical and Experimental Research*. 2011. Vol. 35, no. 2. P.365–375. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01352.x.
2. Zucconi S., Volpato C., Adinolfi F., Gandini E., Gentile E., Loi A. Gathering consumption data on specific consumer groups of energy drinks // *EFSA Supporting Publications*. 2013. Vol. 10, no. 3. P. 1–190. doi:10.2903/sp.efsa.2013.EN-394.
3. Vercammen K.A., Koma J.W., Bleich S.N. Trends in Energy Drink Consumption Among U.S. Adolescents and Adults, 2003–2016 // *American Journal of Preventive Medicine*. 2019. Vol. 56, no 6, P. 827-833. doi.org/10.1016/j.amepre.2018.12.007.
4. Sankaram S., Syed W., Medici V., Thomas J.S. Impact of energy drinks on health and well-being // *Current Nutrition Reports*. 2018. Vol. 7, no. 3. P. 121–130.
5. De Sanctis V., Soliman N., Soliman A.T., Heba E., Salvatore D.M., Mohamed E.K., Bernadette F. Caffeinated energy drink consumption among adolescents and potential health consequences associated with their use: a significant public health hazard // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Vol. 88, no 2. P. 222–231.
6. Reissig C.J., Strain E.C., Griffiths R.R. Caffeinated energy drinks – a growing problem // *Drug and Alcohol Dependence*. 2009. Vol. 99, no. 1–3. P.1–10. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.08.001.
7. Al-Shaar L, Vercammen K., Lu C., Richardson S., Tamez M. and Mattei J. Health Effects and Public Health Concerns of Energy Drink Consumption in the United States: A Mini-Review // *Front. Public Health*. 2017. Vol. 5. P.225. doi: 10.3389/fpubh.2017.00225.
8. Ali F., Rehman H., Babayan Z., Dwight Stapleton., Divya-Devi Joshi. Energy drinks and their adverse health effects: A systematic review of the current evidence // *Postgraduate Medicine*. 2015. Vol. 127, no. 3. P.308–322.
9. Roehrs T., Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness // *Sleep Medicine Reviews*. 2008. Vol. 12, no. 2. P. 153–162. doi: 10.1016/j.smr.2007.07.004.
10. Caine J.J., Geraciotti T.D. Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016. Vol. 83, no. 12. P. 895–904. doi:10.3949/ccjm.83a.15050.
11. World Health Organization. WHO calls on countries to reduce sugars intake among adults and children // Geneva. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/sugar-guideline/en>
12. Souza D.B., Del Coso J., Casonatto J., Marcos D Polito. Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 56, no. 1. P. 13–27.
13. Gallo-Salazar C., Areces F, Abián-Vicén J., Lara B., Salinero J.J., Gonzalez-Millán C., Javier Portillo., Victor Muñoz., Daniel Juarez., Juan Del Coso. Enhancing physical performance in elite junior tennis players with a caffeinated energy drink // *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2015. Vol. 10, no. 3. P. 305–310. doi:10.1123/ijsp.2014-0103.
14. Perez-Lopez A., Salinero J.J., Abian-Vicen J., Valades D., Lara B., Hernandez C, Francisco Areces, Cristina González, Juan Del Coso. Caffeinated energy drinks improve volleyball performance in elite female players // *Medicine in Science and Sports and Exercise*. 2015. Vol. 47, no. 4. P. 850–856. doi:10.1249/MSS.0000000000000455.

15. Abian-Vicen J., Puente C., Salinero J.J., González-Millán C., Areces F., Muñoz G., Jesús Muñoz-Guerra, Juan Del Coso. A caffeinated energy drink improves jump performance in adolescent basketball players // *Amino Acids*. 2014. Vol. 46, no. 5. P.1333–1341. doi:10.1007/s00726-014-1702-6.
16. Souza D.B., Del Coso J., Casonatto J., Marcos D Polito. Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 56, no. 1. P. 13–27.
17. Haroun H.S.W. Energy drinks: pros and cons // *MOJ Anatomy & Physiology*. 2019. Vol. 6, no. 2. P. 49-53. DOI: 10.15406/mojap.2019.06.00244.
18. Wassef B, Kohansieh M, Makaryus AN. Effects of energy drinks on the cardiovascular system // *World Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 9, no. 11. P. 796–806.
19. Shah S.A., Chu B.W., Lacey C.S., Riddock I.C., Lee M., Dargush A.E. Impact of acute energy drink consumption on blood pressure parameters: a meta-analysis // *Annals of Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 50, no. 10. P. 808–815. doi:10.1177/1060028016656433.
20. Seifert S.M., Seifert S.A., Schaechter J.L., Bronstein A.C., Benson B.E., Hershorin E.R., Arheart K.L., Franco V.I., Lipshultz S.E. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System // *Clinical Toxicology*. 2013. Vol. 51, no. 7. P. 566–574. doi:10.3109/15563650.2013.820310.
21. García A., Romero C., Arroyave C., Fabián Giraldo., Leidy Sánchez., Julio Sánchez. Acute effects of energy drinks in medical students. // *European Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 56, no 6. P.2081–2091.
22. Grasser E.K., Miles-Chan J.L., Charrière N., Cathriona R Loonam., Abdul G Dulloo., Jean-Pierre Montani. Energy drinks and their impact on the cardiovascular system: potential mechanisms // *Advances of Nutrition*. 2016. Vol. 7, no. 5. P. 950–960. doi:10.3945/an.116.012526.
23. Enriquez A., Frankel D.S. Arrhythmogenic effects of energy drinks // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2017. Vol. 28, no. 6. P. 711–717.
24. Majeed F., Yar T., Alsunni A., Ali Fouad Alhawaj., Ahmed AlRahim., and Muneer Alzaki. Synergistic effect of energy drinks and overweight/obesity on cardiac autonomic testing using the Valsalva maneuver in university students // *Annals of Saudi Medicine*. 2017. Vol. 37, no. 3. P.181–188.
25. Kozik T.M., Shah S., Bhattacharyya M., Teresa T Franklin., Therese Farrell Connolly., Walter Chien., George S Charos., Michele M Pelter. Cardiovascular responses to energy drinks in a healthy population: The C-energy study // *American Journal of Emergency Medicine*. 2016. Vol. 34, no. 7. P. 1205–1209.
26. Gray B., Ingles J., Medi C., Timothy Driscoll., Christopher Semsarian. Cardiovascular effects of energy drinks in familial long QT syndrome: a randomized cross-over study // *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 231. P. 150–154.
27. Shah S.A., Occiano A., Nguyen T.A., Amanda Chan., Joseph C Sky., Mouchumi Bhattacharyya., Kate M O'Dell., Allen Shek., Nancy N Nguyen. Electrocardiographic and blood pressure effects of energy drinks and Panax ginseng in healthy volunteers: A randomized clinical trial // *International Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 218. P. 318–323.
28. Brothers R.M., Christmas K.M., Patik J.C., Paul S Bhella. Heart rate, blood pressure and repolarization effects of an energy drink as compared to coffee // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2017. Vol. 37, no. 6. P. 675–681.
29. Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F. Energy drinks and myocardial ischemia: a review of case reports // *Cardiovascular Toxicology*. 2016. Vol. 16, no. 3. P. 207–212.
30. Wajih Ullah M., Lakhani S., Siddiq W., Handa A., Kahlon Y., Siddiqui T. Energy drinks and myocardial infarction // *Cureus*. 2018. Vol. 10, no. 5. P. e2658.
31. Chaban R., Kornberger A., Branski N., K. Buschmann., N. Stumpf., A. Beiras-Fernandez., C.F. Vahl. In-vitro examination of the positive inotropic effect of caffeine and taurine, the two most frequent active ingredients of energy drinks // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017. Vol. 17, no. 1. P. 220.
32. Pommerening M.J., Cardenas J.C., Radwan Z.A., Wade C.E., Holcomb J.B., Cotton B.A. Hypercoagulability after energy drink consumption // *Journal of Surgical Research*. 2015. Vol. 199, no. 2. P. 635–640.
33. Park S., Lee Y., Lee J.H. Association between energy drink intake, sleep, stress, and suicidality in Korean adolescents: energy drink use in isolation or in combination with junk food consumption // *Nutrition Journal*. 2016. Vol. 15, no. 1. P. 87. doi:10.1186/s12937-016-0204-7.
34. Azagba S., Langille D., Asbridge M. An emerging adolescent health risk: caffeinated energy drink consumption patterns among high school students // *Preventive Medicine*. 2014. Vol. 62. P. 54–59. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.01.019.
35. Richards G., Smith A.P. A review of energy drinks and mental health, with a focus on stress, anxiety, and depression // *Journal of Caffeine Research*. 2016. Vol. 6, no. 2. P. 49–63. doi:10.1089/jcr.2015.0033.
36. Champlin S.E., Pasch K.E., Perry C.L. Is the consumption of energy drinks associated with academic achievement among college students? // *The Journal of Primary Prevention*. 2016. Vol. 37, no. 4. P. 345–359.
37. Smith A.P., Richards G. Energy drinks, caffeine, junk food, breakfast, depression and academic attainment of secondary school students // *Journal of Psychopharmacology*. 2018. Vol. 32, no. 8. P. 893–899.
38. Trkulja J., Tomić S., Tomić S., Malenković G. Assessment of the effects of energy drinks on the cardiovascular system among students of the medical science // *Sestrinska Rec*. 2021. Vol. 24, no. 82. P. 23-27. doi:10.5937/sestRec2182023T.

39. Salinero J.J., Lara B., Abian-Vicen J., Cristina Gonzalez-Millán., Francisco Areces., César Gallo-Salazar., Diana Ruiz-Vicente., Juan Del Coso. The use of energy drinks in sport: perceived ergogenicity and side effects in male and female athletes // *British Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 112, no. 9. P. 1494–1502.
40. Logan R.W., Hasler B.P., Forbes E.E., Peter L Franzen. , Mary M Torregrossa., Yanhua H Huang., Daniel J Buysse., Duncan B Clark., Colleen A McClung. Impact of sleep and circadian rhythms on addiction vulnerability in adolescents // *Biological Psychiatry*. 2018. Vol. 83, no. 12. P. 987–996.
41. Barrense-Dias Y., Berchtold A., Akre C., Joan-C.S. Consuming energy drinks at the age of 14 predicted legal and illegal substance use at 16 // *Acta Paediatrica*. 2016. Vol. 105, no. 11. P. 1361–1368.
42. Valle M.T.C., Couto-Pereira N.S., Lampert C., Arcego D.M., Toniazzo A.P., Limberger R.P., Dallegrave E., Dalmaz C., Arbo M.D., Leal M.B. Energy drinks and their component modulate attention, memory, and antioxidant defences in rats // *European Journal of Nutrition*. 2018. Vol. 57, no. 7. P. 2501–2511.
43. Jacobson B.H., Hester G.M., Palmer T.B., Williams K., Zachary K.P., John H.S., Conchola E.C., Woolsey C., Estrada E. Effect of energy drink consumption on power and velocity of selected sport performance activities // *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018. Vol. 32, Vol. 6. P. 1613–1618.
44. Jeffries O., Hill J., Patterson S.D., Waldron M. Energy drink doses of caffeine and taurine have a null or negative effect on sprint performance // *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2017. Vol. 34, no. 12. P. 1. doi:10.1519/JSC.0000000000002299.
45. Lalanne L., Lutz P.E., Paille F. Acute impact of caffeinated alcoholic beverages on cognition: A systematic review // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2017. Vol. 76. P. 188–194.
46. Cheng W.J., Lin C.C., Cheng Y., Ming-Chyi H. Effects of caffeinated alcoholic beverages with low alcohol and high caffeine content on cognitive and motor functions // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2017. Vol. 32, no. 3. P. e 2634. doi:10.1002/hup.2634.
47. Asorey L.G., Carbone S., Gonzalez B.J., Cutrera R.A. Behavioral effects of the combined use of alcohol and energy drinks on alcohol hangover in an experimental mice model // *Neuroscience Letters*. 2018. Vol. 670. P. 1–7.
48. Reis R., Charehsaz M., Sipahi H., Doğan Ekici A.I., Macit C., Akkaya H., Aydın A. Energy drink induced lipid peroxidation and oxidative damage in rat liver and brain when used alone or combined with alcohol // *Journal of Food Science*. 2017. Vol. 82, no. 4. P. 1037–1043.
49. Malik V.S., Popkin B.M., Bray G.A., Després J-P., Willett W.C., Hu F.B. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, no. 11. P. 2477–2483. doi:10.2337/dc10-1079.
50. Søvik J.B., Skudutyte-Rysstad R., Tveit A.B., Sandvik L., Mulic A. Sour sweets and acidic beverage consumption are risk indicators for dental erosion // *Caries Research*. 2015. Vol. 49, no. 3. P. 243–250.
51. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Jimenez A., Bautista P., Cristobal M., Nepomuceno T., Soto V., Casado C., Nakagawa T., J Johnson R., Acosta J., Franco M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats // *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2007. Vol. 292, no. 1, P. F423–429. doi:10.1152/ajprenal.00124.2006.
52. Greene E., Oman K., Lefler M. Energy drink-induced acute kidney injury. *Annals of Pharmacotherapy* // 2014. Vol. 48, no. 10. P. 1366–1370.
53. Peerapen P., Thongboonkerd V. Caffeine in kidney stone disease: risk or benefit? // *Advances of Nutrition*. 2018. Vol. 9, no. 4. P.419–424.
54. Harb J.N., Taylor Z.A., Khullar V., Sattari M. Rare cause of acute hepatitis: a common energy drink // *BMJ Case Reports* 2016. 2016. bcr2016216612. doi:10.1136/bcr-2016-216612.
55. Khayyat L.I., Essawy A.E., Al Rawy M.M., Sorour J.M. Comparative study on the effect of energy drinks on haematopoietic system in Wistar albino rats // *Journal of Environmental Biology*. 2014. Vol. 35, no. 5. P. 883–891.
56. Al-Basher G.I., Aljabal H., Almeer R.S., Allam A., Mahmoud A. Perinatal exposure to energy drink induces oxidative damage in the liver, kidney and brain, and behavioral alterations in mice offspring // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 102. P. 798–811.
57. Thorlton J., Ahmed A., Colby D.A. Energy drinks: implications for the breastfeeding mother // *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2016. Vol. 41, no. 3. P. 179–185.
58. Gillman M.W., Rifas-Shiman S.L., Fernandez-Barres S., Kleinman K., Taveras E.M., Oken E. Beverage intake during pregnancy and childhood adiposity // *Pediatrics*. 2017. Vol. 140, no. 2. e20170031. doi: 10.1542/peds.2017-0031.
59. Berger L., Fendrich M., Fuhrmann D. Alcohol mixed with energy drinks: are there associated negative consequences beyond hazardous drinking in college students? // *Addictive Behaviors*. 2013. Vol. 38. P. 2428–2432. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.04.003.
60. Mash H.B., Fullerton C.S., Ramsawh H.J., Ng T.H., Wang L., Kessler R.C., Stein M.B., Ursano R.J. Risk for suicidal behaviors associated with alcohol and energy drink use in the US Army // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2014 Vol. 49, no. 9. P. 1379–1387. doi:10.1007/s00127-014-0886-0.
61. Arria A.M., Caldeira K.M., Bugbee B.A., Vincent K.B., O’Grady K.E. Energy drink use patterns among young adults: associations with drunk driving // *Alcohol: Clinical and Experimental Research* 2016. Vol. 40, no. 11. P. 2456–2466. doi:10.1111/acer.13229.
62. Marczinski C.A. Can energy drinks increase the desire for more alcohol? // *Advances in Nutrition*. 2015. Vol. 6, no. 1. P.96–101. doi:10.3945/an.114.007393.

63. Worland J. Why You Might Not Want to Mix Alcohol and Energy Drinks // TIME. 2015. Available from: <http://time.com/3677044/alcohol-energy-drinks>
64. Seifert S.M., Schaechter J.L., Hershorin E.R., Lipshultz S.E. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127, no. 3. P. 511–528. doi: 10.1542/peds.2009-3592.
65. Bundesinstitut für Risikobewertung. New human data on the assessment of energy drinks. In: Federal Institute for Risk Assessment. 2008. Available from: http://www.bfr.bund.de/cm/349/new_human_data_on_the_assessment_of_energy_drinks.pdf.
66. Hungarian National Institute for Health Development Impact // Assessment of the Public Health Product Tax. Budapest: NIHD. 2015.
67. Heckman M.A., Sherry K., de Mejia E.G. Energy drinks: an assessment of their market size, consumer demographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2010. Vol.9, no. P. 303–317. doi: 10.1111/j.1541-4337.2010.00111.x.

References

1. Arria A.M., Caldeira K.M., Kasperski S.J., Vincent K.B., Griffiths R.R., O’Grady K.E. Energy drink consumption and increased risk for alcohol dependence. *Alcohol Clinical and Experimental Research*. 2011; 35(2): 365–375. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01352.x.
2. Zucconi S., Volpato C., Adinolfi F., Gandini E., Gentile E., Loi A. Gathering consumption data on specific consumer groups of energy drinks. *EFSA Supporting Publications*. 2013; 10(3): 1–190. doi: 10.2903/sp.efsa.2013.EN-394.
3. Vercammen K.A., Koma J.W., Bleich S.N. Trends in Energy Drink Consumption Among U.S. Adolescents and Adults, 2003–2016. *American Journal of Preventive Medicine*. 2019; 56(6): 827-833. doi: org/10.1016/j.amepre.2018.12.007.
4. Sankararaman S., Syed W., Medici V., Thomas J.S. Impact of energy drinks on health and well-being. *Current Nutrition Reports*. 2018; 7(3): 121–130.
5. De Sanctis V., Soliman N., Soliman A.T., Heba E., Salvatore D.M., Mohamed E.K., Bernadette F. Caffeinated energy drink consumption among adolescents and potential health consequences associated with their use: a significant public health hazard. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 88(2): 222–231.
6. Reissig C.J., Strain E.C., Griffiths R.R. Caffeinated energy drinks – a growing problem. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009; 99(1–3): 1–10. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.08.001.
7. Al-Shaar L, Vercammen K., Lu C., Richardson S., Tamez M. and Mattei J. Health Effects and Public Health Concerns of Energy Drink Consumption in the United States: A Mini-Review. *Front. Public Health*. 2017; 5:225. doi: 10.3389/fpubh.2017.00225.
8. Ali F., Rehman H., Babayan Z., Dwight Stapleton., Divya-Devi Joshi. Energy drinks and their adverse health effects: A systematic review of the current evidence. *Postgraduate Medicine*. 2015; 127(3): P.308–322.
9. Roehrs T., Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Medicine Reviews*. 2008; 12(2): 153–162. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.004.
10. Caine J.J., Geraciotti T.D. Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016; 83(12): 895–904. doi:10.3949/ccjm.83a.15050.
11. World Health Organization. WHO calls on countries to reduce sugars intake among adults and children. Geneva. 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/sugar-guideline/en>.
12. Souza D.B., Del Coso J., Casonatto J., Marcos D Polito. Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. 2017; 56(1): 13–27.
13. Gallo-Salazar C., Areces F, Abián-Vicén J., Lara B., Salinero J.J., Gonzalez-Millán C., Javier Portillo., Victor Muñoz., Daniel Juarez., Juan Del Coso. Enhancing physical performance in elite junior tennis players with a caffeinated energy drink. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2015; 10(3): 305–310. doi:10.1123/ijsp.2014-0103.
14. Perez-Lopez A., Salinero J.J., Abian-Vicen J., Valades D., Lara B., Hernandez C, Francisco Areces, Cristina González, Juan Del Coso. Caffeinated energy drinks improve volleyball performance in elite female players. *Medicine in Science and Sports and Exercise*. 2015; 47(4): 850–856. doi:10.1249/MSS.0000000000000455.
15. Abian-Vicen J., Puente C., Salinero J.J., González-Millán C., Areces F., Muñoz G., Jesús Muñoz-Guerra., Juan Del Coso. A caffeinated energy drink improves jump performance in adolescent basketball players. *Amino Acids*. 2014; 46(5): 1333–1341. doi:10.1007/s00726-014-1702-6.
16. Souza D.B., Del Coso J., Casonatto J., Marcos D Polito. Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. 2017; 56(1): 13–27.
17. Haroun H.S.W. Energy drinks: pros and cons. *MOJ Anatomy & Physiology*. 2019; 6(2): 49-53. doi: 10.15406/mojap.2019.06.00244.
18. Wassef B, Kohansieh M, Makaryus AN. Effects of energy drinks on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*. 2017; 9(11): 796–806.
19. Shah S.A., Chu B.W., Lacey C.S., Riddock I.C., Lee M., Dargush A.E. Impact of acute energy drink consumption on blood pressure parameters: a meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016; 50(10): 808–815. doi:10.1177/1060028016656433.

20. Seifert S.M., Seifert S.A., Schaechter J.L., Bronstein A.C., Benson B.E., Hershorin E.R., Arheart K.L., Franco V.I., Lipshultz S.E. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System. *Clinical Toxicology*. 2013; 51(7): 566–574. doi:10.3109/15563650.2013.820310.
21. García A., Romero C., Arroyave C., Fabián Giraldo., Leidy Sánchez., Julio Sánchez. Acute effects of energy drinks in medical students. *European Journal of Nutrition*. 2017; 56(6): 2081–2091.
22. Grasser E.K., Miles-Chan J.L., Charrière N., Cathriona R Loonam., Abdul G Dulloo., Jean-Pierre Montani. Energy drinks and their impact on the cardiovascular system: potential mechanisms. *Advances of Nutrition*. 2016; 7(5): 950–960. doi:10.3945/an.116.012526.
23. Enriquez A., Frankel D.S. Arrhythmogenic effects of energy drinks. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2017; 28(6): 711–717.
24. Majeed F., Yar T., Alsunni A., Ali Fouad Alhawaj., Ahmed AlRahim., and Muneer Alzaki. Synergistic effect of energy drinks and overweight/obesity on cardiac autonomic testing using the Valsalva maneuver in university students. *Annals of Saudi Medicine*. 2017; 37(3): 181–188.
25. Kozik T.M., Shah S., Bhattacharyya M., Teresa T Franklin., Therese Farrell Connolly., Walter Chien., George S Charos., Michele M Pelter. Cardiovascular responses to energy drinks in a healthy population: The C-energy study. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016; 34(7): 1205–1209.
26. Gray B., Ingles J., Medi C., Timothy Driscoll., Christopher Semsarian. Cardiovascular effects of energy drinks in familial long QT syndrome: a randomized cross-over study. *International Journal of Cardiology*. 2017; 231: 150–154.
27. Shah S.A., Occiano A., Nguyen T.A., Amanda Chan., Joseph C Sky., Mouchumi Bhattacharyya., Kate M O'Dell., Allen Shek., Nancy N Nguyen. Electrocardiographic and blood pressure effects of energy drinks and Panax ginseng in healthy volunteers: A randomized clinical trial. *International Journal of Cardiology*. 2016; 218: 318–323.
28. Brothers R.M., Christmas K.M., Patik J.C., Paul S Bhella. Heart rate, blood pressure and repolarization effects of an energy drink as compared to coffee. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2017; 37(6): 675–681.
29. Lippi G., Cervellin G., Sanchis-Gomar F. Energy drinks and myocardial ischemia: a review of case reports. *Cardiovascular Toxicology*. 2016; 16(3): 207–212.
30. Wajih Ullah M., Lakhani S., Siddiq W., Handa A., Kahlon Y., Siddiqui T. Energy drinks and myocardial infarction. *Cureus*. 2018; 10(5): e2658.
31. Chaban R., Kornberger A., Branski N., K. Buschmann., N. Stumpf., A. Beiras-Fernandez., C.F. Vahl. In-vitro examination of the positive inotropic effect of caffeine and taurine, the two most frequent active ingredients of energy drinks. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17(1): 220.
32. Pommerening M.J., Cardenas J.C., Radwan Z.A., Wade C.E., Holcomb J.B., Cotton B.A. Hypercoagulability after energy drink consumption. *Journal of Surgical Research*. 2015; 199(2): 635–640.
33. Park S., Lee Y., Lee J.H. Association between energy drink intake, sleep, stress, and suicidality in Korean adolescents: energy drink use in isolation or in combination with junk food consumption. *Nutrition Journal*. 2016; 15(1): 87. doi:10.1186/s12937-016-0204-7.
34. Azagba S., Langille D., Asbridge M. An emerging adolescent health risk: caffeinated energy drink consumption patterns among high school students. *Preventive Medicine*. 2014; 62: 54–59. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.01.019.
35. Richards G., Smith A.P. A review of energy drinks and mental health, with a focus on stress, anxiety, and depression. *Journal of Caffeine Research*. 2016; 6(2): 49–63. doi:10.1089/jcr.2015.0033.
36. Champlin S.E., Pasch K.E., Perry C.L. Is the consumption of energy drinks associated with academic achievement among college students? *The Journal of Primary Prevention*. 2016; 37(4): 345–359.
37. Smith A.P., Richards G. Energy drinks, caffeine, junk food, breakfast, depression and academic attainment of secondary school students. *Journal of Psychopharmacology*. 2018; 32(8): 893–899.
38. Trkulja J., Tomić S., Tomić S., Malenković G. Assessment of the effects of energy drinks on the cardiovascular system among students of the medical science. *Sestrinska Rec*. 2021; 24(82): 23-27. doi: 10.5937/sestRec2182023T.
39. Salinero J.J., Lara B., Abian-Vicen J., Cristina Gonzalez-Millán., Francisco Areces., César Gallo-Salazar., Diana Ruiz-Vicente., Juan Del Coso. The use of energy drinks in sport: perceived ergogenicity and side effects in male and female athletes. *British Journal of Nutrition*. 2014; 112(9): 1494–1502.
40. Logan R.W., Hasler B.P., Forbes E.E., Peter L Franzen. , Mary M Torregrossa., Yanhua H Huang., Daniel J Buysse., Duncan B Clark., Colleen A McClung. Impact of sleep and circadian rhythms on addiction vulnerability in adolescents. *Biological Psychiatry*. 2018; 83(12): 987–996.
41. Barrense-Dias Y., Berchtold A., Akre C., Joan-C.S. Consuming energy drinks at the age of 14 predicted legal and illegal substance use at 16. *Acta Paediatrica*. 2016; 105(11): 1361–1368.
42. Valle M.T.C., Couto-Pereira N.S., Lampert C., Arcego D.M., Toniazzo A.P., Limberger R.P., Dallegrave E., Dalmaz C., Arbo M.D., Leal M.B. Energy drinks and their component modulate attention, memory, and antioxidant defences in rats. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57(7): 2501–2511.
43. Jacobson B.H., Hester G.M., Palmer T.B., Williams K., Zachary K.P., John H.S., Conchola E.C., Woolsey C., Estrada E. Effect of energy drink consumption on power and velocity of selected sport performance activities. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018; 32(6): 1613–1618.
44. Jeffries O., Hill J., Patterson S.D., Waldron M. Energy drink doses of caffeine and taurine have a null or negative effect on sprint performance. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2017; 34(12): 1. doi:10.1519/JSC.0000000000002299.

45. Lalanne L., Lutz P.E., Paille F. Acute impact of caffeinated alcoholic beverages on cognition: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2017; 76: 188–194.
46. Cheng W.J., Lin C.C., Cheng Y., Ming-Chyi H. Effects of caffeinated alcoholic beverages with low alcohol and high caffeine content on cognitive and motor functions. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2017; 32(3): e 2634. doi:10.1002/hup.2634.
47. Asorey L. G., Carbone S., Gonzalez B. J., Cutrera R. A. Behavioral effects of the combined use of alcohol and energy drinks on alcohol hangover in an experimental mice model. *Neuroscience Letters*. 2018; 670: 1–7.
48. Reis R., Charehsaz M., Sipahi H., Doğan Ekici A.I., Macit C., Akkaya H., Aydın A. Energy drink induced lipid peroxidation and oxidative damage in rat liver and brain when used alone or combined with alcohol. *Journal of Food Science*. 2017; 82(4): 1037–1043.
49. Malik V.S., Popkin B.M., Bray G.A., Després J-P., Willett W.C., Hu F.B. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(11): 2477–2483. doi:10.2337/dc10-1079.
50. Søvik J.B., Skudutyte-Rysstad R., Tveit A.B., Sandvik L., Mulic A. Sour sweets and acidic beverage consumption are risk indicators for dental erosion. *Caries Research*. 2015; 49(3): 243–250.
51. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Jimenez A., Bautista P., Cristobal M., Nepomuceno T. Soto V., Casado C., Nakagawa T., Johnson R., Acosta J., Franco M. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2007; 292, (1): F423–429. doi:10.1152/ajprenal.00124.2006.
52. Greene E., Oman K., Lefler M. Energy drink-induced acute kidney injury. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014; 48 (10): 1366–1370.
53. Peerapen P., Thongboonkerd V. Caffeine in kidney stone disease: risk or benefit? *Advances of Nutrition*. 2018; 9(4): 419–424.
54. Harb J.N., Taylor Z.A., Khullar V., Sattari M. Rare cause of acute hepatitis: a common energy drink. *BMJ Case Rep* 14 october 2016; doi: 1136/bcr-2016-216612.
55. Khayyat L.I., Essawy A.E., Al Rawy M.M., Sorour J.M. Comparative study on the effect of energy drinks on haematopoietic system in Wistar albino rats. *Journal of Environmental Biology*. 2014; 35(5): 883–891.
56. Al-Basher G.I., Aljabal H., Almeer R.S., Allam A., Mahmoud A. Perinatal exposure to energy drink induces oxidative damage in the liver, kidney and brain, and behavioral alterations in mice offspring. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 102: 798–811.
57. Thorlton J., Ahmed A., Colby D.A. Energy drinks: implications for the breastfeeding mother. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2016; 41(3): 179–185.
58. Gillman M.W., Rifas-Shiman S.L., Fernandez-Barres S., Kleinman K., Taveras E.M., Oken E. Beverage intake during pregnancy and childhood adiposity. *Pediatrics*. 2017; 140(2): e20170031. doi: 10.1542/peds.2017-0031.
59. Berger L., Fendrich M., Fuhrmann D. Alcohol mixed with energy drinks: are there associated negative consequences beyond hazardous drinking in college students? *Addictive Behaviors*. 2013; 38: 2428–2432. doi:10.1016/j.addbeh.2013.04.003.
60. Mash H.B., Fullerton C.S., Ramsawh H.J., Ng T.H., Wang L., Kessler R.C., Stein M.B., Ursano R.J. Risk for suicidal behaviors associated with alcohol and energy drink use in the US Army. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2014; 49(9): 1379–1387. doi:10.1007/s00127-014-0886-0.
61. Arria A.M., Caldeira K.M., Bugbee B.A., Vincent K.B., O'Grady K.E. Energy drink use patterns among young adults: associations with drunk driving. *Alcohol: Clinical and Experimental Research* 2016;. 40(11): 2456–2466. doi:10.1111/acer.13229.
62. Marczynski C.A. Can energy drinks increase the desire for more alcohol? *Advances in Nutrition*. 2015; 6(1): 96–101. doi:10.3945/an.114.007393.
63. Worland J. Why You Might Not Want to Mix Alcohol and Energy Drinks. URL: <http://time.com/3677044/alcohol-energy-drinks>.
64. Seifert S.M., Schaechter J.L., Hershorin E.R., Lipshultz S.E. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics*. 2011; 127(3): 511–528. doi: 10.1542/peds.2009-3592.
65. Bundesinstitut für Risikobewertung. New human data on the assessment of energy drinks. In: Federal Institute for Risk Assessment. URL: http://www.bfr.bund.de/cm/349/new_human_data_on_the_assessment_of_energy_drinks.pdf.
66. Hungarian National Institute for Health Development Impact. Assessment of the Public Health Product Tax. Budapest: NIHD. 2015.
67. Heckman M.A., Sherry K., de Mejia E.G. Energy drinks: an assessment of their market size, consumer demographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the United States. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2010; 9: 303–317. doi: 10.1111/j.1541-4337.2010.00111.x

Информация об авторах

А.В. Наумов, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: andrey.naumov.93@mail.ru.

Е.Г. Овсянникова, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Л.В. Сароянц, доктор медицинских наук, заведующая отделом по изучению лепры, Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Information about the authors

A.V. Naumov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: andrey.naumov.93@mail.ru.

E.G. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: elenaagma@mail.ru.

L.V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Head of the Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 23.03.2023; одобрена после рецензирования 25.05.2023; принята к публикации 26.06.2023.

The article was submitted 23.03.2023; approved after reviewing 25.05.2023; accepted for publication 26.06.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3-06-08: 618.11-006.2

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-19-25

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА
«ИНТЕРЛЕЙКИН-1В», НАПРАВЛЕННОГО НА ЛОКАЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ
ЦИТОКИНОВОГО КАСКАДА В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА
У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

*Альфия Зинулгабделовна Исамулаева, Денис Александрович Медведицков,
Аида Ибрагимовна Медведицкова
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. В исследовании приняли участие 63 пациента пульмонологического отделения, имеющие в анамнезе сопутствующих заболеваний бронхиальную астму (БА). Пациенты были разделены: основная 1 группа (27 пациентов, которым проводилось лечение заболеваний пародонта по стандартному протоколу лечения) и основная 2 (36 пациентов, которым помимо стандартной терапии заболеваний пародонта назначался курс препарата «Интерлейкин-1b»). Контрольную группу составили условно здоровые 19 человек, не имеющие в анамнезе соматическую патологию. Согласно критериям из национальной программы «Бронхиальная астма», у 27 (27 %) пациентов диагностирована легкая форма БА, у 19 (52 %) – среднетяжелая форма, у 9 (20,1 %) – тяжелая форма БА. Выборка пациентов осуществлялась на основании критериев включения, не включения и исключения в исследование. Эффективность проведенной терапии оценивали индексом гигиены (J.C. Green, J.K. Vermillion (ОИ-S)), папиллярно-маргинально-альвеолярным индексом (РМА) в модификации Ратта. Уровень деструктивных процессов в костной ткани оценивали с помощью прицельных рентгенограмм и ортопантомограмм. Качество проведенного лечения оценивали через 3 недели, 4 месяца и далее 6 месяцев от начала лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, «Интерлейкин-1b», заболевания пародонта, гигиенический статус.

Для цитирования: Исамулаева А. З., Медведицков Д. А., Медведицкова А. И. Анализ эффективности пролонгированного действия препарата «Интерлейкин-1b», направленного на локальное снижение цитокинового каскада в тканях пародонта у пациентов с бронхиальной астмой // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 19–25. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-19-25.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE PROLONGED ACTION OF THE DRUG
"INTERLEUKIN-1B", AIMED AT A LOCAL DECREASE IN THE CYTOKINE CASCADE
IN PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**

Alfiya Z. Isamulaeva, Denis A. Medveditskov, Aida I. Medveditskova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The study involved 63 patients of the pulmonology department with a history of concomitant diseases of bronchial asthma (BA). The patients were divided into the main group 1 (27 patients who underwent treatment of periodontal diseases according to the standard treatment protocol) and the main group 2 (36 patients who, in addition to standard therapy for periodontal diseases, were prescribed a course of Interleukin-1b). The control group consisted of 19 conditionally healthy people with no history of somatic pathology.

* © Исамулаева А.З., Медведицков Д.А., Медведицкова А.И., 2023

According to the criteria from the national program “Bronchial Asthma”, 27 (27 %) patients were diagnosed with a mild form of BA, 19 (52 %) - with a moderate form, and 9 (20,1 %) – with a severe form of BA. The selection of patients was carried out on the basis of inclusion, non-inclusion and exclusion criteria in the study. The effectiveness of the therapy was assessed by the hygiene index (J.C. Green, J.K. Vermillion (OHI-S)), the papillary-marginal-alveolar index (PMA) in the Parma modification. The level of destructive processes in the bone tissue was assessed using sighting radiographs and orthopantomograms. The quality of the treatment was assessed after 3 weeks, 4 months and then 6 months from the start of treatment.

Key words: bronchial asthma, “Interleukin-1b”, periodontal diseases, hygienic status

For citation: Isamulaeva A. Z., Medveditskov D. A., Medveditskova A. I. Analysis of the effectiveness of the prolonged action of the drug “Interleukin-1b”, aimed at a local decrease in the cytokine cascade in periodontal tissues in patients with bronchial asthma. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 19–25. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-19-25 (In Russ.).

Введение. На сегодняшний день общесоматические заболевания, проявляющиеся в полости рта, остаются актуальной проблемой всемирного здравоохранения. Не исключением такого заболевания является бронхиальная астма, распространенность которой в мире составляет 4-10 % [1]. На ряду с общесоматическими заболеваниями, большого внимания заслуживают патологии, проявляющиеся во рту, одними из которых являются заболевания тканей пародонта, распространенность которых среди населения варьируется от 80 до 100 % [2, 3]. У пациентов с бронхиальной астмой на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов изменяется кислотное равновесие в полости рта, уровень про- и противовоспалительных цитокинов, уровень лизоцима в ротовой жидкости с дальнейшим усилением воспалительных явления тканей пародонта [4]. Исследование цитокинового каскада десневой жидкости является эффективным предупредительным методом диагностики воспалительных заболеваний пародонта и контролем эффективности над обратимыми клиническими показателями [5]. Пусковым механизмом воспалительного процесса является повреждение клеток тканей пародонта и ослабление кровеносных капилляров полости рта, что способствует воздействию микробного содержимого зубной бляшки на ткани и развитию локального тканевого ответа [6]. Выявлено, что степень хронического генерализованного пародонтита тесно связана с тяжестью бронхиальной астмы, возрастом, когда она была впервые диагностирована, и длительностью течения [7].

Цель: проанализировать эффективность действия препарата «Интерлейкин-1b» (гель) на ткани пародонта у пациентов с бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 63 пациента, проходившие лечение в пульмонологическом отделении «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова» г. Астрахани в период с 2018 г. по 2021 г. в возрасте от 21-39 лет, имеющие в анамнезе сопутствующих заболеваний бронхиальную астму (БА).

В ходе исследования пациенты с БА были разделены на две группы: основная 1 (27 пациентов, которым проводилось лечение заболеваний пародонта по стандартному протоколу лечения) и основная 2 (36 пациентов, которым помимо стандартной терапии заболеваний пародонта назначался курс препарата «Интерлейкин-1b»). Контрольную группу составили условно здоровые 19 человек, не имеющие в анамнезе соматическую патологию. Данные представлены на рисунке 1.



Рис. 1. Распределение пациентов по группам исследования
Fig. 1. Distribution of patients by study groups

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов от 21 до 39 лет.
2. Наличие выраженной сопутствующей патологии с диагнозом – бронхиальная астма.
3. Наличие одного из диагнозов: хронический локализованный гингивит (ХЛГ), хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ), хронический локализованный пародонтит (ХЛП), хронический генерализованный пародонтит легкой степени (ХГПЛС).
4. Наличие информированного согласия пациента на участие (№ 152-ФЗ).

Критерии невключения в исследование:

1. Пациенты до 21 года и старше 39 лет.
2. Пациенты с зубочелюстными патологиями зубных рядов и ортодонтическими аппаратами.
3. Пациенты с онкологическими заболеваниями.
4. Наличие психогенных и психосоматических расстройств.

Критерии исключения:

1. Письменный отказ пациента от дальнейшего лечения.
2. Резкое ухудшение состояния здоровья, не связанное с основным заболеванием.
3. Нарушение пациентом протокола исследования.
4. Иные причины, зависящие и независящие от пациента.

Постановка диагноза бронхиальная астма осуществлялась на основании международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Согласно критериям из национальной программы «Бронхиальная астма», у 27 (27 %) пациентов диагностирована легкая форма БА, у 19 (52 %) – среднетяжелая форма, у 9 (20,1 %) – тяжелая форма БА.

В обеих группах после проведения санации полости рта, включающей контролируруемую и профессиональную чистку зубов с удалением над- и поддесневых зубных отложений аппаратом “Varius-750 Lux” (“NSK”, Япония) (частота 25 кГц) и аппарата “Air-flow” (Италия), лечение кариеса с препарированием борами, глубоким фторированием и пломбированием зубов с дальнейшей диагностикой кариес-маркером. Далее полировали поверхности зубов, применяли комплекс полосканий 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата и аппликации противовоспалительными и кератопластическими мазями «Холисал-гель» (Польша) или «Метрогил-дента» (Индия), накладывали пластины «ЦМ» (Россия)). Пластины являются лекарственным средством из композитного материала природного происхождения, на котором иммобилизованы экологически чистые экстракты трав поливалентного действия: зверобой, тысячелистник и шалфей. В пластины «ЦМ» также входят витамины группы В, витамин С и комплекс минеральных веществ. В пластины «ЦМ-1» дополнительно входит гентамицин, а в пластины «ЦМ-2» – глицирофосфат кальция. Пациентам основной 2 группы помимо вышеизложенной стандартной терапии заболеваний пародонта назначали гель рекомбинантного интерлейкина-1β человека («Интерлейкин-1β»). Десну изолировали от слюны и наносили на нужный участок препарат, который из-за своей повышенной текучести легко заполнял пародонтальный карман и слизистую оболочку межзубного сосочка. Эффективность проведенной терапии оценивали индексом гигиены (J.C. Green, J.K. Vermillion (ОHI-S)) и папиллярно-маргинально-альвеолярным индексом (РМА) в модификации Рагма. Уровень деструктивных процессов в костной ткани оценивали с помощью прицельных рентгенограмм и ортопантограмм. Качество проведенного лечения оценивали через 3 недели, 4 месяца и далее 6 месяцев от начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 6. Достоверность различий количественных признаков определяли с помощью t-критерия Стьюдента для сравнения независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ проведенного исследования выявил зависимость между заболеваниями пародонта и тяжестью БА. Данные представлены в таблице 1.

Так в основной 1 группе заболевания пародонта выявлены у 88,9 % пациентов, из которых ХЛГ отмечена у 12,5 %, ХГКГ – у 33,3 %, ХЛП – у 25 %, ХГП – 29,2 %. В основной 2 группе у 86,1 % пациентов наблюдались заболевания пародонта, из которых ХЛГ отмечена у 16,2 %, ХГКГ – у 35,5 %, ХЛП – у 25,8 %, ХГП – у 22,5 % пациентов.

Таблица 1. Распределение пациентов в обследуемых группах в зависимости от заболеваний пародонта и степени тяжести БА

Table 1. Distribution of patients in the examined groups depending on periodontal diseases and the severity of bronchial asthma

Группа	Степень тяжести БА	ХЛГ	ХГКГ	ХЛП	ХГП	Интактный пародонт
		3 (12,5 %)	8 (33,3 %)	6 (25 %)	7 (29,2 %)	
Основная 1 группа	Легкая (n = 12)	2 (16,7 %)	4 (33,3 %)	3 (25 %)	3 (25 %)	3 (11,1 %)
	Средняя (n = 8)	1 (12,5 %)	4 (50 %)	2 (25 %)	1 (12,5 %)	
	Тяжелая (n = 4)	-	-	1 (25 %)	3 (75 %)	
Всего:		24 (88,9 %)				
Группа	Степень тяжести БА	ХЛГ	ХГКГ	ХЛП	ХГП	Интактный пародонт
		5 (16,2 %)	11 (35,5 %)	8 (25,8 %)	7 (22,5 %)	
Основная 2 группа	Легкая (n = 15)	3 (20 %)	6 (40 %)	4 (26,7 %)	2 (13,3 %)	5 (13,9 %)
	Средняя (n = 11)	2 (18,2 %)	5 (45,4 %)	2 (18,2 %)	2 (18,2 %)	
	Тяжелая (n = 5)	-	-	2 (40 %)	3 (60 %)	
Всего:		31 (86,1 %)				

Помимо этого, в основной 1 группе при легкой степени тяжести БА у 16,7 % пациентов наблюдался ХЛГ, у 33,3 % - ХГКГ, по 25 % с ХЛП и ХГП. При средней степени тяжести БА: у 12,5 % пациентов был ХЛГ, у 50 % - ХГКГ, 25 % - ХЛП, 12,5 % - ХГП. При тяжелой степени БА: у 25 % пациентов наблюдался ХЛП, у 75 % - ХГП, ХЛГ и ХГКГ не замечены. В основной 2 группе у пациентов с легкой степенью тяжести БА у 20 % пациентов наблюдался ХЛГ, у 40 % - ХГКГ, 26,7 % - ХЛП и у 13,3 % - ХГП. У пациентов со средней степенью тяжести БА показатели были следующими: 18,2 %, 45,4 %, 18,2 %, 18,2 %, соответственно вышеизложенному перечню заболеваний пародонта. При тяжелой степени БА, также как и в основной 1 группе, у пациентов были замечены только ХЛП (у 40 %) и ХГП (у 60 %) Разница статистически значима, $p < 0,05$.

Далее нами была проведена сравнительная характеристика гигиенического состояния рта и тканей пародонта у пациентов с бронхиальной астмой различной степени тяжести до начала лечения. До начала лечения оценивали индекс гигиены J.C. Green, J.K. Vermillion (ОНИ-S) и РМА в модификации Parma C. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Уровень гигиенического состояния рта и тканей пародонта у пациентов с БА до начала лечения заболеваний пародонта

Table 2. The level of hygienic condition of the mouth and periodontal tissues in patients with bronchial asthma before the treatment of periodontal diseases

Индексы	Степень тяжести						Контрольная группа
	Легкая (n = 27)		Средняя (n = 19)		Тяжелая (n = 9)		
	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	
ОНИ-S	2,44±0,08	2,51±0,13	2,82±0,16	2,79±0,19	3,26±0,05	3,29±0,11	1,77±0,09
РМА (%)	36,4±0,13	32,8±0,21	52,6±0,08	53,1±0,11	68,5±0,18	67,9±0,15	21,2±0,06

В основной 1 группе у пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами БА значения индекса ОНИ-S составили 2,44±0,08; 2,82±0,16; 3,26±0,05, соответственно. В основной 2 группе у обследуемых с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами БА показатели составили 2,51±0,13; 2,79±0,19; 3,29±0,11, соответственно. При этом в контрольной группе показатели были ниже и составили в среднем 1,77±0,09. Говоря о индексе РМА до лечения, показатели в основной 1 группе при легкой степени тяжести БА составили 36,4±0,13 %, при среднетяжелой степени тяжести БА – 52,6±0,08 %, при тяжелой степени – 68,5±0,18 %. В основной 2 группе индекс РМА в зависимости от тяжести БА составил

32,8±0,21 %; 53,1±0,11 %; 67,9±0,15 %, соответственно. В контрольной группе показатели наблюдались достоверно ниже и в среднем составили 21,2±0,06 %. Разница статистически значима, $p < 0,05$.

Через 3 недели после начала лечения заболеваний пародонта, в основной 1 группе показатели индекса ОНІ-S снизились незначительно и составили у пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами БА 2,36±0,14; 2,75±0,1; 3,19±0,15, соответственно. В основной 2 группе показатели имели лучшие результаты, которые составили 2,18±0,05; 2,57±0,18; 2,88±0,11, соответственно выше предложенным формам БА. В контрольной группе средние значения снизились до 1,12±0,04. Также в основной 1 группе средние значения индекса РМА имели тенденцию к снижению и при легкой степени тяжести БА составили 32,5±0,08 %, при среднетяжелой степени тяжести БА – 45,2±0,03 %, при тяжелой степени – 58,1±0,12 %. В основной 2 группе показатели составили 30,4±0,14 %; 41,6±0,04 %; 49,1±0,19 %, соответственно вышеуказанным формам БА. В контрольной группе средние значения показали 19,6±0,11 %. Разница статистически значима, $p < 0,05$ (табл. 3).

Таблица 3. Уровень гигиенического состояния рта и тканей пародонта у пациентов с БА через 3 недели после начала лечения заболеваний пародонта

Table 3. The level of hygienic condition of the mouth and periodontal tissues in patients with bronchial asthma 3 weeks after the start of treatment for periodontal diseases

Индексы	Степень тяжести						Контрольная группа
	Легкая (n = 27)		Средняя (n = 19)		Тяжелая (n = 9)		
	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	
ОНІ-S	2,36±0,14	2,18±0,05	2,75±0,1	2,57±0,18	3,19±0,15	2,88±0,11	1,43±0,04
РМА (%)	32,5±0,08 %	30,4±0,14	45,2±0,03 %	41,6±0,04	58,1±0,12 %	49,1±0,19	19,6±0,11

Через 4 месяца в основной 1 группе в соответствии легкой, средней и тяжелой степенями тяжести БА, показатели индекса ОНІ-S снизились до 2,16±0,14; 2,51±0,07; 2,79±0,12, соответственно. В основной 2 группе – 1,81±0,08; 2,33±0,02; 2,46±0,15, соответственно. У контрольной группы средние значения снизились до 0,98±0,05. Средние значения индекса РМА в основной 1 группе составили 25,8±0,05 %; 38,7±0,12 %; 46,2±0,01 %. В основной 2 группе – 21,5±0,06 %; 33,1±0,1 %; 38,8±0,14 %, соответственно вышеуказанным формам БА. В контрольной группе средние значения показали 15,3±0,16 %. Разница статистически значима, $p < 0,05$ (табл. 4).

Таблица 4. Уровень гигиенического состояния рта и тканей пародонта у пациентов с БА через 4 месяца после начала лечения заболеваний пародонта

Table 4. The level of hygienic condition of the mouth and periodontal tissues in patients with bronchial asthma 4 months after the start of treatment for periodontal diseases

Индексы	Степень тяжести						Контрольная группа
	Легкая (n = 27)		Средняя (n = 19)		Тяжелая (n = 9)		
	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	
ОНІ-S	2,16±0,14	1,81±0,08	2,51±0,07	2,33±0,02	2,79±0,12	2,46±0,15	0,98±0,05
РМА (%)	25,8±0,05	21,5±0,06	38,7±0,12	33,1±0,1	46,2±0,01	38,8±0,14	15,3±0,16

Через 6 месяцев в основной 1 группе при легкой, средней и тяжелой степенями БА, показатели индекса ОНІ-S составили 2,10±0,07; 2,44±0,12; 2,68±0,06, соответственно. В основной 2 группе – 1,65±0,18; 2,18±0,05; 2,23±0,09, соответственно. Контрольной группе средние значения снизились до 0,87±0,09. Средние значения индекса РМА в основной 1 группе составили 24,2±0,08 %; 36,8±0,03 %; 44,5±0,05 %. В основной 2 группе – 17,4±0,17 %; 26,4±0,12 %; 32,2±0,03 %, соответственно вышеуказанным формам БА. В контрольной группе средние значения показали 14,2±0,06 %. Разница статистически значима, $p < 0,05$ (табл. 5).

Таблица 5. Уровень гигиенического состояния рта и тканей пародонта у пациентов с БА через 6 месяцев после начала лечения заболеваний пародонта
Table 5. The level of hygienic condition of the mouth and periodontal tissues in patients with bronchial asthma 6 months after the start of treatment for periodontal diseases

Индексы	Степень тяжести						Контрольная группа
	Легкая (n = 27)		Средняя (n = 19)		Тяжелая (n = 9)		
	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	Основная 1 группа	Основная 2 группа	
ОHI-S	2,10±0,07	1,65±0,18	2,44±0,12	2,18±0,05	2,68±0,06	2,23±0,09	0,87±0,09
РМА (%)	24,2±0,08	17,4±0,17	36,8±0,03	26,4±0,12	44,5±0,05	32,2±0,03	14,2±0,06

Заключение. Таким образом, применение препарата «Интерлейкин-1b» значительно улучшает гигиенический статус у пациентов с бронхиальной астмой в любой из нозологических форм проявления, улучшает циркуляцию кровеносных сосудов в тканях пародонта с дальнейшим снижением воспалительных явлений, а также оказывает местное антибактериальное воздействие на пародонт и генерализованное барьерное действие в десневой жидкости. Данный препарат способен помочь в борьбе с заболеваниями пародонта и слизистой оболочки рта у пациентов с бронхиальной астмой.

Список источников

1. Горина Е. Р., Волков Е. А., Ермолев С. Н. Тетраполярная биоимпедансная смектометрия в оценке заболеваний слизистой оболочки рта // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. 2015. № 53. С. 22–26.
2. Алиев М. М., Ахмедова Л. М., Гаджиева Г. К., Исмаилов А. И. Спектрограмма веществ низкой и средней молекулярной массы у больных язвенным стоматитом с *Helicobacter pylori*-инфекцией в динамике комплексного лечения природным сорбентом // Институт Стоматологии. 2014. № 3. С. 52–54.
3. Олейник О. И. Разработка методов и оценка эффективности результатов индивидуальной профилактики воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж, 2014. 46 с.
4. Люлякина Е. Г., Чижов Ю. В., Бауер Е. В. Проявления в полости рта при метотрексатотерапии // Институт стоматологии. 2014. № 1. С. 90–91.
5. Исамулаева А. З., Кунин А. А., Шатуева С. З., Исамулаева А. И. Влияние полиморфизма гена *il1ra(vntr)* на развитие пародонтита у больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки // Аллергология и иммунология. 2015. № 3. С. 306–307.
6. Исамулаева А. З., Кунин А. А., Шатуева С. З., Исамулаева А. И. Влияние генетических полиморфизмов *il-1β* на развитие пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки // Человек и лекарство : Сборник тезисов докладов XXII Российского национального конгресса (Москва, 06–10 апреля 2015 г.). Москва : Человек и лекарство, 2015. С. 44–45.
7. Орехова Л. Ю., Долгодворов А. Ф., Крылова В. Ю. Состояние полости рта у больных бронхиальной астмой с разными клинико-патогенетическими вариантами // Пародонтология. 2011. № 2 (59). С. 14–17.

References

1. Gorina E. R., Volkov E. A., Ermoliev S. N. Tetrapolar bioimpedance smectometry in the assessment of diseases of the oral mucosa. Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie = Cathedra. Department. Dental training. 2015; (53): 22–26. (In Russ.).
2. Aliev M. M., Akhmedova L. M., Gadzhiev G. K., Ismailov A. I. Spectrogram of low and medium molecular weight substances in patients with ulcerative stomatitis with *Helicobacter pylori* infection in the dynamics of complex treatment with a natural sorbent. Institut Stomatologii = Institute of Dentistry. 2014; (3): 52–54. (In Russ.).
3. Oleinik O. I. Development of methods and evaluation of the effectiveness of the results of the individual prevention of inflammatory periodontal diseases. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Voronezh; 2014: 46. (In Russ.).
4. Lyulyakina E. G., Chizhov Yu. V., Bauer E. V. Manifestations in the oral cavity during treatment with methotrexate. Institut Stomatologii = Institute of Dentistry. 2014; (1): 90–91. (In Russ.).
5. Isamulaeva A. Z., Kunin A. A., Shatueva S. Z., Isamulaeva A. I. Effect of *il1ra (vntr)* gene polymorphism on the development of periodontitis in patients with gastric and duodenal ulcer. Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology. 2015; (3): 306–307. (In Russ.).
6. Isamulaeva A. Z., Kunin A. A., Shatueva S. Z., Isamulaeva A. I. Influence of *il-1β* genetic polymorphisms on the development of periodontitis in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. Man and medicine. XXII Russian National Congress: Abstract Collection. Moscow : Man and medicine; 2015: 44–45. (In Russ.).
7. Orekhova L. Yu., Dolgodvorov A. F., Krylova V. Yu. State of the oral cavity in patients with bronchial asthma with different clinical and pathogenetic variants. Parodontologiya = Periodontology. 2011; (2 (59)): 14–17. (In Russ.).

Информация об авторах

А.З. Исамулаева, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ter-stom@mail.ru.

Д.А. Медведицков, ассистент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: denis2020aleksandrovich@mail.ru.

А.И. Медведицкова, ассистент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ter-stom@mail.ru.

Information about the authors

A.Z. Isamulaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ter-stom@mail.ru.

D.A. Medveditskov, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: denis2020aleksandrovich@mail.ru.

A.I. Medveditskova, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ter-stom@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 24.04.2023; одобрена после рецензирования 30.06.2023; принята к публикации 30.06.2023.

The article was submitted 24.04.2023; approved after reviewing 30.06.2023; accepted for publication 30.06.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 546.3:615.015:541.126

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-26-31

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
(фармацевтические науки)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ
КОБАЛЬТ - ФТАЛЕКСОН SA КАК РЕАГЕНТА НА КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ**

*Марина Владимировна Мажитова, Сюзанна Грачиговна Азатян,
Юлия Александровна Очередко, Милита Андраниковна Карибьянц
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация: одной из задач фармацевтической химии является разработка новых и повышение чувствительности уже известных методик качественного и количественного определения лекарственных веществ. В работе представлены результаты исследования взаимодействия кофеин-бензоата натрия с фталексоном SA в присутствии ионов кобальта. Показано, что идентификация данного лекарственного вещества, а также его количественное определение по реакции с системой Co^{2+} - фталексон SA возможна в сильноокислых средах. Применение комплекса Co^{2+} - фталексон SA подтверждено в эксперименте с использованием водных аналитических систем.

Ключевые слова: кофеин-бензоат натрия, фталексон SA, ионы кобальта, идентификация, количественное определение, спектрофотометрия

Для цитирования: Мажитова М. В., Азатян С. Г., Очередко Ю. А., Карибьянц М. А. Исследование возможности применения системы кобальт - фталексон SA как реагента на кофеин-бензоат натрия // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 26–31. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-26-31.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**RESEARCH OF THE POSSIBILITY OF THE SYSTEM
COBALT – PHTHALEXON SA APPLICATION
AS REAGENT ON SODIUM CAFFEINE-BENZOATE**

Marina V. Mazhitova, Syuzanna G. Azatyan, Yulia A. Ocheredko, Milita A. Karibyants
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The development of new and increasing the sensitivity of already known techniques of high-quality and quantitative definition of medicinal substances is one of pharmaceutical chemistry problems. This paper presents the results of a study of the interaction of sodium caffeine benzoate with phthalaxone SA in the presence of cobalt ions. It has been shown that the identification of this drug substance, as well as its quantitative determination by reaction with the Co^{2+} - phthalaxone SA system, is possible in highly acidic media. The use of the Co^{2+} - phthalaxone SA complex was confirmed in an experiment using aqueous analytical systems.

Keywords: sodium caffeine-benzoate, phthalaxone SA, cobalt ions, identification, quantification, spectrophotometry

For citation: Mazhitova M. V., Azatyan S. G., Ocheredko Yu. A., Karibyants M. A. Research of the possibility of the system cobalt - phthalaxone SA application as reagent on sodium caffeine-benzoate. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 26–31. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-26-31 (In Russ.).

* © Мажитова М.В., Азатян С.Г., Очередко Ю.А., Карибьянц М.А., 2023

В настоящее время для идентификации и количественного определения лекарственных препаратов применяются различные методы, одним из распространенных является титриметрический. Более селективным и точным методом идентификации и количественного определения может быть спектрофотометрический, требующий тонкого подбора реагентов, которыми могут оказаться как органические красители, ионы металлов, так и сложные неорганические ионы [1, 2].

Сказанное определило **цель работы**, связанной с исследованием возможности идентификации и количественного определения фармацевтического препарата «Кофеин-бензоат натрия» по реакции с органическим красителем и его комплекса с ионами кобальта.

Кофеин – алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1-2%), орехах кола. Вещество также получают синтетическим путем. На фармацевтическом рынке выпускается в виде комплексной соли кофеина с бензоатом натрия с содержанием 40% кофеина. Кофеин-бензоат натрия используется преимущественно как стимулятор ЦНС. В терапевтических дозах препарат проявляет аналептическое, кардиотоническое, психостимулирующее действие. Также из-за способности суживать сосуды головного мозга кофеин и препараты, содержащие кофеин, применяют при мигрени [3].

ФталеКСоны являются интересными реагентами, дающими контрастные чувствительные реакции с ионами многовалентных металлов. Их избирательность может быть повышена за счет варьирования рН среды и применения маскирующих веществ [4]. Органические реагенты зарекомендовали себя как перспективные для определения ряда ионов [5, 6, 7], но также могут применяться в анализе фармацевтических препаратов [8, 9]. В качестве реагента нами был взят один из трифенилметановых красителей фталеКСон SA (ФТSA). ФталеКСон SA (3,3'-бис три (карбоксиметил-фенолсульфоталеин) – реагент из ряда сульфоталеКСонов.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели использовали водные растворы нитрата кобальта ($2 \cdot 10^{-4}$ М), реагента ФТSA ($2 \cdot 10^{-4}$ М), стабилизированный HgJ_2 , «Кофеин-бензоат натрия», содержащийся в ампуле объемом 1 мл с концентрацией 200 мг/мл ($2 \cdot 10^{-4}$ М), приготовленные на бидистилляте. Для создания среды использовали солянокислоацетатные буферные растворы (рН 1-3), аммиачно-ацетатные системы (рН 3-11), растворы NaOH (рН > 11). Оптические плотности снимали на приборе ПЭ-5400В в кюветах с расстоянием между светопропускающими гранями $l=1,0$ см, раствор сравнения – дистиллированная вода. Эксперимент проводился в трех повторениях, для построения калибровочного графика – в пяти повторениях.

Результаты исследования и их обсуждение. Взаимодействие ФТSA с ионами кобальта ранее подробно не изучалась, поэтому для выяснения возможности идентификации кофеин-бензоата по реакции с ФТSA в присутствии ионов кобальта предварительно было изучено комплексообразование органического реагента с металлом. Полученные спектрофотометрические характеристики ФТSA и его комплекса с кобальтом в широком диапазоне кислотности среды приведены в таблице 1.

Таблица 1. Основные спектрофотометрические характеристики ФТSA и его комплекса с кобальтом при различных значениях рН

Table 1. Main spectrophotometric characteristics of PTSA and its complex with cobalt at different pH values

рН	3	4	5	6	7	9	11
$\lambda_{\text{ФТSA}}$	450	450	460	460	550	560	560
$\lambda_{\text{ФТSA-Co}^{2+}}$	450	470	560	560	550	560	560
$\Delta\lambda$	0	20	100	100	0	0	0

Анализ полученных данных показывает, что взаимодействие ионов кобальта с фталеКСоном SA начинается в кислых средах при рН > 4, и далее при рН 5 и рН 6 наблюдается увеличение концентрации комплексных частиц. Образование комплекса сопровождается значительным батохромным эффектом (100 нм), максимум светопоглощения комплекса приходится на 560 нм.

Простейшее соотношения металла к реагенту в составе комплексов устанавливали методом изоляричных серий. Согласно полученным зависимостям простейшее соотношение кобальта и ФТSA в составе образующегося соединения 1:1 (Me:R), что более отчетливо проявляется при рН=6. Это соотношение было нами подтверждено методом стехиометрической точки [10]. Молярный коэффициент светопоглощения соединения, образующегося в исследуемой системе комплекса, устанавливали методом Н.П. Комаря [10]. Среднее значение молярного коэффициента светопоглощения комплекса кобальта с фталеКСоном SA приведено в таблице 2.

Таблица 2. Основные спектрофотометрические характеристики системы Co^{2+} -фталексон SA
 Table 2. Main spectrophotometric characteristics of the Co^{2+} -phthalaxone SA system

pH	$\lambda_{\text{ФТSA}}$, нм	$\lambda_{\text{Co}^{2+}\text{-ФТSA}}$, нм	$\Delta\lambda$, нм	$\text{Co}^{2+}:\text{ФТSA}$	ϵ
5	460	560	100	1:2 и 1:1	$1,70 \cdot 10^4$
6	460	560	100	1:1	$1,88 \cdot 10^4$

Учитывая неоднозначное значение соотношения Me:R в слабокислых средах pH 5 и тот факт, что в этой системе доминирует соединение с простейшим соотношением Me:R=1:1, можно предположить, что ионы кобальта, имея высокую поляризационную активность, координируют молекулы реагента по третичному азоту его иминодиацетатных группировок с замыканием циклов по карбонильному кислороду хиноидного кольца и кислороду окси-группы бензольного кольца красителя. С уменьшением кислотности среды от pH 5 к pH 6 происходит диссоциация соединения состава 1:2 (Me:R) по ионно-ковалентной связи кобальта с кислородом оксигруппы бензольного кольца, полным разрушением соответствующего цикла и сохранением координационного узла, содержащего две донорно-акцепторные связи. Такое объяснение основано на том факте, что цикл, образованный по карбонильному кислороду хиноидного кольца молекулы реагента и третичному азоту иминодиацетатной группировки, находящейся к нему в *o*-положении, является более прочным [4, 9], чем координационный узел, образованный по кислороду бензольного кольца.

С целью исследования влияния кофеина на спектральные характеристики ФТSA были получены спектры светопоглощения этой системы в диапазоне pH от 1 до 12. Визуальное рассмотрение этой серии показало, что незначительное изменение окраски красителя наблюдается лишь в сильнокислых средах: pH 1 и pH 2.

На абсорбционной кривой (рис. 1-2) ФТSA в присутствии кофеина при pH 2 наряду с коротковолновым максимумом, совпадающим с таковым самого реагента, при $\lambda=560$ нм наблюдается длинноволновая, интенсивность которого значительно меньше первого. Это свидетельствует о некотором влиянии вводимого фармпрепарата на состояние равновесий в растворах ФТSA в сильнокислой среде, однако, это влияние не существенно и не позволяет применить эту систему для идентификации кофеина.

С целью исследования возможности применения системы Co^{2+} -ФТSA в качестве реагента для идентификации кофеина (Kof) получены спектры светопоглощения тройной системы Co^{2+} -ФТSA-Kof в широком диапазоне кислотности среды. Контрастная цветная реакция при введении кофеина в систему Co^{2+} -ФТSA возникает в сильнокислых средах (pH 1, pH 2). Она сопровождается значительным батохромным эффектом, составляющим 100 нм. При этом на абсорбционной кривой тройной системы наблюдаются два максимума, один из которых совпадает с таковым как реагента, так и системы Co^{2+} -ФТSA, второй – длинноволновой, находится при 560 нм. Спектры светопоглощения представлены на рисунке 1-2.

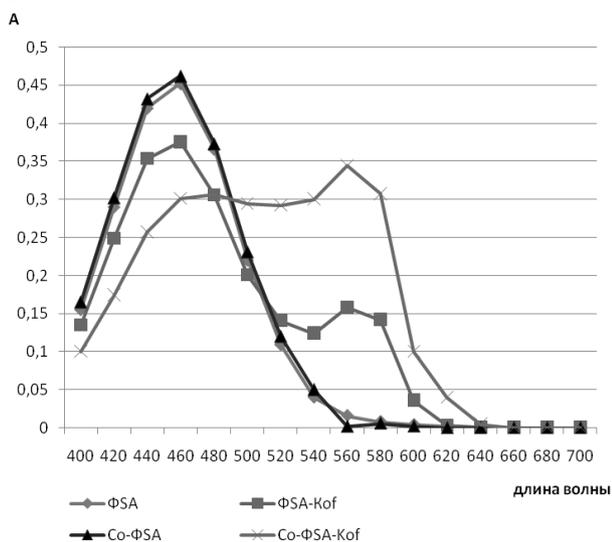


Рис.1. Спектры светопоглощения исследуемых систем: pH 1, $C(\text{ФТSA})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Co})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Kof})=10^{-4}$ моль/дм³

Fig. 1. Light absorption spectra of the systems under study: pH 1, $C(\text{PTSA}) = 10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Co}) = 10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Kof}) = 10^{-4}$ mol/dm³

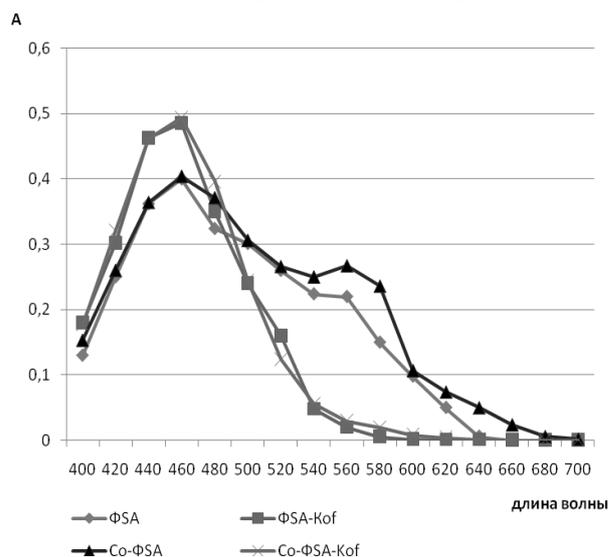


Рис.2. Спектры светопоглощения исследуемых систем: pH 2, $C(\text{ФТSA})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Co})=10^{-4}$ моль/дм³, $C(\text{Kof})=10^{-4}$ моль/дм³

Fig. 2. Light absorption spectra of the systems under study: pH 2, $C(\text{PTSA}) = 10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Co}) = 10^{-4}$ mol/dm³, $C(\text{Kof}) = 10^{-4}$ mol/dm³

Наблюдаемую картину влияния кофеина на систему Co^{2+} -ФТСА можно объяснить следующим образом. ФТСА в кислых средах находится в виде отрицательного однозарядного аниона. В этих условиях он диссоциирован только по сильнокислотной сульфогруппе и представляет собой трифенилметилкатион. Результаты исследования показывают, что комплексообразование ионов кобальта с ФТСА при pH 1 и pH 2 отсутствует. При этом длинноволновой максимум кривой светопоглощения тройной системы совпадает с таковым комплекса, образующегося лишь в слабокислых средах. Возможно, что кофеин в комплексе с бензоатом натрия, представляющим собой поверхностно-активное вещество, влияет на состояние водной фазы, особенно на микроокружение реагента и иона металла, изменяя таким образом лигандные и комплексообразующие свойства компонентов аналитической системы. Это допускает в свою очередь возможность возникновения разнолигандного глубокоокрашенного комплекса. При этом в образовании системы со стороны кофеина участвуют карбонильный кислород шестичленного цикла и третичный азот пятичленного цикла, донорная способность которого выражена в достаточной степени. Со стороны молекулы красителя в образовании комплекса участвуют третичный азот и кислород бензольного кольца. Возникающий таким образом цикл и определяет глубокую окраску соединения.

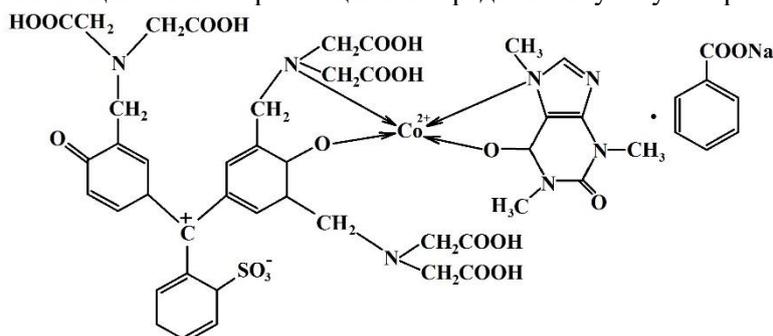


Рис. 3. Схема возможного взаимодействия кофеин-бензоата натрия с комплексом Co^{2+} - ФТСА
 Fig. 3. Scheme of possible interaction of sodium caffeine-benzoate with Co^{2+} - PTSA complex

Во всех других случаях участие других гетероатомов азота и соседних с ними карбонильных группировок в образовании связи с кобальтом маловероятно, в виду крайней энергетической неустойчивости возникающих при этом циклов.

Таким образом, идентификации натрия кофеин-бензоата с применением системы Co^{2+} -ФТСА, возможна в сильнокислых средах.

С целью исследования возможности количественного спектрофотометрического определения кофеина с использованием аналитической системы Co^{2+} -ФТСА была приготовлена серия растворов при pH 1 в диапазоне концентрации лекарственного вещества от 2,5 мг/мл до 40 мг/мл ($C_{\text{Co}^{2+}\text{-ФТСА}} = \text{const}$). По полученным значениям оптических плотностей был построен график. Корреляция точек относительно прямой оказалось удовлетворительной. Закон Бугера-Ламберта-Бера в системе Co^{2+} -ФТСА-Kof соблюдается на участке кривой: $C(\text{Kof})$ от 14,98 мг/мл до 25,01 мг/мл. Полученную кривую можно использовать в качестве градуировочного графика при определении кофеина по реакции с фталексоном SA в присутствии ионов кобальта. Градуировочный график представлен на рисунке 4.

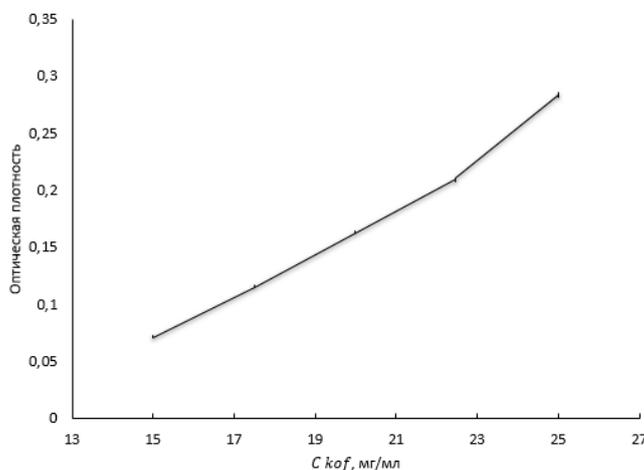


Рис. 4. Градуировочный график системы Co -ФТСА-Kof при pH=1; $\lambda=560$ нм
 Fig. 4. Calibration graph of Co -PTSA-Kof system at pH = 1; $\lambda=560$ nm

Уравнение градуировочного графика прямой с учетом дисперсии параметров а и b имеет вид:

$$Y_i = (-0,246 \pm 1,58 \cdot 10^{-5}) + [(0,0207 \pm 3,8 \cdot 10^{-8})] \cdot x_i$$

С применением уравнения градуировочного графика было проведено определение кофеина в водных растворах. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. **Определение кофеина в воде pH 1, $\lambda=560$ нм, l=1,0 см**
Table 4. **Determination of caffeine in water, pH 1, $\lambda=560$ nm, l = 1.0 cm**

Введено Kof C _{Kof} , мг/мл	Оптическая плотность	Найдено x, мг/мл	Абсолютная ошибка	Относительная ошибка, %
14,98	0,073	15,41	-0,43	-2,8
14,98	0,072	15,36	-0,38	-2,5
14,98	0,071	15,31	-0,33	-2,2
17,49	0,115	17,44	0,05	0,28
17,49	0,117	17,53	-0,04	-0,23
17,49	0,115	17,44	0,05	0,28
19,99	0,162	19,71	0,28	1,4
19,99	0,165	19,85	0,14	0,7
19,99	0,162	19,71	0,28	1,4
22,47	0,210	22,03	0,44	1,96
22,47	0,208	21,93	0,54	2,4
22,47	0,211	21,98	0,59	2,6
25,01	0,284	25,06	-0,59	-2,36
25,01	0,286	25,45	-0,45	-1,79
25,01	0,281	25,06	-0,59	-2,36

Как показывают данные таблицы, ошибка определения лежит в пределах допустимой, что позволяет рекомендовать систему Co²⁺-ФТСА в качестве реагента при количественном спектрофотометрическом определении кофеин-бензоата натрия.

Заключение. На основании результатов, приведенных выше, можно заключить, что идентификация натрия кофеин-бензоата, а также его количественное определение по реакции с системой Co²⁺-фталексон SA возможна в сильноокислых средах.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Remsep L., Ovenston T. S. J., Parker K. A. Notes on the spectrophotometric determination of cobalt and nickel in the microgram range // *Analytica Chimica Acta*. 1950. Vol. 4. P. 142–151.
2. Berhate V. D. Extraction and spectrophotometric determination of cobalt (II) with p-methylisonitrosaacetophenone // *Curr. Sie. (India)*. 1989. Vol. 58, no. 6. P. 291–293.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
4. Астахова Н. К., Черкесов А. А. Спектрофотометрическое изучение комплексообразования алюминия с некоторыми фталексонами // *Сборник Фталексоны*. Саратов : Саратовский государственный педагогический институт, 1970. С. 128–133.
5. Новопольцева В. М., Осипов А. К. Комплексообразование некоторых фталексонс с ионами металлов. Определение хрома и палладия // *Журнал аналитической химии*. 2006. Т. 61. № 10. С. 1067–1073.
6. Al-Chalsha T. S. Spektrophotometric study of the cobalt(II) complex with pyridine-2-methylketoxime // *T. Yraqi Chemical Society*. 1987. Vol. 12, no. 1. P. 69–76.

7. Banu S. Dibenzoylmethanes in spectrophotometric determination of cobalt (II) // Acta Chem. Indica Chem. 1988. Vol. 44, no. 3. P. 243–250.
8. Елина В. В., Садомцева О. С., Шакирова В. В., Цаплин Д. Е. Разработка новейшей тест-системы для качественного и количественного определения пиридоксина // Современные наукоемкие технологии. 2014. № 7 (2). С. 70–72.
9. Мажитова М. В., Карибьянц М. А., Кутлалиева Э. Н., Великородов А. В., Есеева Ж. Г. Исследование системы Фталексон SA Празеодим как реагента на аминокaproновую кислоту // Успехи современного естествознания. 2017. № 2. С. 7–14.
10. Булатов М. И., Калинин И. П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.

References

1. Remsep L., Ovenston T. S. J., Parker K. A. Notes on the spectrophotometric determination of cobalt and nickel in the microgram range. Analytica Chimica Acta. 1950; 4: 142–151.
2. Berhate V. D. Extraction and spectrophotometric determination of cobalt (II) with p-methylisonitrosaacetophenone. Curr Sie (India). 1989; 58 (6): 291–293.
3. Mashkovsky M. D. Medicinal products. Moscow: New Wave; 2012. 1216 p. (In Russ.).
4. Astakhova N. K., Cherkesov A. A. Spectrophotometric study of aluminum complexation with some phthalexones. Collection of Phthalexones. Saratov: Saratov State Pedagogical Institute; 1970: 128–133. (In Russ.).
5. Novopoltseva V. M., Osipov A. K. Complexation of some phthalexones with metal ions. Determination of chromium and palladium. Zhurnal analiticheskoy khimii = Journal of Analytical Chemistry. 2006; 61 (10): 1067–1073. (In Russ.).
6. Al-Chalsha T. S. Spektrophotometric study of the cobalt(II) complex with pyridine-2-methylketoxime. T. Yraqi Chemical Society. 1987; 12 (1): 69–76.
7. Banu S. Dibenzoylmethanes in spectrophotometric determination of cobalt (II). Acta Chem. Indica Chem. 1988; 44 (3): 243–250.
8. Elina V. V., Sadomtseva O. S., Shakirova V. V. Tsaplin D. E. Development of the latest test system for qualitative and quantitative determination of pyridoxine. Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern science-intensive technologies. 2014; 7 (2): 70–72. (In Russ.).
9. Mazhitova M. V., Karibyants M. A., Kutlaliyeva E. N., Velikorodov A. V., Yeseeva J. G. Study of the Ftalexon SA Praseodymium system as a reagent for aminocaproic acid. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of modern natural history. 2017; (2): 7–14. (In Russ.).
10. Bulatov M. I., Kalinkin I. P. Practical Guide to Photocolorimetric and Spectrophotometric Methods of Analysis. Leningrad.: Chemistry, 1986: 432. (In Russ.).

Информация об авторах

М.В. Мажитова, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

С.Г. Азатян, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: suzanna465@mail.ru.

Ю.А. Очередко, кандидат технических наук, доцент кафедры, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

М.А. Карибьянц, кандидат химических наук, доцент, профессор кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Information about the authors

M.V. Mazhitova, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

S.G. Azatyan, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: suzanna465@mail.ru.

Yu.A. Ocheredko, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor of Department, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.

M.A. Karibyants, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State University*

* Статья поступила в редакцию 06.06.2023; одобрена после рецензирования 29.06.2023; принята к публикации 29.06.2023.

The article was submitted 06.06.2023; approved after reviewing 29.06.2023; accepted for publication 29.06.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.851

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-32-38

3.2.3. «Общественное здоровье, организация
и социология здравоохранения
(медицинские науки)

ОЦЕНКА ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

* Лиана Гивиевна Одишелашвили, Инеса Рафаеловна Одишелашвили,
Марат Тимурович Капланов

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Контур современных исследований повышения качества медицинской помощи – изучение проблем настроения больного в послеоперационный период методом социологических исследований при помощи анкетирования и применения потенцирующих анкет для определения удовлетворенности с целью практико-ориентированного подхода повышения эффективности оказания медицинской помощи. Авторами в статье раскрывается полученный опыт в области эстетики определения эмоционального фона в открытой форме методом функционального анкетирования пациентов после оперативного вмешательства. Исследования проводились на базах хирургических отделений, в качестве инструментария были апробированы цветовая диагностика Люшера и шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона. В результате исследований оценено психофизиологическое состояние, определен устойчивый и стабильный эмоциональный фон в период реконвалесценции послеоперационных пациентов, что является залогом мотивации к выздоровлению.

Ключевые слова: стресс, пациент, эмоциональная нагрузка, анкетирование, аналитическая шкала, мотивация выздоровления

Для цитирования: Одишелашвили Л. Г., Одишелашвили И. Р., Капланов М. Т. Оценка эмоциональной нагрузки пациентов в послеоперационном периоде // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 32–38. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-32-38.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

ASSESSMENT OF THE EMOTIONAL BURDEN OF PATIENTS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

Liana G. Odishelashvili, Inesa R. Odishelashvili, Marat T. Kaplanov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The contour of modern research on improving the quality of medical care is the study of the problem of the patient's mood in the post-operative period by the method of sociological research using questionnaires and the use of potentiating questionnaires for determining satisfaction in order to implement a practical-oriented approach to increasing the effectiveness of medical care. The authors in the article reveal the experience gained in the field of aesthetics of determining the emotional background in an open form by the method of functional questionnaire of patients after surgery. The studies were carried out at the bases of the surgical departments, the Lucher color diagnostics and the Lemur-Tesier-Fillion PSM-25 scale were tested as tools. As a result of the studies, the psychophysiological state was assessed, which reflects a stable and stable emotional background during the convalescence period. postoperative patients, which is the key to motivation for recovery.

* © Одишелашвили Л.Г., Одишелашвили И.Р., Капланов М.Т., 2023

Keywords: stress, patient, emotional load, questionnaire, analytical scale, recovery motivation

For citation: Odishelashvili L. G., Odishelashvili I. R., Kaplanov M. T. Assessment of the emotional burden of patients in the postoperative period. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 32–38. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-32-38 (In Russ.).

Введение. Послеоперационный стресс представляет актуальную проблему современной хирургии. Оценка качества хирургического лечения с точки зрения пациента в настоящее время остается одной из самых ярких и динамично развивающихся новых областей исследования. Важное значение имеет самооценка пациентом различных симптомов, в том числе собственного психологического состояния [1]. Тревога является одной из наиболее часто наблюдаемых психологических реакций у пациентов, ожидающих различных операций, и может возникать даже у 80% пациентов, которым назначены хирургические вмешательства высокого риска, при этом остальная часть пациентов может испытывать другие эмоциональные ощущения как до, так и после операции, что косвенно влияет на исход лечения пациента. Доказано, что повышенный уровень предоперационной тревожности связан с негативными последствиями как психологического, так и соматического характера, влияющими, как следствие, на анестезию, послеоперационный уход и лечение, реабилитационный процесс. Это также рассматривается как фактор риска смертности у пациентов после операций [2].

Также особую группу пациентов представляют больные со злокачественными новообразованиями, у которых часто встречаются психологические проблемы из-за беспокойства о продолжительности своей жизни после операции. Чтобы лучше понять психологический статус разработаны специальные шкалы оценки психоэмоционального состояния данных пациентов, в том числе и по возрастному принципу, в частности для пожилых пациентов [3].

Любое оперативное вмешательство для организма пациента – это стресс, что подтверждается исследованиями физиологов. Основопологающий фактор для его инициации – гормональный сдвиг, изменяющий деятельность сердечно - сосудистой и нервной системы, в частности, биоэлектрической активности мозга [4].

Зачастую, эмоциональный фон как часть стресса оказывает косвенное влияние на исход течения заболевания и процесс реконвалесценции. Поэтому, оценка эмоциональной нагрузки, как триггера для послеоперационного стресса, представляет большой интерес как для клиницистов, так и психологов [5].

Кроме анализа гормонального фона, в настоящее время применяются разные формы социального опроса: общение, анкетирование, электронные формы на виртуальных площадках для заполнения [6]. В данной работе оценки эмоциональной нагрузки оперированных пациентов была проведена посредством применения психометрических шкал.

Цель: оценить степень эмоциональной нагрузки послеоперационных больных посредством анкетирования и аналитических шкал.

Материалы и методы исследования. Камеральная обработка данных проводилась на базе кафедры хирургических болезней педиатрического факультета. К исследованиям привлечены пациенты в послеоперационном периоде, находившиеся в хирургическом отделении № 2 ГБУЗ АО ГКБ № 3 им. С.М. Кирова, хирургических отделениях ЧУЗ «КБ «РЖД-медицина» г. Астрахань», ЧУЗ «МСЧ» в период с 01.09.2022 г. по 28.12.2022 г.

Метод сбора, при котором записывались ответы проводились по месту нахождения пациентов в комфортных условиях. В исследовании принял участие 91 пациент. Согласие больных на обработку и использование персональных данных было получено.

Для проведения опроса применялась цветовая диагностика Люшера и шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона. Цветовая диагностика Люшера позволяет измерить психофизиологическое состояние человека, его стрессоустойчивость и причины психологического стресса, который может привести к появлению физиологических симптомов. Шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона предназначена для оценки эмоциональной и соматической нагрузки на пациентов после оперативного вмешательства.

Перед проведением исследований были определены критерии включения и исключения. Критериями включения являлись: возраст больных; количество койко-дней; характер и кратность оперативных вмешательств. Критерии исключения: пол пациентов; пациенты; получавшие консервативное лечение в хирургических отделениях.

Пациенты были разных возрастных групп (18-20 лет – 5 (5,5%); 21-30-11(12,1%); 31-40 – 27 (29,7%); 41-50-11 (12,1%); 51-60-26 (28,6%); 61-70-8 (8,8%); 71 и более – 3 (3,3%)).

Пациенты включены в исследования, перенесшие лапароскопические вмешательства – 57 (62,6%), открытые вмешательства – 34 (37,4%), с учетом кратности операции (впервые выполненные- 79 (86,8%); повторные операции – 12 (13,2%).

Проведена статистическая обработка данных при помощи программы StatPlus:mac 7.5. Определены медиана, процентиля [5%; 95%] по возрасту пациентов; койко-дням. Сравнивалось несколько независимых групп пациентов, распределенных по группам в соответствии с результатами цветовой диагностики Люшера формировались калорические группы: красная, желтая, зеленая, синяя, черная, белая.

Выделенные группы, в последующем, сравнивались с помощью Т-критерия Пирсона по возрасту пациентов и койко-дням. Статистически значимыми считались результаты $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе проведенных исследований сформированы калорические группы, проанализированы показатели в каждой из них и в сравнении их между собой (табл. 1).

Таблица 1. Формирование вариантов психофизиологического состояния пациентов
Table 1. Formation of options for the psychophysiological state of patients

Группа	Красная	Желтая	Зеленая	Синяя	Черная	Белая
Количество больных	17 (18,7%)	12 (13,2%)	37 (40,7%)	13 (14,3%)	10 (11%)	14 (15,4%)

В первую очередь, была определена медиана возрастов оперированных пациентов, которая составила 44,5 [33,2;55,0] (рис. 1).

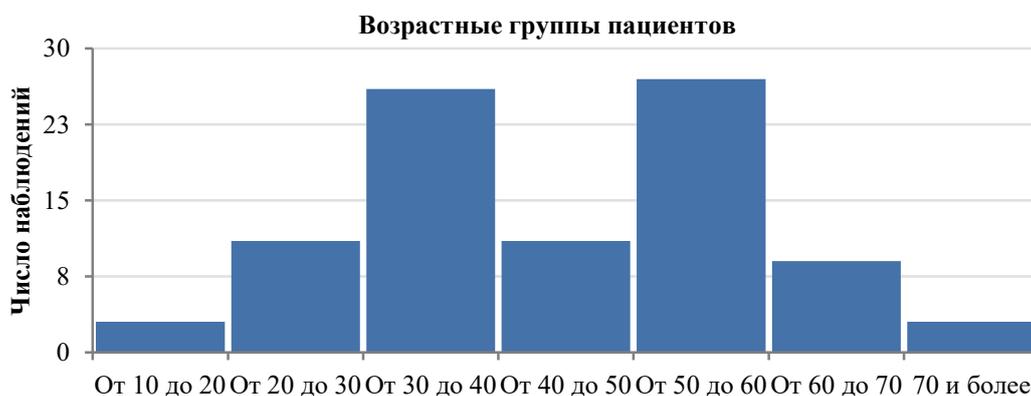


Рис. 1. Медиана возрастов оперированных пациентов, принявших участие в опросе
Fig. 1. Median age of operated patients who participated in the survey

В каждой группе определены возраст и проведенных ими койко-дни в стационаре. В каждой калорической группе определена средняя величина по возрасту пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика опрошенных пациентов по возрасту
Table 2. Characteristics of interviewed patients by age

Группа	Красная	Желтая	Зеленая	Синяя	Черная	Белая
Возраст пациентов Me [5%; 95%]	43,0 [34,5; 55,5]	50,5 [42,8; 56,5]	41,0 [33,3; 55,8]	36,0 [32,0; 54,0]	37 [27,0; 54,0]	46,5 [33,8; 54,5]

Примечание: результаты являлись статистически значимыми при $p < 0,05$
Note: results were statistically significant at $p < 0,05$

В красной группе преобладали пациенты в возрасте 43,0 [34,5; 55,5], тогда как в желтой группе возрастной диапазон составлял 50,5 [42,8; 56,5].

Наибольшей вариабельностью возрастных категорий отличалась зеленая группа, где медиана составила 41,0 [33,3; 55,8]. В синей группе медиана по возрасту составила 36,0 [32,0; 54,0]. В черной группе вошли пациенты со средним возрастом 37 [27,0; 54,0], а в белую группу – 46,5 [33,8; 54,5].

Все калорические группы подверглись сравнительной оценке по возрасту с помощью критерия Пирсона (Хи-квадрат), составивший 5,99 при $p=0,3$, что свидетельствует об отсутствии статистической

значимости полученных результатов.

Проведен анализ койко-дней, проведенных больными в стационаре (табл. 3) и отображены значения медиан данного критерия оценки (рис. 2)

Таблица 3. Формирование групп пациентов в соответствии с периодом, проведенном в стационаре после операции

Table 3. Formation of groups of patients in accordance with the period spent in the hospital after surgery

Группа	Красная	Желтая	Зеленая	Синяя	Черная	Белая
Койко-дни Me [5%; 95%]	3,5 [2,5; 4,9]	4,9 [3,2; 5,7]	4,9 [3,6; 8,1]	4,7 [3,3; 7,3]	4,8 [3,7; 6,7]	5,0 [4,2; 7,1]

Примечание: статистическая значимость данных при $p < 0,05$. Хи-квадрат составил 2,6 при $p = 0,8$
 Note: statistical significance of data at $p < 0,05$. Chi-squared was 2,6 at $p = 0,8$

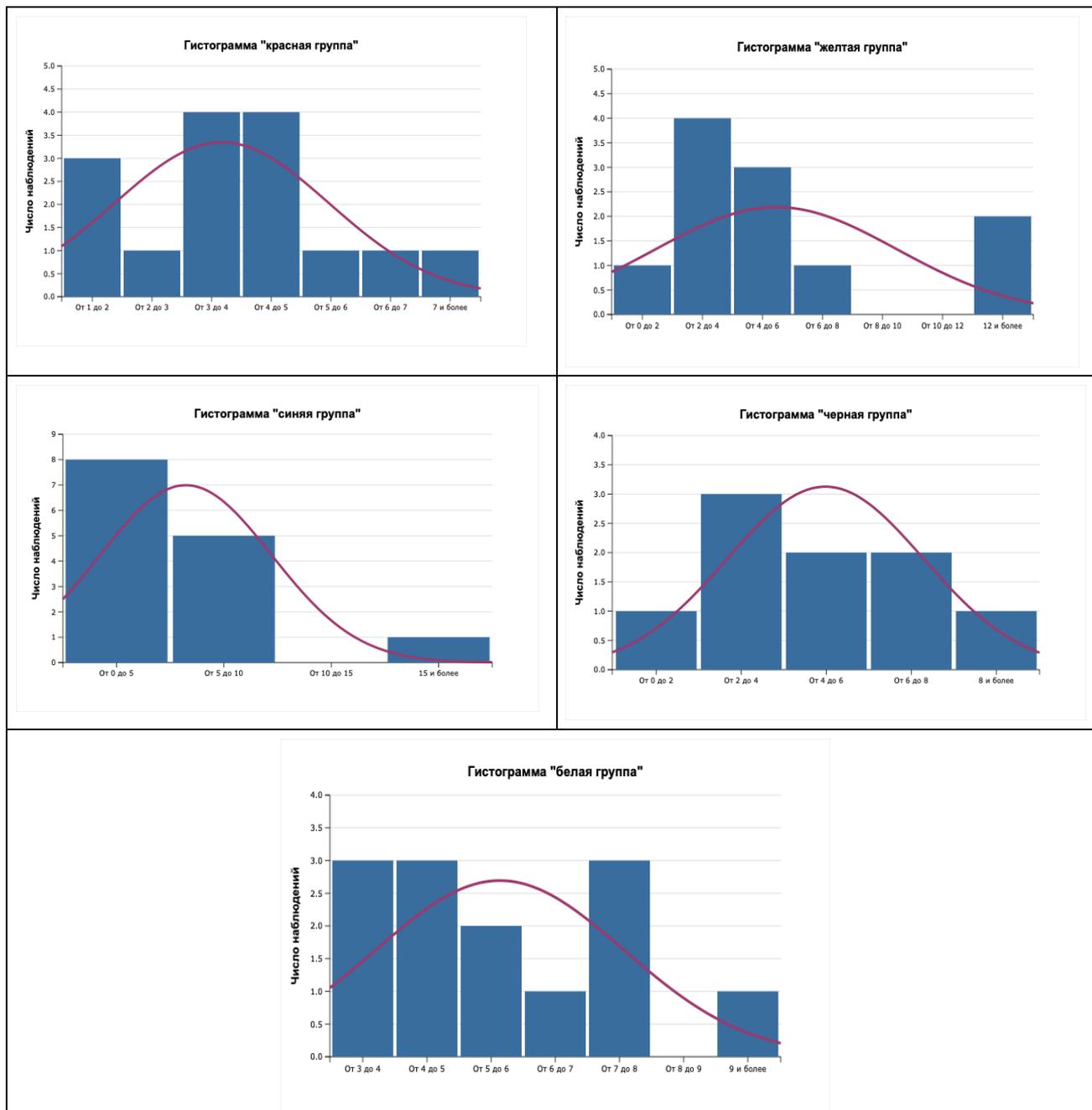


Рис. 2. Медианы койко-дней в группах сравнения эмоциональной нагрузки у пациентов после операции
 Fig. 2. Median bed-days in the groups comparing the emotional load in patients after surgery

Медиана койко-дней в красной группе составила 3,5 [2,5; 4,9], что гораздо меньше, чем в желтой, зеленой, синей и черной группах.

Наибольшая средняя величина составила в белой группе 5,0 [4,2; 7,1]. Сравнение калорических групп проходило при помощи критерия Пирсона, составившего – 2,6 при $p=0,8$, что свидетельствует об отсутствии статистической значимости полученных результатов.

Проведен анализ характера оперативного вмешательства и кратность его выполнения во всех калорических группах (табл. 4).

Таблица 4. Распределение пациентов по характеру оперативного доступа выполненного вмешательства
Table 4. Distribution of patients according to the nature of the surgical access of the performed intervention

Группа	Красная	Желтая	Зеленая	Синяя	Черная	Белая
Лапароскопические вмешательства (%)	7 (41,2%)	9 (75%)	24 (64,9%)	6 (46,2%)	3 (30%)	8 (57,1%)
Открытые вмешательства (%)	10 (58,8%)	3 (25%)	13 (35,1%)	7 (53,8%)	7 (70%)	6 (42,9%)

Полученные данные позволяют заключить, что наибольшее количество оперативных вмешательств совершено в зеленой, затем в красной, белой, желтой и синей группах. Выполнение лапароскопических и открытых оперативных вмешательств в равной степени выражено в зеленой, синей, белой группах, тогда как в желтой группе преобладало выполнение лапароскопических вмешательств, в красной и черной группах – открытые вмешательства.

При исследовании кратности выполнения операций больным, выявлено, что во всех группах подавляющее число оперативных вмешательств выполняются впервые (табл. 5).

Таблица 5. Характеристика кратности выполнения оперативного вмешательства у пациентов
Table 5. Characteristics of the frequency of performing surgical intervention in patients

Группа	Красная	Желтая	Зеленая	Синяя	Черная	Белая
Операция выполнена впервые	15 (88,2%)	12 (100%)	31 (83,8%)	11 (84,6%)	7 (70%)	12 (85,7%)
Операция проводится повторно	2 (11,8%)	-	6 (16,2%)	2 (15,4%)	3 (30%)	2 (14,3%)

Также исследовали субъективное отношение каждого больного к своему общему психосоматическому статусу. Так, ответ «Состояние напряженности и крайней взволнованности (взвинченности)» большинство (76,5%) опрошенных представляет собой группу с оценкой 1-4 балла, что является залогом спокойного и стабильного состояния у пациентов, что указывает на отсутствие достаточной напряженности и взволнованности у пациентов. Также, низкую значимость от 1 до 4 баллов, ответы которых оцениваются, фактически, как отсутствующее негативное эмоциональное состояние, имеют такие факторы как «Я чувствую себя одиноким и непонятым» и «Я чувствую напряженность» более – 88%; «Я поглощен мрачными мыслями, измучен тревожными состояниями», «Я взволнован, обеспокоен, возбужден» и «Мне трудно контролировать свои поступки, эмоции, настроение или жесты» – 76,5%; «Я встревожен, мне необходимо постоянно двигаться; я не могу стоять или сидеть на одном месте» – 64,7%; «Меня внезапно бросает то в жар, то в холод» – 70,6%; «У меня часто портится настроение; я легко могу заплакать или проявить агрессию, ярость» – 70,5%. Учитывая значимость доминирования различных болезненных ощущений в самовосприятии пациентов на вопрос «Я страдаю от физического недомогания; у меня головокружение, головные боли, напряженность и дискомфорт в области шейного отдела, боли в спине, спазмы в желудке» и «Мне тяжело дышать и/или у меня внезапно перехватывает дыхание» большинство опрошенных 88,2% отрицают недомогания различного генеза, что является залогом хорошего физического состояния. При этом наиболее распространенным ответом у менее половины опрошенных – 47,1% на вопрос «Я спокоен и безмятежен» было отсутствие покоя и безмятежности, что отразилось на ответе у 41,2%, что им необходимо более чем полчаса для того, чтобы уснуть,

причиной может быть и то, что здоровому человеку для того чтобы уснуть необходимо 20 минут, пациенту послеоперационного периода чуть больше.

Заключение. В ходе экспериментальной работы методом социологических исследований на базах хирургических отделений были апробированы цветовая диагностика Люшера и шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона. Цветовая диагностика Люшера позволила измерить психофизиологическое состояние человека, причины психологического стресса, приводящие к появлению физиологических симптомов, опрос послеоперационных пациентов, эмоционального фона, что является залогом мотивации к выздоровлению.

Установлено, что подавляющее число пациентов были определены в зеленую калорическую группу (37%), где средний возраст составил 41,0 [33,3; 55,8], f средний койко-день 4,9 [3,6; 8,1]. При изучении характера оперативных вмешательств в данной группе – выполнялись 24 (64,9%) лапароскопических и 13 (35,1%) открытых операций, из которых 31 (83,8%) была произведена впервые, 6 (16,2%) повторно.

Во всех калорических группах подавляющее число оперативных вмешательств выполнено впервые.

Выявлено, что чем больше средний койко-день, тем нестабильнее эмоциональный фон и стрессоустойчивость.

Изучена зависимость субъективного отношения пациента к болезни в зависимости от возраста. Пациенты в среднем возрасте более устойчивы к стрессу, возникающему после операции, чем больные в юном и пожилом возрасте.

Удалось установить отсутствие даже самых незначительных отклонений от соответствия нормального эмоционального состояния, однако выявлено, что пациенту в послеоперационном периоде приходит осознание, что болезнь отступает и ему практически ничего не угрожает, формируя устойчивый и стабильный эмоциональный фон, как часть периода реконвалесценции. Данное исследование анализирует субъективные ощущения пациента, которые требуют их анализа при помощи изучения гормонального фона и маркеров стресса.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Schmitz J., Müller M., Stork J., Eichler I., Zöllner C., Flor H. Positive Treatment Expectancies Reduce Clinical Pain and Perceived Limitations in Movement Ability Despite Increased Experimental Pain: A Randomized Controlled Trial on Sham Opioid Infusion in Patients with Chronic Back Pain // *Psychother. Psychosom.* 2019. Vol. 88, no. 4. P. 203–214. doi: 10.1159/000501385.
2. Харитонов С. В., Тагирова Д. И., Ксенофонтова И. В., Лямина Н. П., Голубев М. В. Влияние на удовлетворенность пациентов реабилитационной помощью анкет, заостряющих внимание на положительных впечатлениях от получаемых процедур // *Вестник психотерапии.* 2021. № 77 (82). С. 98–116.
3. Bräscher A. K., Witthöft M., Becker S. The underestimated significance of conditioning in placebo hypoalgesia and nocebo hyperalgesia // *Pain Res. Manag.* 2018. no. 28: 6841985. doi: 10.1155/2018/6841985.
4. Zemła A. J., Nowicka-Sauer K., Jarmoszewicz K., Wera K., Batkiewicz S., Pietrzykowska M. Measures of preoperative anxiety // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2019. Vol. 51, no. 1. 64–69. doi: 10.5603/AIT.2019.0013.
5. Xu L, Xu Y, Li G, Yang B. Study on anxiety and depression in elderly patients with malignant liver tumor undergoing hepatectomy // *Eur. J. Med. Res.* 2023. Vol. 28, no. 1. Article number 87. doi: 10.1186/s40001-023-01040-7.
6. Wang J., Yan C., Fu A. A randomized clinical trial of comprehensive education and care program compared to basic care for reducing anxiety and depression and improving quality of life and survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent surgery // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98, no. 44. P. e17552. doi: 10.1097/MD.00000000000017552.

References

1. Schmitz J., Müller M., Stork J., Eichler I., Zöllner C., Flor H. Positive Treatment Expectancies Reduce Clinical Pain and Perceived Limitations in Movement Ability Despite Increased Experimental Pain: A Randomized Controlled Trial on Sham Opioid Infusion in Patients with Chronic Back Pain // *Psychother. Psychosom.* 2019; 88 (4): 203–214. doi: 10.1159/000501385.
2. Haritonov S. V., Tagirova D. I., Ksenofontova I. V., Lyamina N. P., Golubev M. V. Influence on patient satisfaction with rehabilitation care questionnaires that focus on positive impressions of the procedures received. *Bulletin of psychotherapy.* 2021; 77 (82): 98–116. (In Russ.).
3. Bräscher A. K., Witthöft M., Becker S. The Underestimated Significance of Conditioning in Placebo Hypoalgesia and Nocebo Hyperalgesia. *Pain Res. Manag.* 2018. (28): 6841985. doi: 10.1155/2018/6841985.
4. Zemła A. J., Nowicka-Sauer K., Jarmoszewicz K., Wera K., Batkiewicz S., Pietrzykowska M. Measures of preoperative anxiety. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2019; 51 (1): 64–69. doi: 10.5603/AIT.2019.0013.
5. Xu L, Xu Y, Li G, Yang B. Study on anxiety and depression in elderly patients with malignant liver tumor undergoing hepatectomy. *Eur. J. Med. Res.* 2023; 28 (1): 87. doi: 10.1186/s40001-023-01040-7.
6. Wang J., Yan C., Fu A. A randomized clinical trial of comprehensive education and care program compared to basic care for reducing anxiety and depression and improving quality of life and survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent surgery. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (44): e17552. doi: 10.1097/MD.00000000000017552.

Информация об авторах

Л.Г. Одишелашвили, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: 8liano@mail.ru.

И.Р. Одишелашвили, старший преподаватель кафедры русского языка, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: oinesa@bk.ru.

М.Т. Капланов, студент 4 курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kaplanov.marat@mail.ru.

Information about the authors

L.G. Odishelashvili, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: 8liano@mail.ru.

I.R. Odishelashvili, Senior Lecturer of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: oinesa@bk.ru.

M.T. Kaplanov, 4th year student of the Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kaplanov.marat@mail.ru. *

* Статья поступила в редакцию 05.04.2023; одобрена после рецензирования 27.06.2023; принята к публикации 27.06.2023.

The article was submitted 05.04.2023; approved after reviewing 27.06.2023; accepted for publication 27.06.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 614.7

3.2.1. Гигиена (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-39-45

**К ВОПРОСУ О ПОДГОТОВКЕ СТАНДАРТОВ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР
В АСПЕКТАХ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

* Александр Юрьевич Перминов¹, Ирина Александровна Кудряшева³,
Владимир Владимирович Коломин^{2,3}, Наталья Сергеевна Фоменко¹

¹НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

²Гормедтехника ДЗМ, Москва, Россия

³Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. В числе ключевых показателей эффективности работы системы здравоохранения, приоритетное значение имеет обеспечение качества и безопасности медицинской помощи. Государственное нормирование данных аспектов медицинской деятельности, безусловно, необходимо, однако, принимаемые на этом уровне нормативно-правовые акты определяют принципы и основы, которые, для обеспечения их неукоснительного исполнения, в большинстве случаев подлежат предметной детализации и развитию в локальных актах.

На практике, создание исчерпывающих стандартов по каждому конкретному лечебно-диагностическому процессу и операции, является прерогативой и обязанностью руководства медицинских учреждений. С принятием в 2021 году санитарно-эпидемиологических требований по профилактике инфекционных болезней обязанность стандартизации операционных процессов закреплена законодательно. Вместе с тем, ввиду отсутствия утвержденного порядка разработки и формы стандартных операционных процедур, продолжается поиск оптимального подхода к реализации данного инструмента менеджмента качества.

Авторы полагают, что осуществление разработки стандартов операционных процедур целесообразно осуществлять на базе регламентов взаимодействия в рамках лечебно-диагностических процессов, в свою очередь, сформированных в соответствии с действующими государственными нормативно-правовыми актами по направлению медицинской помощи. По мнению авторов, эффективность стандартов операционных процедур в части обеспечения качества и безопасности медицинской помощи и внедрения в работу медицинской организации принципа бережливой эксплуатации, помимо прочего, в существенной мере зависит от регламентирования процессов обучения исполнителей, контроля и системы оценки результативности исполнения стандартов операционных процедур.

В работе представлен возможный подход к процессу разработки стандарта операционных процедур, как основы системы менеджмента качества медицинской помощи.

Ключевые слова: больничная гигиена, стандарты операционных процедур, качество и безопасность медицинской помощи, профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, бережливая эксплуатация

Для цитирования: Перминов А. Ю., Кудряшева И. А., Коломин В. В., Фоменко Н. С. К вопросу о подготовке стандартов операционных процедур в аспектах обеспечения безопасности медицинской помощи // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 39–45. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-39-45.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ON THE ISSUE OF PREPARING STANDARDS OF OPERATING PROCEDURES
IN THE ASPECTS OF ENSURING THE SAFETY OF MEDICAL CARE**

* © Перминов А.Ю., Кудряшева И.А., Коломин В.В., Фоменко Н.С., 2023

Aleksandr Yu. Perminov¹, Irina A. Kudryasheva³, Vladimir V. Kolomin^{2,3}, Natalya S. Fomenko¹

¹N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

²Gormedtekhnik, Moscow, Russia

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Among the key performance indicators of the health care system, the priority is to ensure the quality and safety of medical care. State regulation of these aspects of medical activity is certainly necessary, however, the regulations adopted at this level define the principles and foundations, which, in order to ensure their rigorous implementation, in most cases are subject to substantive detailing and development in local acts.

In practice, the creation of comprehensive standards for each specific treatment and diagnostic process and operation is the prerogative and duty of the management of medical institutions. With the adoption in 2021 of sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases, the obligation to standardize operational processes is enshrined in law. At the same time, due to the lack of an approved development procedure and the form of standard operating procedures, the search for an optimal approach to the implementation of this quality management tool continues.

The authors believe that the implementation of the development of standards of operating procedures should be carried out on the basis of the regulations for interaction within the framework of diagnostic and treatment processes, in turn, formed in accordance with the current state regulations in the direction of medical care. According to the authors, the effectiveness of standards of operating procedures in terms of ensuring the quality and safety of medical care and the introduction of the principle of lean operation into the work of a medical organization, among other things, largely depends on the regulation of the training processes for performers, control and evaluation system for the performance of standards of operating procedures.

The paper presents a possible approach to the process of developing a standard of operating procedures as the basis of a quality management system for medical care.

Key words: hospital hygiene, standards of operating procedures, quality and safety of medical care, prevention of healthcare-associated infections, lean operation

For citation: Perminov A. Yu., Kudryasheva I. A., Kolomin V. V., Fomenko N. S. On the issue of preparing standards of operating procedures in the aspects of ensuring the safety of medical care. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023; 4 (2): 39–45. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-39-45 (In Russ.).

Введение. Вклад системы здравоохранения в формирование здоровья населения достаточно высок, по данным российских исследователей его доля составляет от 10,0 % до 15,0 % от общего объема всех факторов, определяющих общественное здоровье [1, 2].

В числе основополагающих характеристик системы здравоохранения первоочередными, безусловно, являются качество и безопасность медицинской помощи. Согласно законодательству Российской Федерации, доступность и качество медицинской помощи определены как один из основных принципов охраны здоровья населения [3]. Адекватная оценка качества медицинской помощи может быть осуществлена только при наличии его четких критериев. На сегодняшний день, характеристики качества медицинской помощи закреплены приказом Министерства здравоохранения РФ и представляют из себя перечни действий, которые должны быть произведены при оказании медицинской помощи по конкретным группам заболеваний в зависимости от уровня медицинской организации (амбулаторно-поликлинический, стационарный). Для ряда групп заболеваний установлены также критерии эффективности по достижению определенных, нормированных, результатов лечения [4].

Вместе с тем, обеспечение безопасности медицинской помощи рассматривается законодательством Российской Федерации в контексте безопасности медицинской деятельности и охватывает вопросы безопасного применения (эксплуатации и утилизации) медицинских изделий, лекарственных препаратов, а также методов сбора медицинских отходов. Большинство авторов полагает, что понятие безопасности медицинской деятельности должно включать в себя вопросы эпидемической безопасности. Безусловно, эпидемическая безопасность представляется приоритетной, поскольку, согласно исследованиями российских коллег, для инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), характерны широкий спектр клинических проявлений, высокий уровень устойчивости к противомикробным препаратам и значительную распространенность – внутрибольничная инфекции регистрируются у 5,0 – 10,0 % пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях стационара [5, 6].

Ряд авторов рассматривает понятие безопасности медицинской деятельности в более широкой

трактовке, как систему управления рисками возникновения нежелательных для пациентов последствий при проведении медицинских вмешательств и услуг [7, 8].

При этом, практически все исследователи сходятся во мнении, что в качестве локальных нормативно-правовых актов, регламентирующих вопросы обеспечения качества и безопасности медицинской помощи, следует использовать стандарты операционных процедур, изначально предусмотренных законодателем, как инструмент профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [9].

Следует отметить, что на данный момент в системе здравоохранения Российской Федерации единый подход к разработке стандартов операционных процедур (СОП) не сформирован, а их применение зачастую малопродуктивно, вследствие отсутствия системы обучения медицинского персонала, контроля исполнения СОП, оценки их эффективности и применения корректирующих мер по ее повышению [8, 10].

Соглашаясь с данной точкой зрения, авторы предлагают возможный вариант подготовки и использования СОП, как инструмента обеспечения качества и безопасности медицинской помощи.

Цель: предложить алгоритм подготовки стандартов операционных процедур, как инструмента, регламентирующего процесс оказания медицинской помощи в аспекте обеспечения ее качества и безопасности.

Результаты исследования и их обсуждение. В системе здравоохранения Российской Федерации в последние годы активно проводится процедура стандартизации процессов оказания медицинской помощи, направленная на повышение ее качества и безопасности. Одним из основных инструментом реализации данной деятельности безусловно являются стандарты операционных процедур, обязательность наличия и исполнения которых закреплена санитарным законодательством РФ. Многочисленные исследования выявляют положительный эффект от их применения, однако, большинство исследователей приходят к выводу о имеющейся возможности его повышения.

Для того, чтобы определить потенциальные «точки роста», вкратце опишем стандартные операционные процедуры, точнее то, как они представлены в современной медицинской литературе и на практике.

Классическая структура СОП включает в себя следующие разделы:

1. Описание цели – для чего разработана данная процедура.
2. Описание области применения – на кого распространяется действие документа.
3. Терминология и сокращения – формирование единого понятийного аппарата с определениями применяемых в документе терминов.
4. Требования к безопасности выполнения процедуры – краткие требования, определяющие безопасность выполнения процедуры исполнителем.
5. Материальные ресурсы – перечисляются приборы, инструменты, изделия медицинского назначения, необходимые для выполнения процедуры.
6. Описание процедуры – подробное описание действий с указанием правил и порядка их выполнения. (Что, Зачем, Где, Когда и Как это делается)
7. Ответственность – перечень должностей, обязанных выполнять требования СОП.
8. Ссылки – перечень документов, на которые есть ссылки в СОП, включая все нормативные документы и инструкции по эксплуатации.

Ряд авторов, считает целесообразным внести в классическую форму СОП ряд дополнений, которые могли бы способствовать повышению эффективности применения СОП на практике, в том числе:

1. При определении ответственности указывать не только должностных лиц, обязанных исполнять СОП, но и лиц, ответственных за организацию контроля исполнения содержащихся в нем требований, а также ответственных за обучение медицинского персонала правилам, регламентируемым СОП.
2. Дополнить СОП разделом «Обучение персонала», определяющем порядок проведения обучения и проверки уровня знаний и навыков.
3. Дополнить СОП разделом «Оценка эффективности СОП», содержащем критерии результативности и порядок проведения анализа.
4. Дополнить СОП разделом «Формы для проведения оценки», содержащем обязательные для заполнения отчетные формы, необходимые для проведения анализа результативности, протоколов для проведения аттестации медицинского персонала на знание и навыки применения СОП.
5. Дополнить СОП разделом «Оформление наглядной информации», которым определяется формат инструкций, схем процесса, методических пособий и др. наглядной информации и закрепляется порядок и обязательность их размещения.

Безусловно соглашаясь с вышеуказанными предложениями, вместе с тем, полагаем, что для получения полноценного эффекта от расширения регламентируемых СОП вопросов существенное значение имеет алгоритм его формирования.

Так, содержание СОП может значительно отличаться в зависимости от профиля специалистов, участвующих в его создании. Сформированный документ отражает этапы процесса с описанием действий, используемые ресурсы (включая временные затраты) и, казалось бы, достаточен для процедуры по организации оказания качественной медицинской помощи.

Однако, привлекая к процессу формирования СОП специалистов других направлений, потенциал документа может быть использован значительно шире, поскольку позволит охватить вопросы безопасности и бережливой эксплуатации. Так, при участии в создании СОП врача-эпидемиолога или врача по гигиене питания, документ будет содержать аспекты эпидемиологической безопасности, а при задействовании технических специалистов – компоненты бережливой эксплуатации.

Утверждение авторов о целесообразности включения в СОП компонентов бережливой эксплуатации, может показаться не соответствующим задачам СОП, определенным СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Бережливая эксплуатация зачастую воспринимается как система сохранения ресурса, не имеющая отношения к вопросам гигиены и эпидемиологии.

Действительно, несоблюдение принципов бережливой эксплуатации медицинского оборудования значительно увеличивает объемы финансовых затрат на содержание парка ИМТ. Так, например, при механическом повреждении целостности элементов эндоскопа, произошедшего по причине нерегламентного его использования, стоимость затрат на восстановление работоспособности изделия может достигать 60,0 % от первоначальной его цены.

Вместе с тем, практика показывает наличие зависимости между условиями обращения с медицинским оборудованием и уровнем вероятности его потенциальной микробной контаминации. Например, нарушение правил бережливой эксплуатации эндоскопического оборудования не только приводит к существенным финансовым потерям, но и формирует возможности для контаминации его внутренних поверхностей различными инфекционными агентами, вследствие разгерметизации изделия.

Исходя из сказанного выше, авторы полагают, что систему бережливой эксплуатации вполне допустимо рассматривать и как инструмент профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Следовательно, наличие компонентов бережливой эксплуатации в СОП не только обоснованно, но и необходимо.

Таким образом, принципиальным фактором успеха в повышении эффективности СОП является привлечение к участию в рабочей группе по его разработке специалистов разных профилей, при этом, немаловажное значение имеет то, на каком этапе разработки СОП это будет осуществлено. Необходимо отметить, что СОП является одним из элементов системы стандартов организации, что обуславливает наличие его взаимосвязей со стандартами разного уровня.

Так, базовыми для медицинской организации являются стандарты лечебно-диагностических процессов (ЛДП), отражающие взаимодействие между различными участниками процессов во всем многообразии его действий и точек принятия решений. При этом стандарты ЛДП разрабатываются в рамках требований и условий, отраженных в государственных нормативно-правовых актах по соответствующему профилю. В рамках описанной системы стандартов СОП являются теми «кирпичиками», которые регламентируют действия конкретного участника ЛДП в рамках конкретного шага / манипуляции процесса.

Обращаясь к опыту ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по описанию и нормированию лечебно-диагностических процессов, авторы полагают, что разработку регламента взаимодействия (стандарта ЛДП) целесообразно осуществлять в два этапа с последующим утверждением документа руководителем медицинской организации. [11, 12]

На первом этапе рабочая группа формируется из медицинского персонала, участвующего в ЛДП. Задачами рабочей группы являются:

1. Разработка модели сети процессов (укрупненной структуры).
2. Разработка модели ЛДП, которая должна иметь подробное описание действий, участников и логики взаимодействия.
3. Разработка текста стандарта ЛДП

На втором этапе в процесс включается служба главного врача медицинской организации (МО), которой проводится экспертиза стандарта ЛДП на предмет соответствия нормативно-правовой базе и клинической практике МО.

Аналогично в два этапа осуществляется и разработка СОП, только в состав рабочей группы, помимо медицинского персонала, участвующего в лечебно-диагностическом процессе, привлекаются специалисты других направлений (например, госпитальный эпидемиолог и сотрудник инженерной службы). Рабочая группа проводит:

1. Анализ нормативной-правовой базы
2. Анализ лучших практик
3. Анализ клинической практики в МО
4. Изучение модели ЛДП
5. Оценку наличия и достаточности компонентов «бережливого производства» в ЛДП
6. Разработку СОП

При этом, пакет документов стандартной операционной процедуры, помимо перечисленных ранее классических разделов, включает в себя разделы:

«Обучение и аттестация персонала», определяющий порядок проведения обучения и проверки уровня знаний, умений и навыков,

«Оценка эффективности СОП», содержащий критерии результативности и порядок проведения анализа,

«Формы для проведения оценки», содержащий обязательные для заполнения отчетные формы, необходимые для проведения анализа результативности, протоколов для проведения аттестации медицинского персонала на знание и навыки применения СОП.

«Оформление наглядной информации», определяющий формат инструкций, схем процесса, методических пособий и др. наглядной информации и закрепляющий порядок и обязательность их размещения.

Далее, на втором этапе, как и в случае с разработкой регламента взаимодействия (стандарта ЛДП), разработанные документы направляются на экспертизу в службу главного врача медицинской организации.

Заключение. Таким образом, СОП является важнейшим элементом системы стандартов медицинской организации, напрямую связанным со стандартами лечебно-диагностических процессов и регламентирующим действия конкретного участника ЛДП при осуществлении конкретного шага ЛДП в рамках действующей нормативно-правовой базы по соответствующему профилю.

При разработке СОП важным является формирование многопрофильной команды (рабочей группы), включающей помимо медицинского персонала, например, врачей-эпидемиологов и технических специалистов, что позволит расширить назначение СОП, обеспечить повышение качества и безопасности процесса, а также осуществить внедрение элементов системы бережливой эксплуатации изделий медицинской техники в МО.

Кроме того, важнейшими элементами СОП, обеспечивающими эффективное внедрение их в повседневную деятельность МО, является система обучения и аттестации персонала, а также элементы контроля выполнения СОП сотрудниками МО.

По мнению авторов, благодаря такому подходу к структуре и организации процесса разработки, СОП в совокупности со стандартами ЛДП могут стать эффективным управленческим инструментом, позволяющим обеспечить требуемый уровень качества и безопасности осуществления ЛДП в МО.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Лисицын Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 520 с.
2. Бузинов Р. В. Совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга в обеспечении государственного санитарно-эпидемиологического надзора на региональном уровне: дис. ... д-ра мед. наук. Архангельск, 2014. 381 с.
3. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 11.01.2023). URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/zakoni/Federalnyi_zakon_ot_21_11_2011_N_323_FZ_red_ot_28_12_2022_Ob_osnovakh.pdf.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>.
5. Омарова С. М., Муталипова З. М. К., Меджидова Д. Ш. Изучение видового состава этиологически значимых грамотрицательных возбудителей внутрибольничных инфекций в хирургическом стационаре // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 3. С. 94–98.
6. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б., Басин Е. Е., Елисеева Е. В., Ковеленов С. В., Портнягина У. С., Рог А. А., Руднов В. А., Барканова О. Н. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61, № 5–6. С. 32–42.
7. Пивень Д. В., Кицул И. С. Безопасность медицинской деятельности: что это такое и как ее должен обеспечить главный врач // Менеджер здравоохранения. 2015. № 4. С. 10–15.
8. Шестопалова Т. Н., Гололобова Т. В. Использование стандартных операционных процедур как одно из направлений обеспечения безопасности медицинской деятельности // Анализ риска здоровью. 2018. № 2. С. 129–137.
9. СанПиН 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140>.
10. Кобякова О. С., Деев И. А., Бойков В. А., Шибалков И. П., Барановская С. В. Стандартизация медицинской помощи - инструмент бережливого производства и основа системных улучшений // Социальные аспекты здоровья населения. 2020. Т. 66, № 3. С. 24.
11. Перминов А. Ю., Фоменко Н. С., Петриков С. С. Методические рекомендации по описанию и нормированию лечебно-диагностических процессов. М., 2022. 36 с.
12. Перминов А. Ю., Фоменко Н. С., Петриков С. С., Навзиди Ф. М. Организационно-методический подход к описанию и нормированию лечебно-диагностических процессов многопрофильного стационара // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. Т. 10, № 1. С. 153–160.

References

1. Lisitsyn Yu. P. Public health and healthcare. Moscow: GEOTAR-Media; 2002. 520 p. (In Russ.).
2. Buzinov R. V. Improving the system of social and hygienic monitoring in ensuring state sanitary and epidemiological surveillance at the regional level. Thesis of Doctor of Medical Sciences. Arkhangel'sk; 2014. 381 p. (In Russ.).
3. Federal Law № 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on December 28, 2022) "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" (as amended and supplemented, effective from January 11, 2023). URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>. (In Russ.).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 №. 203n "On approval of criteria for assessing the quality of medical care". URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>. (In Russ.).
5. Omarova S. M. Study of the species composition of etiologically significant gram-negative pathogens of nosocomial infections in a surgical hospital. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2012; 7 (3): 94–98. (In Russ.).
6. Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Beloborodov V. B., Basin E. E., Eliseeva E. V., Kovel'nov S. V., Portnyagina U. S., Rog A. A., Rudnov V. A., Barkanova O. N. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in medical institutions of Russia: ERGINI study. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy. 2016; 61 (5–6): 32–42. (In Russ.).
7. Piven D. V., Kitsul I. S. Safety of medical activity: what is it and how it should be ensured by the chief physician. Menedzher zdravookhraneniya = Healthcare Manager. 2015; (4): 10–15. (In Russ.).
8. Shestopalova T. N., Gololobova T. V. The use of standard operating procedures as one of the directions for ensuring the safety of medical activity. Analiz riska zdorov'yu = Health risk analysis. 2018; 2: 129–137. doi: 10.21668/health.risk/2018.2.15 (In Russ.).
9. SanPiN 3.3686-21 Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases, approved by the Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 №. 4. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140>. (In Russ.).

10. Kobyakova O. S., Deev I. A., Boykov V. A., Shibalkov I. P., Baranovskaya S. V. Standardization of medical care - a tool for lean production and the basis of systemic improvements. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health*. 2020; 66 (3): 24. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-3-1 (In Russ.).

11. Perminov A. Yu., Fomenko N. S., Petrikov S. S. Guidelines for the description and regulation of medical and diagnostic processes: Methodical recommendations. Moscow; 2022. 36 p. (In Russ.).

12. Perminov A. Yu., Fomenko N. S., Petrikov S. S., Navzadi F. M. Organizational and Methodological Approach to the Description and Standardization of Treatment and Diagnostic Processes in a Multidisciplinary. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch' = Russian Sklifosovsky Journal of "Emergency Medical Care"*. 2021; 10 (1): 153–160. (In Russ.).

Информация об авторах

А.Ю. Перминов, кандидат экономических наук, PhD, руководитель информационно-аналитического центра, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: perminov2012@gmail.com.

И.А. Кудряшева, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гигиены медико-профилактического факультета с курсом последиplomного образования Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: dcn9@mail.ru.

В.В. Коломин, кандидат медицинских наук, руководитель Проектного офиса ГАУ Гормедтехника ДЗМ, Москва, Россия; доцент кафедры гигиены медико-профилактического факультета с курсом последиplomного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: vkolomin69@mail.ru.

Н.С. Фоменко, кандидат экономических наук, PhD, доцент, ведущий научный сотрудник, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: nus.fomenko@gmail.com.

Information about the authors

A.Y. Perminov, Cand. Sci. (Economic), PhD, Head of the information and analytical center, Research Institute of Emergency Medicine name N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia, e-mail: perminov2012@gmail.com.

I.A. Kudryasheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dcn9@mail.ru.

V.V. Kolomin, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, State Autonomous Institution of Gormedtekhnik of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia; Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: vkolomin69@mail.ru.

N.S. Fomenko, Cand. Sci. (Economic), PhD, Associate Professor, leading researcher, Research Institute of Emergency Medicine name N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia, e-mail: nus.fomenko@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 18.05.2023; одобрена после рецензирования 22.05.2023; принята к публикации 26.05.2023.

The article was submitted 18.05.2023; approved after reviewing 22.05.2023; accepted for publication 26.05.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.314-089.843

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-46-60

РАСЧЕТ ДЕФОРМАЦИЙ И ОЦЕНКА СТАТИЧЕСКОЙ ПРОЧНОСТИ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ СИСТЕМ НА ПРИМЕРЕ ДЕНТАЛЬНЫХ ИМПЛАНТАТОВ ЛИКО-М 4×10 РАЗЛИЧНОЙ КОНСТРУКЦИИ

* Армен Акопович Саркисов¹, Владимир Александрович Зеленский^{1,2},
Вазген Михайлович Аванисян², Александр Александрович Долгалев²,
Юрий Андреевич Сергеев², Дмитрий Юрьевич Семериков³, Анна Викторовна Спицына¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

³ Стоматологическая клиника Валентина, г. Нягань, Россия

Аннотация. Введение. Создание эффективных, надежных, безопасных, технологичных и конкурентоспособных изделий является основной задачей медицинского приборостроения. Важнейшим требованием к современным изделиям медицинского приборостроения является гарантированное обеспечение безопасности пациентов на протяжении всей их жизни. Использование современных пакетов автоматизированного инженерного анализа является на сегодняшний день наиболее эффективным расчетным методом оценки прочности и надежности уникальных изделий медицинского приборостроения, нарушение нормальной работы которых может привести к тяжелым последствиям. Одной из подходящей и эффективной системой автоматизации инженерных расчетов (CAE-системой) является программа ANSYS. **Целью исследования** явилась сравнительная оценка упругой и упругопластической деформации дентальных имплантатов 4×10 различной конструкции на границе абатмент-винт и винт-тело имплантата с использованием компьютерного моделирования напряженно-деформированного состояния. **Материалы и методы.** Объектом исследования были выбраны дентальные имплантаты двух видов: имплантат Лико-М 4×10 с цилиндрической формой тела и имплантат Лико-М ДГ 4×10 с конусной формой тела. Между абатментом и винтом, а также телом имплантата и винтом контакт является фрикционным. Предварительное натяжение винта от начальной затяжки составило 400 Н. Нагрузка была приложена к образующей цилиндрической поверхности абатмента на процент (%) его высоты. **Результаты.** Были выполнены упругий и упругопластический расчеты напряженно-деформированного состояния имплантатов марки Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10. Помимо результатов основных расчетов напряженно-деформированного состояния имплантатов марок Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10, необходимых для оценки их статической прочности, также были вычислены коэффициенты прочности тел имплантатов. Сравнительный анализ статической прочности имплантатов марок Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10 позволил сделать значимые для практического использования имплантатов выводы.

Ключевые слова: расчет деформаций, напряженно-деформированное состояние, дентальные имплантаты, статическая прочность.

Для цитирования: Саркисов А. А., Зеленский В. А., Аванисян В. М., Долгалев А. А., Сергеев Ю. А., Семериков Д. Ю., Спицына А. В. Расчет деформаций и оценка статической прочности структурных элементов имплантационных систем на примере дентальных имплантатов Лико-М 4×10 различной конструкции // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 46–60. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-46-60.

* © Саркисов А.А., Зеленский В.А., Аванисян В.М., Долгалев А.А., Сергеев Ю.А., Семериков Д.Ю., Спицына А.В., 2023

CALCULATION OF DEFORMATIONS AND EVALUATION OF STATIC STRENGTH OF STRUCTURAL ELEMENTS OF IMPLANT SYSTEMS ON THE EXAMPLE OF DENTAL IMPLANTS LIKO-M 4×10 OF DIFFERENT DESIGN

Armen A. Sarkisov¹, Vladimir A. Zelenskiy^{1,2}, Vazgen M. Avanisyan², Aleksandr A. Dolgalev², Yuriy A. Sergeev², Dmitriy Yu. Semerikov³, Anna V. Spitsyna¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³Valentina Dental Clinic, Nyagan', Russia

Abstract. Introduction. The creation of effective, reliable, safe, technologically advanced and competitive products is the main task of medical device engineering. The most important requirement to modern medical devices is to guarantee patients' safety during their lifetime. Today the use of modern computer-aided engineering analysis packages is the most effective calculation method for evaluating the strength and reliability of unique medical devices that can lead to serious consequences if their operation is disturbed. One of the most suitable and efficient systems for automated engineering calculations (CAE-system) is the ANSYS software. **The purpose** of this study was the comparative assessment of the elastic and elastoplastic deformation of 4×10 dental implants of different designs on the abutment-pin and screw-body interface, using the computer simulation of the stress-strain state. **Materials and methods.** Two kinds of dental implants were chosen for this study: a Liko-M 4×10 implant with the cylindrical body shape and a Liko-M DG 4×10 implant with a tapered body shape. The contact between the abutment and screw as well as the implant body and screw is frictional. The pre-tensioning of the screw from the initial tightening was 400 N. The load was applied to the cylindrical surface of the abutment at a percentage of its height. **Results.** Elastic and elastic-plastic calculations of the stress-strain state of Liko-M 4×10 and Liko-M DG 4×10 implants were performed. Besides the results of the main calculations of the stress-strain state of the implants Liko-M 4×10 and Liko-M DG 4×10, necessary to assess their static strength, we have also calculated the strength coefficients of implant bodies. Comparative analysis of the static strength of the Liko-M 4×10 and Liko-M DG 4×10 implants provides conclusions, which are significant for practical application of the implants.

Keywords: strain calculation, stress-strain state, dental implants, static strength

For citation: Sarkisov A. A., Zelenskiy V. A., Avanisyan V. M., Dolgalev A. A., Sergeev Yu. A., Semerikov D. Yu., Spitsyna A. V. Calculation of deformations and evaluation of static strength of structural elements of implant systems on the example of dental implants Liko-M 4×10 of different design. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 46–60. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-46-60 (In Russ.).

Введение. Создание эффективных, надежных, безопасных, технологичных и конкурентоспособных изделий является основной задачей медицинского приборостроения. При решении этой задачи существует острая необходимость повышения эксплуатационных характеристик выпускаемых изделий, совершенствования технологического процесса производства, сокращения сроков и стоимости разработки и испытаний. Важнейшим требованием к современным изделиям медицинского приборостроения является гарантированное обеспечение безопасности пациентов на протяжении всей их жизни [1].

Использование современных пакетов автоматизированного инженерного анализа является на сегодняшний день наиболее эффективным расчетным методом оценки прочности и надежности уникальных изделий медицинского приборостроения, нарушение нормальной работы которых может привести к тяжелым последствиям. Одной из подходящей и эффективной системой автоматизации инженерных расчетов (CAE-системой) является программа ANSYS, позволяющая смоделировать возможные функциональные исходы и вероятные нарушения в работе медицинского оборудования и материалов [2, 3].

Цель: сравнительная оценка упругой и упругопластической деформации дентальных имплантов 4×10 различной конструкции на границе абатмент-винт и винт-тело имплантата с использованием компьютерного моделирования напряженно-деформированного состояния (НДС).

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были выбраны дентальные имплантаты двух видов: имплантат Лико-М 4×10 с цилиндрической формой тела и имплантат Лико-М ДГ 4×10 с конусной формой тела; схемы имплантатов представлены на рисунках 1 и 2.

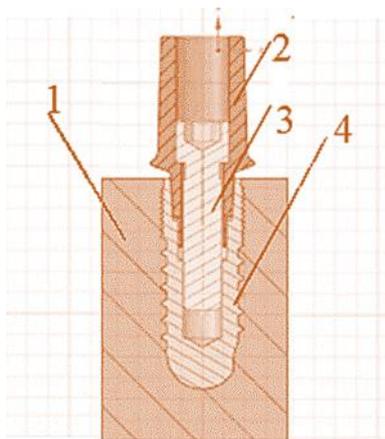


Рис. 1. Конструкция дентального имплантата марки Лико-М 4×10:
 1 – блок костной ткани, 2 – абатмент, 3 – винт, 4 – тело имплантата
Fig. 1. Design of a dental implant brand Liko-M 4×10:
 1 – block of bone tissue, 2 – abutment, 3 – screw, 4 – implant body

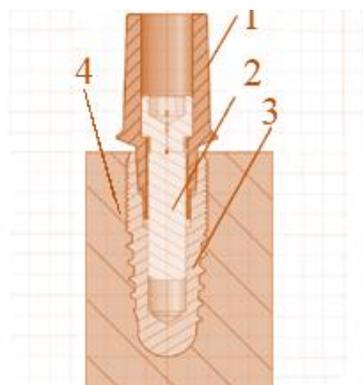


Рис. 2. Конструкция дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10:
 1 – абатмент, 2 – винт, 3 – тело имплантата, 4 – блок костной ткани
Fig. 2. Design of a dental implant brand Liko-M DG 4×10:
 1 – abutment, 2 – screw, 3 – implant body, 4 – block of bone tissue

Между абатментом и винтом, а также телом имплантата и винтом контакт является фрикционным. Именно данный контакт и образующие его структурные элементы и были нами исследованы.

Предварительное натяжение винта от начальной затяжки составило 400 Н. Нагрузка была приложена к образующей цилиндрической поверхности абатмента на процент (%) его высоты. Следует считать, что нагрузка была направлена вниз под углом 30° к вертикали в плоскости, перпендикулярной продольной вертикальной плоскости блока костной ткани.

Части имплантационной системы, абатмент и винт, изготовлены из титанового сплава Grade 5. На основе изучаемых дентальных имплантатов были созданы и используются при дальнейшем компьютерном моделировании конечно-элементные сетки, которые представлены на рисунках 3 и 4.

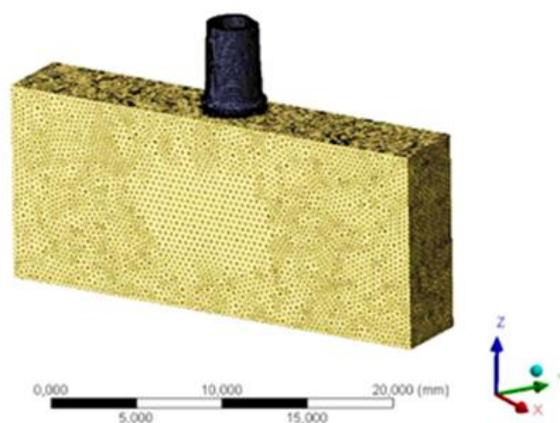


Рис. 3. Конечно-элементная сетка имплантата марки Лико-М 4×10
Fig. 3. Finite element mesh of Liko-M implant 4×10

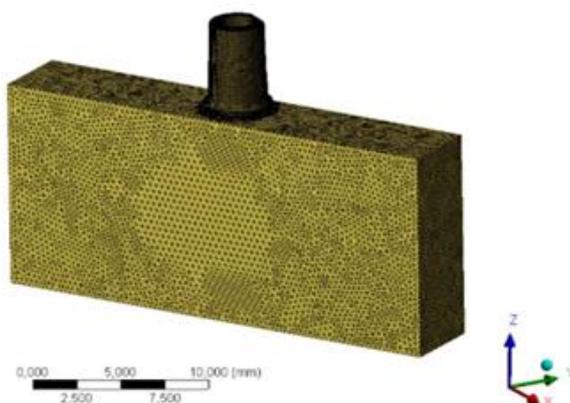


Рис. 4. Конечно-элементная сетка имплантата марки Лико-М ДГ 4×10
Fig. 4. Finite element mesh of the Liko-M DG 4×10 implant

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе работы были выполнены расчеты НДС имплантатов:

- упругий расчет дентального имплантата марки Лико-М 4×10; Лико-М ДГ 4×10;
- упругопластический расчет дентального имплантата марки Лико-М 4×10, Лико-М ДГ 4×10.

Упругий расчет дентальных имплантатов марки Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10. На рисунках 5-8 показаны распределения приведенных по Мизесу напряжений в элементах дентального имплантата марки Лико-М 4×10 в моменты времени, которые соответствуют завершению процесса предварительной затяжка винта (time = 1 с) и завершению процесса нагружения (time = 2 с). На рисунках 9-12 показаны распределения приведенных по Мизесу напряжений в элементах дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 в аналогичные моменты времени. Результаты упругого расчета имплантата марки Лико-М 4×10 Лико-М ДГ 4×10 приведены в сводной таблице 1.

A: IRIS LIKO-M 4x10 D1,D4
 Equivalent Stress
 Type: Equivalent (von-Mises) Stress
 Unit: MPa
 Time: 1
 04.05.2022 12:44

1798,3 Max
 1599,7
 1401
 1202,3
 1003,6
 804,95
 606,26
 407,58
 208,9
 10,222 Min

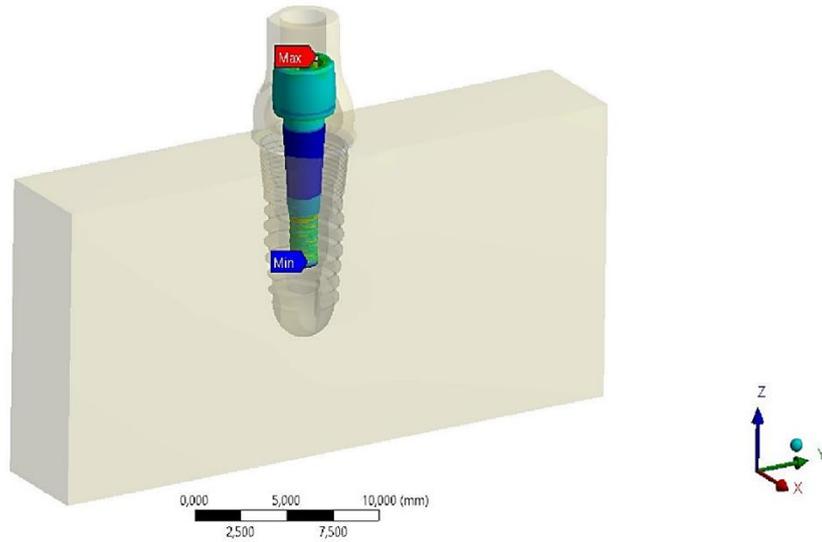


Рис. 5. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 (time = 1 с)
Fig. 5. Distribution of stresses reduced according to von Mises in the screw of a dental implant Liko-M 4×10 (time = 1 s)

A: IRIS LIKO-M 4x10
 Equivalent Stress Abutment
 Type: Equivalent (von-Mises) Stress
 Unit: MPa
 Time: 1
 05.05.2022 21:33

1356 Max
 1205,4
 1054,7
 904,04
 753,37
 602,71
 452,05
 301,38
 150,72
 0,055428 Min

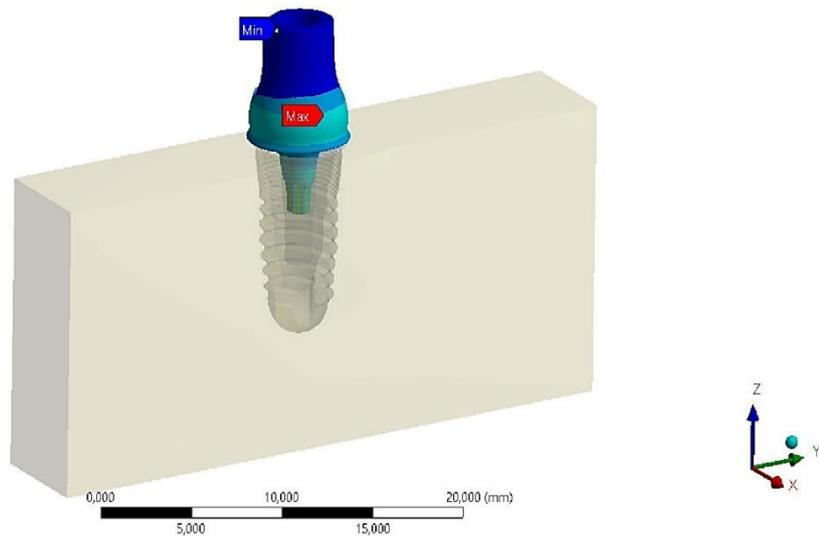


Рис. 6. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 (time = 1 с)
Fig. 6. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M 4 × 10 (time = 1 s)

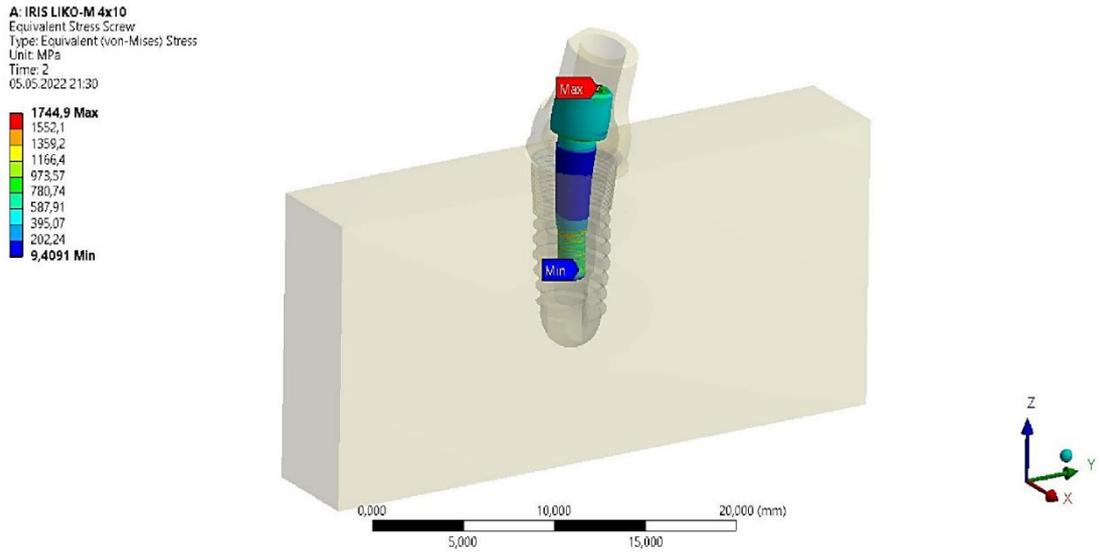


Рис. 7. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 (time = 2 с)
Fig. 7. Distribution of stresses reduced according to von Mises in the screw of a dental implant Liko-M 4×10 (time = 2 s)

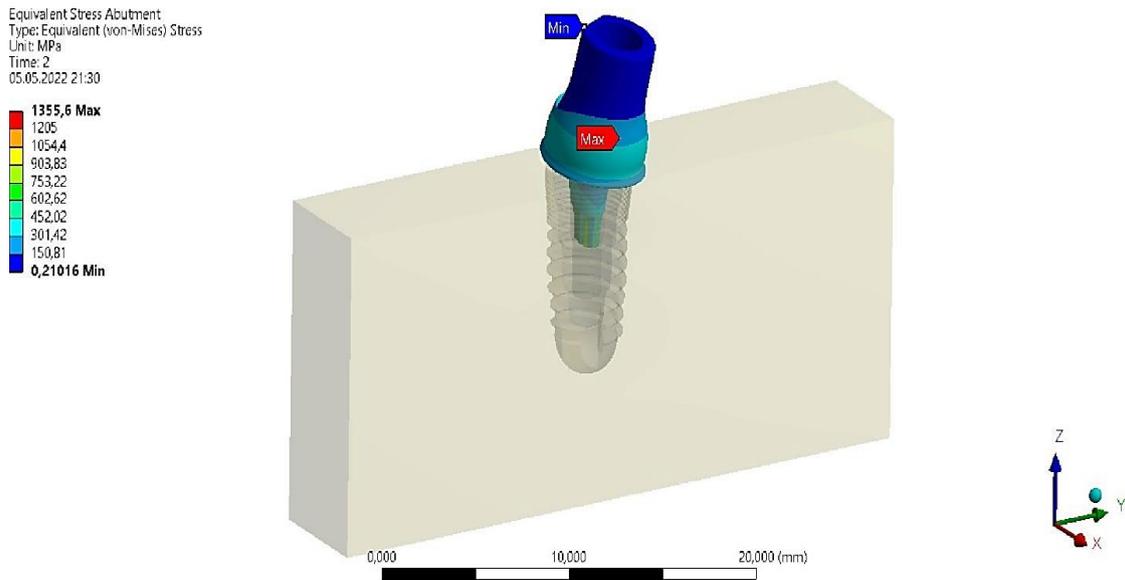


Рис. 8. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 (time = 2 с)
Fig. 8. Distribution of stresses reduced according to von Mises in the abutment of a dental implant Liko-M 4 × 10 (time = 2 s)

A: IRIS LIKO-DG 4x10
 Equivalent Stress Screw
 Type: Equivalent (von-Mises) Stress
 Unit: MPa
 Time: 1
 08.05.2022 15:47

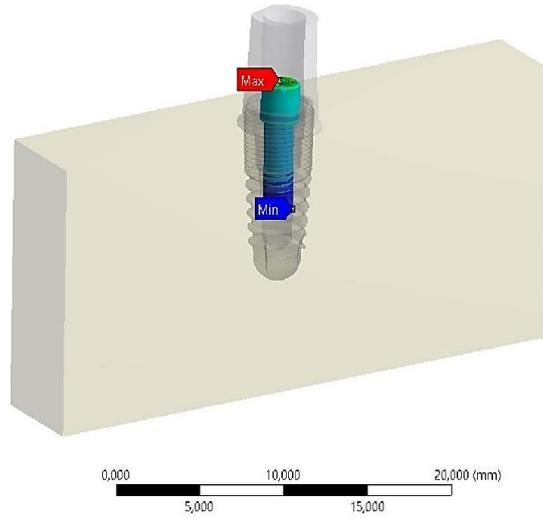
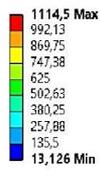


Рис. 9. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time = 1 с)
Fig. 9. Distribution of stresses reduced according to Mises in the screw of a dental implant Liko-M DG 4×10 (time = 1 s)

Type: Equivalent (von-Mises) Stress
 Unit: MPa
 Time: 1
 08.05.2022 15:47

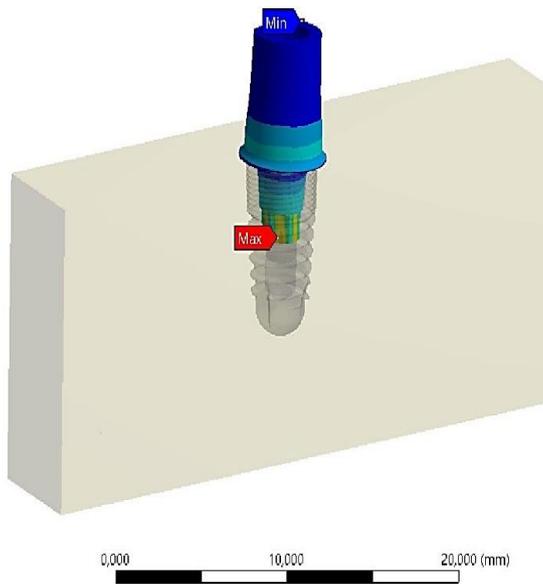
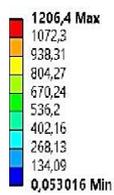


Рис. 10. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time = 1 с)
Fig. 10. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M DG 4×10 (time = 1 s)

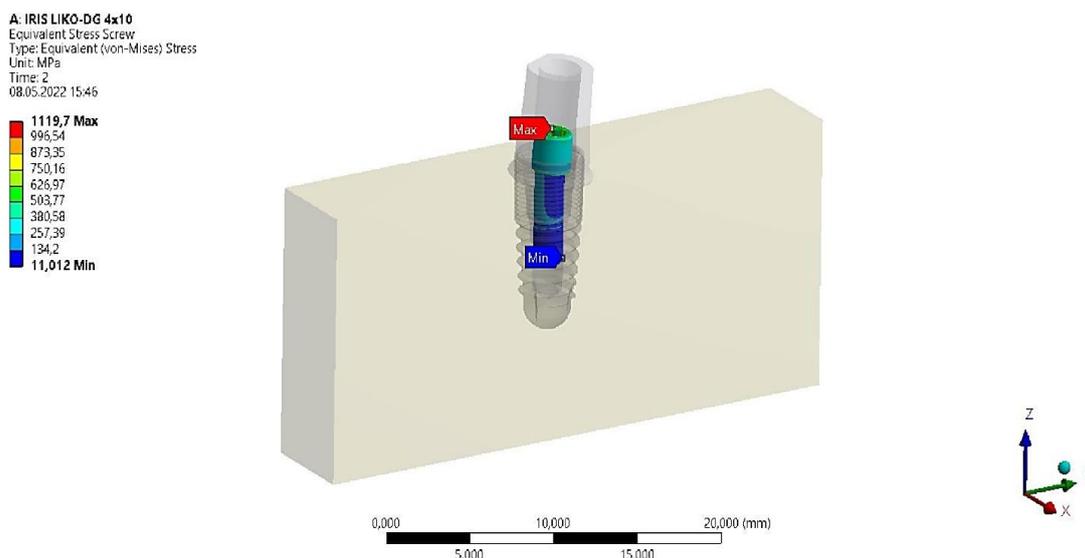


Рис. 11. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time =2 с)

Fig. 11. Distribution of stresses reduced according to Mises in the screw of a dental implant Liko-M DG 4 × 10 (time = 2 s)

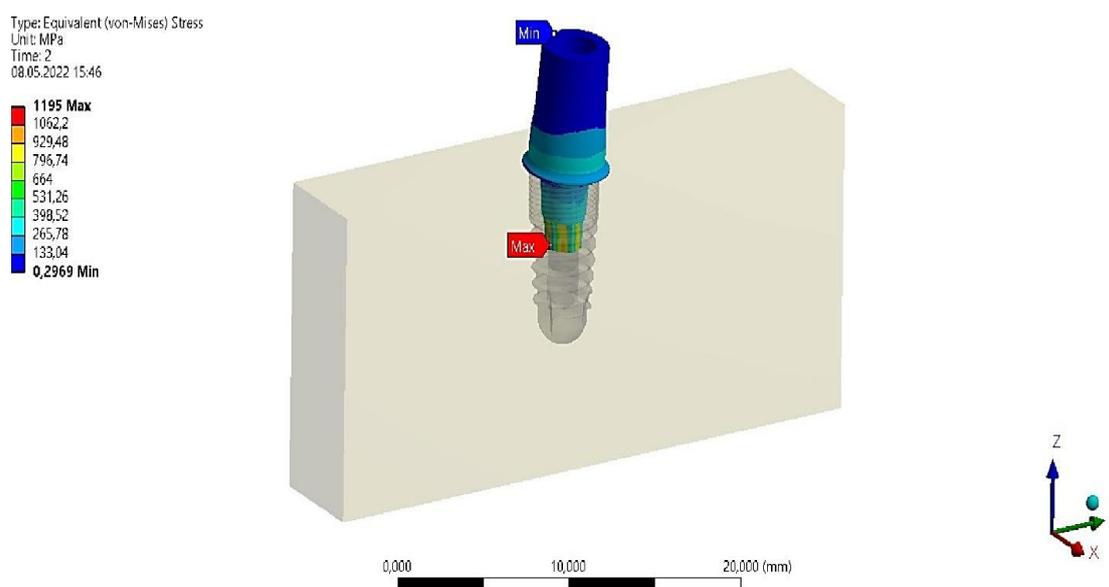


Рис. 12. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time =2 с)

Fig. 12. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M DG 4×10 (time = 2 s)

Таблица 1. Основные результаты упругого расчета имплантата марки Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10
 Table 1. Main results of the elastic calculation of the Liko-M 4×10 and Liko-M DG 4×10 implants

Наименование характеристики	Марка имплантата			
	Лико-М		Лико-М ДГ	
	<i>time = 1 с</i>	<i>time = 2 с</i>	<i>time = 1 с</i>	<i>time = 2 с</i>
Максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в винте, МПа	1798,3	1750	1114,5	1119,7
Максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте, МПа	1356	1355,6	1206,4	1195

Ввиду того, что максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в винте и абатменте превышают пределы текучести материалов, из которых они изготовлены, возникает необходимость проведения упругопластического расчета.

Упругопластический расчет дентальных имплантатов марки Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10.

На рисунках 13-16 показаны распределения приведенных по Мизесу напряжений в элементах дентального имплантата марки Лико-М 4×10 в моменты времени, которые соответствуют завершению процесса предварительной затяжка винта ($time = 1\ c$) и завершению процесса нагружения ($time = 2\ c$). На рисунках 17-20 показаны распределения приведенных по Мизесу напряжений в элементах дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 в аналогичные моменты времени. Результаты упругого расчета имплантата марки Лико-М 4×10 Лико-М ДГ 4×10 приведены в сводной таблице 2.

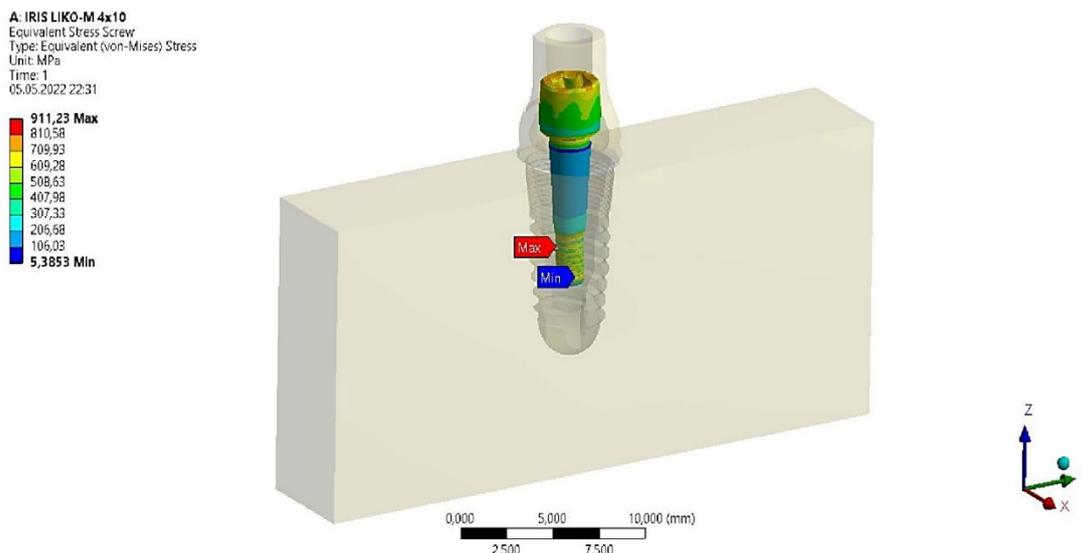


Рис. 13. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 ($time = 1\ c$)
Fig. 13. Distribution of stresses reduced according to von Mises in the screw of a dental implant Liko-M 4×10 ($time = 1\ s$)

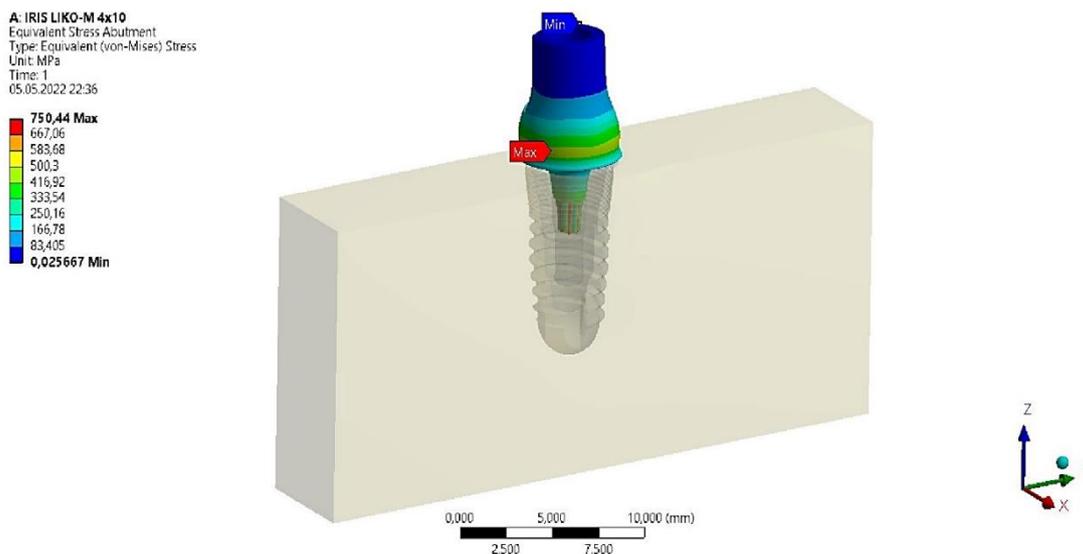


Рис. 14. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 ($time = 1\ c$)
Fig. 14. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M 4 × 10 ($time = 1\ s$)

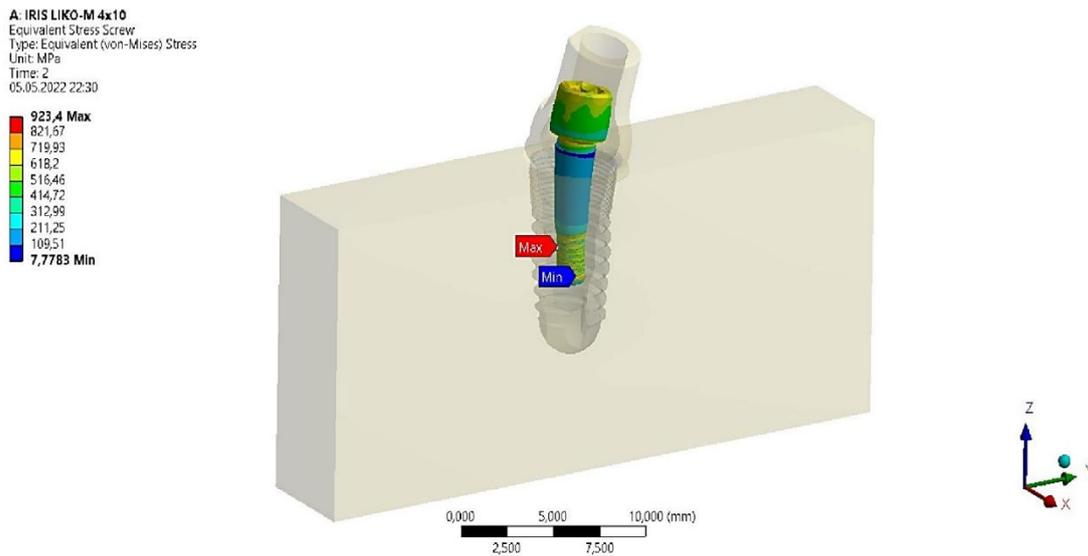


Рис. 15. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 (time = 2 с)

Fig. 15. Distribution of stresses reduced according to von Mises in the screw of a dental implant Liko-M 4×10 (time = 2 s)

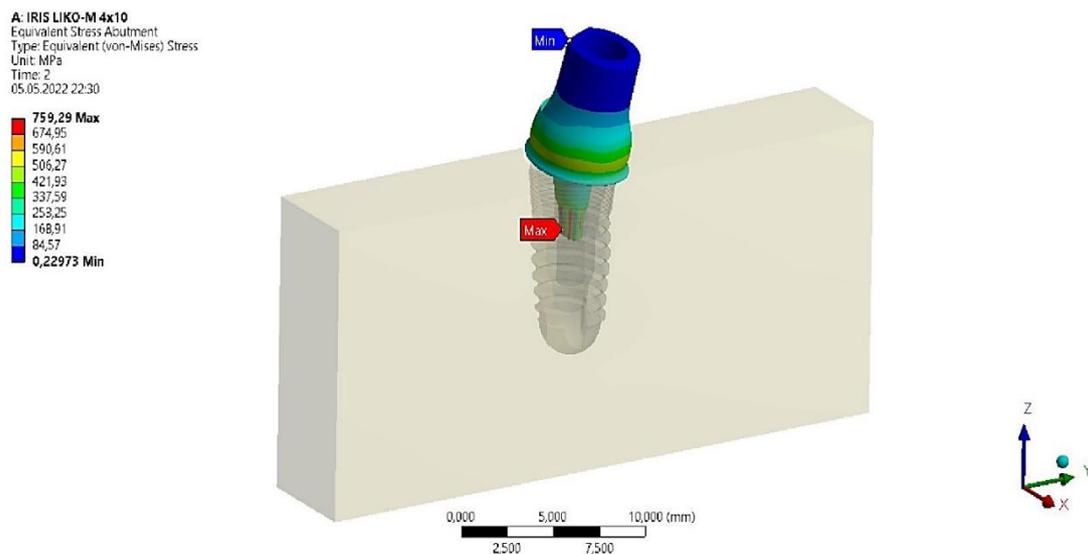


Рис. 16. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М 4×10 (time = 2 с)

Fig. 16. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M 4×10 (time = 2 s)

A: IRIS LIKO-DG 4x10
 Equivalent Stress Screw
 Type: Equivalent (von-Mises) Stress
 Unit: MPa
 Time: 1
 09.05.2022 20:31

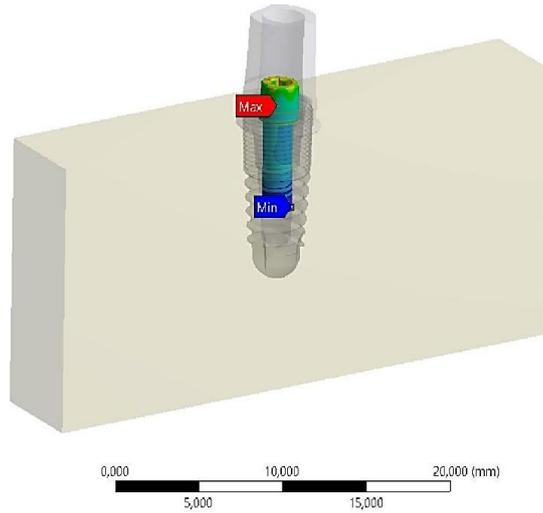
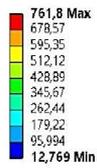


Рис. 17. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time = 1 с)

Fig. 17. Distribution of stresses reduced according to Mises in the screw of a dental implant Liko-M DG 4×10 (time = 1 s)

A: IRIS LIKO-DG 4x10
 Equivalent Stress Abutment
 Type: Equivalent (von-Mises) Stress
 Unit: MPa
 Time: 1
 09.05.2022 20:31

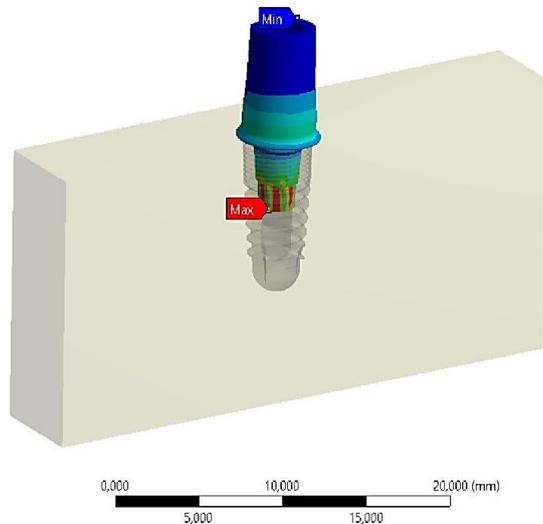
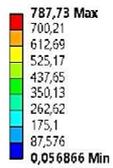


Рис. 18. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time = 1 с)

Fig. 18. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M DG 4×10 (time = 1 s)

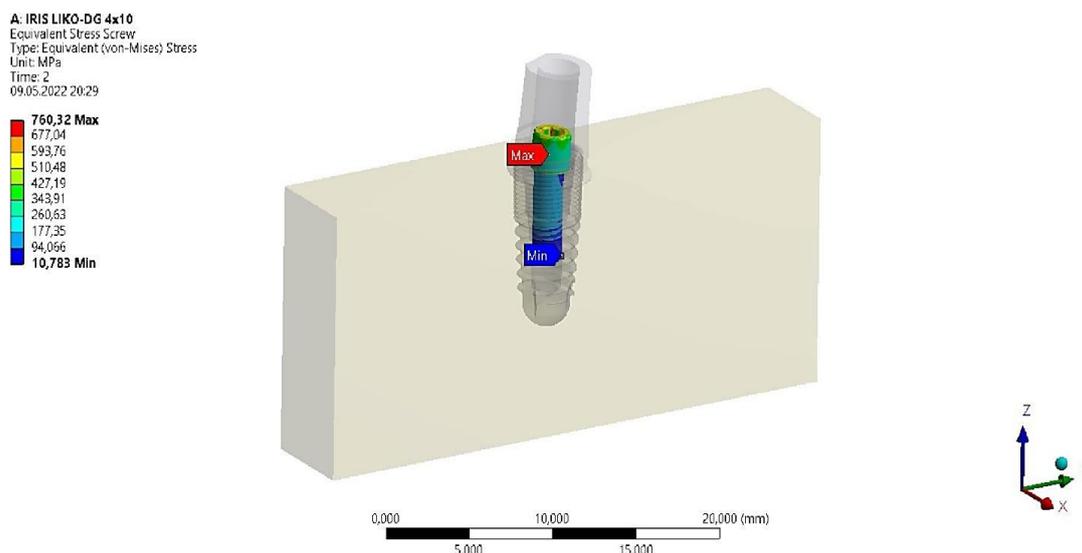


Рис. 19. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в винте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time =2 с)

Fig. 19. Distribution of stresses reduced according to Mises in the screw of a dental implant Liko-M DG 4 × 10 (time = 2 s)

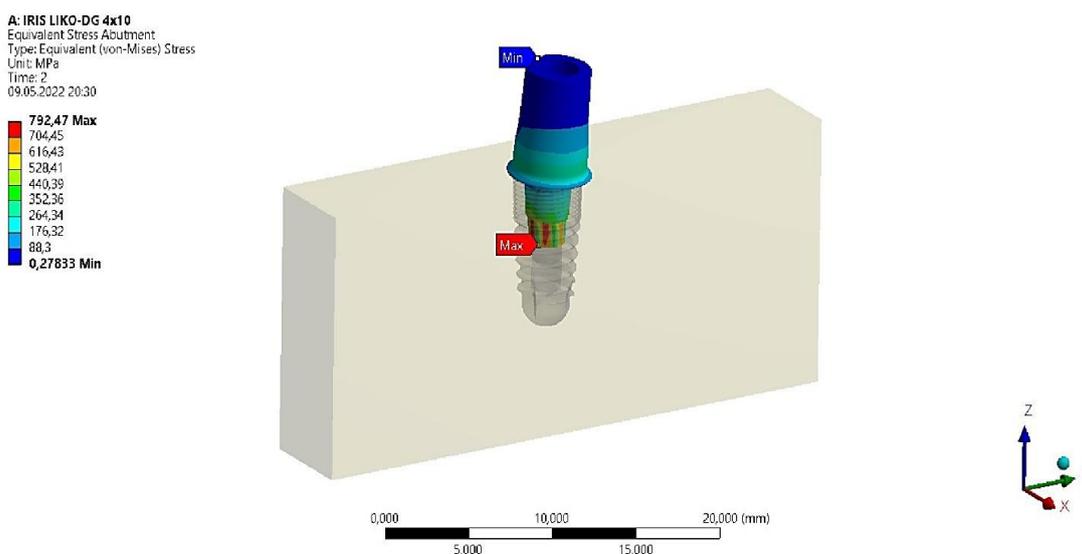


Рис. 20. Распределение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте дентального имплантата марки Лико-М ДГ 4×10 (time =2 с)

Fig. 20. Distribution of stresses reduced according to Mises in the abutment of a dental implant Liko-M DG 4×10 (time = 2 s)

Таблица 2. Основные результаты упругопластического расчета имплантатов марки Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10

Table 2. Main results of elastoplastic calculation of implants of the brand Liko-M 4×10 and Liko-M DG 4×10

Наименование характеристики	Марка имплантата			
	Лико-М		Лико-М ДГ	
	time = 1 с	time = 2 с	time = 1 с	time = 2 с
Максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в винте, МПа	911,2	923,4	761,8	760,3
Максимальное значение приведенных по Мизесу напряжений в абатменте, МПа	750,4	759,3	787,7	792,5

Полученные количественные данные приведенных по Мизесу напряжений свидетельствуют о том, что имплантат марки Лико-М ДГ 4×10 ввиду конусной формы своего тела обладает меньшей, на 20% по сравнению с имплантатом марки Лико-М 4×10, потенциальной энергией формоизменений и деформации. Такие результаты особенно важны при клиническом использовании, ведь они определяют выбор имплантационной системы с наилучшими техническими характеристиками и наименьшей степенью деформации костных структур имплантационного ложа.

Помимо результатов основных расчетов напряженно-деформированного состояния имплантатов марок Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10, необходимых для оценки их статической прочности, были вычислены коэффициенты прочности тел имплантатов. Числовые данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Коэффициенты запаса прочности тел имплантатов
Table 3. Safety factors for implant bodies

Этап нагружения	Марка имплантата	
	Лико-М	Лико-М ДГ
Упругий расчет		
Предварительная затяжка винта (первый этап нагружения)	0,205	0,824
Приложение нагрузки (второй этап нагружения)	0,204	0,751
Упругопластический расчет		
Предварительная затяжка винта (первый этап нагружения)	0,287	0,801
Приложение нагрузки (второй этап нагружения)	0,287	0,782

Полученные количественные данные запаса прочности тел имплантатов свидетельствуют о том, что имплантат марки Лико-М ДГ 4×10 примерно в 4 раза прочнее имплантата марки Лико-М 4×10, что говорит о более долгосрочном использовании данной имплантационной системы без возможного раннего риска поломки винта или замены имплантата.

Относительные приведенные напряжения тел имплантатов вычисляются как обратные величины по отношению к значениям коэффициентов запаса прочности. Вычисленные значения относительных приведенных напряжений тел имплантатов отражены в таблице 4.

Таблица 4. Относительное приведенное напряжение тел имплантатов
Table 4. Relative reduced stress of implant bodies

Этап нагружения	Марка имплантата	
	Лико-М	Лико-М ДГ
Упругий расчет		
Предварительная затяжка винта (первый этап нагружения)	4,88	1,21
Приложение нагрузки (второй этап нагружения)	4,9	1,33
Упругопластический расчет		
Предварительная затяжка винта (первый этап нагружения)	3,48	1,24
Приложение нагрузки (второй этап нагружения)	3,48	1,27

Полученные количественные данные относительных приведенных напряжений тел имплантатов аналогичным образом свидетельствуют о меньшем приложении сил для затяжки винта имплантата Лико-М ДГ 4×10, что также сказывается на его долгом клиническом использовании без возможных деформаций тела имплантата или отлома винта.

Сравнительный анализ статической прочности имплантатов марок Лико-М 4×10 и Лико-М ДГ 4×10 позволил сделать следующие, значимые для практического использования имплантатов **выводы**:

- процесс нагружения имплантата является двухстадийным: на первом этапе происходит предварительная затяжка винта, а во второй этап происходит приложение нагрузки;
- в процессе нагружения имплантата уровень его нагруженности меняется нелинейно: на первом этапе формируется высокий уровень нагруженности, на втором этапе происходит перераспределение напряжений;
- распределение напряжений по объему деталей имплантата неоднородно, максимальные значения приведенных по Мизесу напряжений возникают в теле имплантата в месте контакта теле имплантата с абатментом;
- учитывая высокий уровень нагруженности деталей рассматриваемых имплантатов, возможным способом увеличения их статической прочности следует считать уменьшение величины предварительной затяжки винтов.

• при сравнении двух имплантационных систем по физико-механическим свойствам их элементов и анализе статической прочности предпочтении при клиническом использовании отдается имплантатам марки Лико-М ДГ 4×10 за счет особенностей конструкции их тел, меньшего приложения сил для затяжки винта, меньших, почти на 20 %, значений напряжений по Мизесу в винте, а также большего коэффициента запаса прочности, что подтверждается количественными данными.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Пахарьков Г. Н., Попечителей Е. П. Принципы и методы обеспечения качества медико-технического оснащения здравоохранения. Учебное пособие. СПб.: СПб ГЭТУ «ЛЭТИ», 2003. 120 с.
2. Theory Reference for ANSYS and Workbench. Canonsburg: ANSYS Inc., 2019.
3. Structural Analysis Guide. Canonsburg: ANSYS Inc., 2019.

References

1. Pakhar'kov G. N., Popchitelev E. P. Principles and methods for ensuring the quality of medical and technical equipment for health care: a textbook. Saint Petersburg: Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI"; 2003. 120 p.
2. Theory Reference for ANSYS and Workbench. Canonsburg: ANSYS Inc.; 2019.
3. Structural Analysis Guide. Canonsburg: ANSYS Inc.; 2019.

Информация об авторах

А.А. Саркисов, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста, профилактики стоматологических заболеваний, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: a.sarkisov@rambler.ru.

В.А. Зеленский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; профессор кафедры стоматологии детского возраста, профилактики стоматологических заболеваний, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: moon175@yandex.ru.

В.М. Аванисян, ординатор кафедры терапевтической стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, e-mail: avanvaz@yandex.ru.

А.А. Долгалева, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, начальник центра инноваций и трансфера технологий научно-инновационного объединения, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; Профессор кафедры клинической стоматологии с курсом ХС и ЧЛХ, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: dolgalev@dolgalev.pro.

Ю.А. Сергеев, заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия, e-mail: serg_yuriy@mail.ru.

Д.Ю. Семериков, врач стоматолог-ортопед, стоматолог-хирург, Стоматологическая клиника Валентина, г. Нягань, Россия, e-mail: sim2457@gmail.com.

А.В. Спицына, ассистент кафедры стоматологии детского возраста, профилактики стоматологических заболеваний; Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: annaviktorovna-8@yandex.ru.

Information about the authors

A.A. Sarkisov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: a.sarkisov@rambler.ru.

V.A. Zelenskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: moon175@yandex.ru.

V.M. Avanisyan, Resident of Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: avanvaz@yandex.ru.

A.A. Dolgalev, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical as Institute-branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: dolgalev@dolgalev.pro.

Yu.A. Sergeev, Postgraduate Student, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: serg_yuriy@mail.ru.

D.Yu. Semerikov, Dental prosthodontist, dental surgeon, Valentina Dental Clinic, Nyagan, Russia, e-mail: sim2457@gmail.com.

A.V. Spitsyna, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: annaviktorovna-8@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 08.02.2023; одобрена после рецензирования 23.06.2023; принята к публикации 23.06.2023.

The article was submitted 08.02.2023; approved after reviewing 23.06.2023; accepted for publication 23.06.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.15 : 615.282

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-61-66

3.4.3. «Организация фармацевтического дела»
(фармацевтические науки)

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Александра Александровна Цибизова, Мария Кахаевна Макалатия
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования – провести анализ ассортимента противогрибковых лекарственных препаратов, используя информацию, изложенную в Государственном реестре лекарственных средств на 2023 г. **Материалы и методы.** Данные получены в ходе контент-анализа Государственного реестра лекарственных средств и обработаны с помощью сравнительного и графического анализа по следующим характеристикам: производители, химическая структура, международные непатентованные названия, вид действия, лекарственные формы. **Результаты.** Противогрибковые препараты составляют 0,45 % от числа всех лекарственных средств и представлены они 40 действующими веществами; доля отечественного фармацевтического рынка на сегодняшний день составляет практически 55 %; препараты системного действия составляют 37 % от общего количества антимикотиков. Анализ информации, представленной в Государственном реестре лекарственных средств, показал, что в период с января 2022 по май 2023 г наблюдается уменьшение доли противогрибковых препаратов зарубежного производства и количество стран-производителей; отмечается тенденция к увеличению препаратов системного действия. **Заключение.** Таким образом, результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов с целью расширения их номенклатуры и формирования оптимального ассортимента в условиях импортозамещения.

Ключевые слова: маркетинговые исследования, фармацевтический рынок, противогрибковые препараты, антимикотики, ассортимент

Для цитирования: Цибизова А. А., Макалатия М. К. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 61–66. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-61-66.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

MARKETING RESEARCH OF PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTIFUNGAL DRUGS

Aleksandra A. Tsibizova, Mariya K. Makalatiya
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The purpose of the study is to analyze the range of antifungal medicines using the information provided in the State Register of Medicines for 2023. **Materials and methods.** The data were obtained during the content analysis of the State Register of Medicines and processed using comparative and graphical analysis according to the following characteristics: manufacturers, chemical structure, international nonproprietary names, type of action, dosage forms. **Results.** Antifungal drugs account for 0.45 % of all medicines (204 out of 44600) and they are represented by 40 active substances; the share of the domestic pharmaceutical market today is almost 55 %; systemic drugs account for 37 % of the total number of antimycotics. Analysis of the information provided in the State Register of Medicines showed that in the period from January 2022 to May 2023, there is a decrease in the share of antifungal drugs of foreign production and the number of producing countries; there is a tendency to increase the drugs of systemic action. **Conclusion.** Thus, the results indicate

* © Цибизова А.А., Макалатия М.К., 2023

the need for further research of the pharmaceutical market of antifungal drugs in order to expand their nomenclature and form an optimal assortment in the context of import substitution.

Keywords: marketing research, pharmaceutical market, antifungal drugs, antimycotics, assortment

For citation: Tsibizova A. A., Makalatiya M. K. Marketing research of pharmaceutical market of antifungal drugs. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 61–66. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-61-66 (In Russ.).

Введение. На сегодняшний день микозы являются наиболее распространенной инфекцией, при этом ежегодно отмечается рост инвазивных форм грибковой патологии, причиной которых по большей части являются такие патогены, как *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* и др. [1]. Постоянно растущая распространенность микозов связана с несколькими факторами: с одной стороны это ослабление иммунитета, с другой – быстрое развитие резистентности патогенов к противогрибковым препаратам [2]. Следует отметить, что антимикотики могут оказывать токсическое воздействие на организм человека, так как большинство молекулярных мишеней, используемых для их разработки, являются уникальными для эукариот, что в еще большей степени ограничивает применение противогрибковых средств [3, 4]. До недавнего времени основная масса антимикотических препаратов была предназначена для наружного применения, а в настоящее время в связи с частой генерализацией грибковой инфекции на фармацевтическом рынке регистрируется большое количество средств для системного лечения микозов [4, 5].

Сейчас арсенал противогрибковых средств состоит из нескольких классов противогрибковых препаратов: полиены, азолы, аллиламины, эхинокандины и группа, в которую входят различные по химической структуре антимикотики (флуцитозин, гризеофульфин, ундециленовая кислота и многие другие) [4, 6]. Рост количества противогрибковых препаратов как для местного, так и системного применения, а также ситуация на отечественном рынке, опосредованная необходимостью проведения импортозамещения, актуализирует необходимость проведения маркетинговых исследований антимикотических средств [7, 8].

Цель: провести анализ ассортимента противогрибковых лекарственных препаратов, используя информацию, изложенную в Государственном реестре лекарственных средств на 2023 г.

Материалы и методы исследования. Данные получены в ходе контент-анализа Государственного реестра лекарственных средств и обработаны с помощью сравнительного и графического анализа по следующим характеристикам: производители, химическая структура, международные непатентованные названия, вид действия, лекарственные формы.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе фармацевтического рынка противомикробных препаратов установлено, что отечественные производители составляют 54 % от их общего количества (107 фирм).

На рисунке 1 показаны страны-производители противогрибковых препаратов.



Рис. 1. Страны-производители противогрибковых препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Fig. 1. Producing countries of antifungal drugs registered in the territory of the Russian Federation

Принимая во внимание полученные результаты, можно сделать вывод, что среди иностранных производителей антимикотиков лидирующее положение занимает Индия (28,3 %), остальные страны занимают от 1,8 до 10,4 %.

В государственном реестре лекарственных препаратов насчитывается более 200 противогрибковых препаратов, в состав которых входит около 40 действующих веществ; 21 позиция представляет собой комплекс действующих веществ.

В таблице представлены классификация антимикотиков по химической структуре и международному непатентованному названию.

Таблица. Классификация противогрибковых препаратов
Table. Classification of antifungal drugs

Характеристика химической структуры	Международное непатентованное название	Разновидность лекарственных форм
1	2	3
Производное морфолина	Аморолфин	Лак для ногтей
Производное эхинокандина	Микафунгин	Лиофилизат для приготовления концентрата для в/в введения
Производное пневмокандина	Каспофунгин	Лиофилизат для приготовления концентрата для в/в введения
Производное аллиламина	Тербинафин	Гель, крем, мазь, раствор для наружного применения, спрей, таблетки
	Нафтифин	Гель, крем, раствор для наружного применения,
Производное триазола	Флуконазол	Гель, капсулы, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, таблетки, покрытые оболочкой, раствор для в/в введения
	Изавуконазол	Капсулы, лиофилизат для приготовления концентрата для в/в введения
	Позаконазол	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, пероральная суспензия, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
	Интраконазол	Капсулы, пеллеты, раствор для приема внутрь, таблетки вагинальные
Производное имидазола	Оксиконазол	Крем
	Омоконазол	Крем, суппозитории вагинальные
	Бутоконазол нитрат	Субстанция
	Фентиконазол	Капсулы вагинальные, крем вагинальный
	Биоронезол	Крем, раствор для наружного применения
	Эконазол	Крем, вагинальные суппозитории
	Тиоконазол	Крем, вагинальные суппозитории
Изоконазол	Крем	
Производное триазола и тетразола	Вориконазол	Лиофилизат для приготовления концентрата для в/в введения, порошок для приготовления пероральной суспензии, таблетки, покрытые оболочкой
Производное имидазола и триазола	Клотримазол	Гель, крем, гель и крем для вагинального применения, порошок для наружного применения, раствор для наружного применения, спрей, суппозитории и таблетки вагинальные
Производное имидазолдиаксолана	Кетоконазол	Крем, линимент, мазь, вагинальные суппозитории, шампунь, капсулы
Производное имидазола и бензотиафена	Сертаконазол	Крем, раствор для наружного применения, суппозитории вагинальные, шампунь
Производное гилроксипиридона	Циклопирокс	Крем, вагинальные суппозитории, лак для ногтей
Производное фенола	Хлорнитрофенол	Раствор для наружного применения
Производное карбоновой кислоты	Октицил	Мазь, спиртовой раствор
Производное галогенированных фенолов	Галопротин	Раствор для наружного применения
	Нитрофунгин	Раствор для наружного применения

1	2	3
Полиены – макро- лиды	Леворин	Мазь, суппозитории вагинальные, таблетки
	Натамицин	Крем, суппозитории вагинальные, таблетки в оболочке
	Нистатин	мазь, суппозитории вагинальные и ректальные, таблетки
	Амфотерицин	Порошок для приготовления концентрата для в/в введения, таблетки, мазь
Прочие препараты	Гризеофульвин	Таблетки
	Деквалиния хлорид	Таблетки для рассасывания
	Ундециленовая кислота	Крем, мазь

Из информации представленной в таблице следует, что производные имидазола, морфолина, аллиламина, гилроксипиридона, фенола, карбоновой кислоты и галогенированных фенолов применяются для получения лекарственных форм для местного применения, тогда как производные эхинокандина, пневмокандина, пиримидина, триазола и полиеновые антибиотики – для системного. Всего насчитывается 24 лекарственных формы, из них 9 для системного лечения, 15 – для местного.

В ходе исследования было показано, что в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов отнесены противогрибковые средства только системного действия: амфотерицин В, нистатин, вориконазол, позаконазол, каспофунгин, микафунгин. Установлено, что препараты системного действия составляют практически 37 % от общего количества противогрибковых препаратов.

На рисунке 2 показаны лекарственные формы противогрибковых препаратов для системного воздействия.

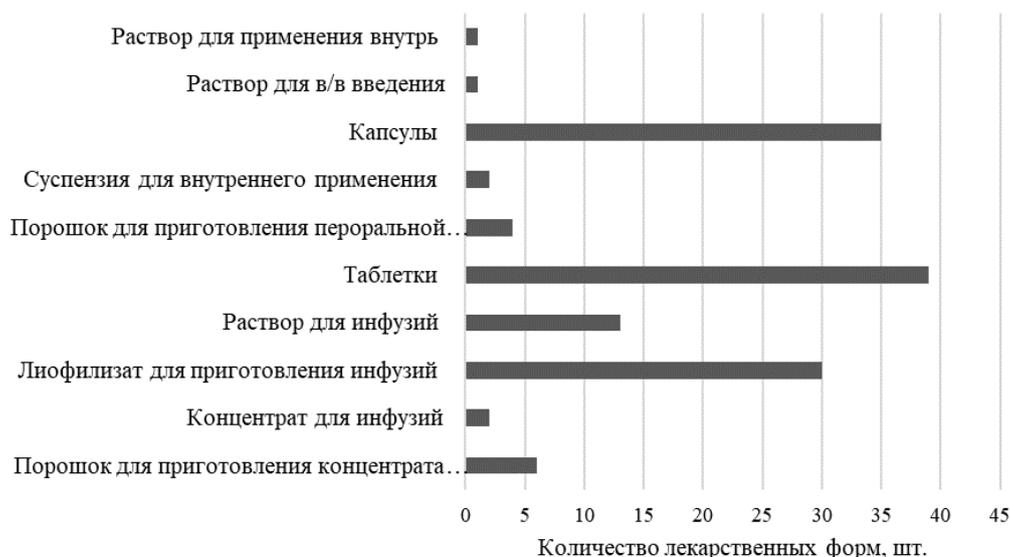


Рис. 2. Лекарственные формы противогрибковых препаратов для системного применения
Fig. 2. Dosage forms of antifungal drugs for systemic use

Наибольшее количество антимикотических лекарственных форм составляют препараты для перорального применения (таблетки и капсулы) – 39 и 35 позиций, из парентеральных форм ведущее место занимает лиофилизат для приготовления инфузий.

На рисунке 3 показаны лекарственные формы противогрибковых препаратов для местного воздействия.

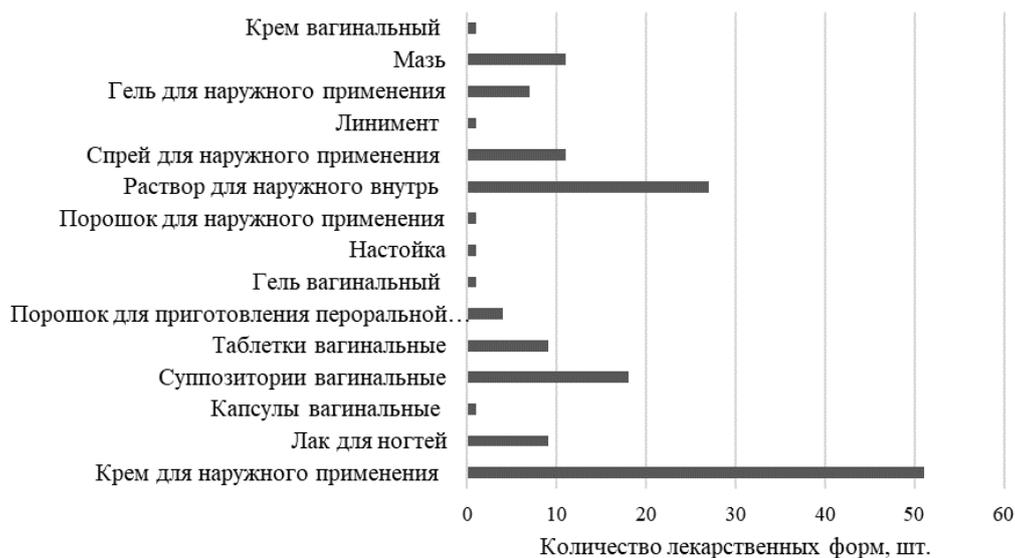


Рис. 3. Лекарственные формы противогрибковых препаратов для местного применения
Fig. 3. Dosage forms of antifungal drugs for topical use

Ведущее место среди противогрибковых препаратов для наружного применения занимают крем – 52 позиции, раствор для наружного применения – 27 позиций, суппозитории вагинальные – 18 позиций.

При анализе противогрибковых препаратов, прошедших регистрацию в период с января 2022 по май 2023 год было установлено, что всего препаратов 64, из них 23 иностранного производства (Индия 26 %; Венгрия 13 %; Италия, Беларусь, Бельгия, США практически по 9 %; Турция, Словения, Франция, Латвия, Швейцария, Кипр по 4 %). Препаратов с антимикотической активностью системного действия зарегистрировано 50, местного – 14, что составляет 78 % и 22 % соответственно от общего количества.

Анализ информации, представленной в Государственном реестре лекарственных средств, показал, что в период с января 2022 по май 2023 г наблюдается уменьшение доли противогрибковых препаратов зарубежного производства и количество стран-производителей; отмечается тенденция к увеличению препаратов системного действия.

Установлено, противогрибковые препараты составляют 0,45 % от числа всех лекарственных средств (204 из 44600) и представлены они 40 действующими веществами; доля отечественного фармацевтического рынка на сегодняшний день составляет практически 55 %; препараты системного действия составляют 37 % от общего количества антимикотиков.

Заключение. Таким образом, результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения исследования фармацевтического рынка противогрибковых препаратов с целью расширения их номенклатуры и формирования оптимального ассортимента в условиях импортозамещения.

Список источников

1. Kainz K., Bauer M.A., Madeo F. and Karmana-Gutierrez D. Fungal infections in humans: a quiet crisis // *Microbial cell*. 2020. Vol. 7, no. 6. P. 143. doi: 10.15698/MIC2020.06.718.
2. Pathakumari B., Liang G. and Liu V. Immune protection against invasive fungal infections: a comprehensive review // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020. no. 130. P. 110550. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110550.
3. Howard K. S., Dennis E. K., Watt D. S., Gorno-Tsodikova S. A comprehensive review of the medical chemistry of antifungal drugs: prospects and prospects // *Chemical Society Reviews*. 2020. Vol. 49, no. 8. P. 2426–2480. doi: 10.1039/C9CS00556K.
4. Bose G., Dolezhal M. Achievements in the development of antifungal drugs: up-to-date mini-review // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14, no. 12. P. 1312. doi: 10.3390/ph14121312.
5. Van Dale R., Spirit I., Wouters J., Martens J., Mercier T., Van Hecke S., Bruggemann R. Antifungal drugs: what brings the future closer? // *Medical Mycology*. 2019. Vol. 57. P. S328-S343. doi: 10.1093/mmy/myz012.
6. Гусакова В. А., Путинцева А. С., Гончарова К. К. Маркетинговые исследования лекарственных препаратов, обладающих фунгицидными или фунгистатическим действием и применяемых для профилактики и лечения микозов // *Университетская медицина Урала*. 2019. Т. 5, № 1 (16). С. 30–33.
7. Mombekov S. E., Datkhayev U. M., Orazbekov Y. K., Berdibekov M. A. Marketing analysis of antifungal drugs // *Фармация Казахстана*. 2017. no. 7 (193). P. 29–31.

8. Егорова Е. А., Шейхмамбетова Л. Н., Бекирова Э. Ю. Маркетинговый анализ ассортимента противогрибковых препаратов для местного применения на фармацевтическом рынке Российской Федерации // Современная организация лекарственного обеспечения. 2021. Т. 8, № 1. С. 7–13. doi 10.30809/solo.1.2021.1.

References

1. Kainz K., Bauer M. A., Madeo F. and Karmana-Gutierrez D. Fungal infections in humans: a quiet crisis. *Microbial cell*. 2020; 7 (6): 143. doi: 10.15698/MIC2020.06.718.
2. Pathakumari B., Liang G. and Liu V. Immune protection against invasive fungal infections: a comprehensive review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020; (130): 110550. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110550.
3. Howard K. S., Dennis E. K., Watt D. S., Gorno-Tsodikova S. A comprehensive review of the medical chemistry of antifungal drugs: prospects and prospects. *Chemical Society Reviews*. 2020; 49 (8): 2426–2480. doi: 10.1039/C9CS00556K
4. Bose G., Dolezhal M. Achievements in the development of antifungal drugs: up-to-date mini-review. *Pharmaceuticals*. 2021; 14 (12): 1312. doi: 10.3390/ph14121312.
5. Van Dale R., Spirit I., Wouters J., Martens J., Mercier T., Van Hecke S., Bruggemann R. Antifungal drugs: what brings the future closer? *Medical Mycology*. 2019; 57: S328–S343. doi: 10.1093/mmy/myz012.
6. Gusakova V. A., Putintseva A. S., Goncharova K. K. Marketing research of medicines with fungicidal or fungistatic effects and used for the prevention and treatment of mycoses. *Universitetskaya meditsina Urala = University medicine of the Urals*. 2019; 5 (16): 30–33 (In Russ.).
7. Mombekov S. E., Datkhayev U. M., Orazbekov Y. K., Berdibekov M. A. Marketing analysis of antifungal drugs. *Farmatsiya Kazakhstana = Pharmacy of Kazakhstan*. 2017; 7 (193): 29–31.
8. Егорова Е. А., Шейхмамбетова Л. Н., Бекирова Е. Ю. Marketing analysis of the range of antifungal drugs for topical use in the pharmaceutical market of the Russian Federation. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Modern organization of drug provision*. 2021; 8 (1): 7–13. doi: 10.30809/solo.1.2021.1. (In Russ.)

Информация об авторах

А.А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

М.К. Макалатия, студентка педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: maria.makalatia@yandex.ru.

Information about the authors

A.A. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

M.K. Makalatiya, student of the pediatric faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: maria.makalatia@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.06.2023; одобрена после рецензирования 20.06.2023; принята к публикации 30.06.2023.

The article was submitted 15.06.2023; approved after reviewing 20.06.2023; accepted for publication 30.06.2023.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.16-007.64-002.151-056.7

3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-67-72

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

*Наталья Анатольевна Ильенкова¹, Ольга Валериевна Алексеева^{1,2}, Владимир Викторович Чикунов¹, Светлана Юрьевна Пастухова², Андрей Юрьевич Зима²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

Аннотация. В статье приводится наблюдение клинического случая семейной наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Ослера-Рондю-Вебера), которое характеризуется трансформацией мелких сосудов в множественные телеангиэктазии, на коже, слизистых и серозных оболочках, артериовенозные шунты во внутренних органах и аневризмы, что проявляется кровоточивостью. Этот редкий порок имел различные клинические варианты течения у матери и ребенка и явился причиной рецидивирующих легочных кровотечений у ребенка и, как следствие, постгеморрагической анемии. Приведенное наблюдение позволит врачам педиатрам обратить внимание на важные симптомы заболевания и своевременно провести диагностику и лечение.

Ключевые слова: дети, пороки развития легких, артериовенозная мальформация, рецидивирующие легочные кровотечения

Для цитирования: Ильенкова Н. А., Алексеева О. В., Чикунов В. В., Пастухова С. Ю., Зима А. Ю. Семейный случай наследственной геморрагической телеангиэктазии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 67–72. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-67-72.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

A FAMILY CASE OF HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIOECTASIA

Natal'ya A. Penkova¹, Olga V. Alekseeva^{1,2}, Vladimir V. Chikunov¹,
Svetlana Yu. Pastukhova², Andrey Yu. Zima²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Clinical Hospital named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Abstract. The article provides an observation of the clinical detection of familial hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rondu disease), which is manifested by a tumor of the transformation of small foci in multiple telangiectasias, on the skin, mucous and serous membranes, arteriovenous shunts in the internal organs and aneurysms, which is manifested by bleeding. This rare defect had various clinical manifestations in the mother and caused relapses of pulmonary circulation in the child and, as a result, posthemorrhagic anemia. The given obligatory observation by a pediatrician should be directed to severe symptoms of the disease and obligatory compliance with the requirements and treatment.

Key words: children, malformations of the lungs, arteriovenous malformation, recurrent pulmonary bleeding

For citation: Penkova N. A., Alekseeva O. V., Chikunov V. V., Pastukhova S. Yu., Zima A. Yu. A family case of hereditary hemorrhagic teleangiectasia. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 67–72. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-67-72 (In Russ.).

* © Ильенкова Н.А., Алексеева О.В., Чикунов В.В.,
Пастухова С.Ю., Зима А.Ю., 2023

Семейная наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) (болезнь Ослера-Рондю-Вебера) является редким заболеванием. Распространенность заболевания в разных странах колеблется от 1:3500 до 1:100000, в России составляет 1:50000, наследуется по аутосомно-доминантному типу [1, 2]. Многочисленные научные исследования подтвердили генетическую неоднородность заболевания. Показано, что мутации эндоглин-корректирующего гена, расположенного на 9 хромосоме в участке 9q33-q34 и контролирует синтез эндоглина (ENG) – гомодимерного интегрального мембранного гликопротеида, который экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов (известно по меньшей мере 29 мутаций этого гена) и связаны с НГТ I типа [3, 4]. Второй вариант (НГТ II типа) вызван мутацией гена располагающегося на 12 хромосоме в участке 12 q13 и отвечает за синтез трансмембранного активноподобного рецептора для киназы (ALK1) – лиганда трансформирующего фактора роста β (известно не менее 17 мутаций данного гена). Оба гена участвуют в восстановлении тканей и ангиогенезе, а их мутации приводят к дефектам соединений между эндотелиальными клетками и дегенерации этих клеток, слабости периваскулярной соединительной ткани. Потеря мышечного слоя и нарушение эластического слоя сосудов может приводить к образованию аневризм [5,6]. Доказано и существование третьего варианта (НГТ III), связанного с геном, расположенным на хромосоме 5. Четвертый вариант (НГТ IV) с проявлениями ювенильного полипоза, объясняют мутацией в гене SMAD4 [4]. Для практических врачей, важным является то, что в диагностике НГТ играют роль прежде всего, клинические признаки, а генетические исследования дополняют наши познания об этом заболевании.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия имеет целый ряд клинических проявлений. В клинической картине характерными для заболевания являются сосудистые расширения в виде телеангиэктазий кожных покровов, а также висцеральные сосудистые аномалии (ангиомы, артерио-венозные аневризмы, шунты в легких, печени, головном мозге и т. д.). Телеангиэктазии обычно имеют точечный, пятнистый или пакуобразный вид, красно-пурпурный цвет, несколько возвышаются над поверхностью кожи и слизистых, бледнеют при давлении на них. Они множественные, их число увеличивается с возрастом, одной из характерных их черт является кровоточивость. Локализация телеангиэктазий может быть различна (лицо, ушные раковины, кожа головы, грудная клетка, пальцы рук, слизистые рта, языка, конъюнктивы глаз и т. д.) [6].

Целью нашей работы явилась демонстрация различных клинических вариантов течения и проявлений висцеральных сосудистых аномалий при наследственной телеангиэктазии у матери и ребенка, а также своевременное проведение необходимых диагностических и лечебных мероприятий, позволяющее управлять развитием потенциальных осложнений при данной патологии.

Клинический случай. Мальчик М. в возрасте 3 лет поступил в педиатрическое отделение с жалобами на кашель с примесью крови. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро в феврале 2016 г. появился редкий влажный кашель со сгустками крови. 24.02.2016 г. бригадой скорой медицинской помощи мальчик доставлен в приемное отделение детской хирургии Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 имени И.С. Берзона (КМКБ № 20 им. И.С. Берзона). Ребенок был осмотрен хирургом и принято решение о госпитализации в детское хирургическое отделение с диагнозом инородное тело бронхов, легочное кровотечение? При проведении диагностической бронхоскопии источника кровотечения и инородного тела дыхательных путей не обнаружено. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении выявлены участки слабого неравномерного повышения плотности без четких границ в средних и нижних легочных поясах со снижением дифференцировки на их фоне легочного рисунка. На компьютерной томографии легких деструктивных изменений не выявлено, проходимость трахеи и главных бронхов не нарушена, справа в S6 и S10 и слева в S10 определялись участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с видимыми просветами бронхов. На этом фоне имеются участки более интенсивных очаговых уплотнений и субкостально мелкие Y-образные структуры. При проведении фиброгастроуденоскопии кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта не выявлено. Ребенок осмотрен врачом отоларингологом – кровотечения из ЛОР органов не выявлено. При обследовании в отделении детской хирургии данных за продолжающееся кровотечение из дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и лор органов не выявлено и для дальнейшего обследования ребенок переведен в педиатрическое отделение.

Из анамнеза жизни известно: ребенок от III двуплодной беременности. Первая беременность внематочная проведено оперативное прерывание. Данная беременность протекала с угрозой прерывания, отмечались кровотечения. Роды II, экстренное кесарево сечение на 36-37 неделе. Масса тела при рождении 2700 г. Ребенок находился на искусственном вскармливании. На первом году жизни отмечалась

плохая прибавка в массе тела, проявления атопического дерматита. В 1 год перенес острый ларинготрахеит на фоне острой респираторной вирусной инфекции. В 2 года перенес ветряную оспу. Наблюдается у невролога по поводу моторной алалии. Привит по календарю. Реакция Манту отрицательная. У отца (37 лет) в возрасте 15-17 лет жизни отмечались рецидивирующие носовые кровотечения. Проводилось прижигание сплетения Киссельбаха с положительным эффектом.

Мать (34 года) в 2009 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу. АВ-мальформация правой лобной доли с питанием из фронтополярной артерии с разрывом АВ-мальформата. В 08.06.2009 операция костно-пластическая трепанация черепа правой лобной области, тотальное удаление АВ мальформата. В 2011, 2012, 2013 отмечались эпизоды ишемической атаки. При объективном осмотре у матери определялись множественные телеангиэктазии на коже, на губах, на языке.

Брат (16 лет) имел жалобы на периодическую пульсирующую головную боль в правой височно-лобной области с иррадиацией в правый глаз. На компьютерной томограмме головного мозга с контрастированием от ноября 2019 в области среднего мозга выявлена крупная АВ-мальформация, с выражено деформированными венами в ретрохиазмальной области, деформирующими ствол и III желудочек. Пациента консультировал нейрохирург Центра «Гамма-нож» г. Москва, было рекомендовано продолжить наблюдение.

При объективном осмотре состояние мальчика расценивалось как средней степени тяжести. Физическое развитие гармоничное, рост ребенка 107 см, вес 18,5 кг, индекс массы тела 15,8 кг/м². Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно, распределение его равномерное. При осмотре кожных покровов выявлена их бледность. Температура тела регистрировалась 36,5° С. На коже лица выявлены множественные телеангиэктазии. В зеве слизистая розовая, чистая, миндалины не увеличенные. При пальпации лимфатические узлы (затылочные, шейные, надключичные, подмышечные, паховые) мелкие и безболезненные. При оценке органов дыхания: дыхание через нос в полном объеме. При осмотре грудная клетка цилиндрической формы. Частота дыхания в покое 24 в минуту. При определении голового дрожания, зарегистрировано равномерное усиление в нижних отделах легких с двух сторон. При сравнительной перкуссии легких установлено укорочение перкуторного звука в нижних отделах легких с двух сторон. При аускультации легких выслушивалось ослабленное дыхание в нижних отделах, отмечались мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, SpO₂ 98 %. При осмотре области сердца видимых изменений не отмечалось. Границы относительной сердечной тупости не изменены. При аускультации тоны сердца громкие, ритмичные, регистрировалась синусовая тахикардия ЧСС 108 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Поверхность языка чистая, розовой окраски. Живот безболезненный. Печень пальпировалась справа, край острый, безболезненный. Селезенка не пальпировалась. Стул 1 раз в сутки, оформленный. За время нахождения в педиатрическом отделении неоднократно отмечались эпизоды кровохарканья.

При лабораторном и инструментальном обследовании: в клиническом анализе крови отмечается снижение гемоглобина до 97 г/л, эритроциты $3,83 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $337 \times 10^9/л$, выявлено увеличение количества лейкоцитов $14,6 \times 10^9/л$, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 7 %, сегментоядерные нейтрофилы 59 %), СОЭ 5 мм/час; при исследовании системы гемостаза определялись признаки хронометрической гиперкоагуляции. Маркеры острой тромбинемии (РФМК) не выявлены. Активность факторов протромбинового комплекса в норме. Конечный этап свертывания фибринообразования удлинен. При количественном определении активности фактора VIII в норме, фактор IX снижен. Активность фактора Виллебранда – повышена. Ристомидин кофакторная активность фактора Виллебранда в норме. Концентрация фибриногена повышена. Количество тромбоцитов повышено. Нормальная первичная агрегационная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ. Нормальная активность Хагеман (ХIIa) зависимого фибринолиза.

Ребенок обследован и осмотрен фтизиатром: проба Манту, диаскин тест отрицательные, контакта с больным туберкулезом не установлено. В анализах мокроты МБТ методами люминесцентной микроскопии и ПЦР не определялись.

Проведено исследование антител к базальной мембране клубочков и антинуклеарных антител: антитела к базальной мембране клубочков Ig G 5,33 ед/мл, АНЦА IgG, нРИФ титр менее 1:40. Лабораторных маркеров поражения легочных сосудов не выявлено.

Проведена диагностическая бронхоскопия: при осмотре трахеобронхиального дерева в просвете трахеобронхиального справа и в базальных сегментах легкого обнаружено небольшое количество сгустков алой крови. При эндоскопическом обследовании полости носа кровотечения из полости носа,

глотки и верхних дыхательных путей не обнаружено. МСКТ-ангиография легких проведена в состоянии медикаментозного сна и медикаментозного апноэ, что позволило максимально нивелировать динамическую нерезкость. По результатам исследования определялись множественные сосудистые мальформаты справа в S10 и слева в S4 и S10 с интенсивным контрастированием в легочную артериальную фазу. Также определялись мальформаты с менее интенсивным контрастированием справа в S2 и S5.

Проведена фиброгастродуоденоскопия. Выявлено, что слизистая пищевода бледно-розовая, усиление сосудистого рисунка подслизистой, выявлена гиперемия в зоне кардии, кардия смыкается, но кратковременно, Z линия не смыкается; в желудке обнаружено умеренное количество слизисто-жидкого содержимого (без примеси крови), складки расправляются, слизистая розовая, привратник округлой формы при раскрытии; луковица и постбульбарный отдел двенадцатиперстной кишки с бледно-розовой слизистой, просвет в норме. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости от 25.02.2016 печень контур ровный, четкий, структура однородная, умеренно повышенной эхогенности, очаговых изменений нет. Желчные протоки не расширены. Косой вертикальный размер правой доли печени 107 мм, толщина левой доли 41 мм, краниокаудальный размер 74 мм, воротная вена 5 мм, нижняя полая вена 9 мм. Желчный пузырь 53×12 мм, форма клювовидная. Стенка не утолщена, перетяжки нет, перегиб в дне. Поджелудочная железа: головка 11 мм, тело 10 мм, хвост 12 мм. Контуры четкие, ровные, структура однородная, очаговых изменений нет. Вирсунгов проток не расширен, селезеночная вена 3 мм. Селезенка: размеры 68×27 мм, контуры четкие, ровные, структура однородная, селезеночная вена в возрасте ворот 3 мм. Заключение: Печень увеличенная, диффузные изменения в структуре. При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря выявлено типичное расположение левой почки, с ровными четкими контурами, размером 78×34 мм, с толщиной паренхимы 12 мм и сохранением кортико-медуллярной дифференцировки. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) левой почки не расширена и без структурных изменений. Цветовое доплеровское картирование: кровоток не изменен, четко прослеживается до капсулы. Показатели интратенальной гемодинамики на всех уровнях не изменены. IR - 0,65-0,68. Типичное расположение правой почки, с ровными четкими контурами, размером 77 × 33 мм, с толщиной паренхимы 12 мм и сохранение кортико-медуллярной дифференцировки. ЧЛС не расширена. Визуализируемые фрагменты стенок ЧЛС без структурных изменений. Цветовое доплеровское картирование: кровоток не изменен, четко прослеживается до капсулы. Показатели интратенальной гемодинамики на всех уровнях не изменены. IR - 0,66-0,68. Надпочечники: топография, контуры, структура, размеры не изменены. Мочевой пузырь: V=35 мл, толщина стенки не изменена. Внутренний контур стенок четкий, ровный, сохранен. Мочеточники: не определяются. Осмотрен врачом офтальмологом: глазное дно – диск зрительного нерва бледно-розового цвета, границы четкие, вены не изменены, артерии не изменены. Калибр В:А=3:2, ход сосудов не изменен. Сетчатка в перипапиллярной зоне без особенностей, центральная зона сетчатки розового цвета, макулярные рефлексы без особенностей, периферия сетчатки без особенностей.

На основании жалоб, данных семейного анамнеза и проведенного обследования, выставлен диагноз Синдром Рандю-Ослера-Вебера. Множественные AV-мальформации в S6 и S10 нижней доле правого и левого легкого. Рецидивирующие легочные кровотечения. Постгеморрагическая анемия, легкой степени.

Обсуждение. Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии может быть установлен на основании любых трех клинических критериев Кюрасао, предложенных в 1999 г. (Morphet J.A., 2006): множественные телеангиэктазии на характерных участках (губы, ротовая полость, нос, ушные раковины); повторяющиеся спонтанные кровотечения; сосудистые аномалии органов желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей (с кровотечениями или без них), в том числе артериовенозные шунты в легких, печени, головном мозге и позвонках; семейный характер заболевания. Болезнь Ослера – Рандю – Вебера у данного пациента подтверждают: жалобы больного на повторяющиеся эпизоды кровохарканья;отягощенный семейный анамнез (у матери ОНМК, по геморрагическому типу, AV-мальформация правой лобной доли, маточные кровотечения во время беременности, множественный телеангиэктазии на коже, языке; у брата крупная AV-мальформация среднего мозга); у пациента по результатам компьютерной томографии легких в внутривенным контрастированием выявлены множественные AV мальформации сосудов легких с обеих сторон.

Болезнь Ослера – Рандю – Вебера, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, входит в группу болезней системы кровообращения, болезни артерий, артериол и капилляров (I78.0). В сочетании с этой редкой болезнью у наблюдаемого пациента также имеются врожденные аномалии развития легочных сосудов, а именно периферический артериовенозный порок развития (Q27.3), что явилось основой возникновения рецидивирующих легочных кровотечений. Учитывая ранний возраст пациента, рецидивирующий характер легочного кровотечения, множественные

AV-мальформации обоих легких, для определения дальнейшей тактики ведения и решении вопроса о проведении оперативного лечения ребенок направлен в детскую клиническую больницу № 13 им. Н.Ф. Филатова. Пациенту проведена эндоскопическая лобэктомия нижней доли правого легкого. В течение года после хирургического лечения кровохарканья не отмечалось, на фоне ОРВИ, ребенок перенес острый бронхит. При обследовании по результатам клинического анализа крови изменений не выявлено: гемоглобин 129 г/л, эритроциты $5,06 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $337 \times 10^9/л$, лейкоциты $7,6 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 30 %, эозинофилы 5 %, лимфоциты 56 %, моноциты 8 %, СОЭ 11 мм/час. Проведена повторная МСКТ-ангиография. Правое легкое: состояние после нижнедолевой лобэктомии. Верхняя и средняя доля расправленные, полностью выполняют правый гемиторакс. По результатам МСКТА по критериям степени контрастирования и размерам целесообразно выделить AV-шунты гемодинамически значимые и прогностически опасные, как источник возможных кровотечений в S10 и S4 левого легкого и прогностически менее опасные – в S2 и S5 правого легкого. Кровоток в последних менее выражен. Учитывая распространенный характер поражения легочной ткани, высокий риск развития кровотечения в данном клиническом случае наиболее эффективным методом хирургического лечения AV-шунтов легких является эндоваскулярное закрытие аневризм. Таким образом, данное клиническое наблюдение иллюстрирует различные клинические варианты течения и проявлений висцеральных сосудистых аномалий при наследственной телеангиэктазии в одной семье. У ряда больных такой симптом как геморрагии могут возникать до развития телеангиэктазий и обнаружения сосудистых изменений внутренних органов. Углубленное обследование и наблюдение врачами различных специальностей, позволит управлять развитием потенциальных осложнений при данной патологии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список литературы

1. Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Полищук Л.А., Котов В.С., Волкова Я.Ю. Болезнь Ослера–Рандю–Вебера // Трудный пациент. 2008. Т. 6, № 9. С. 22–24.
2. Ильенкова Н. А., Алексеева О. В. Болезнь Ослера–Рандю–Вебера с поражением легких // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 4. С. 85–88.
3. Marchuk D. A. The molecular genetics of hereditary hemorrhagic telangiectasia // Chest. 1997, Vol. 111, no. 6. P. 79–82.
4. Abdalla S. A., Cymerman U., Rushlow D., Chen N., Stoeber G. P., Lemire E. G., Letarteet M. Novel mutations and polymorphisms in genes occusing hereditary hemorrhagic telangiectasia // Human Mutation. 2005, Vol. 25. no. 3. P. 320–321.
5. Johnson D. W., Berg J. N., Baldwin M. A., Gallione C. J., Marondel I., Yoon S. J., Stenzel T. T., Speer M., Pericak-Vance M. A., Diamond A., Guttmacher A. E., Jackson C. E., Attisano L., Kucherlapati R., Porteous M. E., Marchuk D. A. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 // Nature Genetics. 1996, Vol. 13. no. 2. P. 189–195.
6. Berg J., Porteous M., Reinhardt G., Gallione C., Holloway S., Umasunthar T., Lux A., McKinnon W., Marchuk D., Guttmacher A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a questionnaire the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations // Journal of Medical Genetics. 2005, Vol. 40, no. 8. P. 585–590.

References

1. Sokolova L. V., Mizernitsky Y. L., Polishchuk L. A., Kotov V. S., Volkova Ya. Yu. Osler–Randu–Weber disease. Trudnyy patsient = Difficult patient. 2008; 6 (9): 22–24. (In Russ.).
2. Ilenkova N. A., Alekseeva O. V. Osler–Randu–Weber disease with lung damage. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review. 2011; (4): 85–88. (In Russ.).

3. Marchuk D. A. The molecular genetics of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest*. 1997; 111 (6): 79–82.
4. Abdalla S. A., Cymerman U., Rushlow D., Chen N., Stoeber G.P., Lemire E.G., Letarteet M. Novel mutations and polymorphisms in genes occusing hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Human Mutation*. 2005; 25 (3): 320–321.
5. Johnson D. W., Berg J. N., Baldwin M. A., Gallione C. J., Marondel I., Yoon S. J., Stenzel T. T., Speer M., Pericak-Vance M. A., Diamond A., Guttmacher A. E., Jackson C. E., Attisano L., Kucherlapati R., Porteous M. E., Marchuk D. A. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Nature Genetics*. 1996; 13 (2): 189–195.
6. Berg J., Porteous M., Reinhardt G., Gallione C., Holloway S., Umasunthar T., Lux A., McKinnon W., Marchuk D., Guttmacher A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a questionnaire the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *Journal of Medical Genetics*. 2005;40 (8): 585–590.

Информация об авторах

Н.А. Ильенкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: ilenkova1@mail.ru.

О.В. Алексеева, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-пульмонолог, заведующая педиатрическим отделением городской клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия, e-mail: alekseevaolga_74@mail.ru.

В.В. Чикунов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, e-mail: doctorvov@mail.ru.

С.Ю. Пастухова, врач педиатр, заместитель главного врача по детству, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия, e-mail: pastuhova20@mail.ru.

А.Ю. Зима, врач-рентгенолог, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия, e-mail: zimaarx@gmail.com

Information about the authors

N.A. Penkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: ilenkova1@mail.ru.

O.V. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; Pulmonologist, Head of the Pediatric Department, Clinical Hospital named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: alekseevaolga_74@mail.ru.

V.V. Chikunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: doctorvov@mail.ru.

S. Yu. Pastukhova, Pediatrician, Deputy Head Physician, Clinical Hospital named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: pastuhova20@mail.ru.

A. Yu. Zima, Radiologist, Clinical Hospital named after I. S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: zimaarx@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 09.06.2023; одобрена после рецензирования 26.06.2023; принята к публикации 26.06.2023.

The article was submitted 09.06.2023; approved after reviewing 26.06.2023; accepted for publication 26.06.2023.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.5-002.525.3-053.31-053.31

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-73-77

СИНДРОМ НЕОНАТАЛЬНОЙ ВОЛЧАНКИ

*Оксана Вячеславовна Лебедева¹, Татьяна Алексеевна Бережнова²,
Фатима Рамазановна Кубанова¹, Елена Игоревна Каширская¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областной перинатальный центр Александро-Мариинской областной клинической больницы, Астрахань, Россия

Аннотация. Представлен редкий случай диагностики и лечения синдрома неонатальной волчанки у ребенка с первичными проявлениями нарушений в проводящей системе сердца. Продемонстрирован сложный диагностический путь, сочетание тяжелых коморбидных состояний, что потребовало командного мультидисциплинарного подхода, комплексного консультирования и ведения новорожденного специалистами различных направлений. Особое внимание уделено лечебным способам хирургического воздействия (имплантация электрокардиостимулятора). Показан исход заболевания и методы борьбы за жизнь ребенка в течении 63 суток жизни.

Ключевые слова: синдром неонатальной волчанки, новорожденный, нарушение проводимости, электрокардиостимулятор

Для цитирования: Лебедева О. В., Бережнова Т. А., Кубанова Ф. Р., Каширская Е. И. Синдром неонатальной волчанки // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 2. С. 73–77. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-73-77.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

NEONATAL LUPUS SYNDROME

Oksana V. Lebedeva¹, Tatyana A. Berezhnova², Fatima R. Kubanova¹, Elena I. Kashirskaya¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Perinatal Center of Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Abstract. A rare case of diagnosis and treatment of neonatal lupus syndrome in a child with primary manifestations of disturbances in the conduction system of the heart is presented. A complex diagnostic path was demonstrated, a combination of severe comorbid conditions, which required a team multidisciplinary approach, comprehensive counseling and management of the newborn by specialists in various fields. Particular attention is paid to therapeutic methods of surgical intervention (implantation of a pacemaker). The outcome of the disease and methods of fighting for the life of the child during 63 days of life are shown.

Keywords: neonatal lupus syndrome, newborn, conduction disorder, pacemaker

For citation: Lebedeva O. V., Berezhnova T. A., Kubanova F. R., Kashirskaya E. I. Neonatal lupus syndrome. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (2): 73–77. doi: 10.29039/2712-8164-2023-2-73-77 (In Russ.).

Введение. Неонатальная волчанка (НВ) – редкий симптомокомплекс, развивающийся вследствие поражения тканей, органов плода и новорожденного материнскими антителами, проникающими трансплацентарно от матерей, страдающих аутоиммунными заболеваниями. НВ впервые была описана

* © Лебедева О.В., Бережнова Т.А., Кубанова Ф.Р., Каширская Е.И., 2023

в 1954 году С.Н. Cuision и Е.Р. Schock после того, как они наблюдали передачу материнского фактора красной волчанки новорожденным детям [1]. Частота возникновения НВ у детей, рожденных матерями с аутоантителами к аутоантигенам типа А (Ro/SSA) или В (La/SSB) составляет около 2 %, а частота рецидивов передачи заболевания при последующих беременностях – от 18 % до 20 %. Следует отметить, что данные аутоантитела обнаруживаются у 0,1–1,5 % здоровых беременных женщин, у 90 % женщин, больных болезнью Шегрена, у 20–30 % – страдающих системной красной волчанкой и у 3 % – имеющих ревматоидный артрит. Вместе с тем, 25 % матерей, родивших детей с проявлениями НВ, не имеют симптомов данного аутоиммунного заболевания во время родов, но у 50 % из них симптомы могут появиться в дальнейшем, в течение трех лет [2]. Среди клинических проявлений НВ наиболее часто (у 50 % больных) встречается кожный синдром (пятнистая кольцевидная или эллиптическая эритема, шелушение, атрофия, гиперпигментация, телеангиоэктазии) и кардиальные нарушения [3]. Спектр сердечных проблем достаточно широк, является ведущим патологическим синдромом и представлен поражением проводящей системы сердца (умеренные нарушения А/В проводимости и полный А/В блок, трепетание предсердий, узловая эктопическая тахикардия, вентрикулярная тахикардия, удлинение интервала Q-T), эндомиокардитом с повреждением клапанов, дилатационной кардиомиопатией, эндокардиальным фиброэластозом [4]. Реже (15–25 % случаев) клиническая картина характеризуется транзиторной печеночной дисфункцией в виде гепатомегалии, клиническими и биохимическими признаками холестаза, гиперферментемией, а также изменениями гематологических параметров периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) [5]. По мнению Н. П. Котлуковой [6] НВ с полным правом можно рассматривать как врожденный трансиммунный кардит иммунологической природы с поражением проводящей системы сердца.

Патогенез повреждения сердечно-сосудистой системы при НВ можно представить в виде следующей схемы (рис. 1), отражающей, сверху вниз, происходящие в организме плода процессы.

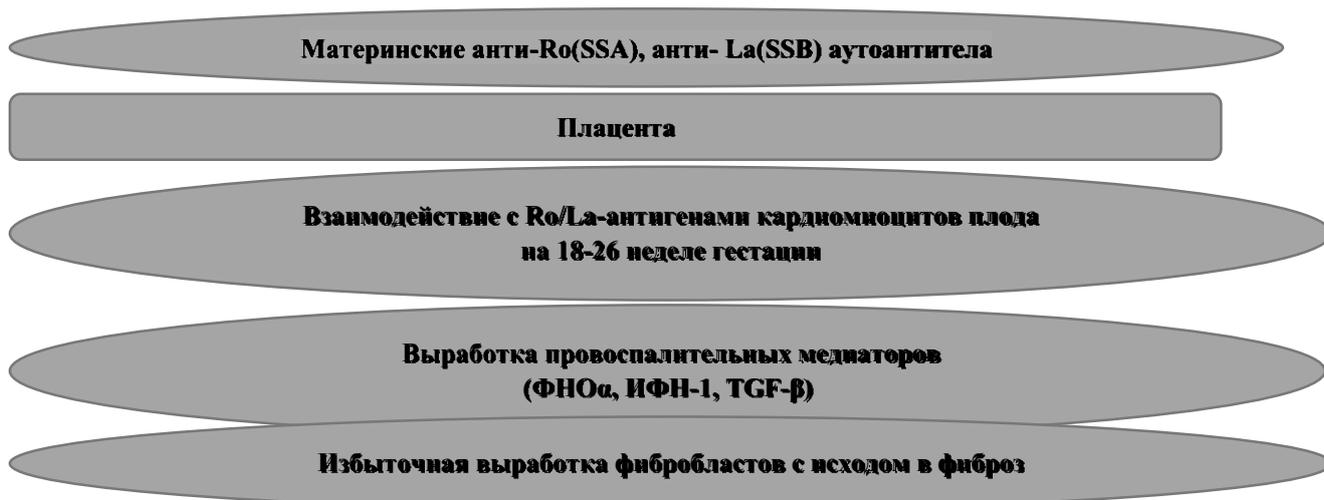


Рис. 1. Патогенез повреждения сердечно-сосудистой системы
Fig. 1. Pathogenesis of damage to the cardiovascular system

Клинический случай. Ребенок Ч., рожден в 2020 г. в Областном перинатальном центре Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани (ОПЦ АМОКБ) от первой беременности и первых родов на 30 неделе гестации. Мать ребенка считала себя соматически здоровой. Однако беременность протекала на фоне гестоза 1 половины. На 30 неделе беременности женщина была экстренно госпитализирована с приема в женской консультации в связи подъемом артериального давления до 170/115 мм рт.ст. и с диагнозом «Беременность 30 недель. Умеренная преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии». В срочном порядке была начата профилактика синдрома дыхательных расстройств плода, магниезальная, гипотензивная терапия. При проведении УЗИ плода была зафиксирована брадикардия до 45 ударов в минуту, а доплерометрия выявила нарушение гемодинамики плода 2 степени. Учитывая признаки гипоксии плода, беременной было предложено досрочное родоразрешение, от которого получен категорический отказ. Тем не менее в связи с ухудшением внутриутробного состояния плода (гипоксия, гемодинамические нарушения 3 степени, сохра-

нение брадикардии плода до 50 ударов в минуту), тяжелым течением преэклампсии проведено досрочное родоразрешение путем операции кесарево сечения.

Родилась недоношенная девочка с весом 1300 гр, длиной 39 см. и окружностью головы 28 см. Оценка по шкале В. Апгар составила 3/4/5/5 баллов. Состояние ребенка при рождении тяжелое, обусловленное асфиксией тяжелой степени. С рождения зафиксирована брадикардия от 54 до 72 ударов в минуту. Проводились реанимационные мероприятия, реакции на проведение непрямого массажа сердца и введение адреналина не было. На аппаратной ИВЛ в транспортном кувете ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Была продолжена аппаратная ИВЛ, назначена кардиотоническая, инфузионная поддержка, введен порактант альфа в дозе 200 мг/кг. Начата стартовая антибактериальная (ампициллин, гентамицин) и гемостатическая терапия.

Параллельно было проведено инструментальное и лабораторное обследование. На ЭКГ выявлена полная АВ блокада, а при ЭХО-кардиографии – снижение сократительной способности желудочков, утолщение створок клапанов с наличием вегетаций, трикуспидальная и митральная регургитация 1 степени, дилатация правого предсердия. Рентгенография органов грудной клетки позволила обнаружить однородное снижение пневматизации легочных полей справа и невозможность проследить легочные поля справа за тенью сердца. Тень сердца в поперечнике расширена влево. Лабораторно в крови выявлен метаболический ацидоз, повышение лактата до 6,0 ммоль/л.

Ребенок был проконсультирован кардиологом. Выставлен диагноз «Врожденный эндомиокардит со снижением сократительной способности функции миокарда, с утолщением и вегетативными разрастаниями створок клапанов, дилатацией правого предсердия. Полная АВ блокада. Открытый артериальный проток. Малая аномалия развития сердца. Сердечная недостаточность II-III степени». Рекомендована постановка кардиостимулятора. К лечению добавлен преднизолон 1 мг/кг/сут.

Девочка получала парентеральное и энтеральное питание (в объеме трофического), однако с 3-х суток жизни появились срыгивания содержимым желудка, вздутие живота, патологическое отделяемое в виде темно-зеленой слизи. Кормления были отменены. На 6-е сутки стали отмечать отхождение по желудочному зонду воздуха и слизи с единичными прожилками старой крови, кишечного содержимого; вздутие живота; ослабление перистальтики; появилась положительная реакция в кале на скрытую кровь. Выставлен диагноз некротический энтероколит (НЭК). Преднизолон отменен.

С целью установки эндокардиостимулятора ребенок был проконсультирован рентгенкардиоваскулярным хирургом АМОКБ и федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (ФГБУ ЦССХ). Получено заключение, что имплантация постоянного ЭКС на настоящий момент не показана, в связи с отсутствием доказательств необратимости нарушения АВ проведения. Рекомендована медикаментозная терапия с динамическим контролем через 2 недели для решения вопроса об имплантации постоянного электрокардиостимулятора эпикардиальным доступом.

На 9-е сутки была проведена телемедицинская консультация с ФГБУ НИМЦ АГП им. В.И. Кулакова. По результатам которой было рекомендовано обследование ребенка и матери на аутоиммунные антитела для исключения неонатальной волчанки. По результатам исследования крови матери выявлены антитела к экстрагируемому нуклеарному антигену (ЭНА), антинуклеарные антитела, но волчаночный антикоагулянт обнаружен не был. В отличие от этого у ребенка были выявлены как специфические антитела, так и волчаночный антикоагулянт (эффект сильно выражен). При этом биохимические маркеры поражения миокарда находились в референтных значениях.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование подтвердило регистрацию полной АВ блокады на всем протяжении исследования. Ритм предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 155 в мин., замещающий узловым ритмом с ЧСС 52 в мин.

По данным обследования была проведена повторная телемедицинская консультация с ФГБУ НИМЦ АГП им. В.И. Кулакова и сделано заключение, что наиболее вероятной причиной развития нарушения проводимости является неонатальная волчанка.

На 23-и сутки жизни в ФГБУ ЦССХ ребенку была проведена имплантация электрокардиостимулятора. Заданная ЧСС 130 ударов в минуту. На рисунке 2 представлена рентгенография ребенка. Продолжена ИВЛ. Сохранялись клинические признаки НЭК. С 28 суток жизни присоединился диагноз «Бронхолегочная дисплазия недоношенных. Дыхательная недостаточность 3 степени».

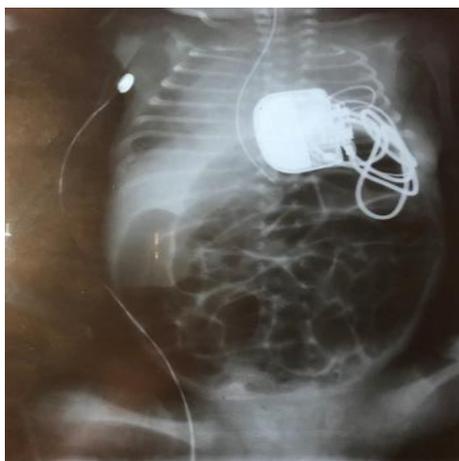


Рис. 2. Рентгенографический снимок грудной и брюшной полостей ребенка на 23 сутки жизни
Fig. 2. X-ray image of the chest and abdominal cavities of the child on the 23rd day of life

На 29-е и 35-е сутки отмечалось желудочное кровотечение. С 36-х суток жизни, учитывая смешанный ацидоз, признаки гипоксии параметры ИВЛ были увеличены.

Ребенок был консультирован хирургом в связи с выраженным вздутием живота. По рекомендации проведена контрастная ирригография с препаратом «Ультравист». Кишечная непроходимость исключена.

На 37-е сутки жизни, учитывая исключение кишечной непроходимости и некоторую положительную динамику начато пробное, в дозе минимального трофического, энтеральное кормление. Девочка усваивала пищу в течение двух суток, но на 40-е сутки жизни состояние ухудшилось и, после некоторой стабилизации состояния, на 52-е сутки вновь отмечалось ухудшение. Сатурация снизилась до 64 %. Появилась бледность, мраморность кожных покровов. Нарастало тахипное. Присоединились крепитирующие хрипы по всем полям в легких, генерализованные отеки, петехиальная сыпь на животе, гепатоспленомегалия, высокая легочная гипертензия. В общем анализе крови отмечалась панцитопения, повышение СРБ с 14,4 до 46,5 мг/л. Ребенку был выставлен диагноз «Неонатальный сепсис». Ультразвуковое исследование внутренних органов выявило дилатацию восходящей аорты, гипертрофию миокарда левого желудочка сердца, диффузные изменения печени, свободную жидкость в брюшной полости и в плевральных полостях, ишемическое поражение почек. Лабораторно отмечался тяжелый метаболический лактацидоз (до 14 ммоль/л на 59-е сутки, до 27 ммоль/л на 62-е сутки). Бактериологически в посевах мокроты обнаружен рост смешанной флоры в виде *Serratia marcescens* и *Stenotrophomonas maltophilia*, в кале – обильный рост *S. marcescens*.

На 63-е сутки состояние девочки агональное. Кожные покровы бледно-цианотичные. Уровень сатурации колебался от 70 % до 50 %. Появились плотные генерализованные отеки. Дыхание стало резко ослабленное. ЧСС – 130 в мин. АД – 42/19 (26) – 34/10 (11) мм рт ст. Пульс слабого наполнения. Симптом «белого пятна» 4 сек. Живот вздут, плотный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 6,0 см, селезенка – на 2,0 см. Анурия. Асистолия. Реанимационные мероприятия в течении 30 минут эффекта не принесли. Констатирована смерть ребенка. Заключительный клинический основной диагноз состоял из двух конкурирующих нозологий: неонатальный сепсис и неонатальная волчанка. Фоном в данном случае выступила недоношенность и, как следствие, морфофункциональная незрелость. Заболевание осложнилось полиорганной недостаточностью. В качестве сопутствующего заболевания выступила энцефалопатия. Следует отметить, что патологоанатомический диагноз подтвердил клинический в отношении поражения сердца при неонатальной волчанке и был сформулирован как эндокардиальный фиброэластоз правого и левого желудочков. В отношении фонового заболевания, осложненный основной и сопутствующей патологии расхождений диагнозов не отмечалось.

Заключение. Ведение глубоконедоношенных новорожденных с поражением сердца в результате неонатальной волчанки, представляет большие трудности, в том числе за счет тяжелых коморбидных состояний и требует командного мультидисциплинарного подхода. Внесердечные проявления как правило, разрешаются спонтанно, в отличие от тяжелой атриовентрикулярной блокады сердца, дилатационной кардиомиопатии, эндокардиального фиброэластоза, которые ассоциированы с высокими показателями заболеваемости и смертности. Как показал приведенный пример, установка постоянного кардиостимулятора является важнейшим вариантом лечения, но не исключает неблагоприятного исхода.

Список источников

1. Кошелева Н. М., Алекберова З. С. Неонатальная волчанка // Современная ревматология. 2015. Т. 9, № 4. С. 92–97.
2. Jaeggi E., Laskin C., Hamilton R., Kingdom J., Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants // Journal of the American College of Cardiology. 2010. Vol. 55, no. 24. P. 2778–2784.
3. Killen S. A. S., Buyon J. P., Friedman D. M. Discordant spectrum of cardiac manifestations of neonatal lupus in twins // Lupus. 2012. Vol. 21. P. 559–562.
4. Hornberger L. K., Al-Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus // N. Scand. J. Immunol. 2010. Vol. 72, no. 3. P. 189–97. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02437.x.
5. Никитина И. В., Круг-Йенсен И. А., Никонец А. Д., Белова Е. Е., Ленюшкина А. А. Неонатальная волчанка: трудности диагностики, особенности интенсивной терапии и прогноз у недоношенного ребенка // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2 (32). С. 40–53.
6. Котлукова Н. П., Болбикова Е. В., Юдина А. Е., Крутова А. В. Неонатальный волчаночный синдром – транзиторность или угроза? // Практика педиатра. 2019. № 2. С. 33–41.

References

1. Kosheleva N. M., Alekberova Z. S. Neonatal lupus. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2015; 9 (4): 92–97.
2. Jaeggi E., Laskin C., Hamilton R., Kingdom J., Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants // Journal of the American College of Cardiology. 2010; 55 (24): 2778–2784.
3. Killen S. A. S., Buyon J. P., Friedman D. M. Discordant spectrum of cardiac manifestations of neonatal lupus in twins. Lupus. 2012; 21: 559–562.
4. Hornberger L. K., Al-Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. N. Scand. J. Immunol. 2010; 72 (3): 189–197. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02437.x.
5. Nikitina I. V., Krog-Jensen I. A., Nikonecz A. D., Belova E. E., Lenyushkina A. A. Neonatal lupus: diagnostic difficulties, treatment and prognosis in an extremely premature baby. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training. 2021; 9 (2(32)): 40–53.
6. Kotlukova N. P., Bolbikova E. V., Yudina A. E., Krutova A. V. Neonatal lupus syndrome – transient or a threat? Praktika peditra = Pediatric practice. 2019; (2): 33–41.

Информация об авторах

О.В. Лебедева, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: lebedevadoc@gmail.com

Т.А. Березнова, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Областного перинатального центра, Александрo-Мариинской областной клинической больницы, Астрахань, Россия, e-mail: aksusscomp@mail.ru.

Ф.Р. Кубанова, ординатор кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kubanova97@gmail.com.

Е.И. Каширская, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, Астрахань, Россия, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Information about the authors

O.V. Lebedeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

T.A. Berezhnova, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care No. 2 of the Regional Perinatal Center, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: aksusscomp@mail.ru.

F.R. Kubanova, Resident of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kubanova97@gmail.com.

E.I. Kashirskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kmn2001@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 10.06.2023; одобрена после рецензирования 20.06.2023; принята к публикации 20.06.2023.

The article was submitted 10.06.2023; approved after reviewing 20.06.2023; accepted for publication 20.06.2023.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «ПРИКАСПИЙСКОМ ВЕСТНИКЕ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»**

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Прикаспийский вестник медицины и фармации»** принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявлений в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Авторский оригинал статьи должен быть представлен в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводительные сведения:**

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с Приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 года № 118:

- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)
- 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.7. Стоматология (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.2.1. Гигиена (медицинские науки)
- 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)
- 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения (медицинские науки)
- 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)
- 3.4.3. Организация фармацевтического дела (фармацевтические науки)
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова** (не меньше 3 и больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и Список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского текстового оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения данного исследования** (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков** или **фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;

- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;

- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);

- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;

- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;

- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;

- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью “Microsoft Graph”, должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью “Microsoft Equation”.

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7–2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.
3. Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.
5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Онищенко Г. Г., Алешкина В. А., Афанасьева С. С., Поспеловой В. В.. М. : ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.
1. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (“**References**”), оформленный в следующем порядке:

- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык,
- наименование русскоязычного источника (журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
- выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow : BINOM Publishing House; 2017, 272 p. (In Russ.).
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis. 2000; 2 (4): 278–286. (In Russ.).
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan': Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391. (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Materials of III International Conference of the Caspian States “Actual issues of modern medicine”. 4–5 October 2018. Astrakhan' : Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117. (In Russ.).
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права и согласия на обработку персональных данных.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).

3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.

5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
«Прикаспийский вестник медицины и фармации», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов (первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов) направлять на сайт: <https://kaspmed.ru>
и/или на электронный адрес: kaspmed@astgmu.ru

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "CASPIAN JOURNAL OF MEDICINE AND PHARMACY"

1. These requirements are developed **to meet the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"** compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (IC-MJE) and can be updated in the future.

2. **"Caspian Journal of Medicine and Pharmacy" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials** that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and the last page should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 118 of February 24, 2021):

3.1.4. Obstetrics and Gynecology (medical sciences),

3.1.21. Pediatrics (medical sciences),

3.1.13. Urology and andrology (medical sciences),

3.1.7. Stomatology (medical sciences),

3.1.9. Surgery (medical sciences),

3.2.1. Hygiene (medical sciences),

3.2.2. Epidemiology (medical sciences),

3.2.3. Public health, organization and sociology of healthcare (medical sciences).

3.4.2. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy (pharmaceutical sciences),

- 3.4.3. Organization of pharmaceutical affairs (pharmaceutical sciences),
3.3.6. Pharmacology, clinical pharmacology (pharmaceutical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 11 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources - for original articles and at least 30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);

- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc. ;

- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);

- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);

- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. **In studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by **"References"** (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal*. Open Research. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016. 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93–113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine* [serial online]. January–February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany) : Peter Lang; 2004. 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005. 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits

the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, «Caspian Journal of Medicine and Pharmacy», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa “In print”, the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to

Website: <https://kaspmed.ru>; **e-mail:** kaspmed@astgmu.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

**ПРИКАСПИЙСКИЙ
ВЕСТНИК
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2023

ТОМ 4

№ 2

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – С.П. Синчихин
Начальник издательского отдела – А.Х. Кадырова
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 14.07.2023

Уч. печ. л. – 10,3

Заказ № 5369

Тираж 500 экз. (Первый завод – 52 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Редакционно-издательском отделе ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121