

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

**ПРИКАСПИЙСКИЙ  
ВЕСТНИК  
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

**Научно-практический медицинский журнал**

*Издается с 2020 г.*

ТОМ 4  
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2023

**CASPIAN  
JOURNAL  
OF MEDICINE AND PHARMACY**

**Scientific and practical medical journal**

*First published 2020*

VOLUME 4  
№ 1

ASTRAKHAN – 2023





# СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>М.А. Шаповалова, Х.Ю. Узурчиева, А.С. Ярославцев</i> Организационно-методические подходы к изучению младенческой смертности.....	6
--	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>М.А. Абдуллаев, Б.И. Кантемирова, Е.Н. Чернышева, А.Н. Романова</i> Анализ «затраты-полезность» персонализированной антиагрегантной терапи.....	17
<i>Р.Д. Девришов, Н.А. Скоблина, И.В. Хорошева, И.А. Кудряшёва, Е.Г. Селина, Е.В. Метелкина, В.В. Кузьмина, Н.А. Барскова</i> Гигиеническое воспитание школьников как средство профилактики неблагоприятного воздействия внешкольных факторов.....	27
<i>М.Х. Исаев, К.С. Сеидов, В.М. Мирошников</i> Болезни мочеполовой системы у сельского населения на региональном уровне.....	35
<i>И.В. Курлович, Е.Т. Зубовская, Д.В. Бурьяк, О.А. Пересада, Р.Н. Демидова, Т.Ч. Капора, М.В. Белуга</i> Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями.....	41
<i>П.В. Логинов, А.А. Николаев, Е.Б. Мавлютова, В.М. Мирошников</i> Экспериментально-клиническое обоснование развития мужского бесплодия при воздействии серосодержащего газа.....	52
<i>Е.А. Орлова, Г.Р. Селимов, Р.А. Бисенгалиев, К.М. Дуйсалиева, И.А. Баранников, Ж.Л. Рытова</i> Фармакоэпидемиологические аспекты влияния коморбидности на выживаемость у гериатрических пациентов психоневрологического диспансера.....	58
<i>А.А. Старикова, М.А. Самокруева, Н.В. Золотарева, Д.В. Мерезкина, А.А. Озеров</i> Изучение взаимосвязи антимикробной и гипогликемической активности новых хинололинонов методами математического моделирования.....	63

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Р.Д. Мустафин, И.А. Малафеев, Д.А. Лендов</i> Хирургическое лечение пациента с синдромом сдавления переднего кожного нерва брюшной стенки.....	71
<i>Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Т.В. Пахнова</i> Хирургическая тактика при тяжелом травматическом повреждении печени.....	75

<b>ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....</b>	<b>80</b>
---------------------------------------	-----------

# CONTENTS

## SCIENTIFIC REVIEWS

- M.A. Shapovalova, Kh.Yu. Ugurchieva, A.S. Yaroslavtsev*  
Organizational and methodical approaches of studying infantile mortality .....6

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- M.A. Abdullaev, B.I. Kantemirova, E.N. Chernysheva, A.N. Romanova*  
Cost-utility analysis of personalized antiplatelet therapy .....17
- R.D. Devrishov, N.A. Skoblina, I.V. Khorosheva, I.A. Kudryasheva,  
E.G. Selina, E.V. Metelkina, V.V. Kuz'mina, N.A. Barskova*  
Hygienic education of schoolchildren as a means of preventing  
the adverse effects of out-of-school factors .....27
- M.Kh. Isaev, K.S. Seidov, V.M. Miroshnikov*  
Diseases of the genitourinary system in the rural population at the regional level .....35
- I.V. Kurlovich, E.T. Zubovskaya, D.V. Buryak, O.A. Peresada,  
R.N. Demidova, T.Ch. Kapora, M.V. Beluga*  
The role of the immune mechanism in the development of endothelial dysfunction and apoptosis  
in pregnant women with severe complications .....41
- P.V. Loginov, A.A. Nikolaev, E.B. Mavlutova, V.M. Miroshnikov*  
Experimental and clinical substantiation of the development  
of male infertility under the influence of sulfur-containing gas .....52
- E.A. Orlova, G.R. Selimov, R.A. Bisengaliev,  
K.M. Duysalieva, I.A. Barannikov, Zh.L. Rytova*  
Pharmacoepidemiological aspects of the effect of comorbidity  
on survival in geriatric patients of a psychoneurological dispensary .....58
- A.A. Starikova, M.A. Samotrueva, N.V. Zolotareva,  
D.B. Merezhkina, A.A. Ozerov*  
Study of relationship between antimicrobial and hypoglycemic activity  
of new quinazolinones by methods of mathematical modelling .....63

## OBSERVATION FROM PRACTICE

- R.D. Mustafin, I.A. Malafeev, D.A. Lendov*  
Surgery treatment of the patient with anterior  
cutaneous nerve entrapment syndrome .....71
- G.D. Odishelashvili, D.V. Pakhnov, T.V. Pakhnova*  
Surgical management in severe traumatic liver injury .....75

- ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES** .....80

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 614.2:616-053.31-036.88

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-6-16

3.2.3. Общественное здоровье, организация

и социология здравоохранения (медицинские науки)

### **ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ**

\***Марина Александровна Шаповалова<sup>1</sup>, Хяди Юсуповна Угурчиева<sup>2</sup>,  
Александр Станиславович Ярославцев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница, Назрань, Россия

**Аннотация.** Отражена актуальность проблемы младенческой смертности в Российской Федерации, проанализированы подходы к ее изучению. Представлены основные факторы риска врожденной патологии детей, ее обусловленность наличием экстрагенитальной патологии у матерей. Отражены результаты региональных исследований, показывающих структуру и динамику младенческой смертности. Проанализированы проектные подходы управления младенческой смертностью, новейшие технологические разработки, достижения фундаментальной и прикладной медицинской науки. Продемонстрирована необходимость использования моделей расстановки задач в службе родовспоможения и детства, направленных на своевременную диагностику и сохранение здоровья детского населения. Оценено применение скрининговых программ на наличие врожденных пороков, нацеленное на их раннее выявление, оптимальное лечение и реабилитацию. Показана необходимость прогнозирования формирования врожденных пороков развития плода у беременных в первом триместре беременности.

**Ключевые слова:** младенческая смертность, экстрагенитальная патология, здоровье детского населения, врожденные пороки развития

**Для цитирования:** Шаповалова М. А., Угурчиева Х. Ю., Ярославцев А. С. Организационно-методические подходы к изучению младенческой смертности // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. ///////////////. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1//////////.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL APPROACHES OF STUDYING INFANTILE MORTALITY**

**Marina A. Shapovalova<sup>1</sup>, Khyadi Yu. Ugurchieva<sup>2</sup>, Aleksandr S. Yaroslavtsev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Children's republican hospital, Nazran, Russia

**Abstract.** The review reflects the relevance of the problem of infant mortality in the Russian Federation. Approaches to the study of infant mortality were analyzed. The main risk factors for congenital pathology of children, its conditioning by the presence of extragenital pathology of female mothers are presented. The results of regional studies showing both the dynamics of infant mortality and its structure are reflected. The design approaches of infant mortality management, the latest technological developments, achievements in basic and applied medical science are analyzed. The need to use task placement models in the maternity and childhood service aimed at timely diagnosis and preservation of the health of the child population has been demonstrated. The application of screening programs for the presence of congenital defects aimed at their early

\* © Шаповалова М.А., Угурчиева Х.Ю., Ярославцев А.С., 2023

detection, optimal treatment and rehabilitation was assessed. The need to predict the formation of congenital fetal malformations in pregnant women in the first trimester of pregnancy is shown.

**Keywords:** infant mortality, extragenital pathology, child population health, congenital malformations

**For citation:** Shapovalova M. A., Ugurchieva Kh. Yu., Yaroslavtsev A. S. Organizational and methodical approaches of studying infantile mortality. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023; 4 (1): //doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-6-16 (In Russ.).

Демографические процессы, происходящие в современном обществе, определяют численность населения, его плотность, жизненный и трудовой потенциалы, способность к воспроизводству, типы и темпы экономического роста, социально-экономическую стабильность и национальную безопасность. Именно поэтому детальное изучение демографических процессов и их отдельных составляющих является чрезвычайно актуальной проблемой.

Формирование численности населения обусловлено, в первую очередь, естественным движением населения: рождаемостью и смертностью. Оба этих демографических процесса имеют определенные характеристики, социально-экономические детерминанты, структуру, тенденции, прогнозы. Несмотря на наличие многочисленных отечественных и зарубежных публикаций по изучению показателей рождаемости, общей и по возрастной смертности, а также естественного прироста населения как показателей, фокусирующих на себе социально-экономические причины и следствия, необходимость в мониторинговании и детальном изучении младенческой смертности и ее детерминант не теряет актуальности. Младенческая смертность фактически аккумулирует в себе не только социальные характеристики, но и организационно-медицинские, клинические и экономические детерминанты, что придает ей особый многофакторный статус как демографическому процессу и явлению одновременно. По уровню младенческой смертности, как и по величине продолжительности жизни, оценивают общее состояние здоровья и качество жизни населения, а в более широком смысле – уровень экономического развития и социального благополучия общества, поскольку данный показатель крайне чутко реагирует на изменения всех социально-экономических параметров, особенно в случаях, когда их динамика приобретает негативный или кризисный характер [1].

Указом Президента Российской Федерации (РФ) от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в двух Национальных проектах «Демография» и «Здравоохранение» определены стратегические цели и целевые показатели, к числу которых отнесены: снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста (до 350 случаев на 100 тыс. населения), смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения), от новообразований, в том числе от злокачественных (до 185 случаев на 100 тыс. населения), младенческой смертности (до 4,5 случая на 1 тыс. родившихся детей).

В 2000-е гг. отмечались самые высокие показатели младенческой смертности в целом по России. До 2003 г. наблюдалась стабилизация, с 2003 г. – устойчивое годовое снижение до 15,8 % в 2007 г. Самые низкие показатели наблюдались в Ленинградской, Самарской, Владимирской областях, самые высокие – в Курской, Ростовской, Магаданской областях, Республике Тыва, Еврейской автономной области и Чукотском автономном округе.

Среди мальчиков показатели младенческой смертности в среднем были выше, чем среди девочек на 20–30 %. На некоторых территориях смертность девочек была выше смертности мальчиков (Кировская, Сахалинская, Амурская, Камчатская области, Республики Калмыкия и Мордовия). Ведущими причинами показателя младенческой смертности определяли уровень материально-технического оснащения акушерских стационаров и методы антенатальной охраны плода. Внедрение современных методов слежения за состоянием плода существенно снижало уровень данного показателя.

В оценке качества оказания акушерской, реанимационной и интенсивной помощи новорожденным имело значение структурное соотношение мертворождаемости и ранней неонатальной смертности. Увеличение доли мертворожденных при одном и том же уровне перинатальных потерь указывало на недостаточную антенатальную охрану плода, недочеты в ведении родов и реанимационной помощи новорожденным [2].

Указ Президента РФ от 01 июня 2012 г. № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» определил основные направления и задачи государственной политики в интересах детей и ключевые механизмы ее реализации. Последние базируются на общепризнанных принципах и нормах международного права. Была реализована стратегия снижения младенческой смертности, что не могло не отразиться на динамике младенческой и детской смертности. Однако в структуре

причин произошли противоречивые изменения. С одной стороны, удалось существенно сократить потери от ряда предотвратимых причин, занимавших ведущие позиции в смертности детей до года – болезней органов дыхания и инфекций. С другой стороны, их место заняли также полностью предотвратимые в этих возрастах случаи смерти от отравлений и травм, а также неточно обозначенные состояния, которые, по данным отдельных исследований, маскируют часть смертей от внешних причин [3].

Младенческая смертность, отнесенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к 12 индикаторам, отражающая уровень и качество жизни населения, рассматривалась как многофакторная проблема. Среди подобных факторов можно выделить наследственную отягощенность по врожденной патологии, неблагоприятные факторы внешней среды (курение, употребление алкогольных напитков), экстрагенитальную и гинекологическую патологию, осложненное течение беременности. Были определены факторы, подвергающиеся коррекции (акушерская помощь), и те факторы, на которые повлиять трудно (социально-гигиенические) или невозможно (наследственность, проживание в неблагополучных санитарно-гигиенических условиях внешней среды). Наиболее значимым фактором риска младенческой смертности от врожденных пороков развития являлась хроническая инфекционно-воспалительная патология как гинекологического, так и экстрагенитального характера [4].

Формирование врожденных пороков развития плода определялось существенным влиянием социально обусловленных факторов – вредных привычек. Среди женщин, имевших в анамнезе младенческую смертность от врожденных пороков развития, курящих было достоверно больше (28,0 %) по сравнению с группой контроля [5, 6].

Одним из важнейших факторов риска возникновения врожденных пороков развития и хромосомных аномалий является отягощенный наследственный анамнез. По данным литературы, наследственная отягощенность женщин по врожденной патологии увеличивает риск возникновения врожденных пороков развития плода. В основной группе факт наличия в семье врожденных пороков развития и хромосомных аномалий имел место у 27,3 % женщин, что достоверно больше, чем в контрольной, где данный признак не встречался [7, 8, 9].

При анализе соматического статуса женщин основной группы было выявлено, что они имели большую отягощенность по экстрагенитальной патологии (75,3 %), что статистически достоверно отличало их от группы контроля. Их характеризовала, прежде всего, высокая частота хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации: мочевыводящих путей и носоглотки. В структуре экстрагенитальной патологии лидирующее место занимала анемия, показатель заболеваемости которой увеличился на 3,8 % от среднего за анализируемый 5-летний период. Роль анемии в период гестации возрастала в связи с особой социальной значимостью ее как интегрального критерия социального благополучия населения. Показатель частоты анемии беременных, наряду с показателями материнской и младенческой смертности, а также числом родившихся с малой массой тела, предложен ВОЗ для оценки социального статуса населения страны [1].

Исследователи подтверждают тот факт, что сахарный диабет является наиболее перинатально значимой экстрагенитальной патологией и имеет тенденцию к интенсивному росту. Тщательное соблюдение локального клинического протокола приводит к уменьшению частоты осложнений при данной патологии.

К факторам риска смертности детей первого года жизни относили и массу тела при рождении. Так, анализ смертности новорожденных в Омской области в зависимости от массы тела показал, что самая высокая смертность наблюдалась среди детей с массой тела при рождении до 1 000 г (в 2011 г. показатель смертности составлял 29,5 на 100 родившихся соответствующей массы). Корреляционная связь между смертностью новорожденных и экстремально низкой массой тела при рождении (до 1000 г) составляла 0,66. [2-4].

В ранних возрастных периодах (0–7 дней, 8–28 дней) основными детерминантами были биологические – пол, возраст, характер вскармливания. Из социальных характеристик основным фактором был определен «подушевой доход». Выделен и фактор «благоустроенности жилищных условий», но сила его влияния нивелировалась уровнем культуры матери. При этом уровень младенческой смертности «основной» и «контрольной» зон был различен, что объяснялось степенью загрязнения атмосферного воздуха и сказывалось на здоровье матерей, постоянно проживающих в условиях экологического неблагополучия [9].

При оценке организации медицинской помощи основными выделены факторы: несвоевременности госпитализации; состояния тяжести при госпитализации; патогенетически необоснованного лечения, повышающие «риск умереть» более чем в 4 раза [10].

На соматическое и репродуктивное здоровье женщин и детей оказывала влияние фертильность.



Высокие показатели фертильности в регионах с низким подушевым доходом населения сопровождались закономерным ростом репродуктивных потерь, снижением жизнеспособности потомства. В медико-демографических исследованиях установлено, что возраст матери при рождении ребенка, интервалы между родами, применение контрацепции, а также длительность грудного вскармливания напрямую влияли на выживаемость матерей и детей, показатели материнской, младенческой и перинатальной смертности, а также на состояние здоровья матери и ребенка. Установлено, что достаточно продолжительные интервалы между родами обеспечивали пользу охране здоровья и помогали выживать новорожденным, младенцам и детям до 5 лет. Эксперты ВОЗ рекомендовали соблюдать продолжительность интергенетического периода в течение 2–3 лет [3, 5].

Увеличение численности рождающихся детей при прочих равных условиях способствовало повышению младенческой и детской смертности и опосредованно влияло на общую смертность [3].

Оптимальным методом сдерживания несбалансированного роста численности населения и уменьшения степени тяжести связанных с ним негативных последствий для экономики и окружающей среды, эффективным способом воздействия на воспроизводство населения на национальном и региональном уровне являлось планирование семьи. Оно позволяло избежать наступления нежелательной беременности, регулировать интервалы между беременностями, выбор времени рождения ребенка в зависимости от возраста родителей, устанавливать число детей в семье. Планирование семьи помогало снизить уровень материнской смертности, по крайней мере, на 20 %, а детской – на 25 % [11].

Многочисленными исследованиями оценки качества акушерской помощи выявлены дефекты в проведении пренатальной диагностики в случаях рождения детей с пороками развития и летальным исходом [12].

Отдельными исследователями оценены особенности течения беременности и родов у женщин, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения, его многофакторности влияния на состояние плода и новорожденного, длительности беременности, экстрагенитальной и акушерской патологии матери, а также динамики развития самого плода. Выборочными данными установлена четкая зависимость уровня перинатальной смертности, мертворождаемости, ранней неонатальной смертности от массы тела при рождении. Наиболее высокие показатели перинатальной смертности характерны для детей с массой тела менее 1 500 г (от 300 до 400 на 1 000 родившихся). В последующих весовых группах перинатальная смертность заметно снижалась. Показатели перинатальной смертности при массе тела плода от 3 000 до 3 500 г были минимальны (3–7 ‰). Эта закономерность РФ наблюдалась как при мертворождении, так и при ранней неонатальной смертности [13].

Проводились исследования динамики младенческой смертности с учетом численности детского населения. Выявлено достоверное снижение младенческой смертности, сопровождавшееся снижением темпов на фоне отсутствия приростов в рождаемости. Так, в 2015 г. показатель снижался на 30,9 %, в 2016 г. – на 10,4 %. Рост рождаемости обеспечивал негативный вклад в увеличение младенческой смертности [14].

Исторический экскурс оценки младенческой смертности показывал неравномерность распространения этого демографического бедствия и предполагал, что причины феномена лежат в области экономики, этнического состава и религиозной принадлежности населения [15].

Лонгитудинальные исследования выявили двукратное снижение уровня смертности детей на первом году жизни в постсоветском периоде развития России. Ее динамика отличалась заметным региональным разнообразием, обусловленным комплексным воздействием социальных, климатогеографических, этнокультурных факторов, а также различиями в существующих возможностях охраны и укрепления здоровья детей [13].

Принципиальной особенностью динамики смертности детей первого года жизни в современной России до 2012 г., качественно отличающейся от стран Евросоюза, являлась устойчивая тенденция к ее «старению»: снижение доли неонатальной и увеличение постнеонатальной смертности, что было обусловлено недорегистрацией умерших детей в первую неделю жизни – «перебросом» их в нерегистрируемые мертворожденные или «плоды» с массой тела менее 1 000 г [15].

К важнейшим мерам снижения младенческой смертности в РФ относили переход в 2012 г. на международные критерии регистрации рождения, включение в число живорожденных детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г), что требовало использования самых высоких технологий, направленных не только на предотвращение гибели, но и инвалидизацию указанного контингента. В результате проведенных мероприятий отечественные показатели статистики фетоинфантильных потерь стали сопоставимы с международными. Новые организационно-методические подходы позволили сформулировать российские тенденции младенческой смертности: прирост показателей младенческой

смертности в городской местности и снижение – в сельской, стабилизация соотношения в показателях младенческой смертности мальчиков и девочек (1,2 : 1,0 соответственно), стабилизация показателей неонатальной и постнеонатальной смертности, превышение уровней ранней неонатальной над поздней неонатальной смертностью, преобладание перинатальных над внешними причинами в структуре младенческой смертности [16].

Изучены результаты региональных исследований, отражающих как динамику младенческой смертности, так и ее структуру. В Кабардино-Балкарии снижение детской смертности обусловлено уменьшением младенческих потерь (на 57,7 %) в наибольшей степени за счет снижения неонатальной смертности (на 64,4 %), прежде всего – смертности детей первой недели жизни (на 71,2 %). В структуре причин младенческой смертности лидирующие позиции устойчиво занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии. Внешние причины выходили на третье место в структуре младенческих потерь [16]. В северных регионах РФ отмечался рост показателей, составляющих младенческую смертность новорожденных, в том числе раннюю неонатальную смертность. Увеличение показателей происходило за счет регистрации детей с экстремально низкой массой тела [2]. Для изучения медико-социальных факторов риска развития младенческой смертности в Омской области проведен факторный анализ. Объем выборки для опытной и контрольной групп составлял по 225 наблюдений соответственно. В Омской области в период 2004–2013 гг. отмечено снижение показателя младенческой смертности на 34,5 %. Установлено 8 ведущих медико-социальных факторов риска развития младенческой смертности. В суммарную общность факторов наибольший вклад внес неонатальный фактор (22 %), на втором месте – медицинский фактор (12,5 %), на третьем месте – акушерский фактор (10,8 %) [17].

Отдельные исследования, основанные на проведении многофакторного корреляционного и дисперсионного анализа, определили иную иерархию факторов риска, напрямую влияющих на показатели смертности детей до 1 года жизни, в первую очередь, связанных с особенностями организации медицинской помощи женщинам и детям, а также медико-биологических, социально-гигиенических характеристик на территории Курской области. При исследовании причин негативных изменений в медико-демографических показателях и особенно детской смертности в современных условиях ученые исходили из концепции многокомпонентности и разнонаправленности воздействия факторов окружающей среды на растущий организм [19]. В ходе исследований установлено, что основными причинами в структуре младенческой смертности в Курской области являются 6 нозологических форм. На первом месте располагались отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, удельный вес которых составлял 39,7–50,0 %. На втором месте находились врожденные аномалии (8,7–31,0 %). Далее следовали болезни органов дыхания (13,0–26,0 %), инфекционные и паразитарные заболевания (9,6–10,0 %), травмы и отравления (2,2–5,0 %), прочие заболевания (8,3–13,2 %).

При изучении распространенности факторов риска развития случаев младенческой смертности, проведенном на популяционном уровне, установлено, что 19,4–38,8 % обследованных семей имели неудовлетворительные материально-бытовые условия проживания, 25,0–61,0 % умерших на первом году жизни проживали в социально-неблагополучных семьях. Анализ данных по наличию заболеваний у матерей умерших детей показал, что до 56,6 % женщин страдали гинекологическими заболеваниями, а у 13,8–23,3 % обнаружена экстрагенитальная патология. Наличие угрозы выкидыша во время беременности имели от 25,0 до 54,2 % женщин. Отклонения в состоянии здоровья при рождении обнаружены у 29,0–69,0 % детей, 19,4–59,9 % умерших имели внутриутробные инфекции, а 30,0–35,0 % родились недоношенными. Дородовые патронажи от 2,0 до 18,0 % были неудовлетворительными, а в 10,0–11,0 % случаев они вообще не проводились. В 4,0–5,8 % случаев имело место недостаточное качество оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, в 4,0–11,7 % случаев – в приемном отделении и в 6,1–11,7 % случаев – в детском отделении. Более половины (56 %) детей, умерших до одного года, имели различную сопутствующую патологию (гипотрофия, рахит, кишечные инфекции). При этом в 10,4 % случаев выявлены дефекты в оформлении медицинской документации. Рекомендации по необходимому вскармливанию не выполняли 37,7–53,4 % матерей, по закаливанию – 20,7–48,8 %, по профилактике рахита – 16,9–40,8 %, что свидетельствовало о низком уровне социальной ответственности семей, имевших детей в возрасте до года. Обращал внимание тот факт, что 24,0–53,5 % женщин вообще не состояли на учете в женской консультации, не проходили необходимого обследования для выявления возможных факторов риска развития отклонений в состоянии здоровья и развития будущего ребенка. Данный факт характеризовал полное отсутствие социальной и личной ответственности за будущее детей. Причины младенческой смертности в перинатальном периоде классифицировали следующим образом:

заболевания или состояние матери или последа, патология беременности и родов; заболевания и состояние плода.

К первой группе причин относили осложнения со стороны плаценты, пуповины и оболочек – преждевременная отслойка плаценты, патология пуповины и т.д.; такие осложнения беременности, как токсикозы второй половины беременности, преждевременное излитие околоплодных вод; непосредственно осложнения родов и родоразрешения.

Причинами перинатальной смертности со стороны ребенка в развивающихся странах признаны асфиксия и родовая травма, врожденные пороки развития, инфекции. Развитые страны имели более высокий удельный вес врожденных аномалий и более низкий – интранатальных причин и инфекции [18].

Новейшие технологические разработки, достижения фундаментальной и прикладной медицинской науки предоставляют в распоряжение медицинских работников все более эффективные, но чаще всего, более дорогие методы диагностики, лечения и профилактики, что обуславливает наблюдающуюся в общемировом масштабе тенденцию к росту расходов на здравоохранение. Представлен ряд научных исследований, включающих в себя углубленный анализ состояния организации, кадровых ресурсов и показателей деятельности акушерско-гинекологической и педиатрической служб. Оценен вклад Приоритетного национального проекта «Здоровье» в развитие и совершенствование региональной службы охраны здоровья матери и ребенка. Выполнены социологические исследования по изучению мнения женщин о доступности и качестве оказания медицинской помощи в службе охраны здоровья матери и ребенка [8, 21].

Отмечена тесная взаимосвязь снижения заболеваемости и смертности от респираторного дистресс-синдрома в раннем неонатальном периоде и внедрения высокотехнологичных методов выхаживания с использованием современной дыхательной аппаратуры по программе «Родовой сертификат». Выявлена положительная динамика в отношении количества внутриутробной гипоксии и асфиксии, что обусловлено повышением качества коррекции этих состояний в антенатальном периоде благодаря программе «Родовой сертификат» Национального проекта «Здоровье». Внедрение инвестиций в человеческий капитал на этапе родовспоможения обеспечило двукратный прирост среднегодовой стоимости основных производственных фондов, четырехкратное увеличение фондоемкости, трехкратное увеличение фондоотдачи, что свидетельствовало об эффективном использовании медицинского оборудования, приобретенного в рамках Национального проекта «Здоровье», и применении новых технологий в лечебно-диагностическом процессе. Показатель фондорентабельности был положительным. Экономическая эффективность медицинской организации устойчиво возростала за счет роста налоговых поступлений в бюджет по причине устойчивого роста заработной платы основного персонала. Сопряженно с улучшением экономических показателей работы родильного дома увеличивался и коэффициент медицинской результативности от 0,98 до 0,99 [21]. Авторами была предложена научно обоснованная медико-социально-экономическая модель количественной оценки влияния национальных программ планирования семьи, которая может быть положена в основу расчетов государственных затрат на здравоохранение [21].

Статистически доказано, что необоснованное снижение обеспеченности койками патологии беременности на 1 единицу может повлечь за собой увеличение показателя мертворождения на 0,15 ‰, а дефицит такой штатной единицы, как врач-неонатолог, может стать фактором, увеличивающим показатель младенческой смертности на 0,05 ‰ [6].

Необходимо использование модели расстановки задач в службе родовспоможения и детства, направленной на своевременную диагностику и сохранение здоровья детского населения. Применение скрининговых программ на наличие врожденных пороков способствовало их раннему выявлению, оптимальному лечению, реабилитации и качеству жизни. Совершенствование методов антенатальной диагностики пороков у плода, внедрение современных неонатальных скрининговых технологий являются одними из главных резервов снижения смертности населения по данной патологии. По итогам многолетнего опыта применения предложенных автоматизированных информационных систем в территориях Центрального федерального округа (Ивановская, Владимирская, Костромская области) отмечено, что данная технология обеспечивает улучшение регионализации перинатальной помощи в территориях за счет большей концентрации беременных высокой степени риска в акушерских стационарах соответствующей группы риска. Отмечены положительные результаты в снижении младенческой смертности, что являлось следствием расширения практики медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики и улучшения качества специализированной медицинской помощи новорожденным с врожденными пороками развития [22].

К вопросу о влиянии на показатели младенческой смертности относили внедрение в практическое здравоохранение методов своевременной диагностики врожденных пороков развития плода у

беременных [19]. Оценка показателей с помощью полиномиального тренда установила, что доля состояний перинатального периода в структуре младенческой смертности не имела устойчивых тенденций к снижению. Выявлены случаи гибели младенцев, обусловленные врожденными аномалиями развития, в том числе в результате несчастных случаев. Врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности в 2002–2008 гг. перемещались с 3 на 2 место, а в 2006 г. даже на 1 место, хотя анализ показателей не выявил устойчивой тенденции к снижению. Отмечен значительный рост доли смертей младенцев от травм, отравлений и других внешних причин. На основании изучения показателей с помощью полиномиального тренда был сделан вывод о том, что число несчастных случаев в структуре младенческой смертности имело устойчивую тенденцию к росту [19].

Болезни органов дыхания как причина смерти младенцев утратили ведущую роль, сместившись со 2 на 4–5 место. Результаты анализа показателей позволяли прогнозировать дальнейшее уменьшение доли заболеваний органов дыхания в структуре причин младенческой смертности [23].

Построенные в ходе исследований модели младенческой смертности и мертворождения подчеркивают необходимость смещать приоритеты при принятии организационных решений относительно оптимизации коечного фонда и медицинских кадров от общеэкономических подходов к рациональным, релевантным подходам, учитывающим специфические особенности каждого региона [7].

Обоснованы общие принципы гармонизированного подхода в области планирования, реализации управленческих решений по снижению младенческой смертности на уровне субъекта РФ с использованием современных инновационных технологий передачи информации между органами и учреждениями здравоохранения, территориальными органами Федеральной службы государственной статистики и ЗАГС. Дальнейшему снижению уровня младенческой смертности способствует укрепление материально-технической базы учреждений родовспоможения и детства, повышение доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи женщинам и детям, подготовка и переподготовка кадров, развитие профилактического направления медицинской помощи; оптимизация социальной помощи семьям, имеющим малолетних детей [23].

Стратегически важным является региональный аспект изучения младенческой смертности, так как данный показатель характеризует репродуктивный потенциал, условия проживания, качество медицинского обеспечения, уровень развития регионов и происходящие в них экономические и социальные изменения, опосредованно оценивая не только социально-экономическую ситуацию, но и специфику рождаемости, смертности населения [24–31].

Согласно медико-демографическим исследованиям, все регионы РФ были разделены на 3 кластера. Самым многочисленным оказался 1 кластер, в состав которого вошли 52 региона, в том числе преимущественно регионы Центрального федерального округа (Брянская, Владимирская, Курская, Липецкая области), Уральского федерального округа (Курганская, Тюменская, Челябинская области и др.), Северо-Западного федерального округа (Республика Карелия, Республика Коми и др.), Южного федерального округа (Астраханская, Волгоградская области), Приволжского федерального округа, Сибирского федерального округа (Республика Хакасия, Алтайский край, Забайкальский край и др.). Для регионов 1 кластера характерно наибольшее число прерываний беременности, наибольшие выбросы в атмосферу загрязняющих веществ, средние значения показателей, характеризующих медицинское обеспечение. В данном кластере наблюдались минимальные значения численности рожденных женщинами в возрасте 45–49 лет и максимальные – в возрасте от 20 лет.

Во 2 кластер включено 5 регионов: Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Чеченская Республика, Республика Тыва и Чукотский автономный округ, в них наблюдалось высокое среднее значение коэффициента младенческой смертности. По мощности амбулаторно-поликлинических учреждений данный кластер занимал лидирующее положение, а по числу абортоскопий кластер имел минимальные значения. В этих регионах зарегистрированы самые высокие показатели заболеваемости детей по всем причинам. По сравнению с другими кластерами в указанных регионах наблюдались невысокие показатели медицинского обеспечения. В этом кластере женщины рожали в возрасте от 20 лет и минимально – в возрасте от 45 лет. Финансирование социального обеспечения в регионах данного кластера имело минимальное значение, и численность врачей в этих регионах была сравнительно невелика. Регионы данного кластера имели благоприятный экологический фон, так как выбросы в атмосферу загрязняющих веществ имели минимальные значения.

В 3 кластер вошло 23 региона: Дальневосточного и Сибирского федеральных округов (Омская область, Приморский край и др.), Приволжского федерального округа (Самарская область, Республика Татарстан, Республика Башкортостан и др.). Данный кластер имел самый низкий средний показатель коэффициента младенческой смертности. По численности врачей кластер занимал лидирующую

позицию, что являлось положительным фактором для снижения показателя младенческой смертности. Регионы данного кластера получали максимальное бюджетное финансирование на социальное обеспечение населения [8].

Учитывая тот факт, что на протяжении предшествующих лет Северо-Кавказский федеральный округ демонстрировал высокие показатели младенческой смертности, обусловленные высокой рождаемостью в его регионах, необходимо не только динамично контролировать, но и глубоко анализировать причины негативной динамики младенческой смертности. Северо-Кавказский федеральный округ занимал последнее место в рейтинге младенческой смертности, его показатели почти в 2 раза превышали таковые в Северо-Западном федеральном округе [7, 8].

Сравнительный анализ показателей младенческой смертности в Южном и Центральном Федеральном округах показывал, что в первом в 2015 г. младенческая смертность была выше уровня Центрального Федерального округа на 0,3 %. А в 2016 г. данный показатель в исследуемых округах стал одинаков.

Проведенный анализ между местом проживания и уровнем младенческой смертности показывал, что в сельской местности на здоровье новорожденных может оказывать влияние окружающая среда [32]. В Центрально-Черноземном экономическом районе и Воронежской области за период с 2005 по 2015 г. отмечена положительная динамика снижения показателей, определены приоритетные направления для их дальнейшего улучшения [14]. В Астраханской области изучение младенческой смертности проводилось под углом анализа врожденной патологии. Отмечено достоверное преобладание уровня младенческой смертности от врожденных пороков развития среди городского населения [20]. Анализ младенческой смертности в Республике Калмыкия свидетельствовал о наличии сложной ситуации и формировании негативных тенденций [33].

Таким образом, накопленный отечественный и зарубежный организационный и научно-исследовательский опыт изучения младенческой смертности свидетельствует о ее многоаспектности, многофакторности, трудной регулируемости, высокой значимости для территории, требующей детального мониторинга. Действующие с 2018 г. Национальные проекты «Демография» и «Здравоохранение» подтверждают необходимость регулирования процессов младенческой смертности, особенно в регионах с высокими уровнями рождаемости, к числу которых следует относить и Республику Ингушетию. Именно эти обстоятельства и послужили основанием проведения настоящего исследования.

**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. Доценко Т. М., Бугашева Н. В., Антропова О. С. Младенческая смертность как показатель состояния здоровья детей до года в условиях военных действий в Донбассе // Университетская клиника. 2017. № 3–2 (24). С. 76–78.
2. Аюбова Т. К. Г. Анализ динамики перинатальной смертности в начале XXI века // Академический журнал Западной Сибири. 2011. № 2. С. 25–26.
3. Журавлева В. А. Младенческая смертность в городах Урала в 1930-е гг. Динамика и инерционность воспроизводства населения и замещения поколений в России и СНГ // Собрание научных трудов института экономики уральского отделения РАН. Екатеринбург : Институт экономики уральского отделения РАН, 2016. С. 72–77.
4. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Альбицкий В. Ю., Терлецкая Р. Н. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации // Вестник РАМН. 2017. № 72 (5). С. 375–382.
5. Иванов Д. О., Орёл В. И., Александрович Ю. С., Прометной Д. В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // Педиатр. 2017. Т. 8, № 3. С. 5–14.

6. Иванова И. А. Статистический анализ и моделирование младенческой смертности как одного из индикаторов демографической безопасности регионов Российской Федерации // Региональная экономика : теория и практика. 2014. № 9 (336). С. 50–55.
7. Калентьева С. В., Колесникова Н. Б. Прогнозирование перинатальной смертности в зависимости от хронобиологических факторов // Архивариус. 2015. Т. 1, № 2 (2). С. 38–42.
8. Калентьева С. В., Колесникова Н. Б. Хронобиологические аспекты прогнозирования структуры перинатальной смертности // Архивариус. 2015. Т. 1, № 2 (2). С. 42–45.
9. Каткова И. П., Ермаков С. П., Андрущина Е. В., Бойко Ю. П. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья и репродуктивных прав женщин / под ред. И. П. Катковой. М. : ФГАОУ ВО РУДН, 2002. 87 с.
10. Евлюева П. М. Медико-демографическая ситуация в Чеченской Республике и Республике Ингушетия в 2005–2010 гг. // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 5. С. 12–18.
11. Долгих Т. И., Баринов С. В., Кадцына Т. В., Чекмарев Г. В. Эпидемиологическая характеристика перинатальной смертности в Омской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 5. С. 38–42.
12. Иванов Д. О., Шевцова К. Г. Анализ отдельных статистических показателей Северо-Западного Федерального округа в аспекте младенческой смертности и мертворождения // Педиатр. 2018. Т. 9, № 2. С. 5–15.
13. Гелигаева Ш. С. Младенческая смертность в Российской Федерации // Новая наука : от идеи к результату. 2016. № 12–4. С. 51–53.
14. Нежданов И. Г., Нередько Е. Г., Эрлих И. И., Телегина И. В. Динамика перинатальной смертности в зависимости от частоты выполнения операции кесарева сечения // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 3. С. 41–42.
15. Бикташева Х. М. Актуальность перинатальных технологий в снижении смертности // Медицинский журнал западного Казахстана. 2012. № 3 (35). С. 96.
16. Аскарова З. Ф., Ящук А. Г., Аскараров Р. А., Байкина И. М. Динамика смертности детского населения города с высокой техногенной нагрузкой // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. № 6. С. 10–12.
17. Бушмелева Н. Н. Репродуктивные потери и пути их снижения в регионе (на примере Удмуртской республики) // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. Т. 38, № 4. С. 19.
18. Мехдиева Э. Д. Младенческая смертность в республике Башкортостан // Вестник магистратуры. 2013. № 12–4 (27). С. 76–80.
19. Григорьев Ю. А., Мажаров В. Ф. Перинатальная смертность и ее компоненты в Сибири // Вестник Кузбасского научного центра. 2012. № 15. С. 45–47.
20. Низамова Э.Р., Цыбульская И.С. Младенческая смертность – важнейший показатель социального развития и благополучия общества // Санитарный врач. 2014. № 9. С. 56–62.
21. Шаповалова М. А., Бойко Ю. П., Угурчиева Х. Ю., Абрамова Д. А., Эжаев А. В. К вопросу о тенденциях и причинах младенческой смертности // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 3. С. 30–38.
22. Гостева Е. О. Акушерские аспекты младенческой смертности от врожденных пороков развития в Пермском крае : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2013. 17 с.
23. Девятова Е. О., Литвинова А. М. Возможности прогноза показателя младенческой смертности в Уральском Федеральном округе // Уральский медицинский журнал. 2012. № 11 (103). С. 1.
24. Association of Women's Health, Obstetric & Neonatal Nursing. Health information technology for the perinatal setting // Nurs. Womens Health. 2011. Vol. 15, no. 4. P. 346–348.
25. Balcazar H., Rosenthal E. L., Brownstein J. N. Community health workers can be a public health force for change in the United States : three actions for a new paradigm // Am. J. Public Health. 2011. Vol. 101, no. 12. P. 2199–2203.
26. Born Too Soon : The Global Action Report on Preterm Birth. The Partnership for Maternal, Newborn, and Child Health. 2 May 2020. URL : [https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en](https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en).
27. Burstein R., Henry N. J., Collison M. L., Marczak L. B., Sligar A., Watson S., et al. (October 2019). Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017 // Nature. 2019. Vol. 574, № 7778. P. 353–358. doi:10.1038/s41586-019-1545-0.
28. Ely D. M., Driscoll A. K., Mathews T. J. Infant Mortality by Age at Death in the United States, 2016 // NCHS Data Brief. 2018. no. 326. P. 1–8.
29. Шаповалова М. А., Сердюков А. Г. Региональная смертность в переходной экономике // Проблемы управления здравоохранением. 2004. № 2. С. 42–44.
30. Шаповалова М. А., Аношко В. П. Условия реформирования здравоохранения // В мире научных открытий. 2010. № 2–4 (8). С. 159–160.
31. Ярославцев А. С. Основные тенденции младенческой смертности в Поволжье в 90-е годы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2002. № 4. С. 20–22.
32. Копылов В. В. Анестезиолого-реанимационная помощь детям : организация в условиях мегаполиса : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 22 с.
33. Обухова М. В., Якимова А. В. Причины перинатальной смертности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 10. С. 89–90.

## References

1. Docenko T. M., Bugasheva N. V., Antropova O. S. Infant mortality as an indicator of the state of health of children up to a year in the context of hostilities in Donbass. *Universitetskaya klinika. = University Hospital*. 2017; (3-2 (24)): 76–78. (In Russ.).
2. Ayubova T.K.G. Analysis of the dynamics of perinatal mortality at the beginning of the 21st century. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri. = Academic Journal of Western Siberia*. 2011; 2: 25–26. (In Russ.).
3. Zhuravleva V. A. Infant mortality in the cities of the Urals in the 1930s. Dynamics and inertia of population reproduction and generational replacement in Russia and the CIS. Collection of scientific works of institute of economy of the Ural office of RAS. Yekaterinburg : Institute of Economics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2016: 72–77. (In Russ.).
4. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Al'bitskiy V. Yu., Terletskaia R. N. Trends in infant and child mortality in the context of the implementation of the modern health care development strategy of the Russian Federation. *Vestnik RAMN = RAMS Bulletin*. 2017; 72 (5): 375–382. (In Russ.).
5. Ivanov D. O., Orjol V. I., Aleksandrovich Ju. S., Prometnoj D. V. Infant mortality in the Russian Federation and factors affecting its dynamics. *Pediatr = Pediatrician*. 2017; 8 (3): 5–14. (In Russ.).
6. Ivanova I. A. Statistical analysis and modeling of infant mortality as one of the indicators of demographic security of the regions of the Russian Federation. *Regional'naya ekonomika: teoriya i praktika. = Regional economics: theory and practice*. 2014; (9 (336)): 50–55. (In Russ.).
7. Kalent'eva S.V., Kolesnikova N.B. Prediction of perinatal mortality depending on chronobiological factors. *Arhivarius. = Archivist*. 2015; 1 (2 (2)): 38–42. (In Russ.).
8. Kalent'eva S.V., Kolesnikova N.B. Chronobiological aspects of predicting the structure of perinatal mortality. *Arhivarius. = Archivist*. 2015; 1 (2 (2)): 42–45. (In Russ.).
9. Katkova I. P., Ermakov S. P., Andryushchina E. V., Boyko Yu. P. Current reproductive health and reproductive rights issues for women Moscow : The Peoples' Friendship University of Russia; 2002. 87 p. (In Russ.).
10. Evloeva P. M. Medical and demographic situation in the Chechen Republic and the Republic of Ingushetia in 2005-2010. *Voprosy sovremennoy pediatrii. = Issues of modern pediatrics*. 2012; 11 (5): 12–18. (In Russ.).
11. Dolgikh T. I., Barinov S. V., Kadtsyna T. V., Chekmarev G. V. Epidemiological characteristics of perinatal mortality in the Omsk region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and infectious diseases*. 2013; (5): 38–42. (In Russ.).
12. Ivanov D. O., Shevcova K. G. Analysis of individual statistical indicators of the Northwestern Federal District in the aspect of infant mortality and stillbirth. *Pediatr. = Pediatrician*. 2018. 9 (2): 5-15. (In Russ.).
13. Geligaeva Sh. S. Infant mortality in the Russian Federation. *Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu. = New science: from idea to result*. 2016; (12-4): 51–53. (In Russ.).
14. Nezhdanov I. G., Nered'ko E. G., Erlikh I. I., Teginina I. V. Dynamics of perinatal mortality depending on the frequency of caesarean section. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza. = Surgery by the Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2010; (3): 41-42. (In Russ.).
15. Biktasheva H. M. Relevance of perinatal technologies in reducing mortality. *Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazakhstana = West Kazakhstan Medical Journal*. 2012; (3 (35)): 96. (In Russ.).
16. Askarova Z. F., Yashchuk A. G., Askarov R. A., Baykina I. M. Mortality dynamics of the children's population of the city with a high technogenic load. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. = Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2013; (6): 10-12. (In Russ.).
17. Bushmeleva N. N. Reproductive losses and ways of their reduction in the region (using the example of the Udmurt Republic). *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. = Social aspects of population health*. 2014; 38 (4): 19. (In Russ.).
18. Mehdieva Je. D. Infant mortality in the Republic of Bashkortostan. *Vestnik magistratury. = Bulletin of the Magistracy*. 2013; 12-4 (27): 76–80. (In Russ.).
19. Grigor'ev Yu.A., Mazharov V.F Perinatal mortality and its components in Siberia. *Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo tsentra. = Bulletin of the Kuzbass Scientific Center*. 2012; (15): 45–47. (In Russ.).
20. Nizamova Je. R., Cybul'skaja I. S. Infant mortality is the most important indicator of social development and well-being of society. *Sanitarnyy vrach = Sanitary doctor*. 2014; (9): 56–62. (In Russ.).
21. Shapovalova M. A., Bojko Ju. P., Ugurchieva H. Ju., Abramova D. A., Jezhaev A. V. To the issue of trends and causes of infant mortality. *Prikaspijskiy vestnik meditsiny i farmatsii. = Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy*. 2022; 3 (3): 30–38. (In Russ.).
22. Gosteva E. O. Obstetric aspects of infant mortality from congenital malformations in the Perm Territory. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Perm; 2013. 17 p. (In Russ.).
23. Devjatova E.O., Litvinova A.M. Possibilities of predicting the infant mortality rate in the Ural Federal District. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. = Ural Medical Journal*. 2012; (11 (103)): 1. (In Russ.).
24. Association of Women's Health, Obstetric & Neonatal Nursing. Health information technology for the perinatal setting. *Nurs. Womens Health*. 2011; 15 (4): 346–348.
25. Balcazar, H. Community health workers can be a public health force for change in the United States: three actions for a new paradigm. *Am. J. Public Health*. 2011; 101 (12): 2199–2203.
26. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. The Partnership for Maternal, Newborn, and Child Health. 2 May 2020. URL: [https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm\\_birth\\_report/en](https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en).

27. Burstein R., Henry N. J., Collison M. L., Marczak L. B., Sligar A., Watson S., et al. (October 2019). Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017. *Nature*. 2019; 574 (7778): 353–358. doi:10.1038/s41586-019-1545-0.
28. Ely D. M., Driscoll A. K., Mathews T. J. Infant Mortality by Age at Death in the United States, 2016. *NCHS Data Brief*. 2018; (326): 1–8.
29. Shapovalova M.A., Serdjukov A.G. Regional mortality in a transitional economy. *Problemy upravleniya zdravookhraneniem. = Health management challenges*. 2004; (2): 42–44. (In Russ.).
30. Shapovalova M. A., Anopko V. P. Conditions for healthcare reform // *V mire nauchnykh otkrytiy. = In the world of scientific discovery*. 2010; (2-4 (8)): 159–160. (In Russ.).
31. Yaroslavtsev A. S. The main trends of infant mortality in the Volga region in the 90s. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. = Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2002; (4): 20–22. (In Russ.).
32. Kopylov V.V. Anesthesiological and resuscitation care for children: organization in a metropolis: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. St. Petersburg; 2011. 22 p. (In Russ.).
33. Obuhova M.V., Jakimova A.V. Causes of perinatal mortality. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. = International Journal of Applied and Basic Research*. 2012; (10): 89–90. (In Russ.).

### **Информация об авторах**

**М.А. Шаповалова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой экономики и управления здравоохранением, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: mshap67@gmail.com.

**Х.Ю. Угурчиева**, заместитель министра здравоохранения Республики Ингушетия, Назрань, Россия, e-mail: ugurchieva2014@mail.ru.

**А.С. Ярославцев**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры экономики и управления здравоохранением, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: yarastr@mail.ru.

### **Information about the authors**

**M.A. Shapovalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: mshap67@gmail.com.

**H.Yu. Ugurchieva**, Deputy Minister of Health of the Republic of Ingushetia, Nazran, Russia, e-mail: ugurchieva2014@mail.ru.

**A.S. Yaroslavtsev**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: yarastr@mail.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 01.03.2023; одобрена после рецензирования 13.04.2023; принята к публикации 24.04.2023.

The article was submitted 01.03.2023; approved after reviewing 13.04.2023; accepted for publication 24.04.2023.



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.03:575

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-17-26

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
(фармацевтические науки)

### **АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ПОЛЕЗНОСТЬ» ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ**

\*Мусалитдин Абсаламович Абдуллаев, Бэла Исмаиловна Кантемирова,  
Елена Николаевна Чернышева, Александра Николаевна Романова  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Приведены результаты сравнительного фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» различных вариантов двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом после имплантации стента. Были рассчитаны затраты для вариантов лечения с предварительным проведением фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* и без него. По результатам анализа было установлено, что наиболее экономически выгодным вариантом лечения пациентов с острым коронарным синдромом является предварительное проведение фармакогенетического тестирования и выбор антиагрегантного препарата прасугрела у медленных и промежуточных метаболизаторов (CUA: 289 111,00 руб. за 1 величину QALY).

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, фармакогенетика, затраты-полезность, клопидогрел, двойная антиагрегантная терапия

**Для цитирования:** Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Чернышева Е. Н., Романова А. Н. Анализ «затраты-полезность» персонализированной антиагрегантной терапии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 17–26. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-17-26.

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

### **COST-UTILITY ANALYSIS OF PERSONALIZED ANTIPLATELET THERAPY**

Musalitdin A. Abdullaev, Bela I. Kantemirova, Elena N. Chernysheva, Aleksandra N. Romanova  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The article contains the results of a comparison pharmacoeconomical cost-utility analysis of several options for dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after stent implanting. The costs for treatment alternatives with and without prior pharmacogenetic testing for *CYP2C19* were calculated. According to the results of the analysis the most cost-effective treatment option for patients with acute coronary syndrome is prior pharmacogenetic testing and the choice of the antiplatelet drug prasugrel in slow and intermediate metabolizers (CUA: 289,111.00 rubles per QALY).

**Key words:** pharmacoeconomics, pharmacogenetics, cost-utility, clopidogrel, dual antiplatelet therapy

**For citation:** Abdullaev M. A., Kantemirova B. I., Chernysheva E. N., Romanova A. N. Cost-utility analysis of personalized antiplatelet therapy. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023. 4 (1): 17–26. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-17-26. (In Russ.).

**Введение.** Резистентность к антиагрегантной терапии может стать основной причиной развития неблагоприятных исходов заболевания у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после имплантации стента. Имеются убедительные доказательства зависимости между носительством

---

\* © Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Романова А.Н., 2023

полиморфных аллелей гена *CYP2C19* изофермента цитохрома, играющего основную роль в конвертации пролекарственной формы клопидогрела в активный метаболит, и вариабельностью ответов на антиагрегантную терапию [1, 2, 3].

Исследования подтверждают, что у пациентов с ОКС, являющихся носителями полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, ассоциированных со снижением функции фермента, после имплантации стента на фоне двойной антиагрегантной терапии имеется повышенный риск развития неблагоприятной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, инсульт и тромбоз стента [1, 2, 3]. Носители полиморфной аллели *CYP2C19\*2* являются медленными метаболиторами, что делает нерациональным у них применение клопидогрела (или его двойной дозы) из-за риска осложнений в виде тромбоза стента [1, 2, 3].

В научной литературе проблема территориальной и этнической специфичности в распределении частот аллелей гена *CYP2C19* широко освещена [4, 5, 6]. Частота встречаемости в азиатской популяции аллельных вариантов, влияющих на клиническую эффективность клопидогрела, по данным зарубежных исследований, составляет от 10 до 32,5 % [7, 8]. В рамках Астраханской области в 2011 г. проводилась оценка частоты встречаемости полиморфных генотипов *CYP2C19* в различных этнических группах. По результатам исследования была выявлена этническая специфичность в распределении полиморфных аллелей и соответствующих генотипов гена *CYP2C19* [9].

Возможным решением проблемы резистентности к антиагрегантной терапии может стать широкая имплементация фармакогенетического тестирования перед назначением антиагрегантной терапии, которое будет критерием по выявлению пациентов с высоким риском возникновения осложнений. В 2021 г. в Астраханской области было проведено фармакогенетическое исследование влияния полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС. По результатам исследования выявлено, что частоты встречаемости полиморфных генотипов *CYP2C19* \*2/\*3 (*rs4244285*, *rs4986893*), которые оказывают влияние на эффективность клопидогрела, составляют 27 % [10]. Относительно высокий уровень встречаемости носительства полиморфных вариантов гена *CYP2C19* у пациентов с ОКС, являющихся жителями Астраханской области, а также различия регионального ценообразования лекарственных препаратов обуславливают необходимость клинико-экономической оценки внедрения фармакогенетического тестирования (ФГТ) с целью выбора альтернативного антиагрегантного препарата для таких пациентов.

**Цель:** провести сравнительный анализ «затраты-полезность» для фармакоэкономической оценки имплементации фармакогенетического тестирования перед назначением двойной антиагрегантной терапии пациентам с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства.

**Материалы и методы исследования.** Для оценки имплементации генетического тестирования была разработана модель дерева решений, учитывающая различные виды затрат и представленная на рисунке 1. В анализе сравнивали следующие стратегии лечения: фармакотерапия с ФГТ со сменой на тикагрелор («ФГТ-1»); фармакотерапия с ФГТ со сменой на прасугрел («ФГТ-2»); фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на тикагрелор («Клопидогрел-1»); фармакотерапия без ФГТ клопидогрелом со сменой на прасугрел («Клопидогрел-2»); фармакотерапия без ФГТ тикагрелором («Тикагрелор»); фармакотерапия без ФГТ прасугрелом (Прасугрел). Создание модели и расчеты затрат в исследовании выполнялись в соответствии с методологией [11] с помощью пакета программ Microsoft Excel и регламентированы приказом Министерства здравоохранения РФ № 163 от 27.05.2002 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» [12].

Расчет затрат на фармакотерапию проводили для курса антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев. Каждая исследуемая ветвь предполагала лечение 100 пациентов в возрасте  $60 \pm 10$  лет.

В модели были учтены данные исследования по изучению частоты встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19* в Астраханской области, проведенного ранее [10]. В таблице 1 представлены использованные в анализе величины частот встречаемости генотипов.

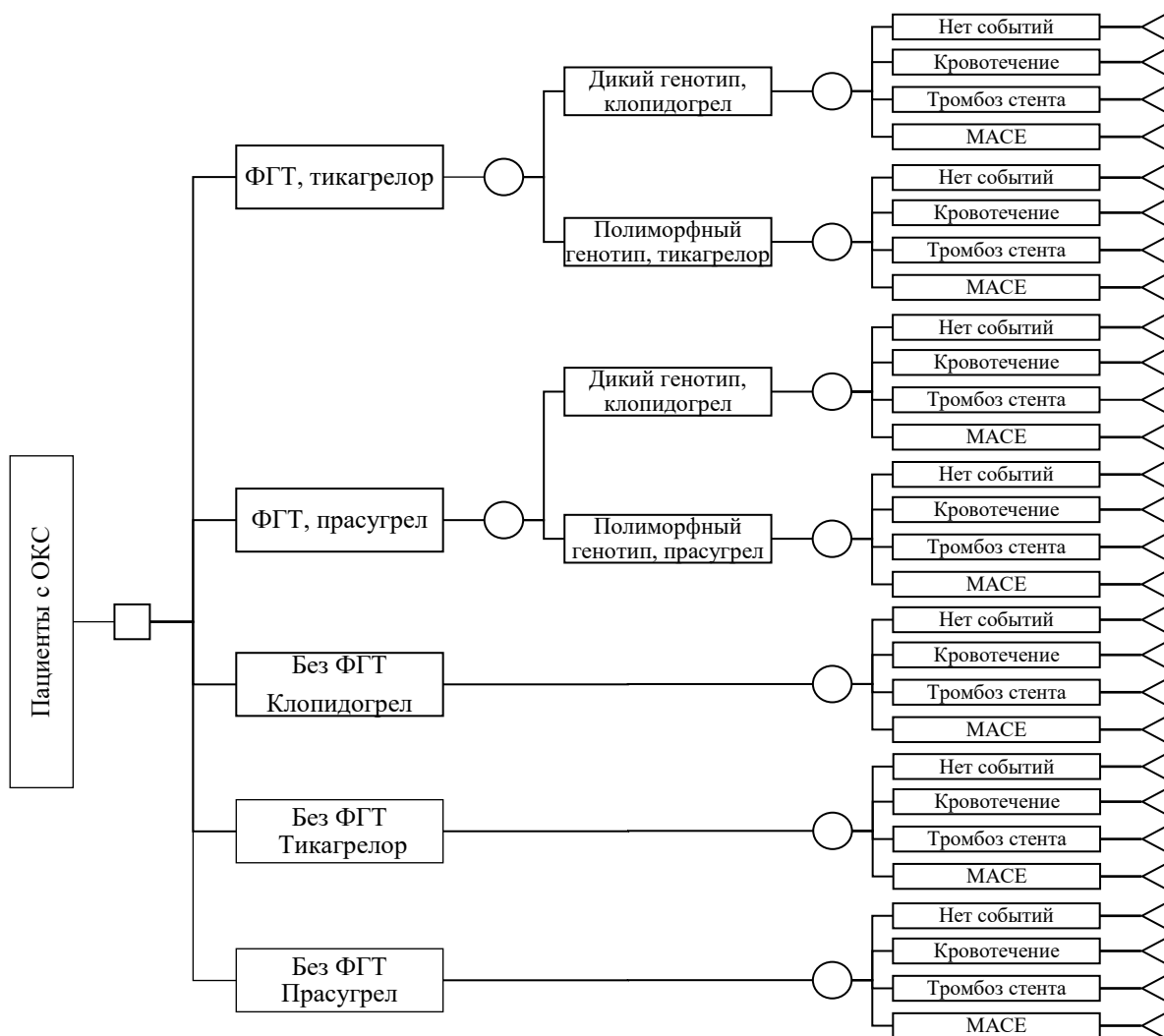


Рис. 1. Модель дерева решений, используемая в расчете затрат для анализа «затраты-полезность»  
 Fig. 1. Decision tree model used in cost calculation for “cost-utility” analysis

Таблица 1. Частота встречаемости аллельных вариантов *CYP2C19* в Астраханской области  
 Table 1. Frequency of *CYP2C19* genotypes occurrence of in the Astrakhan region

Ген	Аллель	Частота распределения в популяции, % (n = 59)
<i>CYP2C19</i> *2/*3 ( <i>rs4244285</i> , <i>rs4986893</i> )	GG	73 % (43 человека)
	GA+AA	27 % (16 человек)

Моделируемые стратегии лечения сравнивали с применением фармакоэкономического анализа «затраты-полезность» («cost-utility»). Для каждой ветви модели был рассчитан коэффициент экономической полезности (CUA) по формуле [13]:

$$CUA_i = \frac{Cost_i}{Ut_i},$$

где  $CUA_i$  – соотношение затраты-полезность,

$Cost_i$  – затраты, связанные со сравниваемыми стратегиями лечения,

$Ut_i$  – полезность.

Наиболее выгодной считалась та стратегия лечения, для которой соответствует наименьшее значение CUA.

Результаты интерпретировали посредством расчета показателя приращения полезности затрат, или инкрементного показателя экономической полезности (incremental cost utility ratio, ICUR) по формуле [13]:

$$ICUR = \frac{Cost_H - Cost_C}{Ut_H - Ut_C},$$

где ICUR – инкрементный показатель экономической полезности;  
 Cost<sub>H</sub> – затраты новой стратегии лечения;  
 Cost<sub>C</sub> – затраты стандартной стратегии лечения,  
 Ut<sub>H</sub> – полезность новой стратегии лечения;  
 Ut<sub>C</sub> – полезность стандартной стратегии лечения.

С целью оценки наиболее экономически выгодных стратегий результаты инкрементного анализа были размещены в системе координат.

Для каждой стратегии рассчитывали прямые затраты на лекарственную терапию, согласно рекомендациям общества кардиологов [14]. В таблице 2 представлены рассчитанные затраты на 1 пациента в год для различных антиагрегантных препаратов. Стоимость антиагрегантных препаратов определяли по данным открытых источников информации [15], где была осуществлена выборка данных по Астраханской области.

Таблица 2. Стоимость годового лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) различными антиагрегантными препаратами в Астраханской области  
 Table 2. The cost of annual treatment of patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina) with various antiplatelet drugs in the Astrakhan region

Международное непатентованное наименование / Торговое наименование	Фасовка (таблетки, покрытые пленочной оболочкой)	Дозировка, мг	Суточная доза, мг	Стоимость 1 упаковки, руб.	Стоимость за 12 месяцев, руб.
Клопидогрел / Плавикс	100	75 мг	75 мг	3 022	12 087
Тикагрелор / Бриллинта	56	90 мг	180 мг	5 143	71 995
Прасугрел / Эффидент	28	10 мг	10 мг	4 823	67 516

В качестве полезности в моделируемых стратегиях лечения использована величина «года жизни с поправкой на качество» (QALY). В таблице 3 представлены использованные в анализе величины QALY для терапии клопидогрелом, тикагрелором и прасугрелом с учетом поправки на возраст, неблагоприятные клинические события и инвазивные процедуры, а также особенности побочных эффектов лекарственных препаратов [16].

В группах пациентов, которым не проводилось генотипирование, в ходе анализа рассчитывались затраты на случаи с развитием тромбоза стента, которые требовали замены антиагрегантного препарата. Помимо этого, для каждой стратегии лечения были рассчитаны затраты на стационарную помощь, на коррекцию кровотечений и риск развития серьезных нежелательных сердечных событий (MACE). Одним из серьезных нежелательных событий на фоне антиагрегантной терапии является тромбоз стента, его возникновение требует повторного хирургического вмешательства с дополнительными затратами. Стоимость характеристики на проведение хирургического вмешательства, оказание стационарной помощи при кровотечениях и MACE рассчитывали по тарифам на виды медицинской помощи, включая высокотехнологичную, включенным в базовую программу обязательного медицинского страхования по Астраханской области за 2021 г. [17] (табл. 3).

Завершающим этапом исследования стало проведение двухфакторного анализа (шаг ± 50 %) чувствительности полученных результатов значений CUA следующих показателей: частота встречаемости медленных и промежуточных метаболиторов в группе пациентов с ОКС и стоимость генетического тестирования.

Таблица 3. Величины, использованные при расчете затрат в построении модели дерева решений для анализа «затраты-полезность» исследуемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)

Table 3. Values used in the calculation of costs in the construction of a decision tree model for the cost-utility analysis of the studied strategies for the treatment of patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina)

Наименование вида медицинской услуги	Стоимость, руб.		
Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца (баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды))	163 507,00		
Расчетная стоимость стационарной помощи по профилю «гематология»	21 397,74		
Расчетная стоимость стационарной помощи по профилю «кардиология»	24 454,56		
Проведение 1 ФГТ (из расчета на 100 проб)	300		
Стратегия лечения	Значения QALY [16]		
Клопидогрел без ФГТ с выбором тикагрелора	9,428		
Клопидогрел без ФГТ с выбором прасугрела	9,428		
Тикагрелор без ФГТ	9,533		
Прасугрел без ФГТ	9,446		
Тикагрелор с ФГТ	9,486		
Прасугрел с ФГТ	9,461		
Стратегия лечения	Частота развития неблагоприятных событий (на 10 000 человек)		
	MACE	Тромбоз стента	Кровотечение
ФГТ-1	0,082	0,0104	0,0177
ФГТ-2	0,082	0,0104	0,0177
Клопидогрел-1	0,096	0,091	0,0165
Клопидогрел-2	0,096	0,091	0,0165
Тикагрелор	0,082	0,0104	0,0205
Прасугрел	0,082	0,0104	0,0205

**Результаты исследования и их обсуждение.** Пациентам с ОКС после имплантации стента показана двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором/прасугрелом, а клопидогрел применяется в случаях недоступности или наличии противопоказаний к применению этих препаратов [18]. С другой стороны, по результатам независимого российского регистра ОКС – РЕКОРД-3, клопидогрел был лидирующим антиагрегантным средством у пациентов с ОКС в России (в 71 % случаев клопидогрел применялся стационарно, в 69 % назначался при выписке из стационара; тогда как для тикагрелора 14 % и 11 %, соответственно) [19]. Учитывая высокий уровень встречаемости носительства полиморфных аллелей гена *CYP2C19*, «слепое» назначение клопидогрела без предварительного генотипирования в ряде случаев может стать причиной развития клинической резистентности и сниженного антиагрегантного эффекта препарата у промежуточных и медленных метаболизаторов.

По результатам зарубежных исследований, в ходе фармакоэкономического анализа предварительное генотипирование и назначение тикагрелора наиболее часто является самым экономически выгодным вариантом лечения [16, 20]. По результатам анализа «затраты-полезность» настоящего исследования (табл. 4) выявлено, что наименьшее значение коэффициента CUA соответствует стратегии ФГТ-прасугрел – 289 111,00 руб. за 1 величину QALY. Возможным объяснением такого результата может быть разница в стоимости лекарственных препаратов в различных странах и регионах, которая в результате влияет на суммарные затраты.

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-полезность» исследуемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)  
 Table 4. Results of the cost-utility analysis of the studied treatment strategies for patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina)

Стратегия лечения	Затраты, руб.	Полезность (QALY)	CUA	Инкрементные показатели		ICUR
				Затраты, руб.	Полезность	
ФГТ-1	2 856 201,40	9,486	301 096,50	-386 765,60	0,058	-6 668 372,41
ФГТ-2	2 735 279,20	9,461	289 111,00	-507 687,80	0,033	-15 384 478,79
Клопидогрел-1	3 242 967,00	9,428	343 971,89	–	–	–
Клопидогрел-2	3 202 211,74	9,428	339 649,10	-40 755,26	0	–
Тикагрелор	7 199 500,00	9,533	755 218,71	3 956 533,00	0,105	37 681 266,67
Прасургрел	6 751 640,00	9,446	714 761,80	3 508 673,00	0,018	194 926 277,78

На рисунке 2 представлены результаты инкрементного анализа «затраты-полезность» в системе координат, по которым установлено, что стратегии с предварительным проведением генотипирования всем пациентам являются доминантными – наиболее дешевыми, и обладают наибольшей полезностью.

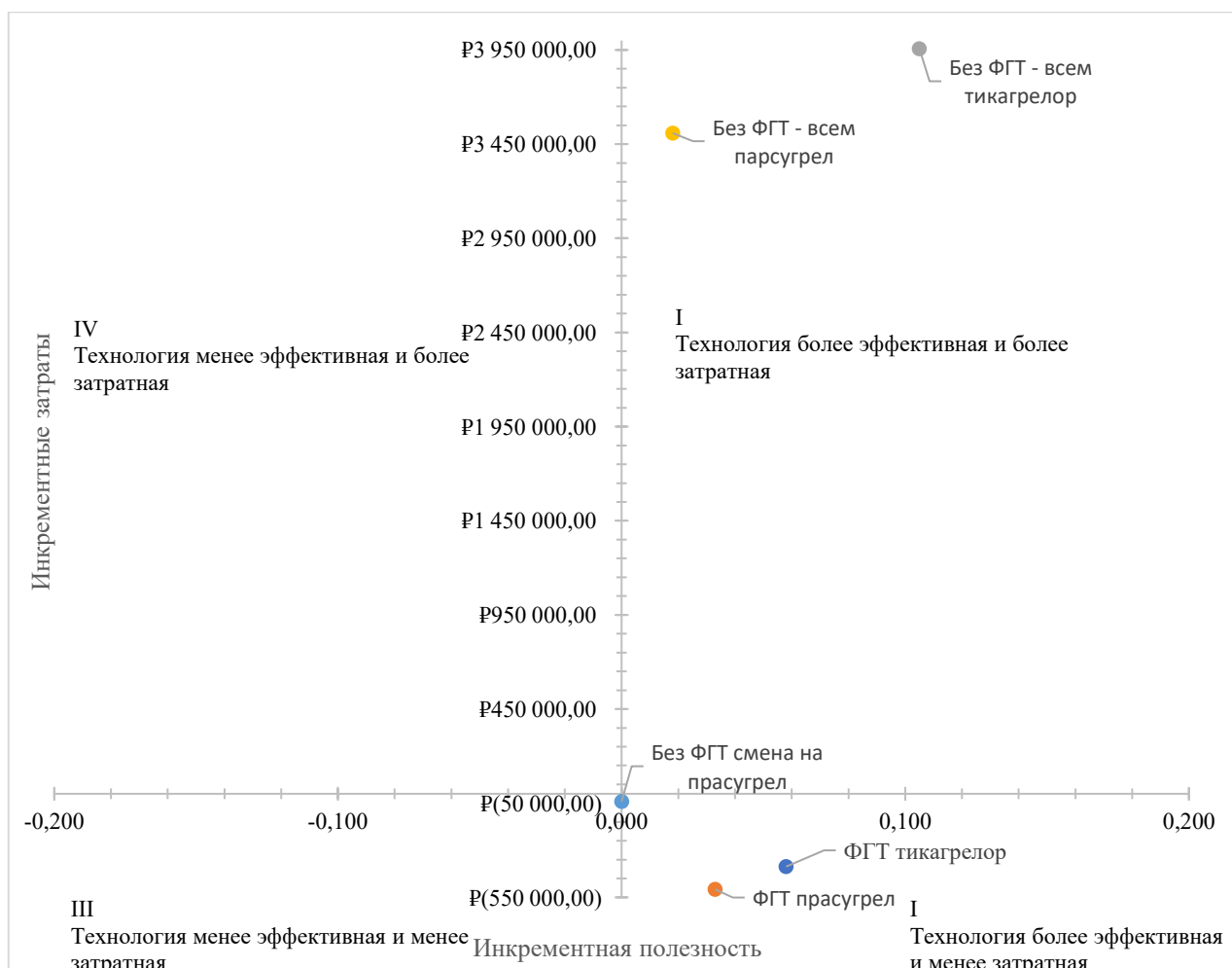


Рис 2. Результаты инкрементного анализа «затраты-полезность» в системе координат  
 Fig 2. Results of incremental «cost-utility» analysis

По результатам анализа чувствительности, представленным в таблице 5, очевидно, что полученные в ходе моделирования величины CUA устойчивы при одномоментном изменении стоимости генетического тестирования и уровня промежуточных и медленных метаболизаторов на  $\pm 50\%$ .

Таблица 5. Результаты анализа чувствительности полученных показателей «затраты-полезность» исследуемых стратегий лечения пациентов с острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия)

Table 5. Results of the sensitivity analysis of the obtained cost-benefit indicators of the studied treatment strategies for patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction and unstable angina)

Стратегия	Показатель	Диапазон изменения, %	Стоимость ФГТ		
			-50	0	+50
			Значения CUA, руб.		
ФГТ-1	Количество медленных метаболизаторов	-50	217 414,59	218 995,87	220 577,15
ФГТ-2			211 361,84	212 947,30	214 532,76
Клопидогрел-1			277 860,55	277 860,55	277 860,55
Клопидогрел-2			271 210,11	271 210,11	271 210,11
Тикагрелор			755 218,71	755 218,71	755 218,71
Прасугрел			714 761,80	714 761,80	714 761,80
ФГТ-1		0	299 515,22	301 096,50	302 677,78
ФГТ-2			287 525,55	289 111,00	290 696,46
Клопидогрел-1			360 466,26	360 466,26	360 466,26
Клопидогрел-2			347 640,40	347 640,40	347 640,40
Тикагрелор			755 218,71	755 218,71	755 218,71
Прасугрел			714 761,80	714 761,80	714 761,80
ФГТ-1		+50	470 031,92	383 197,13	391 093,84
ФГТ-2			445 711,70	365 274,71	372 718,91
Клопидогрел-1			532 031,96	443 071,97	449 426,25
Клопидогрел-2			506 380,24	424 070,69	429 949,95
Тикагрелор			755 218,71	755 218,71	755 218,71
Прасугрел			714 761,80	714 761,80	714 761,80

**Заключение.** По результатам представленного анализа установлено, что более экономически выгодным вариантом лечения является назначение антиагрегантной терапии с предварительным проведением генетического тестирования у всех пациентов с острым коронарным синдромом. Среди всех моделируемых стратегий наиболее выгодными (доминирующими) были варианты генотипирования и назначения у медленных и промежуточных метаболизаторов по гену *CYP2C19* антиагрегантных средств прасугрела или тикагрелора (CUA 289 111,00 руб. и 301 096,50 руб. за 1 величину QALY, соответственно), а наименее выгодной стала стратегия традиционного назначения тикагрелора всем пациентам в группе (CUA: 755 218,71 руб. за 1 величину QALY).

Имплементация предварительного фармакогенетического тестирования непосредственно до начала антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, которым будет имплантирован стент, является экономически оправданным. Подобный подход позволит за счет персонализации антиагрегантной терапии снизить риск развития неблагоприятных исходов в виде тромбоза стента, а значит, уменьшит потенциальные затраты, связанные с повторным проведением чрескожного коронарного вмешательства.

**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.** Научное исследование осуществлено за счет средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка алгоритмов персонализированного назначения антиагрегантов у пациентов с острым коронарным синдромом», годы выполнения 2021–2023 гг.

**Funding.** The scientific research was carried out at the expense of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of algorithms for the personalized appointment of antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome", years of implementation 2021-2023.

#### Список источников

1. Sorich M. J., Rowland A., McKinnon R. A., Wiese M. D. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel : a meta-analysis // *Circulation : cardiovascular genetics*. 2014. Vol. 7, no. 6. P. 895–902. doi: 10.1161/CIRCGENET-ICS.114.000669.
2. Joo H. J., Ahn S. G., Park J. H., Park J. Y., Hong S. J., Kim S. Y., Choi W., Gwon H., Lim Y. H., Kim W., Kang W. C., Cho Y. H., Kim Y. H., Yoon J., Shin W., Hong M. K., Garg S., Jang Y., Lim D. S. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention : a prospective multicentre registry study // *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, no 1. P. 1-9. doi: 10.1038/s41598-017-18134-y.
3. Xi Z., Fang F., Wang J., AlHelal J., Zhou Y., & Liu W. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: a systematic review and meta-analysis // *Platelets*. 2019. Vol. 30, no 2. P. 229–240. doi: 10.1080/09537104.2017.1413178.
4. Lee C. R., Luzum J. A., Sangkuhl K., Gammal R. S., Sabatine M. S., Stein C. M., Kisor D. F., Limdi N. A., Lee Y. M., Scott S. A., Hulot J. S., Roden D. M., Gaedigk A., Caudle K. E., Klein T. E., Johnson J. A., Shuldiner A. R. Clinical Pharmacogenetics Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022. Vol. 112, no. 5. P. 959–967. doi: 10.1002/cpt.2526.
5. Сычев Д. А., Шуев Г. Н., Торбенков Е. С., Адриянова М. А. Персонализированная медицина : взгляд клинического фармаколога // *Consilium medicum*. 2017. Т. 19, № 1. С. 61–68.
6. Мирзаев К. Б., Федоринов Д. С., Иващенко Д. В., Сычев Д. А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. Т. 15, № 3. С. 393–406. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
7. Pereira N. L., Rihal C. S., So D. Y. F., Rosenberg Y., Lennon R. J., Mathew V., Goodman S. G., Weinshilboum R. M., Wang L., Baudhuin L. M., Lerman A., Hasan A., Iturriaga E., Fu Y. P., Geller N., Bailey K., Farkouh M. E. Clopidogrel pharmacogenetics : state-of-the-art review and the TAILOR-PCI Study // *Circulation : Cardiovascular Interventions*. 2019. Vol. 12, no. 4. P. e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
8. Brown S. A., Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine // *Journal of personalized medicine*. 2018. Vol. 8, no. 1. P. 8. doi: 10.3390/jpm8010008.
9. Кантемирова Б. И., Тимофеева Н. В., Сычев Д. А. Стародубцев, А. К., Григанов В. И., Шилова, А. А. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. Т. 6, № 3. С. 136–142.
10. Абдуллаев М. А., Кантемирова Б. И., Орлова Е. А., Чернышева Е. Н. Фармакоэкономические аспекты персонализированного подхода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: региональный анализ // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022. № 6–2 (120). С. 156–159. doi: 10.23670/IRJ.2022.120.6.060.
11. Song Y. Y., Lu Y. Decision tree methods : applications for classification and prediction // *Shanghai archives of psychiatry*. 2015. Vol. 27, no. 2. P. 130. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215044.
12. Приказ Минздрава России от 27.05.2002 № 163. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». URL: <https://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html>.
13. Ягудина Р. И., Сороковиков И. В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. Т. 5, № 2. С. 9–12.
14. Рекомендации Российского кардиологического общества, одобренные научно-практическим советом Минздрава РФ. URL: [https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/](https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/).
15. Сервис Аптека.ру. URL: <https://apteka.ru/astrahan/>.
16. Kazi D. S., Garber A. M., Shah R. U., Dudley R. A., Mell M. W., Rhee C., Moshkevich S., Boothroyd D. B., Owens D. K., Hlatky M. A. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome // *Annals of internal medicine*. 2014. Vol. 160, no. 4. P. 221–232. doi: 10.7326/M13-1999.
17. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Астраханской области. Тарифы обязательного медицинского страхования по Астраханской области на 2021 год. URL: <https://astfond.ru/oms/tarif/2021/>.
18. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2020. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_sST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf).
19. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 4. С. 16–24. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.



20. Kim K., Touchette D. R., Cavallari L. H., Ardati A. K., DiDomenico R. J. Cost-effectiveness of strategies to personalize the selection of P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019. Vol. 33, no. 5. P. 533–546. doi: 10.1007/s10557-019-06896-8.

## References

1. Sorich M. J., Rowland A., McKinnon R. A., Wiese M. D. CYP2C19 genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis. *Circulation: cardiovascular genetics*. 2014; 7(6):895-902. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000669.
2. Joo H. J., Ahn S. G., Park J. H., Park J. Y., Hong S. J., Kim S. Y., Choi W., Gwon H., Lim Y. H., Kim W., Kang W. C., Cho Y. H., Kim Y. H., Yoon J., Shin W., Hong M. K., Garg S., Jang Y., Lim D. S. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study. *Scientific reports*. 2018; 8(1):1-9. doi: 10.1038/s41598-017-18134-y.
3. Xi Z., Fang F., Wang J., AlHelal J., Zhou Y., & Liu W. CYP2C19 genotype and adverse cardiovascular outcomes after stent implantation in clopidogrel-treated Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019; 30(2):229-240. doi: 10.1080/09537104.2017.1413178.
4. Lee C. R., Luzum J. A., Sangkuhl K., Gammal R. S., Sabatine M. S., Stein C. M., Kisor D. F., Limdi N. A., Lee Y. M., Scott S. A., Hulot J. S., Roden D. M., Gaedigk A., Caudle K. E., Klein T. E., Johnson J. A., Shuldiner A. R. Clinical Pharmacogenetics Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.
5. Sychev D. A., Shuev G. N., Torbenkov E. S., Adrijanova M. A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 61–68. (In Russ).
6. Mirzaev K. B., Fedorinov D. S., Ivashchenko D. V., Sychev D. A. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15(3):393–406. (In Russ). doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
7. Pereira N. L., Rihal C. S., So D. Y. F., Rosenberg Y., Lennon R. J., Mathew V., Goodman S. G., Weinshilboum R. M., Wang L., Baudhuin L. M., Lerman A., Hasan A., Iturriaga E., Fu Y. P., Geller N., Bailey K., Farkouh M. E. Clopidogrel pharmacogenetics: state-of-the-art review and the TAILOR-PCI Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019; 12(4): e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811.
8. Brown S. A., Pereira N. Pharmacogenomic impact of CYP2C19 variation on clopidogrel therapy in precision cardiovascular medicine. *Journal of personalized medicine*. 2018; 8(1):8. doi: 10.3390/jpm8010008.
9. Kantemirova B. I., Timofeeva N. V., Sychev D. A., Starodubcev A. K., Griganov V. I., Shilova A. A. A comparative study of CYP2C19 gene polymorphism in children living in the Astrakhanian region. *Astrakhan Medical Journal*. 2011; 6 (3): 136–42. (In Russ.).
10. Abdullaev M. A., Kantemirova B. I., Orlova E. A., Chernysheva E. N. Pharmacoeconomic aspects of personalized treatment of patients suffering from acute coronary syndrome: regional analysis. *International Research Journal*. 2022; 6-2(120):156–159. (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2022.120.6.060.
11. Song Y. Y., Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai archives of psychiatry*. 2015; 27 (2): 130. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215044.
12. Order of the Ministry of Health of Russia dated May 27, 2002 No. 163. "On Approval of the Industry Standard Clinical and Economic Research. General Provisions". URL: <https://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html>.
13. Yagudina R. I., Sorokovikov I. V. Methodology of cost-utility analysis in pharmacoeconomic studies. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2012; 5(2):9-12. (In Russ.).
14. Guidelines of the Russian Society of Cardiology, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: [https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko/](https://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/).
15. Service Apteka.ru. URL: <https://apteka.ru/astrahan/>.
16. Kazi D. S., Garber A. M., Shah R. U., Dudley R. A., Mell M. W., Rhee C., Moshkevich S., Boothroyd D. B., Owens D. K., Hlatky M. A. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Annals of internal medicine*. 2014; 160(4):221-232. doi: 10.7326/M13-1999.
17. Territorial fund of Compulsory Medical Insurance of the Astrakhan region. Tariffs of compulsory medical insurance in the Astrakhan region for 2021. URL: <https://astfond.ru/oms/tarify/2021/>.
18. Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. 2020. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_sST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf).
19. Erlikh A. D., Gratsiansky N. A. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016; 4:16–24. (In Russ). doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.
20. Kim K., Touchette D. R., Cavallari L. H., Ardati A. K., DiDomenico R. J. Cost-effectiveness of strategies to personalize the selection of P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019; 33(5):533-546. doi: 10.1007/s10557-019-06896-8.

### **Информация об авторах**

*М.А. Абдуллаев*, ассистент кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

*Б.И. Кантемирова*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: belakantemirova@rambler.ru.

*Е.Н. Чернышева*, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломной подготовки, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

*А.Н. Романова*, аспирант кафедры фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha.styles005@gmail.com.

### **Information about the authors**

*M.A. Abdullaev*, Assistant of Department of Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

*B.I. Kantemirova*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: belakantemirova@rambler.ru.

*E.N. Chernysheva*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

*A.N. Romanova*, Post graduate student of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha.styles005@gmail.com.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 01.03.2023; одобрена после рецензирования 15.03.2023; принята к публикации 24.03.2023.

The article was submitted 01.03.2023; approved after reviewing 15.03.2023; accepted for publication 24.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 613.955:616-053.5

3.2.1. Гигиена (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-27-34

**ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ВОСПИТАНИЕ ШКОЛЬНИКОВ  
КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ  
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШКОЛЬНЫХ ФАКТОРОВ**

\*Руслан Девришович Девришов<sup>1</sup>, Наталья Александровна Скоблина<sup>2</sup>,  
Ирина Владимировна Хорошева<sup>1</sup>, Ирина Александровна Кудряшёва<sup>1</sup>,  
Елена Григорьевна Селина<sup>3</sup>, Елена Валериевна Метелкина<sup>3</sup>,  
Виктория Валерьевна Кузьмина<sup>3</sup>, Наталья Анатольевна Барскова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Астрахань, Россия

<sup>4</sup>Войсковая часть 64080, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Сохранение и укрепление здоровья детей и подростков является одним из важнейших направлений государственной политики Российской Федерации. **Цель исследования:** оценить эффективность применения приемов гигиенического воспитания для профилактики неблагоприятного воздействия внешкольных факторов на здоровье школьников. **Материалы и методы:** В динамике с 2017 по 2019 гг. в трех образовательных организациях города Астрахани осуществлялось гигиеническое просвещение школьников и их родителей. Оценку влияния внешкольных факторов на состояние здоровья школьников проводили на основании риск-ориентированной модели. В анкетировании бланковым методом приняли участие 1 940 астраханских школьников 7–17 лет (878 мальчиков и 1 062 девочки). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. **Результаты исследования:** Установлена причинно-следственная связь между возникновением избыточной массы тела, ожирением и нерациональной организацией режима дня школьников в домашних условиях – 95,0 %, RR = 6,40, ДИ = 4,92–8,33, этиологическая составляющая – 67,5 %, чувствительность – 0,889, специфичность – 0,778. Выявлена причинно-следственная связь между возникновением миопии и невыполнением гимнастики для глаз школьниками в домашних условиях – 95,0 %, RR = 1,80, ДИ = 1,52–2,15, этиологическая составляющая – 26,7 %, чувствительность – 0,750, специфичность – 0,500. Установлена причинно-следственная связь между возникновением заболеваний костно-мышечной системы и использованием обуви, не отвечающей гигиеническим рекомендациям, в том числе вне стен образовательных организаций – 95,0 %, RR = 1,75, ДИ = 1,50–2,00, этиологическая составляющая – 25,0 %, чувствительность – 0,700, специфичность – 0,500. В рамках проводимых мероприятий были сформулированы краткие рекомендации – чек-листы по вопросам рациональной организации режима дня и питания, двигательной активности, ночного сна, организации досуга. Информацию доводили до сведения родителей школьников. **Заключение.** Определение внутришкольных и внешкольных факторов, установление причинно-следственных связей и оценка возможного неблагоприятного влияния позволят разработать актуальные приемы гигиенического воспитания, которые будут способствовать сохранению и укреплению здоровья школьников, их гармоничному росту и физическому развитию.

**Ключевые слова:** школьники, внешкольные факторы, факторы образовательной среды, гигиеническое воспитание, формирование здорового образа жизни.

\* © Девришов Р.Д., Скоблина Н.А., Хорошева И.В., Кудряшёва И.А., Селина Е.Г., Метелкина Е.В., Кузьмина В.В., Барскова Н.А., 2023

*Для цитирования:* Девришов Р. Д., Скоблина Н. А., Хорошева И. В., Кудряшова И. А., Селина Е. Г., Метелкина Е. В., Кузьмина В. В., Барскова Н. А. Гигиеническое воспитание школьников как средство профилактики неблагоприятного воздействия внешкольных факторов // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 27–34. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-27-34.

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

### HYGIENIC EDUCATION OF SCHOOLCHILDREN AS A MEANS OF PREVENTING THE ADVERSE EFFECTS OF OUT-OF-SCHOOL FACTORS

Ruslan D. Devrishov<sup>1</sup>, Natalya A. Skoblina<sup>2</sup>, Irina V. Khorosheva<sup>1</sup>, Irina A. Kudryasheva<sup>1</sup>, Elena G. Selina<sup>3</sup>, Elena V. Metelkina<sup>3</sup>, Victoria V. Kuzmina<sup>3</sup>, Natalia A. Barskova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Astrakhan, Russia

<sup>4</sup>Military Unit 64080, Astrakhan, Russia

**Abstract.** Preservation and strengthening of children and adolescents' health is one of the most important directions of the state policy of the Russian Federation. **Purpose of the study:** to assess the effectiveness of hygiene education techniques to prevent adverse effects of out-of-school factors on the health of schoolchildren. **Materials and methods:** In the dynamics from 2017 to 2019 in three educational organizations of Astrakhan the hygienic education of schoolchildren and their parents was carried out. The influence of extracurricular factors on schoolchildren's health was assessed on the basis of a risk-based model. A total of 1940 Astrakhan schoolchildren aged 7–17 (878 boys and 1062 girls) participated in the questionnaire-based survey. The data was statistically processed using Microsoft Office Excel 2007. **Results:** A cause-effect relationship was found to be 95,0 %, RR = 6,40, CI = 4,92–8,33, the etiological component was 67,5 %, sensitivity was 0,889, specificity was 0,778. There was a causal relationship between occurrence of myopia and failure to perform eye exercises by school children at home, 95,0 %, RR = 1,80, CI = 1,52–2,15, etiological component 26,7 %, sensitivity 0,750, specificity 0,500. A causal relationship was found between the occurrence of musculoskeletal disorders and the use of shoes that did not meet hygienic recommendations, including those outside educational institutions – 95,0 %, RR = 1,75, CI = 1,50–2,00, etiological component 25,0 %, sensitivity – 0,700, specificity – 0,500. Within the framework of the conducted activities short recommendations – checklists on the rational organization of the day and nutrition, motor activity, night sleep and leisure time organization were formulated. The information was also presented to the parents of the schoolchildren. **Conclusion.** Identification of intra-school and extra-school factors, establishment of cause-effect relationships and evaluation of possible adverse effects, will make it possible to develop relevant techniques of hygiene education, which will contribute to preservation and consolidation of schoolchildren health, their harmonious growth and physical development.

**Keywords:** schoolchildren, out-of-school factors, educational environment factors, hygiene education, healthy lifestyles

**For citation:** Devrishov R. D., Skoblina N. A., Khorosheva I. V., Kudryasheva I. A., Selina E. G., Metelkina E. V., Kuzmina V. V., Barskova N. A. Hygienic education of schoolchildren as a means of preventing the adverse effects of out-of-school factors. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (1): 27–34. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-27–34. (In Russ.).

**Введение.** Сохранение и укрепление здоровья детей и подростков является одним из важнейших направлений государственной политики Российской Федерации. В связи с этим значение гигиенической оценки факторов среды обитания и рисков для благоприятного роста и развития детей школьного возраста представляется особенно актуальным [1–3].

Вместе с тем публикаций о роли внешкольных факторов, возможных рисках их влияния и путях профилактики в литературе представлено недостаточно [4].

Изучение показателей физического развития и состояния здоровья детей и подростков в меняющихся условиях жизнедеятельности и роль в этом процессе факторов внешкольной среды имеет важное значение [5–8].

В этой связи разработана эффективных приемов гигиенического воспитания, оздоровительных программ и профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья школьников и учитывающих влияние факторов среды обитания, остается актуальной задачей.

**Цель:** оценить эффективность применения приемов гигиенического воспитания для профилактики неблагоприятного воздействия внешкольных факторов на здоровье школьников.

**Материалы и методы исследования.** В динамике с 2017 по 2019 гг. в трех образовательных организациях города Астрахани осуществлялось гигиеническое воспитание школьников и их родителей.

Оценку влияния внешкольных факторов на состояние здоровья школьников проводили на основании риск-ориентированной модели. Были составлены четырехпольные таблицы сопряженности и произведен расчет относительного риска (RR). Границы доверительного интервала ДИ = 95,0 %. Значения ДИ и RR сравнивали с единицей. При  $RR = 1$  – исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода; при  $RR > 1$  – фактор повышает частоту исхода; при  $RR < 1$  – вероятность исхода при воздействии фактора снижается.

Для оценки уровня знаний школьников по вопросам оптимальной организации режима дня, рационального питания и здорового образа жизни были разработаны и апробированы специальные анкеты. В анкетировании бланковым методом приняли участие 1 940 астраханских школьников 7–17 лет (878 мальчиков и 1 062 девочки). Младшие школьники отвечали на вопросы совместно с родителями.

Обязательные критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие от обучающихся и их родителей (законных представителей), принадлежность к группе детей школьного возраста; корректно заполненная участником анкета.

Исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

**Результаты исследования и их обсуждение.** С помощью таблиц сопряженности были выделены группы школьников с дисгармоничным физическим развитием, имеющих комплекс факторов нерационального режима дня (увеличение времени выполнения домашней работы, низкая двигательная активность, непосещение спортивных тренировочных занятий, малая продолжительность пребывания на свежем воздухе, длительное использование различных электронных устройств – смартфон, персональный компьютер, игровые консоли и приставки, телевизор) и нерационального питания.

В ходе исследования было установлено увеличение доли школьников средних и особенно старших классов, подверженных влиянию факторов внешкольной среды. Так, у 12,0 % младших школьников изучение основных компонентов режима дня, таких как сон, двигательная активность, учебная нагрузка и дополнительные занятия, показало его нерациональную организацию. Данный показатель существенно возрастает в старших классах, достигая 39,0 %. Следует отметить и увеличение количества школьников, питание которых в домашних условиях является нерациональным, с 15,0 % в младших классах до 37,0 % в старших.

В течение периода обучения в школе число школьников с избыточной массой тела и ожирением увеличивается практически в 2 раза – с 15,0 % в младшей школе до 28,3 % в старшей.

Была установлена причинно-следственная связь между возникновением избыточной массы тела и ожирением и нерациональной организацией режима дня школьников в домашних условиях – 95,0 %,  $RR = 6,40$ , ДИ = 4,92–8,33, этиологическая составляющая – 67,5 %, чувствительность – 0,889, специфичность – 0,778.

Правильная организация рабочего места дома, оптимальный режим труда и отдыха, контроль продолжительности работы с различными электронными устройствами способствует поддержанию работоспособности школьника и позволяет предупредить неблагоприятное влияние на орган зрения. Результаты анкетирования показали, что гимнастику для глаз как один из видов профилактических мероприятий, направленных на снижение зрительной нагрузки в домашних условиях, выполняют только 30,0 % школьников 9 классов и 24,0 % школьников 11 классов. В то же время в обследуемых образовательных организациях диагноз «Миопия» был установлен у 14,0 % школьников 9 классов, увеличиваясь до 21,0 % у школьников 11 классов.

Выявлена причинно-следственная связь между возникновением миопии и невыполнением гимнастики для глаз школьниками в домашних условиях – 95,0 %,  $RR = 1,80$ , ДИ = 1,52–2,15, этиологическая составляющая – 26,7 %, чувствительность – 0,750, специфичность – 0,500.

Результаты проведенного анкетирования позволили установить, что количество школьников использующих обувь, не отвечающую гигиеническим рекомендациям, в том числе вне школы, увеличивается. Так, количество учеников, предпочитающих в качестве повседневной обуви кроссовки и

балетки, составляя 35,0 % в младшей школе, возрастает до 66,0 % в средних классах и достигает 79,2 % в старших классах. При этом заболевания костно-мышечной системы имели тенденцию к росту и наблюдались у 7,2 % младших школьников, в дальнейшем увеличиваясь до 13,0 % в средних классах, а в старших классах составляли уже 21,0 %.

Была установлена причинно-следственная связь между возникновением заболеваний костно-мышечной системы и использованием обуви, не отвечающей гигиеническим рекомендациям, в том числе вне стен образовательных организаций – 95,0 %, RR = 1,75, ДИ = 1,50–2,00, этиологическая составляющая – 25,0 %, чувствительность – 0,700, специфичность – 0,500.

До проведения исследования в обследованных организациях применялись различные здоровьесберегающие технологии. При этом выбор профилактических мероприятий и методика их проведения определялись уровнем компетентности учителей в данном направлении. Следует отметить, что учителя и родители школьников имели недостаточный уровень знаний и навыков по вопросам формирования здорового образа жизни у детей школьного возраста.

По результатам исследования была предложена реализация приемов гигиенического воспитания учеников начальных, средних и старших классов с целью коррекции неблагоприятного воздействия внешкольных факторов, непосредственно в образовательных организациях. Информацию также доводили до сведения родителей школьников.

В рамках проводимых мероприятий, на основании изучения факторов среды обитания и анкетирования школьников по вопросам режима дня и питания были сформулированы краткие рекомендации для гигиенического воспитания учащихся различных возрастно-половых групп в условиях школы – чек-листы по вопросам рациональной организации режима дня и питания, двигательной активности, ночного сна, организации досуга.

Так, чек-лист по рациональной организации режима дня содержал следующие рекомендации:

- ложись спать в одно и то же время, а утром вставай в 7 : 00 часов;
- не забывай проветривать комнату перед сном;
- соблюдай личную гигиену;
- выключай все источники света в комнате (компьютер, телевизор и т.д.);
- утро начинай с гимнастики;
- по возможности больше ходи пешком;
- носи удобную обувь;
- поднимайся по лестнице вместо лифта;
- старайся думать о хорошем;
- чаще выходи на прогулку с друзьями, братьями или сестрами, с родителями, с домашними питомцами, после выполнения домашнего задания и перед сном;
- перед тем как приступить к выполнению домашних заданий, немного погуляй, отдохни;
- чередуй выполнение письменных и устных заданий;
- не делай уроки лежа на диване или в кресле;
- организуй рабочее место и свет таким образом, чтобы он падал с левой стороны (если ты левша – то справа);
- не работай со смартфоном или планшетом, поднося его близко к глазам;
- контролируй время использования электронных устройств.

В ходе реализации межведомственного подхода, разработанного в рамках совместного проекта Министерства образования Астраханской области и кафедры гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования Астраханского государственного медицинского университета, в целях гигиенического воспитания в образовательных организациях авторами и сотрудниками Областного центра общественного здоровья и медицинской профилактики были разработаны наглядные пособия в виде буклетов, которые содержали информацию по основным компонентам режима дня (рис. 1, 2).

## Гигиенический норматив

### Учеба

Время на выполнение домашнего задания  
до 2 часов – ученики младших классов,  
2-3 часа – ученики средних классов,  
3-4 часа – старшеклассники.

Рациональная организация рабочего места и соответствие росту-возрастным показателям школьника. Контроль правильности посадки ребенка во время выполнения домашнего задания.

Естественное и искусственное освещение должно быть с левой стороны, не бить в глаза (ребенок – левша, то наоборот).

Работа за персональным компьютером, ноутбуком, на планшете и др. с учётом занятий в школе:

1-2 класс – 80 мин;  
3-4 класс – 90 мин;  
5-9 класс – 120 мин;  
10-11 класс – 170 мин.



## Совет, как выполнить

- перед выполнением домашнего задания немного отдохни или прогуляйся;
- настрой свет и садись таким образом, чтобы он падал с левой стороны (если ты левша – то справа);
- чередуй выполнение письменных и устных заданий;
- в школе и дома старайся сидеть правильно, спину и голову держи ровно, ноги должны быть согнуты в коленях, ступни полностью опирайся на пол или на подставку для ног;
- не делай уроки, лёжа на диване или в кресле;
- не работай с планшетом или смартфоном на максимальной яркости, не держи их близко перед глазами;
- пользуйся компьютером или ноутбуком только по необходимости.



ГЭЦ АП – филиал центра общественного здоровья и социальной профилактики



## Принципы здорового образа жизни для детей школьного возраста

Здоровый образ жизни – залог здоровья, хорошего самочувствия и успехов в учебе!

Министерство образования Республики Беларусь  
ГЭЦ АП – филиал центра общественного здоровья и социальной профилактики  
41001 г. Астана, ул. Института, 119-9  
Тел. (8472) 33 34 77  
e-mail: belgpc@yandex.by  
Сайт: www.gpc.by

Рис. 1 Пример чек-листа  
Fig. 1. Example of a checklist

## Правильно организованный режим дня школьника предусматривает:

### Организацию сна

Потребность детей во сне:  
6-7 лет - 11 часов, 8-9 лет - 11-10,5 часов, 10 лет - 10,5-10 часов, 11-12 лет - 10-9 часов, 13-14 лет - 9,5-9 часов, 15 лет и старше - 9-8,5 часов.  
Должно быть определено точное время подъема и отхода ко сну. Подъем детей после ночного сна рекомендуется проводить не ранее 7 часов утра. Отход ко сну детям младшего школьного возраста рекомендуется организовать не позднее 21:00 часов, детям среднего и старшего школьного возраста в 22:00-22:30 часа.

### Личную гигиену и утреннюю гимнастику

В режиме дня должна быть предусмотрена утренняя зарядка продолжительностью не менее 15 минут.

Личная гигиена детей должна включать в себя утренний и вечерний туалет (в том числе чистку зубов), мытье рук перед едой и по мере необходимости.

На утренний туалет в режиме дня предусматривается не менее 20 минут, рекомендуется совмещать его с закалывающими процедурами.

Не реже 1 раза в 7 дней, а в жаркое время года чаще, организуется купание детей с проведением гигиенических процедур.

### Время на выполнение домашних заданий:

2-3 классы	1,5 часа
4-5 классы	2 часа
6-8 классы	2,5 часа
9-11 классы	до 3,5 часов

Между учебными занятиями и началом приготовления домашнего задания для отдыха и прогулки должен быть предусмотрен перерыв 2-2,5 часа.

### Отдых и двигательную активность с максимальным пребыванием на открытом воздухе

Двигательная активность должна составлять для младших школьников до 50% дневного времени, а для старших школьников - до 30%.

### Дозирование времени, проводимого перед монитором компьютера, телевизором, времени пользования планшетами и смартфонами

Длительность просмотра телепередач для детей младшего школьного возраста не должна превышать 1 часа в день, среднего и старшего школьного возраста 1,5 часа.

### Внеурочные занятия с использованием компьютера рекомендуется проводить не чаще 2 раз в неделю, общей продолжительностью:

- для обучающихся в 2-5 классах – не более 60 мин;
- для обучающихся 6 классов и старше – не более 90 мин.

Перед сном нужно прекратить все подвижные, активные и компьютерные игры!

2



3

Рис. 2. Пример чек-листа  
Fig. 2. Example of a checklist

Эффективность проведенных мероприятий по гигиеническому воспитанию с участием родителей подтверждалась снижением в образовательных организациях (участниках проекта) количества школьников с заболеваниями органов зрения в 2,6 раза, с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани в 1,4 раза, с болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ в 1,2 раза по сравнению с другими образовательными организациями Астраханского региона.

Результаты исследований ряда авторов подтверждают высокую распространенность неблагоприятных, но при этом управляемых факторов риска, обусловленных образом жизни детей и подростков и молодежи [9–11].

Изучение основных принципов ЗОЖ необходимо начинать уже в начальных классах школ вследствие высокого уровня мотивации детей к получению новых знаний. Эффективность реализуемых профилактических мероприятий предполагает повышение уровня знаний родителей школьников, учителей, а также медицинских работников. При этом получение информации по вопросам ЗОЖ должно быть доступным и интересным, в первую очередь, для детей, подростков и молодежи, с использованием различных средств информационно-коммуникационных технологий и различных электронных устройств [12–15].

**Заключение.** Реализуемые профилактические мероприятия должны быть направлены на снижение неблагоприятного влияния факторов среды обитания, в том числе внешкольных факторов. При этом определение внутришкольных и внешкольных факторов, установление причинно-следственных связей и оценка возможного неблагоприятного влияния позволят разработать актуальные приемы гигиенического воспитания, которые будут способствовать сохранению и укреплению здоровья школьников, их гармоничному росту и физическому развитию.

**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. Баранов А. А., Кучма В. Р., Ануфриева Е. В., Соколова С. Б., Скоблина Н. А., Виравова А. Р., Макарова А. Ю., Трофименко Е. В., Квилинский П. Н., Сапунова Н. О. Оценка качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72, № 3. С. 180–194. doi: 10.15690/vramn830.
2. Богомолова Е. С., Шапошникова М. В., Котова Н. В., Бадеева Т. В., Максименко Е. О., Киселева А. С., Ковальчук С. Н., Ашина М. В., Олюшина Е. О. Характеристика физического здоровья учащихся современных общеобразовательных организаций // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 9. С. 956–961. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961.
3. Грицина О. П., Транковская Л. В., Семанов Е. В., Лисецкая Е. А. Факторы, формирующие здоровье современных детей и подростков // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020. № 3 (81). С. 19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-19-24.
4. Кучма В. Р., Милушкина О. Ю., Бокарева Н. А., Скоблина Н. А. Современные направления профилактической работы в образовательных организациях // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93, № 6. С. 107–111.
5. Баранов А. А., Кучма В. Р., Сухарева Л. М., Скоблина Н. А., Ямпольская Ю. А., Бокарева Н. А., Бесстрашная Н. А. Универсальная оценка физического развития младших школьников: Пособие для медицинских работников. М. : Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук (НЦЗД РАМН), 2010. 34 с.
6. Скоблина Н. А., Милушкина О. Ю., Татаринчик А. А., Федотов Д. М. Место гаджетов в образе жизни современных школьников и студентов // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2017. № 7 (292). С. 41–43. doi: 10.35627/2219-5237/2017-292-7-41-43.
7. Девришов Р. Д. Обзор факторов, определяющих условия жизнедеятельности современных обучающихся // Российский вестник гигиены. 2022. № 3. С. 29–34. doi: 10.24075/rbh/2022.054.



8. Ганузин В. М., Маскова Г. С., Сторожева И. В., Сухова Н. С. Анализ динамики состояния здоровья детей и подростков по результатам диспансерных осмотров // *Российский вестник гигиены*. 2021. № 3. С. 9–12. doi: 10.24075/rbh.2021.019.
9. Яманова Г. А., Антонова А. А. Значимость факторов образовательного пространства в формировании здоровья детей // *Профилактическая медицина*. 2022. № 25 (2). С. 113–118. doi: 10.17116/profmed202225021113.
10. Derikx D. F. A. A., Houwen S., Meijers V., Schoemaker M. M., Hartman E. The relationship between Social Environmental Factors and Motor Performance in 3- to 12-Year-Old Typically Developing Children : A Systematic Review // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. no. 18: 7516. doi: 10.3390/ijerph18147516.
11. Aragon-Martin R., Gomez-Sanchez M. D. M., Martinez-Nieto J. M., Novalbos-Ruiz J. P., Segundo-Iglesias C., Santi-Cano M. J., Castro-Pinero J., Lineros-Gonzales C., Hernan-Garcia M., Schwarz-Rodriguez M., Jimenez-Pavon D., Rodriguez-Martin A. Independent and Combined Association of Lifestyle Behaviours and Physical Fitness with Body Weight Status in Schoolchildren // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, no. 6. P. 1208. doi: 10.3390/nu14061208.
12. Сетко А. Г., Жданова О. М., Тюрин А. В. Научное обоснование инновационного подхода к управлению здоровьем обучающихся общеобразовательных организаций различного типа // *Российский вестник гигиены*. 2021. № 3. С. 13–17. doi: 10.24075/rbh.2021.024.
13. Маркелова С. В. Роль родителей, учителей, медицинских работников в формировании знаний, умений и навыков безопасного использования электронных устройств старшими школьниками // *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2020. № 8 (329). С. 50–57. doi: 10.35627/2219-5238/2020-329-8-50-57.
14. Маркелова С. В., Сапунова Н. О., Добрук И. В., Цепляева К. В. Динамика информированности учителей по вопросам охраны здоровья школьников в ходе проводимой санитарно-просветительской работы на протяжении 2000–2021 гг. // *Российский вестник гигиены*. 2022. № 3. С. 9–13. doi: 10.24075/rbh.2022.049.
15. Reen G. K., Muirhead L., Langdon D. W. Usability of Health Information Websites Designed for Adolescents : Systematic Review, Neurodevelopmental Model, and Design Brief // *Journal of medical Internet research*. 2019. Vol. 21, no. 4. P. 11584. doi: 10/2196/11584.

### References

1. Baranov A.A., Kuchma V.R., Anufrieva E.V., Sokolova S.B., Skoblina N.A., Virabova A.R., Makarova A.Ju., Trofimenko E.V., Kvilinskiy P.N., Sapunova N.O. Assessment of the quality of medical care for students in educational organizations. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2017; 72 (3): 180–194. doi: 10.15690/vramn830. (In Russ.).
2. Bogomolova E.S., Shaposhnikova M.V., Kotova N.V., Badeeva T.V., Maksimenko E.O., Kiseleva A.S., Koval'chuk S.N., Ashina M.V., Oljushina E.O Characteristics of physical health of students of modern educational institutions. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2019; 98 (9): 956–961. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-9-956-961. (In Russ.).
3. Gricina O.P., Trankovskaja L.V., Semaniv E.V., Liseckaja E.A. Factors forming the health of modern children and adolescents. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2020; 3 (81): 19–24. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-19-24. (In Russ.).
4. Kuchma V.R., Milushkina O.Ju., Bokareva N.A., Skoblina N.A. Modern trends of preventive work in educational institutions. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2014; 93 (6): 107–111. (In Russ.).
5. Baranov A.A., Kuchma V.R., Suhareva L.M., Skoblina N.A., Jampol'skaja Ju.A., Bokareva N.A., Besstrashnaja N.A. Universal Assessment of the Physical Development of Primary School Students: A Manual for Medical Professionals. Moscow: Scientific Center for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences; 2010. 34 p. (In Russ.).
6. Skoblina N.A., Milushkina O.Ju., Tatarinchik A.A., Fedotov D.M. The place of gadgets in the life of modern schoolchildren // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO = Public Health and Life Environment - PH&LE*. 2017; 7 (292): 41–43. doi: 10.35627/2219-5237/2017-292-7-41-43. (In Russ.).
7. Devrishov R.D. Review of factors determining living conditions of modern schoolchildren // *Rossiyskiy vestnik gigieny = Russian Bulletin of Hygiene*. 2022; (3): 29–34. doi: 10.24075/rbh/2022.054. (In Russ.).
8. Ganuzin V.M., Maskova G.S., Storozheva I.V., Suhova N.S. Analysis of health dynamics in children and adolescents based on the results of regular medical check-ups // *Rossiyskiy vestnik gigieny = Russian Bulletin of Hygiene*. 2021. (3): 9–12. doi: 10.24075/rbh.2021.019. (In Russ.).
9. Jamanova G.A., Antonova A.A. The importance of educational space factors in the formation of children's health. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25 (2): 113–118. doi: 10.17116/profmed202225021113. (In Russ.).
10. Derikx D.F.A.A., Houwen S., Meijers V., Schoemaker M.M., Hartman E. The relationship between Social Environmental Factors and Motor Performance in 3- to 12-Year-Old Typically Developing Children: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. no. 18: 7516. doi: 10.3390/ijerph18147516. (In Russ.).
11. Aragon-Martin R., Gomez-Sanchez M.D.M., Martinez-Nieto J.M., Novalbos-Ruiz J.P., Segundo-Iglesias C., Santi-Cano M.J., Castro-Pinero J., Lineros-Gonzales C., Hernan-Garcia M., Schwarz-Rodriguez M., Jimenez-Pavon D., Rodriguez-Martin A. A Independent and Combined Association of Lifestyle Behaviours and Physical Fitness with Body Weight Status in Schoolchildren. *Nutrients*. 2022; 14 (6): 1208. doi: 10.3390/nu14061208. (In Russ.).

12. Setko A.G., Zhdanova O.M., Tjurin A.V. Scientific justification of the innovative approach to health control in students from general educational institutions of various types. *Rossiyskiy vestnik gigieny = Russian Bulletin of Hygiene*. 2021; (3): 13–17. doi: 10.24075/rbh.2021.024. (In Russ.).

13. Markelova S.V. The Role of Parents, Teachers and Health Professionals in Forming Knowledge, Abilities and Skills of a Safe Use of Electronic Devices by High School Children // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO = Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2020; 8 (329): 50–57. doi: 10.35627/2219-5238/2020-329-8-50-57. (In Russ.).

14. Markelova S.V., Sapunova N.O., Dobruk I.V., Ceplyaeva K.V. Dynamics of teachers' awareness on the issues of protecting the health of schoolchildren during the ongoing sanitary and educational work during 2000-2021 // *Rossiyskiy vestnik gigieny = Russian Bulletin of Hygiene*. 2022; (3): 9–13. doi: 10.24075/rbh.2022.049. (In Russ.).

15. Reen G.K., Muirhead L., Langdon D.W. Usability of Health Information Websites Designed for Adolescents: Systematic Review, Neurodevelopmental Model, and Design Brief // *Journal of medical Internet research*. 2019. 21 (4): 11584. doi: 10/2196/11584. (In Russ.).

### **Информация об авторах**

**Р.Д. Девришов**, ассистент кафедры гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: memorydb@yandex.ru.

**Н.А. Скоблина**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены педиатрического факультета Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: skoblina\_dom@mail.ru.

**И.В. Хорошева**, ассистент кафедры гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: mpf07@inbox.ru.

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

**Е.Г. Селина**, главный врач, Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Астрахань, Россия, e-mail: salii1972sel@mail.ru.

**Е.В. Метелкина**, заведующая отделом коммуникационных и общественных проектов и организации медицинской профилактики, Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Астрахань, Россия, e-mail: elena-sm@bk.ru.

**В.В. Кузьмина**, заведующая отделом разработки, реализации и мониторинга муниципальных программ общественного здоровья и корпоративных программ укрепления здоровья, Областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Астрахань, Россия, e-mail: viktor\_and\_ya@mail.ru.

**Н.А. Барскова**, врач, Войсковая часть 64080, Астрахань, Россия, e-mail: innoagma@gmail.com.

### **Information about the authors**

**R.D. Devrishov**, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: memorydb@yandex.ru.

**N.A. Skoblina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: skoblina\_dom@mail.ru.

**I.V. Khorosheva**, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: mpf07@inbox.ru.

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

**E.G. Selina**, Chief Physician, Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Astrakhan, Russia, e-mail: salii1972sel@mail.ru.

**E.V. Metelkina**, Head of Department, Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Astrakhan, Russia, e-mail: elena-sm@bk.ru.

**V.V. Kuzmina**, Head of Department, Regional Center for Public Health and Medical Prevention, Astrakhan, Russia, e-mail: viktor\_and\_ya@mail.ru.

**N.A. Barskova**, Physician, Military Unit 64080, Astrakhan, Russia, e-mail: innoagma@gmail.com. \*

---

\* Статья поступила в редакцию 27.01.2023; одобрена после рецензирования 10.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 27.01.2023; approved after reviewing 10.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.613–003.7(470.66)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-35-40

3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

3.2.3. Общественное здоровье, организация

и социология здравоохранения (медицинские науки)

**БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ  
НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ**

\*Магомед Хожаевич Исаев<sup>1</sup>, Каflan Султанович Сеидов<sup>2</sup>,  
Валентин Михайлович Мирошников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Курчалоевская центральная районная больница, Курчалой, Россия

<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Представлен анализ урологической заболеваемости в Чеченской Республике по материалам официальной медицинской статистической документации за 2005–2020 гг. Выявлены основные тенденции, характеризующие болезни органов мочеполовой системы у взрослого населения сельских муниципальных районов Чеченской Республики. На основании полученных результатов установлено, что в структуре первичной и общей заболеваемости взрослого населения болезни органов мочеполовой системы находятся на третьем месте (после сердечно-сосудистой патологии и заболеваний дыхательной системы). Также показано, что заболеваемость органов мочеполовой системы у взрослого населения сельских муниципальных районов Чеченской Республики в период с 2005 по 2020 г. имеет устойчивую тенденцию к росту. Сделан важный вывод о том, что увеличение количества урологических больных в сельских муниципальных районах республики диктует необходимость совершенствования системы оказания медицинской помощи сельским жителям, включая диагностические, лечебные и профилактические мероприятия при болезнях мочеполовой системы.

**Ключевые слова:** урологические болезни, сельское население, заболеваемость, региональный уровень

**Для цитирования:** Исаев М. Х., Сеидов К. С., Мирошников В. М. Болезни мочеполовой системы у сельского населения на региональном уровне // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 35–40. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-35-40.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**DISEASES OF THE GENITOURINARY SYSTEM  
IN THE RURAL POPULATION AT THE REGIONAL LEVEL**

Magomed Kh. Isaev<sup>1</sup>, Kaflan S. Seidov<sup>2</sup>, Valentin M. Miroshnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurchaloyevskaya Central District Hospital, Kurchaloy, Russia

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The article presents an analysis of the materials of the official medical and statistical documentation for 2005-2020. Based on the results of the work carried out, the main trends characterizing the urological morbidity of the adult population of rural municipal districts of the Chechen Republic have been established. According to the results of the work carried out, it was found that in the structure of the primary and general morbidity of the adult population of rural municipal areas, diseases of the genitourinary system are in third place, after cardiovascular pathology, and respiratory diseases. It was also found that the incidence of the genitourinary system in the adult population of rural municipal districts of the Chechen Republic in the period from 2005 to 2020 has a steady upward trend. However, the increase in the number of urological

\* © Исаев М.Х., Сеидов К.С., Мирошников В.М., 2023

patients in rural municipal areas only focuses attention on the need to improve the system of providing medical care to rural residents with diseases of the genitourinary system.

**Key words:** urological diseases, rural population, morbidity, regional level

**For citation:** Isaev M. Kh., Seidov K. S., Miroshnikov V. M. Diseases of the genitourinary system in the rural population at the regional level. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023. 4 (1): 35–40. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-35-40 (In Russ.).

**Введение.** Болезни органов мочеполовой системы (МПС) представляют существенную проблему в современной медицине и здравоохранении. Их актуальность обусловлена стойкой тенденцией к увеличению количества пациентов с урологическими заболеваниями в каждом субъекте страны и, по данным отечественной и зарубежной научной литературы, во всем мире. Урологические болезни вносят большой вклад в общее состояние здоровья населения каждого субъекта и всей страны [1].

По данным НИИ урологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), полученным в ходе проведенного в 12 субъектах страны исследования, в последние годы отмечается дифференциация урологической заболеваемости в зависимости от особенностей каждого региона. Так, Н.А. Лопаткин и соавторы показали, что за последние десятилетия уровень урологической заболеваемости в стране значительно вырос [2]. Системы сбора и учета информации статистических форм для регистрации урологической патологии имеют ограниченные возможности. Есть необходимость более полного анализа заболеваемости и изучения эпидемиологии болезней МПС по нозологическим формам. Урологическая патология более чем в 30 % случаев остается в общей статистике других заболеваний. Следовательно, если в конце XX столетия многие авторы говорили о 3–5 % урологических больных в общей заболеваемости, то в настоящее время доля урологических болезней населения составляет 10–15 % от общего уровня заболеваемости в стране и мире [1–7].

Общие социально-экономические, экологические, демографические проблемы, рост заболеваемости и смертности населения определяют основные тенденции развития системы здравоохранения как в РФ, так и в других странах мира. Поэтому очевидна необходимость совершенствования существующей модели управления медицинской системой, разработки и внедрения новых организационных алгоритмов. В основу такой работы должны быть положены перспективы долгосрочного развития с использованием новых концепций и актуальных программ. Основой этого направления является повышение роли первого уровня в системе здравоохранения, своевременности, доступности, эффективности и улучшения качества оказываемой медицинской помощи населению, усиление контроля на всех этапах ее работы [8, 9, 10].

В организации урологической помощи сельскому населению на региональном уровне имеются некоторые проблемы, для решения которых необходимо повысить качество ранней диагностики, совершенствовать скрининг, привлечь особое внимание к группам риска и территориальному распределению населения, а также учитывать социальное положение пациента. Не менее важно в ряде случаев принимать во внимание пол, возраст пациента и другие факторы эндо- и экзогенного характера. Существенную роль в улучшении урологической помощи сельскому населению должно играть повышение качества профилактической работы.

Исследование основных тенденций эпидемиологии урологической патологии в сельской местности имеет существенное значение для практического здравоохранения. Научно обоснованное изучение территориальных особенностей, факторов и групп риска, помогут правильной организации работы и разработке современных профилактических мероприятий, способствующих снижению заболеваемости и предупреждению осложнений имеющихся урологических, или других сопутствующих болезней.

Изучение заболеваемости жителей сельских районов позволит создать базовый потенциал для планирования ресурсного обеспечения системы здравоохранения и удовлетворить потребности населения в различных видах медицинской помощи, в частности при заболеваниях органов мочеполовой системы.

Данная статья является аналитическим исследованием, посвященным ретроспективному медико-статистическому изучению урологической заболеваемости взрослого населения сельских муниципальных районов Чеченской Республики в период с 2005 по 2020 годы.

**Материалы и методы исследования.** Материалами для изучения стали официальные нормативно-правовые документы РФ и Чеченской Республики (ЧР), государственные медико-статистические отчеты лечебно-профилактических учреждений ЧР (формы ГСН № 12, 30), сведения Росстата и Чеченстата по государственной статистике (общая численность, плотность населения, возрастной, половой

состав населения, число городского и сельского населения, количество городов, районных муниципальных образований, сельских поселений), а также медико-статистические сведения Медицинского информационно-аналитического центра Минздрава Чеченской Республики.

В работе применены современные медико-статистические, аналитические, эпидемиологические, социологические методы. Автоматизированная обработка данных проведена с использованием программного пакета MS Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Получены результативные сведения о первичной и общей заболеваемости взрослого населения в 15 сельских муниципальных районах ЧР. Установлено, что уровень заболеваемости жителей сельских муниципальных районов ЧР выше, чем у городского населения. Первичная заболеваемость взрослого населения сельской местности болезнями МПС в 2005 г. составила 2 688,3 случаев на 100 000 человек, а в 2020 г., соответственно, 5 137,0 случаев на 100 000 человек. При этом общая заболеваемость – 6 921,9 случаев в 2005 г. и 11 874,1 случаев в 2020 г.

Данные анализа первичной заболеваемости населения в 15 сельских муниципальных районах ЧР по отдельным нозологиям за период исследования с 2005 по 2020 гг. представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели первичной заболеваемости взрослого населения сельской местности ЧР патологией органов МПС в период 2005–2020 гг.

Table 1. Indicators of primary morbidity of the adult population in rural areas of the Chechen Republic with pathology of the genitourinary system in the period 2005–2020

Заболевание	Исследуемый период (год)									Темп роста заболеваемости (%)
	2005	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2019	2020	
Почечная недостаточность (%)	6,4	7,1	8,3	9,8	11,0	30,3	31,2	31,9	32,8	1,2
Мочекаменная болезнь (%)	118,4	121,8	124,7	126,3	135,1	173,1	175,2	179,4	181,2	9,0
Болезни предстательной железы (%)	169,2	183,0	185,2	187,5	189,0	195,8	201,1	213,0	236,1	13,0
Мужское бесплодие (%)	15,8	24,5	27,7	28,3	29,0	31,8	32,0	32,4	32,9	1,8

Как видно из таблицы, первичная заболеваемость почечной недостаточностью у сельских жителей ЧР за изученный период выросла более чем в 5 раз, мочекаменной болезнью – в 1,5 раза, болезнями предстательной железы – в 1,3 раза и мужским бесплодием – более чем в 2 раза. При этом темп роста почечной недостаточности за указанный период составил – 1,2 %, мочекаменной болезни – 9,0 %, заболеваний предстательной железы – 13,0 %, мужского бесплодия – 1,8 %.

Таким образом, результаты медико-статистического анализа свидетельствуют о том, что в ЧР с 2005 по 2020 гг. наблюдалась стойкая тенденция к росту первичной заболеваемости населения сельских муниципальных районов болезнями МПС.

Наряду с первичной заболеваемостью органов МПС, определенный интерес представляет изучение общей заболеваемости населения сельских муниципальных районов ЧР.

Была изучена динамика общей заболеваемости по отдельным урологическим нозологиям в тот же период, что и первичная заболеваемость органов МПС. Установлено, что уровень общей заболеваемости патологией МПС в ЧР вырос с 6921,9 случаев на 100 тыс. населения в 2005 г. до 11874,1 эпизодов на 100 тыс. населения в 2020 г. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, общая заболеваемость почечной недостаточностью в ЧР за изученный период выросла почти в 10 раз, мочекаменной болезнью – в 15 раз, болезнями предстательной железы – в 1,5 раза, мужским бесплодием – в 2 раза. Среднегодовой темп роста общей заболеваемости при этом составил: почечной недостаточности – 4,9 %, мочекаменной болезни – 268,4 %, болезней предстательной железы – 25,9 %, мужского бесплодия – 2,0 %.

Таблица 2. Показатели общей заболеваемости взрослого населения сельской местности ЧР патологией органов МПС в период 2005–2020 гг.

Table 2. Indicators of general morbidity of the adult population of rural areas of the Chechen Republic of the pathology of the genitourinary system in the period 2005–2020

Заболевание	Исследуемый период (год)									Темп роста заболеваемости (%)
	2005	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2019	2020	
Почечная недостаточность (%)	10,5	11,2	15,9	46,9	167,7	103,5	102,9	102,3	101,8	4,9
Мочекаменная болезнь (%)	461,2	468,9	479,7	481,3	6758,4	6969,2	6783,9	6881,3	6947,5	268,4
Болезни предстательной железы (%)	299,1	327,1	371,4	386,2	393,1	404,6	431,2	441,7	449,9	25,9
Мужское бесплодие (%)	20,7	27,1	28,8	29,6	30,1	31,9	34,2	37,5	41,9	2,0

Таким образом, проведенное исследование показало, что общая заболеваемость взрослого населения в 15 сельских муниципальных районах ЧР также имеет стойкую тенденцию к росту показателей всех нозологических форм патологии МПС.

Для более глубокого изучения урологической патологии взрослого населения ЧР был проведен сравнительный анализ первичной и общей заболеваемости болезнями МПС за период исследования. Установлены минимальный, максимальный и средний годовой уровни роста заболеваемости по отдельным нозологиям, что представлено в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ уровней первичной и общей заболеваемости взрослого сельского населения ЧР патологией МПС в период 2005–2020 гг.

Table 3. Comparative analysis of the levels of primary and general morbidity of the adult rural population of the Chechen Republic with pathology of the genitourinary system in the period 2005–2020

Заболевание	Первичная заболеваемость			Общая заболеваемость		
	Минимальный уровень	Максимальный уровень	Средний уровень	Минимальный уровень	Максимальный уровень	Средний уровень
Почечная недостаточность (%)	0,42	2,18	1,3 ± 0,1	0,7	6,78	3,74 ± 0,2
Мочекаменная болезнь (%)	7,89	12,08	9,9 ± 0,1	30,75	463,31	247,03 ± 0,5
Болезни предстательной железы (%)	12,28	15,74	14,01 ± 0,1	19,94	30,0	24,9 ± 0,5
Мужское бесплодие (%)	1,05	2,19	1,6 ± 0,1	1,38	2,79	2,08 ± 0,2

Из представленной таблицы видно, что уровень первичной и общей заболеваемости, как и среднегодовой показатель темпа роста с 2005 по 2020 гг., имеют стойкую тенденцию к росту случаев возникновения болезней МПС в сельских муниципальных районах ЧР. При этом средний уровень общей заболеваемости почечной недостаточностью превышает средний уровень первичной заболеваемости в 2,8 раза, мочекаменной болезни – в 24,9 раза, болезнями предстательной железы – в 1,8 раза и мужским бесплодием – в 1,75 раза.

Заболеваемость органов МПС, как первичная, так и общая, в разные годы изучаемого периода имеет определенные отличия, которые, очевидно связаны с климатическими, экологическими и другими факторами.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о росте урологической заболеваемости сельского населения ЧР и требуют дальнейшего всестороннего изучения этой

тенденции с выявлением ее причин и выработкой правильных управленческих решений на региональном уровне.

**Заключение.** В результате математического анализа медико-статистической информации было установлено, что первичная и общая заболеваемость урологической патологией в Чеченской Республике имеет ряд характерных особенностей и проявляет четкую тенденцию к росту. Изученные нозологические формы заболеваний органов мочеполовой системы у жителей разных сельских муниципальных районов Чеченской Республики отличались вариабельностью статистических данных. Разброс показателей заболеваемости по некоторым болезням органов мочеполовой системы составлял 15 и более раз. Следует полагать, что эта разница может быть связана как с ростом заболеваемости, так и с недостатком кадровой обеспеченности лечебно-профилактических учреждений в районах, низким уровнем профилактической работы с сельским населением, необходимостью внедрения новых программ и методов работы в различных структурах лечебно-профилактических учреждений, а также разработкой и внедрением алгоритмов сохранения информации по всем нозологическим формам урологической 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 источников

1. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г. Российская урология в XXI в. // Урология. 2015. № 5. С. 4–9.
2. Лопаткин Н. А., Зиборова И. В., Сивков А. В. Социально-экономические аспекты Федеральной целевой программы «Урология» // Экономика здравоохранения. 1999. № 4. С. 1–7.
3. Царик Г. Н., Ивойлов В. М., Шпилянский Э. М. Здравоохранение и общественное здоровье : учебник. М. : ГЭОТАР-медиа, 2018. 912 с.
4. Li S., Huang X., Liu J., Yue S., Hou X., Hu L., Wu J. Trends in the incidence and prevalence of urolithiasis from 1990 to 2019 : results of the 2019 Global Burden of Disease Study. 2022. URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.825541>.
5. Pak C. Y. C., Resnick M. I., Preminger G. M. Ethnic and geographic diversity of stone disease // Urology. 1997, Vol. 50, № 4. P. 504–507.
6. Rose R. How much does social capital add to individual health? A survey study of Russians // Social science and medicine. 2000. Vol. 51. P. 1421–1425.
7. Suhrcke M., Rocco L., McKee M., Urban D., Mazzucco S. Economic consequences non-communicable diseases and in the Russian Federation. Venice: WHO European Office for Investment for Health and Development. 2005. 78 p.
8. Мирошников В. М. Важнейшие проблемы урологии. М. : МЕДпресс-информ, 2004. 238 с.
9. Исаев М. Х., Мирошников В. М. Мочекаменная болезнь в Чеченской Республике. Грозный : Изд-во Чеченского гос. ун-та, 2015. 128 с.
10. Berkowitz B. Rural public health service driver promising new directions // American Journal of Public Health. 2004. Vol. 94, № 10. P. 1678–1681.

#### References

1. Glybochko P. V., Alyaev Yu. G. Russian urology in the XXI century. Urology. 2015; (5): 4–9. (In Russ.).
2. Lopatkin N. A., Ziborova I. V., Sivkov A. V. Socio-economic aspects of the Federal target program “Urology”. Economics of healthcare. 1999; (4): 1–7. (In Russ.).
3. Tsarik G. N., Ivoilov V. M., Shpilyansky E. M. Healthcare and public health. Textbook. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2018. 912 p. (In Russ.).
4. Li S., Huang X., Liu J., Yue S., Hou X., Hu L., Wu J. Trends in the incidence and prevalence of urolithiasis from 1990 to 2019 : results of the 2019 Global Burden of Disease Study. 2022. URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.825541>.

5. Pak C. Y. C., Resnick M. I., Preminger G. M. Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology*. 1997; 50 (4): 504–507.
6. Rose R. How much does social capital add to individual health? A survey study of Russians. *Social science and medicine*. 2000; 51: 1421–1425.
7. Suhrcke, M., Rocco L., McKee M., Urban D., Mazzucco S. Economic consequences non-communicable diseases and in the Russian Federation. Venice: WHO European Office for Investment for Health and Development; 2005. 78 p.
8. Miroshnikov V. M. The most important problems of urology. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 238 p. (In Russ.).
9. Isaev M. H., Miroshnikov V. M. Urolithiasis in the Chechen Republic. Grozny: Publishing House of the Chechen State University; 2015. 128 p. (In Russ.).
10. Berkowitz B. Rural public health service delivery promising new directions. *American Journal of Public Health*. 2004; 94 (10): 1678–1681.

### **Информация об авторах**

**М.Х. Исаев**, кандидат медицинских наук, хирург-уролог хирургического отделения, Курчалоевская центральная районная больница, г. Курчалой, Россия, e-mail: mr.isaew@mail.ru.

**К.С. Сеидов**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kaflanseidov@yandex.ru.

**В.М. Мирошников**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: miroshnikov-valentin@mail.ru.

### **Information about the authors**

**M.Kh. Isaev**, Cand. Sci. (Med), urologist-surgeon of the surgical Department, Kurchaloy Central District Hospital, Kurchaloy, Russia, e-mail: mr.isaew@mail.ru.

**K.S. Seidov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kaflanseidov@yandex.ru.

**V.M. Miroshnikov**, Dr. Sci. (Med), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: miroshnikov-valentin@mail.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 16.02.2023; одобрена после рецензирования 24.03.2023; принята к публикации 24.03.2023.

The article was submitted 16.02.2023; approved after reviewing 24.03.2023; accepted for publication 24.03.2023.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3:612.017.1:[611.018.74+576.385]  
doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-41-51

3.1.4. Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)

**РОЛЬ ИММУННОГО МЕХАНИЗМА  
В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И АПОПТОЗА  
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ**

\*Иван Васильевич Курлович<sup>1</sup>, Елена Тарасовна Zubovskaya<sup>1</sup>,  
Дмитрий Викторович Бурьяк<sup>1</sup>, Ольга Анатольевна Пересада<sup>2</sup>,  
Розалия Николаевна Демидова<sup>1</sup>, Тамара Чеславовна Капора<sup>1</sup>,  
Максим Владимирович Белуга<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Аннотация.** С целью выявления роли клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности, цитокинового спектра в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза в патогенезе акушерских осложнений проведено обследование 40 женщин с тяжелыми осложнениями беременности и критическими состояниями, связанными с тромботической микроангиопатией. Кроме того, осуществлено комплексное обследование 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Проведена оценка показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, уровня цитокинов, металлопротеиназа АДАМТС – 13, фактора Виллебранда, апоптоз-индуцирующего фактора, CD95, прогестерона и количества эндотелиоцитов.

Представленное исследование указывает на несостоятельность функционального состояния как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета у женщин с осложненным течением беременности. Ведущая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и механизма апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, принадлежит недостаточному резерву неспецифической резистентности, нарушению функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне низкого содержания прогестерона и высокого уровня цитокинового спектра.

**Ключевые слова:** осложнение беременности, тромботическая микроангиопатия, дисфункция эндотелия, апоптоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

**Для цитирования:** Курлович И. В., Zubovskaya Е. Т., Бурьяк Д. В., Пересада О. А., Демидова Р. Н., Капора Т. Ч., Белуга М. В. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 41–51. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-41-51.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE ROLE OF THE IMMUNE MECHANISM IN THE DEVELOPMENT  
OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND APOPTOSIS IN PREGNANT WOMEN  
WITH SEVERE COMPLICATIONS**

Ivan V. Kurlovich<sup>1</sup>, Alena T. Zubovskaya<sup>1</sup>, Dmitriy V. Buryak<sup>1</sup>, Olga A. Peresada<sup>2</sup>,  
Razaliya N. Demidova<sup>1</sup>, Tamara Ch. Kapora<sup>1</sup>, Maksim V. Beluga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

\* © Курлович И.В., Zubovskaya Е.Т., Бурьяк Д.В., Пересада О.А.,  
Демидова Р.Н., Капора Т.Ч., Белуга М.В., 2023

**Abstract.** In order to identify the role of cellular and humoral immunity, nonspecific resistance, cytokine spectrum in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in the pathogenesis of obstetric complications, 40 women with severe pregnancy complications and critical conditions associated with thrombotic micro angiopathy and 30 patients with physiologically occurring pregnancy were examined. The assessment of cellular elements of peripheral blood, indicators of cellular and humoral immunity, the level of cytokines, a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13 (ADAMTS – 13), Wil-lebrand factor, apoptosis-inducing factor, CD95, progesterone and the number of endotheliocytes is given.

The conducted study indicates the failure of the functional state of both innate and acquired immunity in women with complicated pregnancy. The leading role in the development of endothelial dysfunction and the mechanism of apoptosis in pregnant women with severe complications and critical cases associated with thrombotic microangiopathy belongs to an insufficient reserve of nonspecific resistance, impaired cellular and humoral immunity with low background progesterone level and high cytokine activity.

**Keywords:** pregnancy complication, thrombotic micro angiopathy, endothelial dysfunction, apoptosis, cellular and humoral immunity.

**For citation:** Kurlovich I. V., Zubovskaya E. T., Buryak D. V., Peresada O. A., Demidova R. N., Kapora T. Ch., Beluga M. V. The role of the immune mechanism in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in pregnant women with severe complications. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023; 4 (1): 41–51. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-41-51. (In Russ.).

**Введение.** Период беременности и родов характеризуется напряженностью метаболических процессов женского организма, иммунного статуса, белкового, липидного, углеводного обменов, системы гемостаза и др. Большое значение для благоприятного течения беременности имеет адаптация организма пациентки к новым условиям гестационного процесса.

Проблемой для врачей акушеров-гинекологов остаются тяжелые акушерские осложнения, ассоциированные с тромботической микроангиопатией [1, 2, 3]. Тромбозы и тромбоэмболии, тромбофилии, антифосфолипидный синдром, преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая анемия беременных, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды и другие осложнения нередко являются причиной перинатальных потерь и материнской смертности [4, 5].

Известно, что напряженность иммунной системы во время беременности проявляется в развитии системной воспалительной реакции, высоком уровне цитокинов, что отражается на состоянии плаценты, гипоксемии и задержке внутриутробного развития плода [6, 7]. Функциональная несостоятельность плаценты в 56–60 % случаев служит причиной ante- и интранатальной гибели плода [8]. Задержка внутриутробного развития плода в 80–90 % случаев является следствием плацентарной недостаточности, несостоятельности имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [9]. Хроническая фетоплацентарная недостаточность в стадии субкомпенсации и декомпенсации, в свою очередь, сочетается с задержкой развития плода и в последующем с хронической надпочечниковой недостаточностью новорожденного [9].

Ключевую позицию в патогенезе акушерских осложнений занимают нарушения клеточного и гуморального иммунитета, эндотелиальная дисфункция [7, 10].

Имеются убедительные доказательства роли эндотелия сосудистой стенки в развитии тромбозов, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов, лейкоцитов [11]. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы, прежде всего ишемия и гипоксемия тканей. Неполноценное ремоделирование спиральных артерий, поверхностная инвазия трофобласта приводят к ишемии плаценты как основного звена патогенеза осложненного течения беременности [12]. Для благополучного течения беременности в системе «мать – плацента – плод» необходимо кооперирование клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности, гормонального фона [12].

Ведущая роль в объединении многих механизмов иммуносупрессии и регуляции принадлежит субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+, CD25+). Нарушение иммунологической реактивности нередко обусловлено выпадением одного или нескольких компонентов иммунной системы или тесно взаимодействующих с ней неспецифических факторов. Это могут быть Т-клеточные субпопуляции лимфоцитов, гуморальные факторы, дефицит фагоцитов, системы комплемента.

Процесс неспецифического воспаления ранних сроков беременности на инвазию трофобласта часто приводит к дисбалансу механизмов иммунорегуляции и, как следствие, снижению иммунитета,

которое может сохраняться на протяжении всей беременности. Соотношение иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в эндометрии, трофобласте, в последующем и в плаценте, во многом определяет нормальное течение и благополучный исход беременности.

Формирование иммунной системы зависит от биологической активности мессенджеров – цитокинов. Отличительной особенностью цитокинов является широчайший спектр их функциональной активности в физиологических и адаптивных процессах – участие в гемопоэзе, фагоцитозе, проницаемости сосудистой стенки, в остром воспалительном и хроническом процессе, апоптозе. Повреждение эндотелия сосудов вызывает экспрессию цитокинов нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, тучными клетками, натуральными киллерами. Высокий уровень цитокинов способствует попаданию в кровотоки активированных тромбоцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов, а также продуктов их деградаци.

Наиболее значимыми осложнениями III триместра беременности являются угроза преждевременных родов, плацентарная дисфункция, нарушение состояния плода, анемия [13, 14]. В развитии плацентарной дисфункции важная роль принадлежит балансу запрограммированной клеточной гибели (апоптоз) и клеточной пролиферации. Апоптоз может оказывать влияние на ускорение и замедление физиологических и патологических процессов в организме. Усиление апоптоза при беременности может быть одним из пусковых механизмов развития плацентарной недостаточности.

Несвоевременная и малоинформативная диагностика осложненного течения беременности является одной из причин критических состояний во время беременности и в родах.

Методами оценки состояния эндотелия и связанного с ним апоптоза являются исследование содержания в крови медиаторов повреждения эндотелия – цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), фактора Виллебранда (ФВ), циркулирующих в крови эндотелиоцитов, апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ), а также включение в комплексное обследование пациентов показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

**Цель исследования:** на основании комплексного анализа показателей клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности, цитокинового спектра определить их роль в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 70 беременных женщин, из них 40 пациенток с патологическим течением беременности и критическими случаями (основная группа) и 30 женщин с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения). Среди женщин с патологическим течением беременности и критическими случаями преобладали пациентки, чья беременность осложнилась: тяжелой степенью преэклампсии (21 (52,5 %) случай), эклампсии (1 (2,5 %) эпизод), тромботическими осложнениями и антифосфолипидным синдромом (8 (20 %) случаев), HELLP-синдромом (4 (10 %) наблюдения), атипичным гемолитико-уремическим синдромом, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (по 1 случаю), а также другими осложнениями в оставшихся 4 (10 %) случаях (тромбоцитопения, антенатальная гибель плода, стеатогепатит, болезнь Виллебранда).

Возраст и антропометрические данные пациенток основной группы были сопоставимы с данными беременных группы сравнения. Возраст женщин основной группы составил по медиане (Me) 31 год, группы сравнения – 29 лет. В основной группе преобладали первородящие (12 (66,7 %) женщин). Возрастными первородящими в основной группе стали 7 (17,5 %) женщин, в группе сравнения – 1 (3,3 %) пациентка. В большинстве случаев у беременных основной группы роды были преждевременными (23 (74,2 %) эпизода).

Общеклинический анализ крови у беременных женщин исследуемых групп проводили на автоматическом гематологическом анализаторе, уровень иммуноглобулинов, С3 и С4 компонентов системы комплемента – на автоматическом биохимическом анализаторе, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов – на проточном цитофлуориметре, содержание цитокинов, прогестерона, АИФ, ФВ в сыворотке крови – методом иммуноферментного анализа, количество эндотелиоцитов в плазме крови считали в двух сетках камеры Горяева, количество шизоцитов – в мазках периферической крови.

Статистический анализ проводили при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Показатели представлены в виде среднего арифметического и ошибки стандартного отклонения ( $M \pm m$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Оценка клеточных элементов периферической крови является первым и основным этапом в процессе диагностики любой патологии. В таблице 1 представлены результаты общего анализа крови у обследованных пациенток.

Таблица 1. Результаты общеклинического анализа крови у обследованных беременных  
Table 1. The results of a general clinical blood test in the examined pregnant women

Показатели	Результаты, М ± m	
	Основная группа, n = 40	Группа сравнения, n = 30
Лейкоциты (WBC) × 10 <sup>9</sup> /л	10,46 ± 0,73	10,20 ± 0,46
Эритроциты (RBC) × 10 <sup>12</sup> /л	3,67 ± 0,10*	4,06 ± 0,07
Гемоглобин (HGB), г/л	110,10 ± 2,75*	122,52 ± 2,14
Гематокрит НСТ, %	32,37 ± 0,80*	36,23 ± 0,66
MCV, фл	89,06 ± 0,74	89,3 ± 0,04
MCH, пг	30,50 ± 0,30	30,25 ± 0,39
MCHC, г/л	341,67 ± 2,0	338,62 ± 1,43
RDW, %	14,01 ± 0,29	14,16 ± 0,39
Тромбоциты (PLT) × 10 <sup>9</sup> /л	208,57 ± 17,63	231,50 ± 11,95
Ретикулоциты, %	2,07 ± 0,24**	1,08 ± 0,09
Лимфоциты (LYMPH), % × 10 <sup>9</sup> /л	21,05 ± 1,53 1,96 ± 0,12	17,60,0 ± 1,16 1,71 ± 0,11
Нейтрофилы сегментоядерные, % (GRAN), × 10 <sup>9</sup> /л	63,66 ± 1,43	68,63 ± 1,26
палочкоядерные, % × 10 <sup>9</sup> /л	6,83 ± 0,57 8,55 ± 0,97 0,96 ± 0,14	7,04 ± 0,38 8,0 ± 0,87 0,86 ± 0,11
Эозинофилы, % × 10 <sup>9</sup> /л	1,68 ± 0,19 0,17 ± 0,02*	1,27 ± 0,12 0,13 ± 0,02
Моноциты, % × 10 <sup>9</sup> /л	4,97 ± 0,37 0,52 ± 0,05	4,33 ± 0,45 0,43 ± 0,05
СОЭ, мм/час	36,97 ± 2,23	36,89 ± 2,18

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей относительно группы сравнения  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Note: \* – statistically significant differences in indicators relative to the comparison group  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Статистически значимых различий в лейкоцитарной формуле между группами клеток не выявлено, однако наблюдалась тенденция к снижению количества сегментоядерных нейтрофилов и повышению палочкоядерных клеток, моноцитов и лимфоцитов у беременных основной группы. Нейтрофилы, моноциты, макрофаги составляют мощную антибактериальную систему организма. Именно фагоцитарные реакции обеспечивают первую линию защиты от инфекций. Нейтрофилы участвуют в воспалительных и иммунных реакциях, секретируют как провоспалительные (ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокины.

Неспецифическая резистентность осуществляется нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, естественными киллерными клетками (ЕКК), белками острофазного ответа, белками системы комплемента и участниками этих реакций цитокинами.

У беременных ранних сроков гестации при невынашивании отмечается повышенное количество нейтрофилов и моноцитов, что указывает на активацию неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма беременной женщины, обуславливающих развитие гуморального иммунного ответа [14, 15, 16].

При анализе клеток красной крови у пациенток основной группы наблюдалось сниженное количество эритроцитов, гемоглобина, гематокритной величины ( $p < 0,05$ ) и повышенное количество ретикулоцитов, что является характерным признаком анемии.

Ретикулоцитоз у беременных свидетельствует об усиленной регенерации эритроидного ростка костного мозга. В мазках периферической крови шизоциты обнаружены в двух случаях (тяжелая преэклампсия и тромбоз нижней полой вены).

Ключевую роль в патогенезе осложнений беременности играет иммунореактивность матери в отношении фетоплацентарного комплекса. Фетонегативными факторами могут быть инфекции, активация маточно-плацентарных макрофагов с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, сниженный уровень иммуносупрессорного фактора, продуцируемого лимфоцитами под влиянием прогестерона. Иммунология беременности является результатом интеграции сигналов и ответов, происходящих в материнской и плодово-плацентарной иммунной системе. Ключевым этапом формирования специфического (приобретенного) иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов.

Специфический (адаптивный, приобретенный) иммунитет организма представлен клеточным и гуморальным механизмами, которые основаны на наличии двух популяций клеток – Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

В ходе данного исследования проведено изучение параметров иммунограммы с оценкой основных классов иммуноглобулинов, общего числа лимфоцитов (CD3+) с анализом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), ЕКК (CD3–CD16+CD56+), В-лимфоцитов (CD19+). Проведен расчет отношения Т-лимфоцитов хелперной и цитотоксической функций (CD4+/CD8+).

Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета у пациенток основной группы и группы сравнения приведены в таблице 2.

Оценка клеточного звена иммунитета у беременных показала, что у пациенток основной группы имеется существенно повышенное общее количество Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и CD4+Т-хелперов ( $p < 0,01$ ). Количество Т-хелперов у беременных основной группы превалировало в 1,3 раза по отношению к группе сравнения, вследствие чего иммунореактивный индекс (ИРИ) оказался достоверно повышенным.

Таблица 2. Показатели Т-клеточной и гуморальной иммунной системы у обследованных беременных  
Table 2. Indicators of T-cell and humoral immune system in the examined pregnant women

Показатели	Результаты, М ± m	
	Основная группа, n = 36	Группа сравнения, n = 25
Т-лимфоциты (CD3+), % × 10 <sup>9</sup> /л	78,87 ± 1,06* 1,38 ± 0,10*	74,42 ± 1,41 1,15 ± 0,08
Т-хелперы CD3+ CD4+, % × 10 <sup>9</sup> /л	49,24 ± 1,21* 0,86 ± 0,07*	43,75 ± 1,28 0,66 ± 0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+ CD8+, % × 10 <sup>9</sup> /л	26,67 ± 1,04 0,44 ± 0,03	28,26 ± 1,24 0,43 ± 0,03
ИРИ	1,97 ± 0,11*	1,62 ± 0,09
ЕКК (CD3–CD16+ CD56+), % × 10 <sup>9</sup> /л	7,46 ± 0,76* 0,13 ± 0,01*	11,68 ± 1,25 0,17 ± 0,02
(CD4 + CD8) / ЕКК	17,01 ± 2,91**	8,48 ± 0,97
В-лимфоциты (CD19+), % × 10 <sup>9</sup> /л	10,28 ± 0,78 0,19 ± 0,02*	9,2 ± 0,69 0,14 ± 0,01
С3, мг/дл	117,61 ± 6,05	128,55 ± 4,86
С4, мг/дл	18,91 ± 2,11**	26,83 ± 1,21
IgA, г/л	2,07 ± 0,24	1,91 ± 0,23
IgG, г/л	7,91 ± 0,52*	9,59 ± 0,47
IgM, г/л	1,40 ± 0,21	1,26 ± 0,07

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей относительно группы сравнения  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Note: \* – statistically significant differences in indicators relative to the comparison group  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

По проведенным ранее исследованиям [16], у пациенток в I триместре при невынашивании беременности количество натуральных (NK-клетки), то есть естественных киллерных клеток и цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов было повышенным. Вероятно, NK-клетки и цитотоксические CD8+Т-лимфоциты в I триместре у беременных имеют важное значение для инвазии трофобласта [6].

В настоящем исследовании у женщин с осложненной беременностью в III триместре выявлено сниженное количество ЕКК в 1,42 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к пациенткам группы сравнения. Данное положение может указывать на угнетение неспецифической резистентности при тяжелом течении беременности. Состояние ЕКК отражается на процессе запрограммированной клеточной гибели.

Уровень иммуноглобулинов различных классов позволяет оценить функциональную активность гуморального звена иммунной системы (результат активации В-лимфоцитов). У беременных женщин основной группы количество IgG было существенно сниженным ( $p < 0,05$ ).

К естественному иммунитету относятся нейтрофилы, эозинофилы и моноциты. Достоверного различия между этими клетками в группах пациенток не обнаружено.

Для адекватной оценки сдвигов на клеточном уровне был использован ряд индексов (отношений), позволяющих оценить числовые показатели, которые отражают состояние иммунокомпетентных клеток. Так, отношение (нейтрофилы + эозинофилы + моноциты) / (CD4 + CD8) в основной группе беременных было снижено в 1,96 раза, (нейтрофилы + эозинофилы + моноциты) / В-лимфоциты – в 1,4 раза, а отношение (CD4 + CD8) / ЕКК в основной группе преобладало в 1,7 раза (CD4 + CD8) / ЕКК, (CD4 + CD8) / В-лимфоциты преобладало в 2,3 раза относительно группы сравнения (табл. 3).

Таблица 3. Отношение средних показателей неспецифического и адаптивного иммунитета у обследованных беременных

Table 3. The ratio of the average indicators of nonspecific and adaptive immunity in the examined pregnant women

Индексы (отношения)	Результаты, М ± m	
	Основная группа, n = 36	Группа сравнения, n = 25
(Нейтрофилы + эозинофилы + моноциты)/(CD4 + CD8)	5,78	11,34
(Нейтрофилы + эозинофилы + моноциты)/В-лимфоциты	39,58	54,29
(CD4 + CD8) / ЕКК	10,0	6,04
(CD4 + CD8) / В-лимфоциты	7,00	3,07

Полученные результаты характеризуют нарушение реакций фагоцитоза у пациенток основной группы и преобладание Т-клеточного звена иммунитета над неспецифической резистентностью и иммунологической реактивностью.

Фагоцитоз способствует моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов, перестройке дифференцировки хелперов Th1-клеток в сторону хелперов Th2-клеток. Полученные результаты подтверждает несостоятельность неспецифического иммунитета в группе беременных с тяжелыми акушерскими осложнениями, ассоциированными с ТМА.

Белки системы комплемента относятся также к неспецифическим (врожденным) факторам защиты и являются интегральной частью иммунной системы. У беременных основной группы обнаружена тенденция к уменьшению С3 компонента и достоверное снижение С4 компонента комплемента, что может свидетельствовать о нарушении синтеза белков комплемента в печени и активности иммунных процессов в организме женщин с осложненным течением беременности.

Полученные результаты содержания цитокинов, АДAMTC-13, фактора Виллебранда, АИФ, CD95, прогестерона и количество циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови беременных женщин исследуемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4. Содержание цитокинов, АДAMTC-13, фактора Виллебранда, АИФ, CD 95, прогестерона и количество циркулирующих эндотелиоцитов у обследованных беременных, М ± m

Table 4. The content of cytokines, ADAMTS-13, von Willebrand factor, AIF, CD 95, progesterone and the number of circulating endotheliocytes in the examined pregnant women, М ± m

Показатели	Основная группа, n = 26	Группа сравнения, n = 30
ИЛ-1β, мг/дл	27,03 ± 11,71*	9,96 ± 0,82
ФНО-α, пг/мл	46,52 ± 10,23**	5,29 ± 0,97
АДАМТС-13, нг/мл	8,57 ± 0,46	8,88 ± 3,05
ФВ, нг/мл	31,35 ± 8,26	23,49 ± 3,52
АИФ, нг/мл	0,53 ± 0,17*	0,37 ± 0,06
CD95 (Fas-антиген)	1,57 ± 0,28	1,12 ± 0,23
Прогестерон, нмоль/л	538,45 ± 94,27***	1736,38 ± 71,84
Эндотелиоциты, клеток в 20 мкл плазмы	10,06 ± 1,37***	2,54 ± 0,54

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей в основной группе относительно группы сравнения  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$

Note: \* – statistically significant differences in indicators in the main group relative to the comparison group  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$

Согласно полученным результатам, у беременных основной группы выявлен повышенный уровень ИЛ-1β и ФНО-α ( $p < 0,05$ ). Содержание ФНО-α в 8,8 раза было выше у пациенток с осложненным течением беременности по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью, а уровень ИЛ-1β – в 2,7 раза. Цитокины способствуют активации клеток и дальнейшему повреждению эндотелия с одновременным усилением процесса апоптоза.

Благоприятный исход беременности во многом зависит от гормонального фона матери. Установлено регулирующее влияние прогестерона на процессы апоптоза, определяющего рост плаценты [8, 16]. Прогестерон подавляет апоптоз в клетках вневорсинчатого трофобласта путем множественных молекулярно-клеточных механизмов (ингибирование Fas, Fas-лиганда, каспазы-3 и др.). Иммуномодулирующее действие прогестерона изменяет соотношение между Th-1 и Th-2 лимфоцитами и спектр продуцируемых цитокинов. Высвобождение цитокинов, в том числе ФНО-α, из активированных Т-клеток приводит к повышению проницаемости мембран, повреждению эндотелия, риску

внутрисосудистого тромбоза. Уровень прогестерона у беременных с тяжелыми осложнениями был значительно снижен ( $p < 0,001$ ).

Апоптоз или запрограммированная гибель клетки рассматривается как естественный процесс, представляющий собой основной компонент эмбриогенеза, морфогенеза, роста тканей, физиологической гибели клетки, функционирования иммунной системы и др. [6]. Четкое взаимодействие процессов апоптоза и пролиферации клеток каждого органа и системы лежит в основе постоянства клеточного гомеостаза тканей. Апоптоз может оказывать влияние на ускорение и замедление физиологических и патологических процессов в организме, что сопровождается классическими биохимическими и морфологическими изменениями в клетках.

Большинство форм апоптоза у позвоночных реализуется по митохондриальному пути, а не через рецепторы клеточной гибели. Митохондриальный сигнальный путь апоптоза реализуется в результате выхода апоптогенных Bcl-2 белков (Bax и Bak) из митохондрий в цитоплазму клетки. Выход апоптогенных белков осуществляется за счет разрыва митохондриальной мембраны или же путем открытия проницаемых каналов на внешней мембране митохондрий. Вследствие нарушения функционирования митохондрий изменяется состав и целостность клеточной мембраны. В цитозоль высвобождаются растворимые белки апоптоза – цитохром С, прокаспазы, апоптоз-индуцирующий фактор действует независимо от каспаз и самостоятельно индуцирует конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК клеток.

Этиопатогенез тромботической микроангиопатии (тромботической тромбоцитопенической пурпуры) связывают с недостаточным ферментным протеолизом мультимерной структуры ФВ, обладающего высокой способностью активировать тромбоциты [17]. При повреждении эндотелия и стимуляции эндотелия тромбином, провоспалительными цитокинами происходит экспрессия сверхкрупных мультимеров ФВ в кровотоке, которые в норме подвергаются расщеплению на мелкие фрагменты под действием фермента ADAMTS 13.

Повреждение эндотелия сосудов связано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, попаданием в кровоток активированных нейтрофилов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток.

Эндотелиоциты обладают выраженной метаболической активностью и принимают активное участие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, в синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляя барьерные функции. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологического процесса, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов. Гемодинамические факторы при определенных условиях могут нарушать структуру и функцию эндотелия. В конечном итоге это приводит к изменению баланса между тромбогенностью и тромборезистентностью клеток эндотелия, увеличению проницаемости эндотелия для макромолекул, миграции эндотелиальных клеток, аккумуляции липопротеинов, адгезии тромбоцитов, лейкоцитов и др. Появление в кровотоке циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов является специфическим признаком эндотелиальной дисфункции, которая выявляется раньше клинической картины преэклампсии, что поддерживает предположение о дисфункции эндотелия как причине преэклампсии [11].

Количество десквамированных эндотелиоцитов у пациенток основной группы значительно преобладало по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью ( $p < 0,001$ ). Эндотелиоциты являются источником тканевого фактора, что может привести к активации внешнего пути процесса свертывания крови с последующим дисбалансом белков в системе гемостаза. Недостаточность гомеостатического механизма индуцирует апоптоз.

Мембранными рецепторами готовности клеток к апоптозу являются Fas (CD95, Apo-1), TNF-R1 (ФНО-рецептор 1) и соответствующие им лиганды (Fas-лиганд и ФНО- $\alpha$ ).

Fas-антиген экспрессируется на активированных Т- и В-клетках, с помощью CD95 происходит опосредование апоптоз-индуцирующих сигналов. У женщин основной группы имелась тенденция к повышению Fas-антигена ( $t = 1,25$ ). Наиболее выраженный уровень АИФ выявлен у пациенток с тяжелой степенью преэклампсии и у пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

На основании проведенного исследования у беременных женщин с осложненным течением и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, выявлена несостоятельность функционального состояния как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета. У таких пациенток превалировало количество Т-хелперов лимфоцитов ( $0,86 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ) на фоне сниженного уровня естественных киллерных клеток ( $0,13 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ). Угнетение неспецифических факторов иммунной системы подтверждается сниженными индексами отношения неспецифических факторов и клеточного иммунитета. Среди беременных основной группы индекс суммы клеток (нейтрофилы + эозинофилы + моноциты) / (CD4 + CD8) составил 5,78 против 11,34 пациенток из группы

сравнения; индекс отношения (CD4 + CD8) / ЕКК был повышен – 10,0 против 6,04. Перестройка иммунной системы матери, вероятно, сопряжена с включением адаптивных резервных возможностей организма.

Дефицит иммуномодулирующего действия прогестерона изменяет соотношение между Th-1 и Th-2 лимфоцитами и усиливает выброс продуцируемых Th-2 лимфоцитами провоспалительных цитокинов. Высокий уровень ФНО- $\alpha$ , преобладающий в 8,8 раза по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью, и уровень ИЛ-1 $\beta$  (преобладающий в 2,7 раза) свидетельствуют о нарушении физиологической тромборезистентности эндотелия сосудов. Повышенное количество циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови ( $10,06 \pm 1,37$  клеток против  $2,54 \pm 0,54$ ,  $p < 0,001$ ) указывает на эндотелиальную дисфункцию.

Дисфункция эндотелия, сопровождаемая повышенным уровнем цитокинового спектра, угнетением неспецифических факторов иммунной защиты, вносит вклад в патогенез тяжелых акушерских осложнений.

Сниженное количество естественных киллерных клеток отражается на процессе запрограммированной клеточной гибели. Повышенный уровень апоптоз-индуцирующего фактора в результате активации Th-лимфоцитов на фоне высокого уровня цитокинов может свидетельствовать об ускоренном механизме апоптоза. Наиболее выраженный уровень апоптоз-индуцирующего фактора (более 1,5 нг/мл) выявлен у беременных с тяжелой степенью преэклампсии и атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

Анализ особенностей иммунной системы и выявленные нарушения в основных звеньях иммунитета в комплексе с оценкой функции эндотелия и процесса апоптоза у беременных женщин позволяет глубже понять проблему осложненного течения беременности и развития критических случаев. Нарушение иммунного механизма может стать одной из причин осложненного течения беременности и репродуктивных потерь.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что ведущая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и механизма апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями, связанными с тромботической микроангиопатией, принадлежит недостаточному резерву неспецифической резистентности, нарушению функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне низкого содержания прогестерона и высокого уровня цитокинового спектра.

**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. Макацария А. Д., Акиншина С. В., Бицадзе В. О. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявления тромботической микроангиопатии // Акушерство и гинекология. 2014. № 4. С. 4–10.
2. Фомина М. П., Дивакова Т. С., Ржеусская Л. Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями // Медицинские новости. 2014. № 3. С. 63–66.
3. Курлович И. В., Семенчук В. Л., Ещенко А. В., Ващилина Т. П. Современные аспекты возникновения преэклампсии // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2016. Вып. 9. С. 78–83.
4. Сидорова И. С., Никитина Н. А., Тардов М. В., Стулин И. Д. Особенности церебрального кровотока при тяжелой преэклампсии и эклампсии // Акушерство и гинекология. 2020. № 12. С. 90–99.
5. Макацария А. Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 304 с.
6. Айламазян Э. К., Степанова О. И., Сельков С. А., Соколов Д. И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта : «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН. 2013. № 11. С. 12–21.



7. Медведь В. И., Бенюк В. А., Коваль С. Д., Ковалюк Т. В., Бенюк С. В. Особенности клеточного иммунитета у беременных с варикозной болезнью // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. № 2 (7). С. 156–161.
8. Ткалич В. В., Купчик В. И. Структурные изменения в плаценте при преждевременных родах // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. Т. 8, № 4. С. 80–83.
9. Вашилина Т. П., Курлович И. В., Семенчук В. Л. Факторы, сочетающиеся с задержкой роста плода // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2018. Вып. 11. С. 29–32.
10. Зенько Л. И., Сидоренко В. Н. Микронутриенты в профилактике гипертензивных расстройств во время беременности // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: Е. А. Улезко. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2021. Вып. 14. С. 110–115.
11. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н. Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2003. 184 с.
12. Щеголов А. И., Туманова У. Н., Ляпин В. М., Серов В. Н. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 6. С. 21–30.
13. Барановская Е. И., Лосицкая О. А., Войтехович Ю. А. Преэклампсия и преждевременные роды // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2017. Вып. 10. С. 11–14.
14. Беженарь В. Ф., Иванова Л. А., Григорьев С. Г. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 3. С. 42–48.
15. Курлович И. В., Белуга М. В., Зубовская Е. Т., Матач Е. А., Митрошенко И. В., Демидова Р. Н., Юркевич Т. Ю., Римашевский В. В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019. № 4 (9). С. 530–541.
16. Курлович И. В., Белуга М. В., Зубовская Е. Т., Митрошенко И. В., Юркевич Т. Ю., Демидова Р. Н., Самуйленок Е. М. Предполагаемые механизмы невынашивания беременности ранних сроков // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*; под. ред.: К.У. Вильчук. Минск : ГУ Республиканская научная медицинская библиотека, 2017. Вып. 10. С. 51–58.
17. Vaught A. J. Gavrilaki E., Huepphen N., Blakemore K. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome : A link to atypical hemolytic syndrome // *Exp. Hematol*. 2016. Vol. 44, no. 5. P. 390–398.

### References

1. Makatsaria A.D., Akinshina S. V., Bitsadze V. O. Preeclampsia and HELLP syndrome as manifestations of thrombotic microangiopathy. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014; (4): 4–10. (In Russ.).
2. Famina M.P., Divakova T.S., Rzhessuskaia L.D. Endothelial dysfunction and balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders. *Meditinskii Novosti*. 2014; (3): 63–66. (In Russ.).
3. Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Yeshenko A.V., Vashchilina T.P. Modern aspects of pre-eclampsia. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library. 2016; (9): 78–83. (In Russ.).
4. Sidorova I. S., Nikitina N.A., Tardov M.V., Stulin I.D. Features of cerebral blood flow in severe preeclampsia and eclampsia. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (12): 90–99. (In Russ.).
5. Makatsaria A.D. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. Moscow: GEOTAR-Media; 2017, 304 p. (In Russ.).
6. Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of Immune System of Mother and Trophoblast Cells: Constructive Cooperation for the Sake of Achievement of the Joint Purpose. *Vestnik RAMN*. 2013; (11): 12–21. (In Russ.).
7. Medved V.I., Benyuk V.A., Koval S.D., Kovalyuk T.V., Benyuk S.V. Features of cellular immunity in pregnant women with varicose veins. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018; 2 (7): 156–161. (In Russ.).
8. Tkach V.V., Kupchik V.I. Structural changes in the placenta during premature birth. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018; 8 (4): 80–83. (In Russ.).
9. Vashchylina T.P., Kurlovich I.V., Semenchuk V.L. Factor associated for intrauterine growth retardation of the fetus. Modern aspects of pre-eclampsia. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2018; (11): 29–32. (In Russ.).

10. Zenko L.I., Sidorenko V.N. Micronutrients in the prevention of hypertensive disorders during pregnancy. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"; edited by: E. A. Ulezko. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2021; (14): 110–115. (In Russ.).
11. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction / ed. by N. N. Petrishchev. St. Petersburg: SPB State Medical University, 2003; 184 p. (In Russ.).
12. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M., Serov V.N. Syncytiotrophoblast of placental villi in normal and preeclampsia. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (6): 21–30. (In Russ.).
13. Baranouskaya E.I., Lositskaya O.A., Voytehovitch Y.A. Preeclampsia and preterm birth. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2017; (10): 11–14. (In Russ.).
14. Bezhenar V. F., Ivanova L. A., Grigoriev S. G. "High-risk" pregnancy and perinatal losses. *Akusherstvoi Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (3): 42–48. (In Russ.).
15. Kurlovich I.V., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Matoch E.A., Mitroshenko I., Dziamidava R.N., Yurkevich T.Yu., Rimashevsky V.V. Thrombotic microangiopathy in the practice of an obstetrician-gynecologist (literature review). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2019; 4 (9): 530–541. (In Russ.).
16. Kurlovich I., Beluga M., Zubovskaya E., Mitroshenko I., Yurkevich T., Dziamidava R., Samuylenok E. Proposed mechanisms of miscarriage early pregnancy. Modern perinatal medical technologies in solving demographic security problems. Collection of scientific works. Ministry of Health of the Republic of Belarus, Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"; edited by: K.U. Vilchuk. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2017; (10): 51–58. (In Russ.).
17. Vaught A.J. Gavrilaki E., Huepphen N., Blakemore K. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome : A link to atypical hemolytic syndrome. *Exp. Hematol*. 2016; 44 (5). P. 390–398.

### **Информация об авторах**

**И.В. Курлович**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: ivan.kurlovich@gmail.com.

**Е.Т. Зубовская**, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**Д.В. Бурьяк**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**О.Н. Пересада**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь, e-mail: dr-olga@yandex.ru.

**Р.Н. Демидова**, научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**Т.Ч. Канора**, младший научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**М.В. Белуга**, научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

### **Information about the authors**

**I.V. Kurlovich**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: ivan.kurlovich@gmail.com.

**A.T. Zubovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**D.V. Buryak**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**O.A. Peresada**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belarussian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus, e-mail: dr-olga@yandex.ru.

**R.N. Demidova**, Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**T.Ch. Kapora**, Junior Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.

**M.V. Beluga**, Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: sevenhos@mail.belpak.by.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 22.01.2023; одобрена после рецензирования 14.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 22.01.2023; approved after reviewing 14.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Научная статья

УДК 612.616.2+541.515

3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-52-57

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗВИТИЯ МУЖСКОГО  
БЕСПЛОДИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА**

**\*Павел Вадимович Логинов, Александр Аркадьевич Николаев, Елена Борисовна Мавлютова,  
Валентин Михайлович Мирошников**

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

*Аннотация.* Под действием сероводородсодержащего газа наблюдалось повышение уровня малонового диальдегида в ткани семенников экспериментальных животных и в эякуляте мужчин, занятых в сфере нефтегазовой промышленности. Отмечалось резкое снижение общего количества сперматогенных клеток в семенниках более чем в 7 раз по сравнению с контрольной группой; количество эпидидимальных сперматозоидов у крыс было снижено на 70 %, имел место некроз сперматогенного эпителия. Наблюдалось заметное уменьшение диаметров семенных канальцев на фоне резкого разрастания интерстициальной ткани за счет прироста клеток Лейдига отростчатой формы. Экспериментальные и клинические данные обнаруживают схожие тенденции по показателям перекисного окисления липидов на уровне гонад под действием стрессогенных факторов аналогичного характера. Концентрация сперматозоидов у мужчин оказалась в 10 раз ниже таковой в контрольной группе. Ведущими дефектами сперматозоидов были патологии шейки и хвоста.

*Ключевые слова:* сероводородсодержащий газ, малоновый диальдегид, липопероксидация, семенники, сперматогенные клетки, эпидидимальные сперматозоиды, сперматогенез.

*Для цитирования:* Логинов П. В., Николаев А. А., Мавлютова Е. Б., Мирошников В. М. Экспериментально-клиническое обоснование развития мужского бесплодия при воздействии серосодержащего газа // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 52–57. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-52-57.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EXPERIMENTAL AND CLINICAL SUBSTANTIATION OF THE DEVELOPMENT  
OF MALE INFERTILITY UNDER THE INFLUENCE OF SULFUR-CONTAINING GAS**

**Pavel V. Loginov, Alexandr A. Nikolaev, Elena B. Mavlutova, Valentin M. Miroshnikov**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

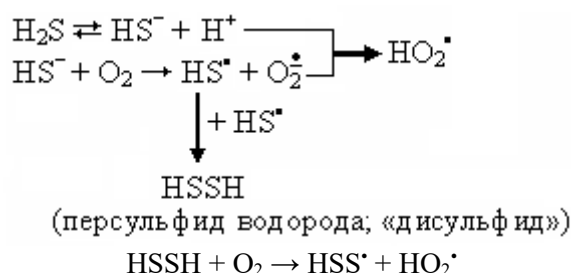
*Abstract.* Under the influence of natural gas containing hydrogen sulfate, it has been found that the level of malondialdehyde was increased in testicular tissue in experimental animals as well as in ejaculate in men employed in gas and oil industry. It has been established that a considerable decrease in the general quantity of spermatogenic cells took place by more than 7 times compared with the control group; the number of epididymal spermatozoa in rats was decreased by 70 %, necrosis of spermatogenic epithelium took place. Considerable decrease in the diameters of seminal tubules on the background of interstitial tissue proliferation at the expense of small Leydig's cells was found to take place. Experimental and clinical data show the same tendencies by indexes of lipoperoxidation at the level of testis under the influence of analogical stressing factors. Spermatozoid concentration in men was found to be decreased by as many as 10times more than in the control group. The leading defects of spermatozoa were the neck and tail pathologies.

\* © Логинов П.В., Николаев А.А., Мавлютова Е.Б., Мирошников В.М., 2023

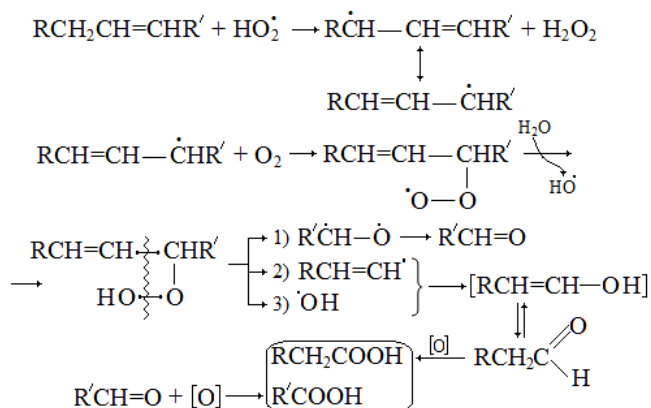
**Key words:** natural gas containing hydrogen sulfate, malonic dialdehyde, lipiperoxidation, testis, spermatogenic cells, epididymal spermatozoa, spermatogenesis

**For citation:** Loginov P. V., Nikolaev A. A., Mavlutova E. B., Miroshnikov V.M. Experimental and clinical substantiation of the development of male infertility under the influence of sulfur-containing gas. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023. 4 (1): 52–57. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-52-57. (In Russ.).

**Введение.** Сероводородсодержащий газ (СВСГ) Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ), вызывающий развитие оксидативного стресса, относится к группе экзогенных химических патогенных факторов. Химические канцерогены пагубно влияют как на этапе эмбрионального развития организма, когда происходит дифференцировка мозга и половых органов будущего индивида, так и в период постнатального онтогенеза [1]. Сероводород, входящий в состав астраханского природного газа, является чрезвычайно агрессивным агентом, вызывающим развитие окислительного стресса, что можно представить следующей схемой [2, 3]:



Образуемый в процессе метаболизма сероводорода гидропероксидный радикал запускает каскад свободнорадикальных окислительных процессов, вследствие которых возникает разрушение биомембран клеток, построенных из молекул ненасыщенных фосфолипидов  $\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CHR}'$  [6]:



Указанное обстоятельство является причиной возникновения функциональных нарушений многих систем организма, в том числе репродуктивной. В последнее время все больше внимания уделяется исследованию влияния СВСГ АГКМ на репродуктивную систему мужчин [2, 4], поскольку большая часть рабочего контингента на Астраханском газоконденсатном комплексе – мужчины.

**Цель:** изучить взаимосвязь процессов свободнорадикального окисления и функционального состояния репродуктивного аппарата мужского типа на сравнительной модели экспериментальных животных и мужчин в условиях неблагоприятных воздействий природных поллютантов.

**Материалы и методы исследования.** Исследованию подвергались половозрелые самцы крыс линии Wistar массой  $200 \pm 10,0$  г. Воздействие газом осуществлялось в течение 30 дней по 4 часа ежедневно в концентрации  $10 \text{ мг/м}^3$  по сероводороду. По окончании экспериментальных воздействий в гомогенатах семенников и медиобазального гипоталамуса определяли уровень малонового диальдегида (МДА). Состояние тестикулярного сперматогенеза оценивали с помощью метода В.П. Маминой и Д.И. Семенова [5]. Также были обследованы 40 мужчин репродуктивного возраста (25–35 лет), работающих в нефтегазовой отрасли и обратившихся по поводу отсутствия детей в браке в течение 2–3 лет. Исследовали показатели свободнорадикального окисления в эякуляте мужчин по уровню МДА. Для определения уровня

МДА в эякуляте 0,5 мл нативной спермы смешивали с 1,5 мл 1,2 % KCl, добавляли 1 мл 40 % раствора трихлоруксусной кислоты, затем пробы центрифугировали 10 мин при 5 000 об/мин, далее следовали классической методике [6]. Морфологическое состояние сперматозоидов оценивали, исследуя мазки разбавленной спермы. Определяли процентное количество нормальных и дефектных сперматозоидов; при этом давали количественную оценку дефектам головки, шейки и хвоста сперматозоидов [7]. Проведение экспериментальных воздействий осуществляли с соблюдением Женевской конвенции о гуманном отношении к животным (1985). Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием критерия Стьюдента [8].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Под действием СВСГ наблюдалось повышение уровня МДА в тканях семенников экспериментальных животных, что свидетельствует об интенсификации процессов свободнорадикального окисления.

Под действием СВСГ АГКМ отмечалось резкое уменьшение общего количества сперматогенных клеток в семеннике более чем в 7 раз по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось выраженное нарушение соотношения между сперматогенными клетками (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды, сперматозоиды) (табл. 1).

Таблица 1. Состояние тестикулярного сперматогенеза у крыс, подвергавшихся воздействию различных стресс-факторов

Table 1. State of testicular spermatogenesis in rats exposed to various stress factors

Тестикулярные показатели сперматогенеза	Контроль (n = 10)	СВСГ АГКМ (n = 10)
Общее кол-во сперматогенных клеток, млн	5236,0 ± 360,0	720,0 ± 38,1 ***
Сперматогонии, %	22,50 ± 1,52	14,30 ± 0,81 ***
Сперматоциты, %	20,70 ± 1,67	28,60 ± 1,88 **
Сперматиды, %	21,60 ± 1,76	35,70 ± 2,59 ***
Сперматозоиды, %	35,20 ± 2,66	21,40 ± 1,80 ***

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – по сравнению с контролем

Note: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – in comparison with the control

Отсутствие подвижности сперматозоидов под действием СВСГ АГКМ, очевидно, связано с таким дефектом, как облом хвоста сперматозоидов, что можно объяснить как результат усиления процесса липопероксидации в условиях развития окислительного стресса. В условиях хронического воздействия СВСГ наблюдалось заметное уменьшение диаметров семенных канальцев на фоне резкого разрастания интерстициальной ткани за счет прироста главным образом малых инволюционирующих функционально малоактивных клеток Лейдига отросчатой формы, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию эндокриноцитов на фоне деструктивных изменений сперматогенного эпителия (рис.).

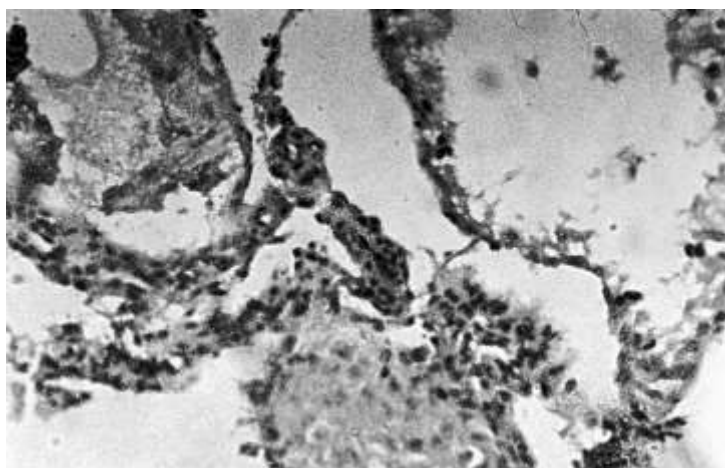


Рис. Структура извитых канальцев семенника в условиях многократного воздействия СВСГ.

Окраска гематоксилин-эозином; увеличение × 200

Fig. The structure of the convoluted tubules of the testis under conditions repeated exposure to hydrogen sulfide gas.

Staining with hematoxylin-eosin; magnification × 200

Кроме того, зафиксирован отек интерстициальной ткани, а также полнокровие сосудов семенников и гибель половых клеток. Наблюдалось хаотичное расположение клеток сперматогенного эпителия (а в ряде случаев и вообще запустевание семенных канальцев). Содержание сперматогоний и сперматозоидов было сниженным, преобладали сперматоциты и сперматиды. Общее количество эпидидимальных сперматозоидов было снижено более чем в 1,7 раз по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ).

Экспериментальные и клинические данные обнаруживают схожие тенденции по показателям перекисного окисления липидов на уровне гонад под действием стрессогенных факторов аналогичного характера. Уровень МДА в эякуляте мужчин, занятых в нефтегазовой отрасли, превышал аналогичный показатель у мужчин из контрольной группы. Обнаружено, что у мужчин, работающих в нефтегазовой отрасли, где преобладают промышленные сероводородсодержащие поллютанты (природный и попутный нефтяной газы), наблюдаются все признаки угнетения сперматогенеза: резкое снижение концентрации сперматозоидов, снижение подвижных сперматозоидов за счет активных форм (категория А), увеличение доли неподвижных сперматозоидов (категория D) за счет мертвых клеток, общее снижение живых сперматозоидов и увеличение относительного количества дефективных клеток (табл. 2).

Таблица 2. Показатели сперматогенеза мужчин, подверженных воздействию различных неблагоприятных факторов  
Table 2. Indicators of spermatogenesis in men exposed to various adverse factors

Показатели сперматогенеза	Контроль (n = 20)	СВСГ АГКМ (n = 20)
Кол-во сперматозоидов, млн	21,7 ± 0,79	2,6 ± 0,31
Подвижные (А + В), %	40,5 ± 1,55	26,0 ± 2,69 ***
Активно подвижные А, %	27,2 ± 2,06	8,8 ± 3,24 ***
Слабо подвижные В, %	13,3 ± 1,08	17,2 ± 3,85 *
Непоступательно подвижные С, %	26,7 ± 1,67	27,2 ± 2,21
Неподвижные D, %	32,8 ± 2,06	46,8 ± 3,46 **
Живые, %	84,3 ± 1,05	76,8 ± 0,65 ***

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – по сравнению с контролем  
Note: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – in comparison with the control

Концентрация сперматозоидов оказалась почти в 10 раз ниже таковой в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Ведущими дефектами сперматозоидов были дефекты шейки и хвоста (почти в 2 раза превышающие таковые в контрольной группе). Одним из механизмов возникновения дефектов сперматозоидов можно считать усиление процесса липопероксидации, что и снижает оплодотворяющую способность эякулята.

**Закключение.** Хроническая интоксикация сероводородсодержащим газом вызывает угнетение сперматогенеза за счет снижения количества самих половых клеток, а также нарушения их морфологии и кинетики. Возникающие нарушения коррелируют с усилением процессов липопероксидации в тестикулярной ткани и спермоплазме. Следует подчеркнуть выраженный гонадотоксический эффект сероводородсодержащего газа Астраханского газоконденсатного месторождения, что обусловлено непосредственным участием сероводорода в запуске радикалообразования [9, 10].

**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. Asadi A., Ghahremani R., Abdolmaleki A., Rajaei F. Role of sperm apoptosis and oxidative stress in male infertility : A narrative review // Int. J. Reprod. Biomed. 2021. Vol. 19, no. 6. P. 493–504.
2. Николаев А. А., Логинов П. В., Мавлютова Е. Б., Белявская А. А. Свободные радикалы и биоантиоксиданты в репродуктивных процессах (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 1. С. 21–26.
3. Саноцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М. : Медицина, 1979. 232 с.
4. Скамрова Г. Б., Евстигнеев М. П., Лантушенко А. О. Влияние микроволнового излучения на частотах мобильной связи и сети WiMAX на проницаемость мембран клеток буккального эпителия человека // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2011. Т. 24 (63), № 4. С. 282–291.
5. Мамина В. П., Семенов Д. И. Метод определения количества сперматогенных клеток семенника в клеточной суспензии // Цитология. 1976. Т. 18, № 7. С. 913–914.
6. Николаев А. А., Логинов П. В. Состояние сперматогенеза мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов среды // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 5. С. 96–101.
7. Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Луцкая А. М. Руководство по исследованию эякулята человека : монография. Астрахань : Изд-во ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2022. 217 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1999. 459 с.
9. Асфандияров Р. И., Бучин В. Н., Лазько А. Е., Резаев А. А. Острые отравления серосодержащими газами. Астрахань, 1995. 156 с.
10. Loginov P. V., Teply D. L. Morphofunctional state of reproductive system in male rats under conditions of immobilization stress // Естественные науки. 2014. № 4 (49). С. 47–54.

### References

1. Asadi A., Ghahremani R., Abdolmaleki A., Rajaei F. Role of sperm apoptosis and oxidative stress in male infertility: A narrative review. Int. J. Reprod. Biomed. 2021; 19 (6): 493–504.
2. Nikolaev A.A., Loginov P.V., Mavlutova E.B., Belyavskaya A.A. Free radicals and bioantioxidants in reproductive processes (a review). Problemy reproduktcii = Russian Journal of Human Reproduction. 2018; 24 (1): 21–26.
3. Sanotsky I.V., Fomenko V.N. Long-term consequences of the influence of chemical compounds on the organism. Moscow, 1979. 232 p.
4. Skamrova G.B., Evstigneev M.P., Lantushenko A.O. Influence of microwave radiation at frequencies of mobile communication and WiMAX network on the permeability of cell membranes of human buccal epithelium. Uchyoniye zapiski Tavricheskogo universiteta = Scientific notes of Taurida National University. 2011; 24 (4): 282–291.
5. Mamina V.P., Semenov D.I. A technique for counting spermatogenic cells of the testis in the cell suspension. Tsitologia = Cytology. 1976; 18 (7): 913–914.
6. Nikolaev A.A., Loginov P.V. Spermatogenesis state in men exposed to adverse environmental conditions. Problemy reproduktcii = Russian Journal of Human Reproduction. 2015; 21 (5): 96–101.
7. Lutsky D.L., Nikolaev A.A., Lutskey A.M. Guidelines for the study of human ejaculate: monograph. Astrakhan : Astrakhan State Medical University Publ.; 2022. 217 p.
8. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Moscow : Praktika Publ.; 1999. 459 p.
9. Asfandiyarov R.I., Buchin V.N., Laz'ko A.E., Rezaev A.A. Acute poisoning with sulfur-containing gases. Astrakhan, 1995. 156 p.
10. Loginov P.V., Teply D.L. Morphofunctional state of reproductive system in male rats under conditions of immobilization stress. Yestestvennye nauki = Natural Sciences. 2014; 4 (49): 47–54.

### Информация об авторах

**П.В. Логинов**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: loginovpv77@mail.ru.

**А.А. Николаев**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: chimnik@mail.ru.

**Е.Б. Мавлютова**, ассистент кафедры химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail:

**В.М. Мирошников**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: miroshnikov-valentin@mail.ru.



### **Information about the authors**

**P.V. Loginov**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: loginovpv77@mail.ru.

**A.A. Nikolaev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: chimnik@mail.ru.

**E.B. Mavlutova**, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail:

**V.M. Miroshnikov**, Dr. Sci. (Med), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: miroshnikov-valentin@mail.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 09.02.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 09.02.2023; approved after reviewing 16.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.891-037-06:616-053.9

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-58-62

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
(фармацевтические науки)

3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ КОМОРБИДНОСТИ  
НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ  
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА**

\*Екатерина Алексеевна Орлова, Герман Рамазанович Селимов, Рубин Амангелдыевич Бисенгалиев,  
Карина Манаровна Дуйсалиева, Иван Алексеевич Баранников, Жанна Леонидовна Рытова  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Цель исследования – определение индекса коморбидности у гериатрических пациентов психоневрологического стационара и оценка его влияния на выживаемость. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование, посвященное заявленной проблематике. Проанализировано 90 стационарных карт пациентов гериатрического профиля, мужчин и женщин в равном количестве. Средний показатель индекса Charlson у исследуемой группы пациентов составил 13 %, что свидетельствует о низкой выживаемости пациентов гериатрического профиля, имеющих значительную сопутствующую патологию. Кроме того, был определен средний показатель индекса Charlson в зависимости от количества сопутствующих заболеваний и выявлена тенденция к снижению вероятности выживаемости пациентов пожилого возраста за 10-летний период при повышении уровня коморбидности.

**Ключевые слова:** индекс коморбидности Charlson, гериатрический пациент, психоневрологические расстройства, прогноз выживаемости

**Для цитирования:** Орлова Е. А., Селимов Г. Р., Бисенгалиев Р. А., Дуйсалиева К. М., Баранников И. А., Рытова Ж. Л. Фармакоэпидемиологические аспекты влияния коморбидности на выживаемость у гериатрических пациентов психоневрологического диспансера // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 58–62. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-58-62.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECT OF COMORBIDITY ON  
SURVIVAL IN GERIATRIC PATIENTS OF A PSYCHONEUROLOGICAL DISPENSARY**

Ekaterina A. Orlova, German R. Selimov, Rubin A. Bisengaliev,  
Karina M. Duysaliev, Ivan A. Barannikov, Zhanna L. Rytova  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The aim of the study was to determine the comorbidity index in geriatric patients of a neuropsychiatric hospital and to assess its impact on their survival. A pharmacoepidemiological study was conducted to assess comorbidity and its effect on survival in geriatric patients of a neuropsychiatric dispensary. There were analyzed 90 inpatient records of geriatric patients, men and women in equal numbers. The average Charlson index in the study group of patients was 13 %, which shows a low survival rate of geriatric patients with significant concomitant pathology. In addition, the average index of the Charlson index was determined depending on the number of concomitant diseases and it revealed a tendency to decrease the probability of survival of elderly patients over a 10-year period, with an increase in the level of comorbidity.

**Keywords:** Charlson comorbidity index, geriatric patient, neuropsychiatric disorders, survival prognosis

\* © Орлова Е.А., Селимов Г.Р., Бисенгалиев Р.А.,  
Дуйсалиева К.М., Баранников И.А., Рытова Ж.Л., 2023

**For citation:** Orlova E. A., Selimov G. R., Bisengaliev R. A., Duysaliev K. M., Barannikov I. A., Rytova Zh. L. Pharmacoepidemiological aspects of the effect of comorbidity on survival in geriatric patients of a psychoneurological dispensary. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023. 4 (1): 58–62. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-58-62. (In Russ.).

**Введение.** Психические расстройства с соответствующей клинической картиной могут возникать на всех стадиях жизни человека. Однако пожилые люди более подвержены проявлению данной патологии, так как имеют большое количество сопутствующих заболеваний, чаще обусловленных возрастом. Среди пациентов старческого и пожилого возраста более 20 % страдают психическими или неврологическими расстройствами, а 6,6 % от всей инвалидности (количество лет жизни, скорректированных на инвалидность – показатель DALYs) среди людей старше 60 лет вызвано неврологическими и психическими расстройствами. На эти нарушения здоровья среди пожилого населения приходится 17,4 % лет жизни, прожитых с инвалидностью [1].

Самыми распространенными нейропсихиатрическими расстройствами в гериатрической группе пациентов являются деменция и депрессия, составляющие около 5 и 7 %, соответственно, у лиц старших возрастных групп населения мира. От тревожных расстройств страдают 3,8 % пожилых людей, от проблем, вызванных употреблением психоактивных веществ, – почти 1 %, а порядка 25 % смертности от причинения себе вреда приходится на долю людей в возрасте 60 лет или старше [1].

По данным Минздрава Астраханской области, в 2017 г. Зарегистрировано 3 434 человека, страдающих психическими заболеваниями и расстройствами поведения. Таким образом, на 1 000 человек в данном регионе приходится 3,37 психически больных гражданина [2].

Категории пациентов гериатрического возраста присуща коморбидность патологических состояний со специфическими проявлениями каждого из них, преимущественно с хроническим течением, отягощающим ход основного заболевания и сокращающим количество прожитых лет. Поэтому оценка коморбидности и ее влияния на выживаемость у гериатрических пациентов психоневрологического диспансера является основной задачей данного исследования.

**Цель:** определить индекс коморбидности у гериатрических пациентов психоневрологического стационара и оценить его влияние на выживаемость.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование стационарных карт пациентов, получавших лечение на базе ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница».

Изучено 90 карт пациентов гериатрического возраста, страдающих деменцией ( $n = 49$  (53,85 %)), органическим психическим расстройством ( $n = 20$  (21,98 %)), параноидной шизофренией ( $n = 8$  (8,8 %)), шизофреноподобным расстройством ( $n = 4$  (4,4 %)).

В исследование включено равное количество мужчин ( $n = 45$ ) и женщин ( $n = 45$ ). Возраст пациентов варьировал от 60 до 95 лет. Среди сопутствующих заболеваний присутствовали: атеросклероз (93,41 %), гипертония (80,22 %), ишемия головного мозга (58,2 %), хронический бронхит (40,66 %), атаксический и вестибуло-атаксический синдром (20,88 %), ангиопатия (15,38 %), сахарный диабет 2 типа (12,09 %) и др.

Для оценки коморбидных состояний был рассчитан индекс коморбидности Charlson, который представляет собой систему оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний с учетом возраста пациента. Сопутствующей патологии присваивается определенное количество баллов, также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста [3].

Расчет индекса коморбидности Charlson и статистическая обработка материала проведены с помощью программы Microsoft Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В начале исследования была составлена демографическая характеристика исследуемой группы пациентов.

Средний возраст больных составил  $75,69 \pm 8,33$  года, средний возраст мужчин –  $73,36 \pm 8,45$  года, женщин –  $78,67 \pm 7,37$  года; женщины были старше мужчин (табл.).

Таблица. Демографическая характеристика исследуемой группы пациентов  
Table. Demographic characteristics of the study group of patients

Заболевание	Средний возраст всех пациентов (г)	Средний возраст мужчин (г)	Средний возраст женщин (г)
Деменция	77,04	77,80	77,28
Органическое психическое расстройство	77,19	74,6	79,78
Параноидная шизофрения	78,78	62,57	95,00
Шизофреноподобное расстройство	72,25	69,50	76,00

Затем была изучена основная патология, по поводу которой в данном стационаре лечатся вошедшие в исследование пациенты. Деменция являлась наиболее распространенной патологией среди как женщин (57 %), так и мужчин (64 %) гериатрического возраста. Органическое психическое расстройство чаще встречалось у женщин (36 %), чем у мужчин (13 %).

Кроме того, на лечении находились пожилые пациенты с шизофреноподобным расстройством в равном количестве у женщин и мужчин (5 %), а также с параноидной шизофренией, где частота встречаемости преобладала у мужчин (18 %) по сравнению с женщинами (2 %) (рис. 1, 2).

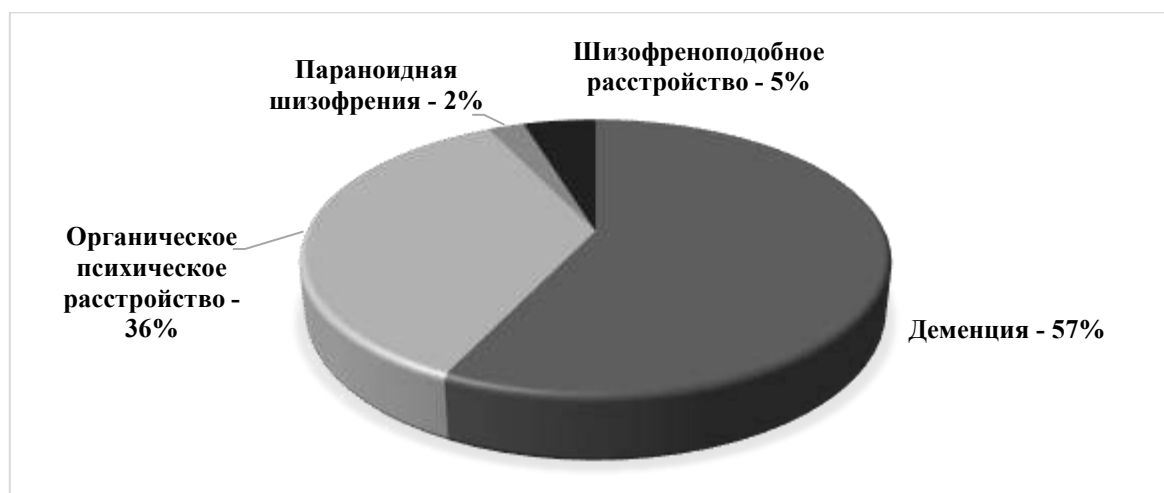


Рис. 1. Распределение основной патологии среди женщин  
Fig. 1. Distribution of the main pathology among women

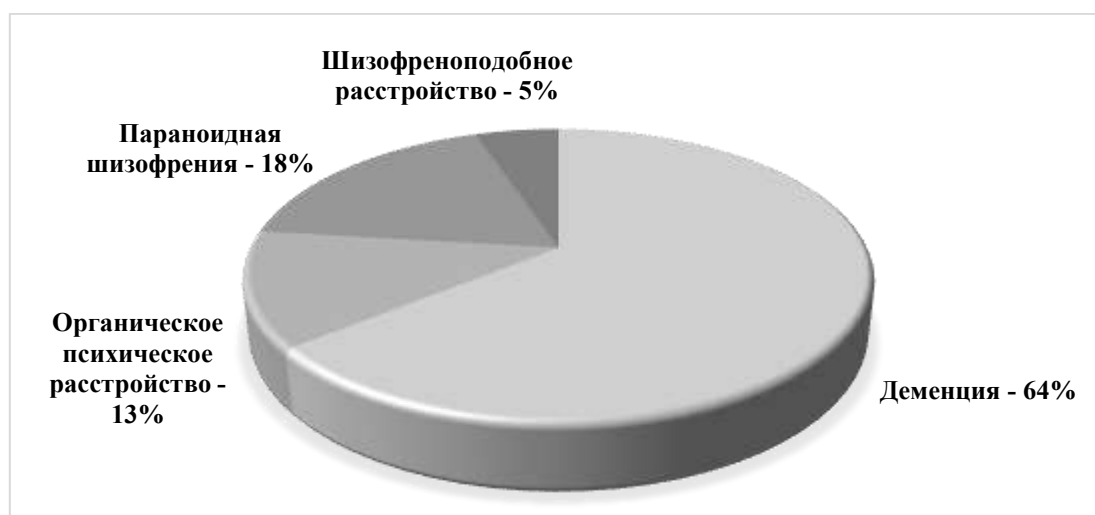


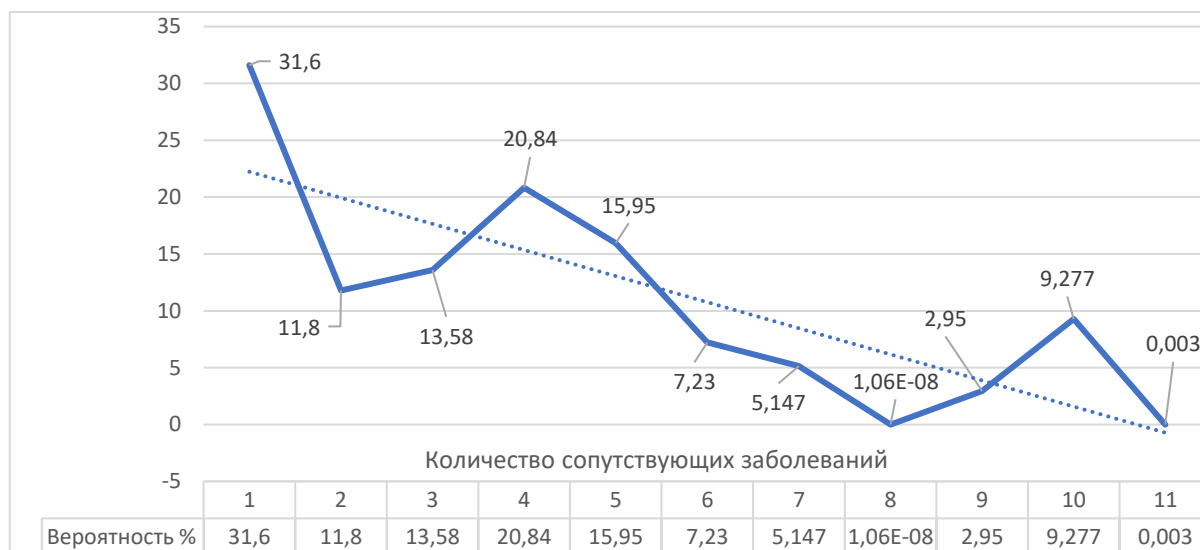
Рис. 2. Распределение основной патологии среди мужчин  
Fig. 2. Distribution of the main pathology among men

Далее у наблюдаемой категории пациентов была проанализирована сопутствующая патология.

Высокий процент распространенности принадлежал заболеваниям сердечно-сосудистой системы, среди которых преобладал: атеросклероз (93,41 %), гипертония (80,22 %), ишемия головного мозга (58,24 %), ангиопатия (15,39 %). Кроме того, у значительного количества пациентов

присутствовали: хронический бронхит (40,66 %), атаксический и вестибуло-атаксический синдром (20,87 %), сахарный диабет 2 типа (12,09 %), хронический гастрит (7,69 %), энцефалопатия (6,59 %), нейропатия (4,3 %), эмфизема легких (4,4 %), полинейропатия (3,3 %), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (3,3 %), пресбиопия (2,2 %), пневмония (2,2 %), аденома предстательной железы (2,2 %), хроническая почечная недостаточность (ХПН) (2,2 %), дисметаболическая кардиомиопатия (1,1 %), лимфостаз (1,1 %).

Затем была осуществлена оценка коморбидных состояний с помощью индекса коморбидности Charlson. Средний его показатель у исследуемой группы пациентов составил 13 %, что свидетельствует о низкой выживаемости больных гериатрического профиля, имеющих значительную сопутствующую патологию. Также был определен средний показатель индекса Charlson в зависимости от количества сопутствующих заболеваний и выявлена тенденция к снижению вероятности выживаемости пациентов пожилого возраста за 10-летний период при увеличении уровня коморбидности (рис. 3).



**Рис. 3. Определение вероятности выживаемости в течение 10 лет пациентов на основании индекса коморбидности**

**Fig. 3. Determining the probability of survival for 10 years of patients based on the comorbidity index**

**Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о росте вероятности снижения выживаемости пациентов гериатрического профиля, получающих лечение в психоневрологическом диспансере, в зависимости от количества числа сопутствующих заболеваний. Таким образом, внедрение оценки выживаемости пациентов, определяемой на основе использования индекса коморбидности, может помочь врачам в клинической практике при планировании медицинской помощи этой категории пациентов.

**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. Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>.
2. Новостной портал Астрахань FM. URL: <https://astrakhanfm.ru/obshhestvo/60622-po-chislu-psihicheski-bolnyh-astrahanskaja-oblast-na-5-m-meste-sredi-regionov-jufo.html>.
3. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40, no. 5. P. 373–383.
4. Кочетова Е. В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса Ado и индекса коморбидности Charlson // Медицинский совет. 2018. № 12. С. 182–184.
5. Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. Т. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–56.

### References

1. Global website of the World Health Organization URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>.
2. Astrakhan FM news portal. URL: <https://astrakhanfm.ru/obshhestvo/60622-po-chislu-psihicheski-bolnyh-astrahanskaja-oblast-na-5-m-meste-sredi-regionov-jufo.html>.
3. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., McKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chron. Dis. 1987; 40 (5): 373–383.
4. Kochetova E. V. Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease using the multicomponent ADO index and the Charlson comorbidity index. Medical Council. 2018; (12): 182–184.
5. Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkova V. T. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. Cardiovascular therapy and prevention. 2017; 16 (6): 5–56.

### Информация об авторах

**Е.А. Орлова**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [eorlova56@mail.ru](mailto:eorlova56@mail.ru).

**Г.Р. Селимов**, студент III курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [selimov46@mail.ru](mailto:selimov46@mail.ru).

**Р.А. Бисенгалиев**, студент III курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [bis.rubin@gmail.com](mailto:bis.rubin@gmail.com).

**К.М. Дуysалиева**, студентка III курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [karina.duysaliev@gmail.com](mailto:karina.duysaliev@gmail.com).

**И.А. Баранников**, студент III курса педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [ivan1barannikov1@gmail.com](mailto:ivan1barannikov1@gmail.com).

**Ж.Л. Рытова**, заведующая отделением, Областная клиническая психиатрическая больница, Астрахань, Россия, e-mail: [zhanna-85@mail.ru](mailto:zhanna-85@mail.ru).

### Information about the authors

**E.A. Orlova**, Cand. Sci (Med), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [eorlova56@mail.ru](mailto:eorlova56@mail.ru).

**G.R. Selimov**, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [selimov46@mail.ru](mailto:selimov46@mail.ru).

**R.A. Bisengaliev**, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [bis.rubin@gmail.com](mailto:bis.rubin@gmail.com).

**K.M. Duysaliev**, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [karina.duysaliev@gmail.com](mailto:karina.duysaliev@gmail.com).

**I.A. Barannikov**, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [ivan1barannikov1@gmail.com](mailto:ivan1barannikov1@gmail.com).

**Zh.L. Rytova**, Head of Department, Regional Clinical Psychiatric Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: [zhanna-85@mail.ru](mailto:zhanna-85@mail.ru).\*

---

\* Статья поступила в редакцию 06.02.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 06.02.2023; approved after reviewing 16.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.252.349.7

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-63-70

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
(фармацевтические науки)

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ  
АНТИМИКРОБНОЙ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
НОВЫХ ХИНАЗОЛИНОНОВ  
МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

\* Алла Андреевна Старикова<sup>1</sup>, Марина Александровна Самотруева<sup>1</sup>,  
Наталья Валерьевна Золотарева<sup>2</sup>, Дарья Владимировна Мережкина<sup>3</sup>,  
Александр Александрович Озеров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань, Россия

<sup>3</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, России

**Аннотация.** Сегодня производные хиназолинона, имеющие уникальное химическое строение и проявляющие широкий спектр фармакологической активности, используются в качестве как лекарственных средств, так и исходных веществ в синтезе производных с мультитаргетной активностью. Хианазолиноны, синтезированные учеными Волгоградского государственного медицинского университета, характеризуются ярко выраженной антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*. Компьютерное прогнозирование спектра фармакологического действия с помощью программы PASS изученных производных хианазолинона свидетельствует о высокой вероятности проявления ими гипогликемической активности. Целью исследования явилось установление взаимосвязи между механизмами антимикробной и гипогликемической активности и обоснование возможности проявления одного из видов фармакологического действия как следствия другого. Применение методов математического моделирования, позволяющих оценить вероятность образования промежуточного комплексного соединения между лекарственным веществом и предполагаемой мишенью, а также его прочность, позволит установить взаимосвязь «структура – активность» и охарактеризовать возможность единства биохимических процессов, лежащих в основе проявляемых фармакологических эффектов.

**Ключевые слова:** мишень-ориентированные производные, мультитаргетное лекарственное средство, хианазолиноны,  $\alpha$ -глюкозидаза, мультитаргетный лиганд, межмолекулярный комплекс, математическое моделирование

**Для цитирования:** Старикова А. А., Самотруева М. А., Золотарева Н. В., Мережкина Д. В., Озеров А. А. Изучение взаимосвязи антимикробной и гипогликемической активности новых хианазолинонов методами математического моделирования // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 63–70. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-63-70.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ANTIMICROBIAL  
AND HYPOGLYCAEMIC ACTIVITIES OF NEW QUINAZOLINONES  
BY MATHEMATICAL MODELLING**

\* © Старикова А.А., Самотруева М.А., Золотарева Н.В.,  
Мережкина Д.В., Озеров А.А., 2023

Alla A. Starikova<sup>1</sup>, Marina A. Samotrueva<sup>1</sup>, Natalia V. Zolotareva<sup>2</sup>,  
Daria V. Merezhkina<sup>3</sup>, Alexander A. Ozerov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Astrakhan State University named after V. N. Tatishchev, Astrakhan, Russia

<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** To date, quinazolinone derivatives, which have a unique chemical structure and exhibit a wide range of pharmacological activity, are used both as drugs and starting substances in the synthesis of derivatives with multitarget activity. Quinazolinones synthesized by the scientists of Volgograd Medical University are characterized by the pronounced antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*. Computer-assisted prediction of the pharmacological action spectrum by the PASS programme of the studied quinazolinone derivatives shows a high probability of their hypoglycaemic activity. The aim of the study was to establish the relationship between the mechanisms of antimicrobial and hypoglycemic activity and to substantiate the possibility of one type of pharmacological action as a consequence of the other. The application of mathematical modeling methods allowing to estimate the probability of formation of an intermediate complex compound between the drug substance and the intended target, as well as its strength, will allow to establish the "structure-activity" relationship and to characterize the possibility of unity of biochemical processes underlying the manifested pharmacological effects.

**Keywords:** target-oriented derivatives, multi-target drug, quinazolinones,  $\alpha$ -glucosidase, multi-target ligand, intermolecular complex, mathematical modeling

**For citation:** Starikova A. A., Samotrueva M. A., Zolotareva N. V., Merezhkina D. B., Ozerov A. A. Study of relationship between antimicrobial and hypoglycemic activity of new quinazolinones by methods of mathematical modelling. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2023. 4 (1): 63–70. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-63-70. (In Russ.).

Эпидемиологические проблемы во всем мире, резистентность патогенных микроорганизмов к применяемым противомикробным средствам, увеличение числа хронических заболеваний и коморбидной патологии делает актуальным рассмотрение процесса создания лекарства не только в направлении увеличения его эффективности, безопасности и продолжительности действия, но и для обеспечения многофункциональности в организме. До настоящего времени основным объектом поиска лекарственных веществ были рецептор-специфичные или мишень-ориентированные производные, однако на сегодняшний день повышенный интерес при осуществлении дизайна вызывают мультитаргетные лекарственные средства [1]. Концептуальной основой получения таких производных, сформированной при использовании представлений системной биологии, сетевой фармакологии и полифармакологии, служит рассмотрение заболевания как мультифакторного процесса. Наличие в структуре производного лиганда, способного образовывать химические связи с различными мишенями, обуславливая широкий спектр фармакологических эффектов, является главным признаком полифункционального средства [1].

Часто проявление лекарственным веществом побочного эффекта может быть использовано при разработке новых соединений, способных обнаруживать различные виды активности. Наглядным примером является способность антибиотиков, относящихся к группе фторхинолонов, вызывать гипогликемию, что приходится учитывать при их приеме пациентами, страдающими сахарным диабетом 2 типа [2]. Показано, что блокирование аденозин-5'-трифосфат-чувствительных калиевых каналов в мембранах  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, представляющих собой специализированный тип белковых структур, которые обеспечивают диффузию ионов  $K^+$  через клетку мембраны, и, как следствие, передачу электрических сигналов в нервной системе и регуляцию секреции инсулина, под воздействием левофлоксацина может способствовать возникновению гипогликемии [2, 3]. Установлено строение КАТФ-каналов, представляющих собой гетерооктамерный комплекс, состоящий из двух различных типов белковых субъединиц: внутренних «выпрямляющих K-каналов» ( $Kir6.x$ ), собирающихся в виде тетрамера, и формирующих канальную пору, и рецептора сульфонилмочевины (SUR) [4]. Установлено, что селективность и ионная проводимость канала достигается конформационными изменениями белков в них, а взаимодействие с ингибиторами осуществляется посредством поливалентных катионов ( $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ ). Изучена активация канал  $Kir$  фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (PIP2) и его блокирование АТФ. Обоснована конкуренция PIP2 и АТФ за сайт связывания  $Kir$ . Известно, что при низком уровне глюкозы КАТФ-каналы открыты, и калий выходит через эти каналы, что обуславливает гиперполяризацию мембранного потенциала. Повышение концентрации АТФ по сравнению с АДФ

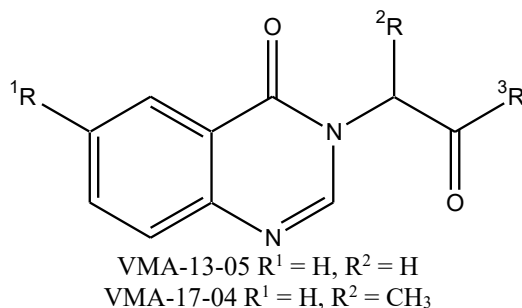


приводит к закрытию, деполяризации оболочки и секреции инсулина [5]. Описана роль генов KCNJ11 и ABC8, находящихся на хромосоме 11p15.1. Установлено кодирование ими и рецептором сульфонилмочевины 1 (SUR1) КАТФ-канала. Важным компонентом КАТФ-канала является рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1), который не участвует в ионном транспорте, но модулирует субъединицу Kir6.2. Описано наличие у SUR1 сайта связывания с АТФ-нуклеотидсвязывающего домена (NBD1) [5]. Известно, что ингибиторы активности КАТФ-каналов делятся на две группы: вещества, взаимодействующие с Kir6.2, и производные, блокирующие SUR [4]. Проявление побочного эффекта фторхинолонами связано с взаимодействием веществ с Kir6.2. Блокирование КАТФ-каналов противомаларийными средствами (хинином, мефлохином) также определяет их способность, как и у фторхинолонов, действовать полифункционально. Механизм прямого гипогликемического действия производных сульфонилмочевины (толбутамида, гликлазида, глимепирида) реализуется за счет связывания высоким сродством к SUR [4].

Представляет интерес акарбоза – псевдотетрасахарид бактериального происхождения, способный конкурентно подавлять активность  $\alpha$ -глюкозидазы, вследствие чего снижается ферментативное превращение ди-, олиго- и полисахаридов в моносахариды, уменьшается всасывание глюкозы из кишечника и, как следствие, снижается постпрандиальная гипергликемия [6, 7]. Показана способность акарбозы связываться с каталитическим сайтом пептидеформилазы I типа и ингибировать рост бактерий [8]. Описаны результаты молекулярного докинга воглибозы, также относящейся к классу ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз. Показано, что в стабилизации переходного комплексного состояния играют роль силы ковалентного взаимодействия и Ван-дер-Ваальса. Установлено образование водородных связей с остатками аспарагина и межмолекулярного связывания с триптофаном, изолейцином, тирозином, фенилаланином активного сайта  $\alpha$ -глюкозидазы [9].

Анализ литературных данных свидетельствует о работе ученых в направлении поиска веществ, отличающихся способностью оказывать несколько фармакологических эффектов. Одним из перспективных вариантов реализации такой задачи является использование хиназолинона в качестве мультитаргетного лиганда. Известно, что соединения, молекула которых содержит хиназолиноновое ядро, отличающееся уникальной гетероциклической структурой, проявляют широкий спектр фармакологической активности (антимикробной, гипогликемической, противоопухолевой, противовирусной и др.), что дает основание рассматривать данный химический фрагмент в качестве мультитаргетного фармакофора. Показана возможность модификации молекулы глибенкламида введением в нее хиназолинонового кольца, позволившей получить производные – 2-Фенил-3-(*p*-сульфонилфенил)-4(3H)-хиназолинон, 2-Фенил-3-[4-[[фениламино]карбонил]аминсульфонил]фенилэтил]-4(3H)-хиназолинон, гипогликемическая активность которых превосходит фармакологический эффект производного сульфонилмочевины [10]. Доказана ингибирующая активность C-7 замещенных-2-морфолино-N-(пиридин-2-илметил)хиназолин-4-аминов в отношении  $\alpha$ -глюкозидазы [7].

Доказательство антимикробной активности в ходе первичного микробиологического скрининга новыми производными хиназолинона (рис. 1), синтезированными учеными Волгоградского государственного медицинского университета, позволило выделить соединения-лидеры, проявляющие противомикробный эффект в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* [10].



**Рис. 1. Общая формула производных хиназолин-4(3H)-она**  
**Fig. 1. General formula of quinazolinone-4(3H)-one derivatives**

Использование программы PASS с целью компьютерного прогнозирования фармакологической активности показало высокую вероятность проявления данными производными гипогликемического эффекта.

**Цель:** осуществить математическое моделирование взаимодействий установленных соединений-лидеров хиназолинового ряда с  $\alpha$ -глюкозидазой с дальнейшим прогнозированием полифункциональности соединений.

**Материалы и методы исследования.** Моделирование межмолекулярных комплексов в системе взаимодействия новых производных хиназолин-4(3H)-она – VMA-17-04 и VMA-13-05 (рис. 1) с  $\alpha$ -глюкозидазой проведено с использованием квантово-химического полуэмпирического PM7-метода, реализованного в программе MOPAC 2016 [11]. Дальнейшие расчеты энергетических, структурных и зарядовых параметров были выполнены методом RHF с использованием базисного набора 6-31G(d, p) в программе Gamess («Iowa State University Quantum Chemistry Group», США) [12].

Изучение энергетики и механизма процесса взаимодействия новых синтезированных производных 4(3H)-хиназолина с аминокислотными центрами ферментной системы было проведено с использованием модели белковой системы  $\alpha$ -глюкозидазы из базы данных RCSB PDB [13], содержащей в составе активного центра цистеин и серин. Модель активного центра, которую использовали в моделировании межмолекулярных взаимодействий на уровне квантово-механических расчетов, представлена на рисунке 2.

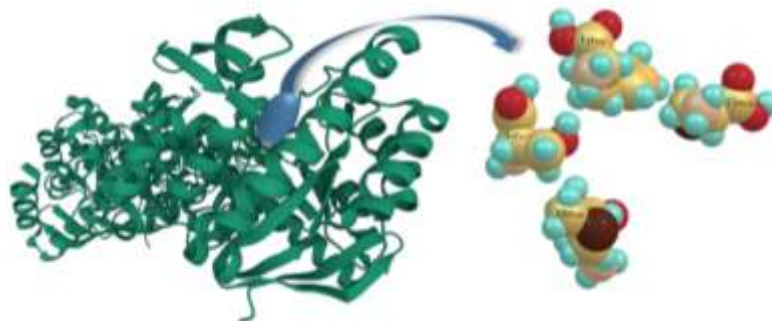


Рис. 2. Модель активного центра системы 1k4h  
Fig. 2. Active centre model of the 1k4h system

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенные исследования позволили установить существование молекулы 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолина (VMA 13-05) в двух пространственных конформациях, которые активно могут быть включены в процесс взаимодействия с ферментными системами [14]. Изучено взаимодействие наиболее стабильной формы (*конформация I: угол поворота  $80^\circ$  по связи  $N^1C^2C^3C^4$* ), соответствующей минимуму на поверхности потенциальной энергии (рис. 3) и молекулы 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он (VMA 17-04) (рис. 4).



Рис. 3. 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин  
Fig. 3. 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин

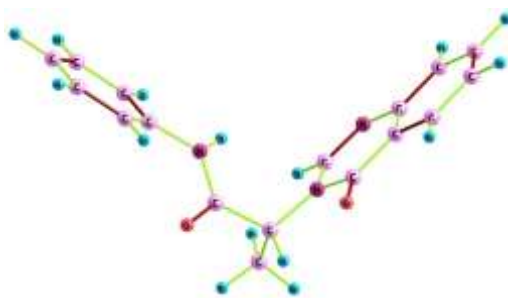


Рис. 4. 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он  
 Fig. 4. 3-(1-phenylamino-1-oxo-2-propyl)-quinazolin-4(3H)-one

Анализ электронной заселенности молекулярных орбиталей, граничных орбиталей позволил установить активные центры в исходных молекулах и образующихся межмолекулярных комплексах. В таблице 1 приведены результаты энергии граничных орбиталей ( $E_{\text{ВЗМО}}/E_{\text{НСМО}}$ , эВ), где ВЗМО – соответствует высшей занятой молекулярной орбитали, НСМО – нижней свободной молекулярной орбитали, величины энергетической щели ( $E_g$ , эВ) и объем доступной контактной поверхности ( $V_{\text{COSMO}}$ , Å<sup>3</sup>).

Таблица 1. Энергетические и структурные характеристики исходных соединений  
 Table 1. Energy and structural characteristics of the starting compounds

Соединение	$E_{\text{ВЗМО}}$ , эВ	$E_{\text{НСМО}}$ , эВ	$\Delta E$ , эВ	$V_{\text{COSMO}}$ , Å <sup>3</sup>
Модель активного центра	-8,397	3,943	12,340	670,73
3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин	-8,490	1,516	10,006	364,27
3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он	-8,631	2,335	10,966	342,30

Визуализация граничных молекулярных орбиталей исследуемых объектов представлена на рис. 5. Для модели активного центра в дополнение к граничным орбиталям приведены следующие две занятые молекулярные орбитали и две свободные молекулярные орбитали.

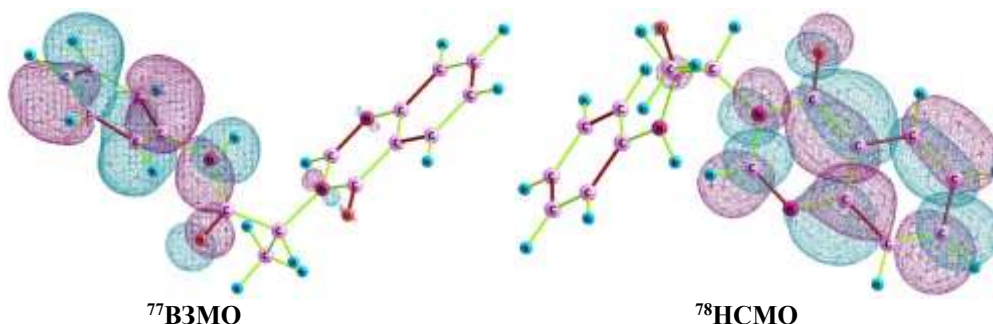


Рис. 5. Визуализация граничных молекулярных орбиталей  
 Fig. 5. Visualisation of boundary molecular orbitals

Анализ результатов исследования показывает, что в модели активного центра вклады в формирование молекулярных орбиталей у аминокислот различны. Донором электронной плотности является <sup>148</sup>ВЗМО<sub>1</sub> в молекуле тирозина, что соответствует вкладу ароматического кольца и неподеленной электронной пары кислорода. В таком случае стабилизация хиназолинов напротив тирозина будет осуществляться преимущественно за счет стэкинг-взаимодействия. Молекулярная орбиталь <sup>147</sup>ВЗМО<sub>3</sub> метионина и следующая <sup>145</sup>ВЗМО<sub>5</sub>-орбиталь цистеина также оказываются активными за счет участия неподеленной пары электронов серы. Неподеленные электронные пары атома серы участвуют во взаимодействии с функциональными группами хиназолинов, что подтверждается распределением частичных зарядов на этих атомах, а также наличием минимального расстояния между взаимодействующими атомами (1,9...2,3 Å).

В формировании молекулярных орбиталей <sup>149</sup>НСМО<sub>2</sub>, <sup>150</sup>НСМО<sub>4</sub> и <sup>151</sup>НСМО<sub>6</sub> принимают участие -СН группы цистеина, тирозина и серина. Напрямую взаимодействия с хиназолинами, через данные функциональные группы, оказываются энергетически затратными (более 12,8 эВ) и стерически маловероятными.

Таким образом, из представленных производных хиназолинона энергетически наиболее выгодные межмолекулярные комплексы образуются с молекулой 3-[2-(2-нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолин. Акцептором электронной плотности является  $^{83}\text{НСМО}$ , что способствует увеличению положительного заряда на атомах углерода в орто- и параположениях нафтил-радикала. В молекуле 3-(1-фениламино-1-оксо-2-пропил)-хиназолин-4(3H)-он именно  $^{78}\text{НСМО}$  является акцептором электронной плотности, что преимущественно определено вкладом хиназолин-радикала. Вероятно, VMA-13-05 может быть рассмотрено в качестве соединения, способного оказывать мультитаргетный эффект.

**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. Васильев П. М., Косолапов В. А., Спасов А. А., Яналиева Л. Р. Полифункциональные мультитаргетные лекарственные средства как основа фармакологии 21 века // Вестник ВолГУ. Серия 11, Естественные науки. 2018. Т. 8, № 1. С. 36–39. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6.
2. Aspinall S. L., Good C. B., Jiang R., McCarren M., Dong D., Cunningham F. E. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones : A Class Effect? // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. Vol. 49. P. 402–408. doi: 10.1086/600294.
3. Owens Jr. R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial Safety : Focus on Fluoroquinolones // *Clinical Infectious Diseases*. 2005. Vol. 41. P. 144–157.
4. Proks P., Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion // *Diabetes*. 2002. Vol. 51, no. 3. P. S368–S376. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.S368.
5. Bennett K., James C., Hussain K. Pancreatic  $\beta$ -cell KATP channels : Hypoglycaemia and hyperglycaemia // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2010. no. 11. P. 157–163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
6. Соколова Л. К. Ингибиторы альфа-глюкозидазы в клинической практике. Вопросы и ответы // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 1. С. 71–75. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127096.
7. Ankireddy A. R., Gundla R., Balaraju T., Banothu V., Gundla K. P., Addepally U., Chimakurthy J. Quinazolin derivatives as emerging alpha-glucosidase inhibitors // *Eur. J. Chem*. 2018. Vol. 9, no. 4. P. 322–330. doi: 10.5155/eurjchem.9.4.322-330.1748.
8. Moorthy N. S. H. N., Ramos M. J., Fernandes P. A. Studies on  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors Development : Magic Molecules for the Treatment of Carbohydrate Mediated Diseases // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 12, no. 8. P. 713–720. doi: 10.2174/138955712801264837.
9. Kulkarni S., Gupta P. P., Pallavi A. Investigation of Enzymes Binding to «Voglibose – an Antidiabetic Drug» and the Choice of Enzyme to be Used for Biosensing // *British Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 14, no. 3. P. 1–10. doi: 10.9734/BJPR/2016/30369.
10. El-Zahabi M. A., Bamanie F. H., Ghareeb S., Alshaeri H. K., Alasmari M. M., Moustafa M., Al-Marzooki Z., Zayed M. F. Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-Hyperglycemic Evaluation of Quinazoline-Sulfonylurea Hybrids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR) and Sulfonylurea Receptor (SUR) Agonists // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23. P. 9605. doi: 10.3390/ijms23179605.
11. Stewart J. J. P. *Stewart Computational Chemistry*, Colorado Springs, CO: USA, 1993. URL: <http://OpenMOPAC.net> (2016).
12. Gordon M. S., Schmidt M. W. Advances in Electronic Structure Theory : games a Decade Later // *Theory and Applications of Computational Chemistry*. 2005. P. 1167–1189. doi: 10.1016/B978-044451719-7/50084-6.
13. Berkel W. J. V., Eppink M. H., Schreuder H. A. Crystal structure of p-hydroxybenzoate hydroxylase reconstituted with the modified fad present in alcohol oxidase from methylotrophic yeasts : evidence for an arabinoflavin // *Protein Sci*. 1994. Vol. 3, no. 12. P. 2245–2253. doi: 10.1002/pro.5560031210.
14. Старикова А. А., Самогруева М. А., Озеров А. А., Золотарева Н. В., Мережкина Д. В. Изучение пространственного строения нового производного хиназолинона с целью прогнозирования его воздействия на миколовые кислоты М. Tuberculosis // *Кромеровские чтения : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 21 апреля 2022 г.)*. Пермь : ПГФА, 2022. С. 166–168.

## References

1. Vasil'ev P. M., Kosolapov V. A., Spasov A. A., Yanaliev L. R. Multifunctional multitarget drugs as the basis for 21st century pharmacology. Vestnik VolGU. Seriya 11, Estestvennye nauki = Vestnik VolGU. Series 11, Natural Sciences. 2018; 8 (1): 36–39. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.6. (In Russ.).
2. Aspinall S. L., Good C. B., Jiang R., McCarren M., Dong D., Cunningham F. E. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? Clinical Infectious Diseases. 2009; 49: 402–408. doi: 10.1086/600294.
3. Owens Jr. R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial Safety: Focus on Fluoroquinolones. Clinical Infectious Diseases. 2005; 41: 144–157.
4. Proks P., Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. Diabetes. 2002; 51 (3): S368–S376. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.S368.
5. Bennett K., James C., Hussain K. Pancreatic  $\beta$ -cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2010; (11): 157–163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
6. Sokolova L. K. Alpha-glucosidase inhibitors in clinical practice. Questions and answers. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018; 14 (1): 71–75. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127096. (In Russ.).
7. Ankireddy A. R., Gundla R., Balaraju T., Banothu V., Gundla K. P., Addepally U., Chimakurthy J. Quinazolin derivatives as emerging alpha-glucosidase inhibitors. Eur. J. Chem. 2018; 9 (4): 322–330. doi: 10.5155/eurjchem.9.4.322-330.1748.
8. Moorthy N. S. H. N., Ramos M. J., Fernandes P. A. Studies on  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors Development: Magic Molecules for the Treatment of Carbohydrate Mediated Diseases. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2012; 12 (8): 713–720. doi: 10.2174/138955712801264837.
9. Kulkarni S., Gupta P. P., Pallavi A. Investigation of Enzymes Binding to «Voglibose - an Antidiabetic Drug» and the Choice of Enzyme to be Used for Biosensing. British Journal of Pharmaceutical Research. 2016; 14 (3): 1–10. doi: 10.9734/BJPR/2016/30369.
10. El-Zahabi M. A., Bamanie F. H., Ghareeb S., Alshaeri H. K., Alasmari M. M., Moustafa M., Al-Marzooki Z., Zayed M. F. Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-Hyperglycemic Evaluation of Quinazoline-Sulfonylurea Hybrids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR) and Sulfonylurea Receptor (SUR) Agonists. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23: 9605. doi: 10.3390/ijms23179605.
11. Stewart J. J. P. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO: USA, 1993. URL: <http://OpenMOPAC.net> (2016).
12. Gordon M. S., Schmidt M. W. Advances in Electronic Structure Theory: games a Decade Later. Theory and Applications of Computational Chemistry. 2005; 1167–1189. doi: 10.1016/B978-044451719-7/50084-6.
13. Berkel W. J. V., Eppink M. H., Schreuder H. A. Crystal structure of p-hydroxybenzoate hydroxylase reconstituted with the modified fad present in alcohol oxidase from methylotrophic yeasts: evidence for an arabinoflavin. Protein Sci. 1994; 3 (12): 2245–2253. doi: 10.1002/pro.5560031210.
14. Starikova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Zolotareva N. V., Merezhkina D. V. Study of spatial structure of a new quinazolinone derivative for prediction of its effect on mycolic acids of M. Tuberculosis. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Kromerov readings». 21 April 2022. Perm : PGFA; 2022: 166–168. (In Russ.).

## Информация об авторах

**А.А. Старикова**, старший преподаватель кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [alhimik.83@mail.ru](mailto:alhimik.83@mail.ru).

**М.А. Самотруева**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru).

**Н.В. Золотарева**, кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры аналитической и физической химии, Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: [zoloto.chem@mail.ru](mailto:zoloto.chem@mail.ru).

**Д.В. Мережкина**, аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: [merezkinad@mail.ru](mailto:merezhkinad@mail.ru).

**А.А. Озеров**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: [prof\\_ozarov@yahoo.com](mailto:prof_ozarov@yahoo.com).

## Information about the authors

**A.A. Starikova**, Senior teacher of the department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [alhimik.83@mail.ru](mailto:alhimik.83@mail.ru).

**M.A. Samotrueva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru).

**N.V. Zolotareva**, Cand. Sci. (Techn.), Associate Professor, Associate Professor of the department, Astrakhan State University named after V. N. Tatishchev, Astrakhan, Russia, e-mail: zoloto.chem@mail.ru.

**D.V. Merezhkina**, postgraduate student of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: merezhkinad@mail.ru.

**A.A. Ozerov**, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: prof\_ozeroov@yahoo.com.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 07.02.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 07.02.2023; approved after reviewing 16.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.995.121-089

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-71-74

### **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ СДАВЛЕНИЯ ПЕРЕДНЕГО КОЖНОГО НЕРВА БРЮШНОЙ СТЕНКИ**

\***Роберт Дамерович Мустафин<sup>1,2</sup>, Иван Анатольевич Малафеев<sup>2</sup>,  
Дмитрий Анатольевич Лендов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Цель представленного наблюдения – отобразить возможность проведения одномоментного хирургического лечения при синдроме «вовлечения» (сдавления) переднего кожного нерва брюшной стенки. Научная обоснованность работы заключается в применении современной оперативной техники в сочетании с прецизионным препарированием тканей, в результате чего отмечен положительный исход заболевания.

**Ключевые слова:** синдром сдавления переднего кожного нерва брюшной стенки (ACNES-синдром), симптом Карнетта, неврэктомия

**Для цитирования:** Мустафин Р. Д., Малафеев И. А., Лендов Д. А. Хирургическое лечение пациента с синдромом сдавления переднего кожного нерва брюшной стенки // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 71–74. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-71-74.

## OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

### **SURGERY TREATMENT OF THE PATIENT WITH ANTERIOR CUTANEOUS NERVE ENTRAPMENT SYNDROME**

**Robert D. Mustafin<sup>1,2</sup>, Ivan A. Malafeev<sup>2</sup>, Dmitry A. Lendov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The purpose of the presented observation is the possibility of performing single-step surgical treatment for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. Scientific validity of the research is in modern surgery technique with precision tissue preparation. As a result, a positive outcome of the pathology.

**Keywords:** anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES), Carnett's sign, neurectomy

**For citation:** Mustafin R. D., Malafeev I. A., Lendov D. A. Surgery treatment of the patient with anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023. 4 (1): 71–74. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-71-74. (In Russ.).

**Введение.** ACNES-синдром (anterior cutaneous nerve entrapment syndrome) – синдром «вовлечения» (сдавления) переднего кожного нерва брюшной стенки, «синдром прямой мышцы живота» – заболевание, встречающееся с частотой 1–2 % [1]. Это явление характеризуется упорными локальными болями в передней брюшной стенке, вызванными сдавлением одного из межреберных нервов на уровне сухожильного влагалища прямой мышцы живота. Эти болевые ощущения плохо поддаются

\* © Мустафин Р. Д., Малафеев И. А., Лендов Д. А., 2023

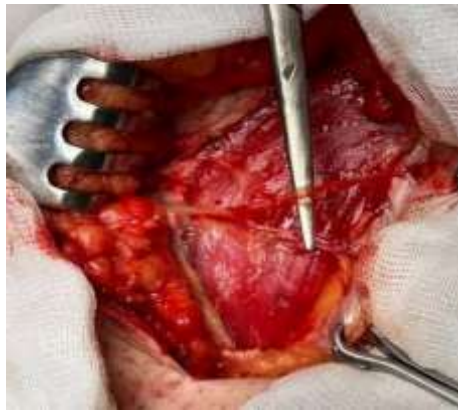
какой-либо терапии, и пациенты нередко проходят долгий и сложный путь лечебно-диагностического поиска с посещением множества специалистов (хирургов, гастроэнтерологов, урологов, психотерапевтов и психиатров, а также специалистов по ультразвуковому исследованию (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)). Довольно типичной является ситуация, когда пациент подвергается различным оперативным вмешательствам: аппендэктомии, нефропексии, холецистэктомии, которые, не улучшая физического состояния больного, способствуют формированию у него ипохондрических синдромов и лекарственной зависимости. Применение анальгетиков и локальных анестетиков, как правило, неэффективно. Ряд авторов сообщает об успешном применении инъекций лидокаина под ультразвуковой навигацией в область сосудисто-нервного пучка прямой мышцы [2, 3]. Единственным эффективным методом лечения данной патологии признана хирургическая операция с резекцией фрагмента переднего кожного нерва брюшной стенки [4, 5].

**Клинический случай.** Больной Б., 36 лет. Три года назад обратил внимание на локальные боли в брюшной стенке слева, несколько ниже пупка, возникающие, как правило, при физических нагрузках, наполнении мочевого пузыря и пальпации этой области. Ранее ничем не болел. Был обследован амбулаторно, осмотрен хирургом и урологом. В связи с наличием у пациента варикоцеле слева была предложена и выполнена операция Иванисевича, после которой характер болей не изменился. Помимо этого, через 6 месяцев после операции у пациента развилась атрофия левого яичка, была произведена орхидэктомия. Через год пациент с предположительным диагнозом «Интерстициальная грыжа брюшной стенки» был подвергнут диагностической срединной лапаротомии, во время которой патологии не было обнаружено. Была проведена попытка лечения новокаиновыми блокадами, однако эффекта это не вызвало. Боли стали беспокоить ежедневно, проходили только в положении лежа, в связи с чем пациент был вынужден оставить работу.

Было проведено повторное обследование, включавшее в себя фиброгастроскопию, колоноскопию, КТ и МРТ брюшной полости, брюшной стенки и забрюшинного пространства, патологии при этом не выявлено. При осмотре: больной несколько повышенного питания, с удовлетворительно развитой мускулатурой. Грудная клетка и конечности без патологических изменений. Живот симметричен, участвует в акте дыхания, имеются окрепшие послеоперационные рубцы: средне-срединный, в левой подвздошно-паховой и левой паховой областях. Рубцы без признаков воспаления и дефектов мышечно-апоневротического слоя. Левое яичко отсутствует. Наружные паховые кольца с обеих сторон не расширены, симптом кашлевого толчка отрицательный. При пальпации брюшной стенки отмечается участок ограниченной локальной болезненности площадью около 1 см<sup>2</sup> по латеральному краю левой прямой мышцы живота на середине расстояния между пупком и лоном. При поочередном поднятии головы и выпрямленных ног эта локальная болезненность значительно усиливается (положительный симптом Карнетта). Никакой другой патологии при осмотре пациента не выявлено. С учетом отсутствия патологических изменений при проведенных исследованиях брюшной полости, забрюшинного пространства и брюшной стенки и наличия локальной болезненности с положительным симптомом Карнета был установлен диагноз «ACNES-синдром» и предложено оперативное лечение.

Под эндотрахеальным наркозом параректальным разрезом ниже пупка слева рассечены ткани и вскрыто влагалище левой прямой мышцы живота. Мышца отведена медиально. При этом удалось отчетливо идентифицировать сосудисто-нервные пучки Th11-12 (рис. 1а). При их ревизии выявлено, что нерв, входящий в состав пучка Th11, в месте прободения им переднего листка сухожильного влагалища левой прямой мышцы локально утолщен до 3–4 мм на протяжении 4 мм (рис. 1б). Нерв отделен от сосудов и после его «вытягивания» иссечен сосудистыми ножницами вместе с участком патологического утолщения: медиально – вместе с ветвями, формирующими подвздошно-подчревный нерв, а латерально – проксимальнее уровня его вхождения в заднюю стенку сухожильного влагалища. Подобным же образом резецирован нерв в составе вышележащего сосудисто-нервного пучка Th11. Мышца уложена на место, сухожильное влагалище восстановлено узловыми викриловыми швами. Швы наложены на фасцию и кожу.





1a



1б

**Рис. Сосудисто-нервные пучки Th11-Th12 (1a) и утолщенный нерв Th11 (1б)  
Fig. Th11-Th12 neurovascular bundles (1a) and thickened Th11 nerve (1b)**

Послеоперационный период протекал без осложнений. Практически сразу после пробуждения пациент сообщил об исчезновении привычных для него локальных болевых ощущений. Рана зажила первичным натяжением, на 5 сутки пациент был выписан на амбулаторное лечение. При осмотре через 2 недели: субъективное отсутствие болевых ощущений как при активных движениях, так и в покое, объективно брюшная стенка интактна.

**Заключение.** Синдром ущемления переднего кожного нерва остается мало знакомой практическим врачам патологией. Недостаток информации о данном заболевании приводит к назначению длительного и безуспешного медикаментозного лечения, а иногда и к выполнению напрасных оперативных вмешательств. Оперативное лечение рассмотренной патологии заключается в выполнении невректомии сегмента, соответствующего зоне болезненности, и приводит к стойкой ликвидации болевого синдрома. Однако для широкого применения данной операции требуется накопление практического опыта с увеличением числа наблюдений.

**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. Scheltinga M. R., Roumen R. M. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES) Hernia. 2018. Vol. 22, no. 3. P. 507–516. doi: 10.1007/s10029-017-1710-z.
2. Островерхов Г. Е., Бомаш Ю. М., Лубоцкий Д. Н. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Курск; М.: Литера, 1998. 400 с.
3. Kanakarajan S., High K., Nagaraja R. Chronic abdominal wall pain and ultrasound-guided abdominal cutaneous nerve infiltration: a case series. Pain Medicine. Vol. 12, no. 3. P. 382–386.
4. Srinivasan R., Greenbaum D. S. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97, no. 4. P. 824–830.
5. Tanizaki R., Takemura Y. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome with pain present only during Carnett's sign testing: a case report. BMC Res. Notes. 2017. Vol. 10, no. 1: 503. doi: 10.1186/s13104-017-2816-1.

#### **References**

1. Scheltinga M.R., Roumen R.M. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES) Hernia. 2018; 22 (3): 507–516. doi: 10.1007/s10029-017-1710-z.

2. Ostroverhov G. E., Bomash Yu. M., Lubockij D. N. Operativnaya hirurgiya i topograficheskaya anatomiya. Kursk; Moscow: Litera; 1998. 400 p. (In Russ.).
3. Kanakarajan, S., High K., Nagaraja R. Chronic abdominal wall pain and ultrasound-guided abdominal cutaneous nerve infiltration: a case series. Pain Medicine. 2011; 12 (3): 382–386.
4. Srinivasan R, Greenbaum D. S. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (4): 824–830.
5. Tanizaki R, Takemura Y Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome with pain present only during Carnett's sign testing: a case report BMC Res Notes. 2017; 10 (1): 503. doi: 10.1186/s13104-017-2816-1.

#### **Информация об авторах**

**Р.Д. Мустафин**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: robert-mustafin1@yandex.ru.

**И.А. Малафеев**, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, e-mail: malafeev.ivan.real@mail.ru.

**Д.А. Лендов**, ассистент кафедры факультетской хирургии, врач-хирург, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: dr.lendov@gmail.com.

#### **Information about the authors**

**R.D. Mustafin**, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: robert-mustafin1@yandex.ru.

**I.A. Malafeev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery of Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, e-mail: malafeev.ivan.real@mail.ru.

**D.A. Lendov**, Assistant of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dr.lendov@gmail.com.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 01.02.2023; одобрена после рецензирования 16.03.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 01.02.2023; approved after reviewing 16.03.2023; accepted for publication 23.03.2023.

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616-001.365:617-089.844

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-75-79

### **ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ**

**\*Гиви Доментиевич Одишелашвили, Дмитрий Владимирович Пахнов,  
Татьяна Владимировна Пахнова**

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Представлен клинический случай лечения пациента с повреждением печени в результате сочетанной травмы. Подробно описана лечебно-диагностическая тактика при указанной патологии. Клинический материал представлен случаем из практики лечения больного М., 18 лет, госпитализированного в хирургическое отделение через 50 минут с момента получения травмы. При постановке диагноза руководствовались выполнением необходимых лабораторных и инструментальных исследований. Лечебная тактика была основана на хирургическом вмешательстве с использованием при ушивании раны печени разработанного в клинике восьмиобразного шва. После проведенного лечения состояние больного улучшилось, он был выписан в удовлетворительном состоянии.

**Ключевые слова:** сочетанная травма, повреждение печени, шов печени

**Для цитирования:** Одишелашвили Г. Д., Пахнов Д. В., Пахнова Т. В. Хирургическая тактика при тяжелом травматическом повреждении печени // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 1. С. 75–79. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-75-79.

## OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

### **SURGICAL MANAGEMENT IN SEVERE TRAUMATIC LIVER INJURY**

**Givi D. Odishelashvili, Dmitriy V. Pakhnov, Tatyana V. Pakhnova**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The article presents a clinical case of treatment of a patient with a concomitant injury. The paper describes the treatment and diagnostic tactics for this pathology. A case presents the clinical material from the practice of treating a patient, Patient M., 18 years old, hospitalized in the surgical department 50 minutes after the injury. When establishing the diagnosis, we were guided by the performance of the laboratory and instrumental studies. Therapeutic tactics are based on surgical intervention with the use of an eight-shaped suture developed in the clinic for suturing the liver wound. After the treatment, the patient's condition improved. Discharged in a satisfactory condition.

**Key words:** concomitant injury, liver injury, liver suture

**For citation:** Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Pakhnova T. V. Surgical management in severe traumatic liver injury. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023. 4 (1): 75–79. doi: 10.29039/2712-8164-2023-1-75-79. (In Russ.).

**Введение.** Повреждение печени в результате сочетанной травмы является одной из основных причин летального исхода среди пострадавших. Печень – наиболее часто повреждаемый орган при тупой травме живота. Особенность анатомического строения этого органа, хрупкость его паренхимы,

---

\* © Одишелашвили Г.Д., Пахнов Д.В., Пахнова Т.В., 2023

а также множество трубчатых структур обуславливает вероятность развития массивного внутрибрюшного кровотечения в результате травмы.

Тяжелая травма печени представляет собой как диагностическую, так и лечебно-тактическую проблему [1, 2, 3]. Сложные повреждения печени составляют от 10 до 30 % всех повреждений указанного органа и по-прежнему имеют высокий уровень смертности, колеблющийся в пределах от 40 до 80 %. [4, 5, 6, 7]. Диагностика повреждения печени на основе клинических признаков обычно не составляет трудностей, но в ряде случаев становится достаточно сложной задачей. Использование диагностических методов (диагностическая лапароскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография) позволяет более быстро и точно диагностировать травму печени.

Консервативное лечение гемодинамически стабильных пациентов с тупой травмой стало стандартом лечения в большинстве травматологических центров. Несмотря на современные технические достижения в области терапии подобных случаев, массивные повреждения печени по-прежнему являются серьезной проблемой. Летальность среди больных с повреждением печени напрямую зависит от сроков оказания специализированной помощи. Выбор хирургической тактики неоднозначен и зависит от степени тяжести разрыва самой печени.

**Цель:** отобразить специфику хирургической тактики у пациента с тяжелым закрытым повреждением печени.

**Материалы и методы исследования.** При выполнении работы руководствовались этическими нормами Хельсинкской декларации и приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил клинической практики». Оформлено добровольное информированное согласие пациента на публикацию материала клинического наблюдения в открытой печати. Лечебно-диагностическую тактику проводили в соответствии с клиническими рекомендациями, а также со стандартами диагностики и лечения больных с сочетанной травмой. Лабораторное обследование включало в себя общеклинические и биохимические методы исследования. УЗИ выполнено при помощи сканера «Hitachi Aloka SSD-4500» («Hitachi», Япония).

**Клиническое наблюдение.** Больной М., 18 лет, госпитализирован 14.05.2014 г. Из анамнестических данных установлено, что примерно за час до поступления в приемное отделение произошла травма в результате падения на больного металлической двери весом около 500 кг.

Состояние пациента в момент поступления расценено как тяжелое, что было обусловлено болевым и геморрагическим шоком. Осмотр и первичное обследование произведено в противошоковой палате, при этом уровень сознания составлял 13 баллов по шкале комы Глазго. Обращала на себя внимание резко выраженная бледность кожных покровов, цианотичность видимых слизистых. Артериальное давление отмечалось со склонностью к гипотонии до 70/40 мм рт. ст. Пульс нитевидный, слабого наполнения. Тахикардия с частотой сердечных сокращений до 100 ударов в минуту. Клиническая картина сопровождалась тахипноэ с частотой дыхательных движений до 26 в минуту. При тщательном объективном осмотре на передней поверхности грудной клетки справа в IV–VI межреберьях, по средне-ключичной и передне-подмышечной линий обнаружена подкожная гематома размерами 15 × 10 см с нечеткими границами. Над указанным кровоизлиянием определялась подкожная эмфизема и крепитации костных фрагментов. При выполнении аускультации обращало на себя внимание ослабление дыхания справа в нижних отделах, при этом в остальных отделах оно было везикулярным. При пальпации живота отмечено защитное напряжение мышц в области эпигастрия и правого подреберья, а также положительный симптом Куленкампа. При дальнейшем осмотре обнаружено притупление перкуторного звука в отлогих местах справа и слева.

Больному выполнена рентгенография органов грудной клетки, а также УЗИ брюшной полости, при котором диагностировано наличие свободной жидкости во всех отделах брюшной полости. На рентгенограмме органов грудной клетки гемопневмоторакса не отмечено. Определены показания к оперативному лечению.

В сопровождении врача-реаниматолога пациент был транспортирован в операционную. Под эндотрахеальным наркозом произведена верхне-срединная лапаротомия. При проведении ревизии в брюшной полости обнаружено около 2 литров свежей крови со сгустками. Выполнена реинфузия крови с использованием аппарата «Cell Saver» («Haemonetics Corporation», США). Печеночно-двенадцатиперстная связка взята на турникет, произведено ее пережатие. Операционный доступ увеличен вправо (доступ Рио-Бранко). При осмотре печени обнаружен полный разрыв ее капсулы и паренхимы протяженностью от кавального треугольника до нижней ее поверхности в проекции VII и V сегментов. В образовавшейся ране имелись зияющие сосуды разного калибра от 1 до 5 мм на всем протяжении, слабо кровоточащие, произведено их клипирование. На поврежденный желчный проток VII сегмента,

а также сегментарные вены наложены клипсы. При ослаблении турникета на печеночно-двенадцатиперстной связке отмечалось продолжающееся кровотечение из области раны V сегмента. Произведено выделение артерии V сегмента печени и ее пережатие, после чего кровотечение прекратилось. Артерия V сегмента также была клипирована. При ревизии видимой ишемии других сегментов правой доли печени не обнаружено. В II, III, VI, VIII сегментах печени выявлены множественные разрывы различных размеров. Кровотечение из указанных повреждений остановлено применением разработанного двойного «8-образного» шва (Авторское свидетельство № 1491476 от 08.03.1989 г.) [8]. При этом использована нить викрил 1/0. Переднюю и нижнюю поверхности раны печени в области V и VII сегментов печени удалось ушить несколькими двойными «8-образными» швами. Рану в области задней поверхности органа ушить не удалось из-за невозможности наложения швов. Ввиду продолжающегося кровотечения было принято решение использовать большое «марлевое операционное полотенце» для тампонады и остановки кровотечения из указанного раневого дефекта [9, 10, 11], после чего был достигнут эффект гемостаза. Другой патологии в брюшной полости и забрюшинном пространстве при дальнейшей ревизии обнаружено не было. Операция закончена установкой в подпеченочном, поддиафрагмальном пространствах, а также в малом тазу дренажей, выведенных через дополнительные контрапертуры в передней брюшной стенке. Тампон выведен справа через операционный доступ. Брюшная полость санирована и ушита наглухо до марлевого тампона.

Пациент был переведен в палату реанимации с диагнозом: «Сочетанная травма. Поперечный, полный разрыв V, VII сегментов печени с повреждением печеночных вен и артерий, множественные разрывы II, III, VI, VIII сегментов печени, гемоперитонеум. Перелом VII, VIII, IX ребер. Травматический и геморрагический шок. Тяжесть травмы: 5 степень повреждения».

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Была произведена коррекция анемии трансфузией 800 мл эритроцитарной массы. Дренажные трубки из брюшной полости удалены на 3 сутки. С учетом большой раневой поверхности на печени удаление тампона было решено несколько отсрочить. Марлевый тампон удален на 13 сутки после операции. Учитывая вероятность рецидива кровотечения после удаления тампона, эту процедуру осуществили в условиях операционной, под общей анестезией. Марлевый тампон извлечен без осложнений. Кровотечения и желчеистечения не последовало. Дефект в месте стояния тампона на коже составил 10 × 10 см. Дефект не ушивался. При выполнении контрольного УЗИ брюшной полости свободной жидкости не выявлено. Обнаружено наличие в проекции V и VII сегментов печени по задней поверхности неправильной формы образования с нечеткими контурами размером 3,0 × 1,0 см. Структура выявленного образования преимущественно паренхиматозная, жидкостный компонент отсутствует.

Пациент был выписан из отделения на 16 сутки с удовлетворительными лабораторными показателями.

На 30 сутки была выполнена трехфазная мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография: печень с ровными контурами, в размерах не увеличена, неоднородной структуры. Остальные участки печеночной паренхимы после внутривенного усиления равномерно накапливают контраст (84 ед. Н).

Через год, 5 и 7 лет после операции был осуществлен осмотр пациента, при этом жалоб не было, состояние удовлетворительное. При осмотре передней брюшной стенки послеоперационной грыжи нет, трудоспособен.

**Заключение.** При описанном повреждении печени не представляется возможным использовать какой-либо один способ гемостаза вследствие комбинированного повреждения как паренхимы печени, так и ее трубчатых структур. Использование операционного полотенца показало свою эффективность при отсутствии возможности применения других способов гемостаза. Окончательный гемостаз в данной ситуации может быть достигнут лишь при использовании всех составляющих механического метода гемостаза (тампонада раны, перевязка сегментарных артерий и вен в раневых поверхностях, наложение швов).

**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. Тимербулатов В. М., Фаязов Р. Р., Тимербулатов Ш. В., Гареев Р. Н., Нгуен Х. К., Халиков А. А., Фахретдинов Д. З. Хирургическая тактика при травматических повреждениях печени с позиций современных технологий (клинико-экспериментальное исследование) // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т. 7, № 6. С. 64–69.
2. Базаев А. В., Алейников А. В., Королев С. К., Кокобелян А. Р., Родин А. Г., Ефременко В. А., Петров С. В. Повреждения печени и селезенки у пострадавших с сочетанной автодорожной травмой // Журнал МедиАль. 2014. Т. 11, № 1. С. 17–19.
3. Пархисенко Ю. А., Воронцов А. К., Воронцов К. Е., Безалтынных А. А. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с травматическими повреждениями печени // Перспективы науки и образования. 2018. Т. 31, № 1. С. 245–250.
4. Смоляр А. Н., Джаграев К. Р. Одноэтапное хирургическое лечение тяжелой закрытой сочетанной травмы печени // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2015. № 2. С. 79–81.
5. Сигуа Б. В., Земляной В. П., Дюков А. К. Закрытая травма живота с повреждением печени // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2014. Т. 6, № 3. С. 93–98.
6. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Гусев К. А. Тампонада печени как первый этап тактики Damage Control // Анналы хирургической гепатологии. 2017. Т. 22, № 4. С. 89–95.
7. Хаджибаев А. М., Султанов П. К. Повреждения печени при сочетанной кататравме // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2016. № 3. С. 74.
8. Зурнадзьянц В. А., Одишелашвили Г. Д. Пат. 4212376 СССР, МПК А61В 17/04 Способ наложения гемостатического шва при ранах печени. Заявитель и патентообладатель Астраханский государственный медицинский институт им. А. В. Луначарского. № SU 1491476 А1; заявл. 19.03.1987; опубл. 07.07.1989. Бюл. № 25.
9. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Кузьяев Т. Р. Тампонирование в хирургическом лечении тяжелых повреждений печени // Политравма. 2020. № 1. С. 18–22.
10. Шапкин Ю. Г., Чалык Ю. В., Стекольников Н. Ю., Гусев К. А. Хирургическая тактика при тяжелых закрытых повреждениях печени // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. Т. 8, № 5. С. 179.
11. Кузьяев Т. Р. Тампонирование при тяжелых повреждениях печени // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2021. Т. 11, № 3. С. 44. (In Russ.).

### References

1. Timerbulatov V. M., Fayazov R. R., Timerbulatov Sh. V., Gareev R. N., Nguyen Kh. K., Khalikov A.A., Fahretdinov D. Z. Surgical tactics for traumatic liver damage from the standpoint of modern technologies (clinical and experimental research). Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan. 2012; 7 (6): 64–69. (In Russ.).
2. Bazaev A. V., Alejnikov A. V., Korol'ov S. K., Kokobeljan A. R., Rodin A. G., Efremenko V. A., Petrov S. V. Liver and spleen injuries in patients with concomitant road trauma. Zhurnal MediAl' = Medial. 2014; 11 (1): 17–19. (In Russ.).
3. Parhisenko Ju. A., Voroncov A. K., Voroncov K. E., Bezal'tynnyh A. A. Analysis of the results of surgical treatment of patients with traumatic liver injuries. Perspektivy nauki i obrazovaniya = Prospects for science and education =. 2018; 31 (1): 245–250. (In Russ.).
4. Smol'jar A. N., Dzhagraev K. R. One-stage surgical treatment of severe closed concomitant liver injury. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery. 2015; (2): 79–81 (In Russ.).
5. Sigua B. V., Zemljanoj V. P., Djukov A. K. Closed abdominal injury with liver injury. Vestnik Severo Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2014; 6 (3): 93–98. (In Russ.).
6. Shapkin Ju. G., Chalyk Ju. V., Stekol'nikov N. Ju., Gusev K. A. Liver tamponade as the first step in the Damage Control tactic. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery. 2017; 22 (4): 89–95 (In Russ.).
7. Hadzhibaev A. M., Sultanov P. K. Liver damage in combined catatrauma. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Herald of surgical gastroenterology. 2016; (3): 74. (In Russ.).
8. Zurnadzh'janc V. A., Odishelashvili G. D. The method of applying a hemostatic suture for liver wounds. Patent USSR, no. 4212376. 1989. (In Russ.).
9. Shapkin Ju. G., Chalyk Ju. V., Stekol'nikov N. Ju., Gusev K. A. Packing in the surgical treatment of severe liver damage. Politravma = Polytrauma. 2020; (1): 18–22. (In Russ.).

10. Shapkin Ju. G., Chalyk Ju. V., Stekol'nikov N. Ju., Gusev K. A. Surgical tactics in severe closed liver injuries. Bulletin of Medical Internet Conferences = Вжulleten' medicinskih internet-konferencij. 2018; 8 (5): 179. (In Russ.).

11. Kuzjaev T. R. Packing for severe liver damage. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences = 2021; 11 (3): 44.

### **Информация об авторах**

**Г.Д. Одишелашвили**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Givi64@mail.ru.

**Д.В. Пахнов**, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

**Т.В. Пахнова**, студентка III курса, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

### **Information about the authors**

**G.D. Odishelashvili**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Givi64@mail.ru.

**D.V. Pakhnov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

**T.V. Pakhnova**, Student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Pahnov1@mail.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 13.02.2023; одобрена после рецензирования 27.02.2023; принята к публикации 23.03.2023.

The article was submitted 13.02.2023; approved after reviewing 27.02.2023; accepted for publication 23.03.2023.

**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 10 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 квантили  $Me [Q1; Q3]$ »). 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 V. 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](mailto: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 health (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 10 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](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](mailto: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

№ 1

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 – 03.05.2023

Уч. печ. л. – 10,5

Заказ № 5322

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