

Е.В. Лошкова<sup>1, 2, 6</sup>, И.В. Дорошенко<sup>1</sup>, Т.С. Люлька<sup>5</sup>, А.И. Хавкин<sup>2, 4</sup>, Е.И. Кондратьева<sup>2, 3</sup>, Н.Д. Одинаева<sup>2</sup>, Ю.С. Рафикова<sup>1</sup>, В.А. Желев<sup>1</sup>, А.Л. Солнышко<sup>1, 6</sup>, Е.В. Михалев<sup>1, 6</sup>, С.П. Ермоленко<sup>1, 6</sup>, И.Р. Гришкевич<sup>1</sup>, Н.Е. Мельников<sup>6</sup>, А.А. Богунецкий<sup>6</sup>, Е.И. Макаревич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Детская городская больница № 1, Томск, Российская Федерация

# Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на новорожденного новых психоактивных веществ — «солей»

Автор, ответственный за переписку:

Лошкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний НИКИ детства Минздрава Московской области

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: loshkova@rambler.ru

**Обоснование.** Употребление новых психоактивных веществ (НПАВ) с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире. Употребление наркотических препаратов во время беременности, по данным разных авторов, остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин. Употребление НПАВ, как и других групп наркотических препаратов, во время беременности чревато внутриутробным мультиорганным поражением, однако какая-либо органо- и тканеспецифичность для НПАВ не описана. В экспериментальных исследованиях, которые проводились на лабораторных животных, продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами, в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода в клетках нервной ткани, провоспалительной направленности клеток иммунной системы. **Описание клинического случая.** Клиническое наблюдение описывает преимущественное поражение нервной системы (пороки развития головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), приводящее к мультиорганный дисфункции, неконтролируемому воспалительному ответу и, как итог, к развиту тяжелой инвалидизации таких детей и увеличению когорты паллиативных педиатрических пациентов. В статье авторы делают акцент на патофизиологические механизмы действия НПАВ для более глубокого и целостного представления о патологическом процессе, происходящем в организме, с целью формирования и совершенствования клинического мышления врачей-специалистов и приводят собственное клиническое наблюдение в качестве иллюстрации последствий употребления НПАВ во время беременности. Авторы считают, что настоящий обзор литературы с описанием клинического случая является ценным с точки зрения практикоприменимости как для клиницистов различных направлений, так и для научных сотрудников. **Заключение.** Кроме того, необходимо обратить внимание на тот факт, что употребление НПАВ имеет большую социально-экономическую значимость, описание подобных клинических наблюдений, равно как и проведение исследований *in vitro*, является актуальным, а расширение представлений о краткосрочных и долгосрочных негативных последствиях употребления НПАВ должно послужить иницилирующим этапом для разработки стратегий реабилитации данных пациентов.

**Ключевые слова:** новые психоактивные вещества, «соли», беременность, недоношенность, переломы костей, негативные последствия для новорожденного

**Для цитирования:** Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Люлька Т.С., Хавкин А.И., Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Рафикова Ю.С., Желев В.А., Солнышко А.Л., Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Гришкевич И.Р., Мельников Н.Е., Богунецкий А.А., Макаревич Е.И. Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на новорожденного новых психоактивных веществ — «солей». *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):546–556. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2703>

## ОБОСНОВАНИЕ

Употребление новых психоактивных веществ (НПАВ) с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире [1–4]. Ситуация, связанная с появлением на рынке данных наркотических веществ, развивается в различных странах мира по единому сценарию, в частности, на первом этапе употребление

подобных психоактивных веществ является абсолютно легальным, и только через несколько лет запрет на их использование утверждается на законодательном уровне. Так, например, в нашей стране лишь в 2011 г. синтетические катиноны (4-ММК (4-метилметкатинон), МДПВ (метилендиоксипировалерон), α-ПВП (альфа-пирролидинопентиофенон), 3,4-МДМК (3,4-метилендиоксиметка-

тинов) и др.) приравнивали к наркотическим веществам, и реализация их была запрещена. Но, несмотря на это, данная группа препаратов остается достаточно популярной среди молодежи и лиц среднего возраста.

Анализ эпидемиологических данных по употреблению «солей» демонстрирует неблагоприятный тренд. Так, исследование, проведенное в США, включало 5469 случаев употребления наркотических препаратов в период с 2011 по 2014 г. по данным официальной статистики. По результатам этого отчета распространенность употребления НПВ составила 7,1% от всех случаев употребления наркотических препаратов в 2011 г. и увеличилась до 12,6% в 2014 г. Синтетические катионы («соли») употребляли 10,2% респондентов [1]. Об увеличении употребления «солей» свидетельствуют данные исследования К.Е. Wood и соавт., которые показали, что в 2009 г. не было зафиксировано потребителей НПВ, в 2010 г. было зарегистрировано уже 298 человек и в 2011 г. наблюдался колоссальный прирост потребителей НПВ — до 6062 человек. Причем у лиц в возрасте 20–29 лет, в том числе среди женщин репродуктивного возраста, частота употребления НПВ оказалась самой высокой [2].

Употребление наркотических препаратов во время беременности, по данным разных авторов, остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин

[3, 4]. Наиболее употребляемым наркотиком, который обнаруживался при обследовании беременных женщин, был каннабис 114/422 (27%), вторым по популярности указан метадон (28,6%), третье место заняли кокаин (< 1%) и опиоиды (< 1%) [5]. Другое исследование, проведенное в Мексике, включало 300 беременных женщин, из которых 127 (42,3%) употребляли наркотические вещества: 45 (35,4%) — каннабис, 24 (18,9%) — метамфетамин, 13 (10,2%) — кокаин, одна беременная была зависима от героина (0,8%) и 7 (5,6%) являлись потребителями НПВ [6].

Употребление НПВ, как и других групп наркотических препаратов, во время беременности чревато внутриутробным мультиорганным поражением, однако какая-либо органо- и тканеспецифичность для НПВ не описана. Так, например, пренатальное воздействие каннабиса коррелирует с низкой массой при рождении [7]. Недавний систематический обзор с метаанализом показал, что употребление каннабиса во время беременности связано с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела (менее 2500 г), малого гестационного возраста, преждевременных родов и госпитализации в отделение интенсивной терапии [8]. На настоящий момент тератогенное действие НПВ не изучено. Наибольшее количество исследований посвящено каннабису, имеются сообщения о воздействии на геном,

Elena V. Loshkova<sup>1, 2, 6</sup>, Ivan V. Doroshenko<sup>1</sup>, Tatiana S. Liulka<sup>5</sup>, Anatoly I. Khavkin<sup>2, 4</sup>,  
Elena I. Kondratieva<sup>2, 3</sup>, Nuriniso D. Odinaeva<sup>2</sup>, Yulia S. Rafikova<sup>1</sup>, Viktor A. Zhelev<sup>1</sup>,  
Andrey L. Solnyshko<sup>1, 6</sup>, Evgeniy V. Mikhalev<sup>1, 6</sup>, Sergey P. Ermolenko<sup>1, 6</sup>, Ivan R. Grishkevich<sup>1</sup>,  
Nikolay E. Melnikov<sup>6</sup>, Anton A. Bohunetsky<sup>6</sup>, Elizaveta I. Makarevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Research clinical institute of childhood, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Children's city hospital № 1, Tomsk, Russian Federation

## Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure to new psychoactive substances (“salts”) on a newborn

**Background.** The usage of new psychoactive substances (NPAS) is increasing every year among various social groups around the world. According to various authors, the use of abused drugs during pregnancy remains at a high level — from 2.8 to 7% of pregnant women. The usage of NPAS, as well as other groups of abused drugs, during pregnancy is fraught with intrauterine multi-organ damage, however, any organ and tissue specificity for NPAS has not been described. In intervention trials conducted on laboratory animals, negative pathophysiological mechanisms triggered by synthetic cathinones have been demonstrated in the form of increased proapoptotic activity, the formation of autophagolysosomes and reactive oxygen intermediates in cells of nervous tissue, and the pro-inflammatory orientation of cells of the immune system. **Case report** describes a predominant lesion of the nervous system (developmental brain malformations, damage to the inspiratory center) and the musculoskeletal system (pronounced miotonical syndrome, congenital pathological fractures of the femurs), leading to multiorgan dysfunction, uncontrolled inflammatory response and, as a result, to the development of severe disablement of such children and an increase in the cohort of palliative pediatric patients. In the article, the authors focus on the pathophysiological mechanisms of NPAS for a deeper and more holistic understanding of the pathological process occurring in the body, in order to form and improve the medical judgment of specialist doctors and cite their own clinical observation as an illustration of the consequences of using NPAS during pregnancy. The authors believe that this review describing the case report is valuable from the point of view of practical applicability both for clinicians of various fields and for researchers. **Conclusion.** In addition, it is necessary to pay attention to the fact that the use of NPAS is of great social and economic significance, the description of such clinical observations, as well as in vitro studies, is relevant, and the expansion of ideas about the short-term and long-term negative consequences of the use of NPAS should serve as an initiating stage for the development of rehabilitation strategies for these patients.

**Keywords:** new psychoactive substances, “salts”, pregnancy, prematurity, bone fractures, negative outcomes for newborn

**For citation:** Loshkova Elena V., Doroshenko Ivan V., Liulka Tatiana S., Khavkin Anatoly I., Kondratieva Elena I., Odinaeva Nuriniso D., Rafikova Yulia S., Zhelev Viktor A., Solnyshko Andrey L., Mikhalev Evgeniy V., Ermolenko Sergey P., Grishkevich Ivan R., Melnikov Nikolay E., Bohunetsky Anton A., Makarevich Elizaveta I. Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure to new psychoactive substances (“salts”) on a newborn. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(6):546–556. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2703>

связанном с его употреблением матерью, включающем в себя хромосомные нарушения, в частности трисомии 21, 18 и 13, синдромы Тернера и Клайнфельтера [9, 10].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под наблюдением находился пациент К. мужского пола. Ребенок был переведен из областного перинатального центра (учреждения здравоохранения III уровня оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи) на второй этап выхаживания в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) учреждения здравоохранения II уровня.

Клинический диагноз звучал следующим образом.

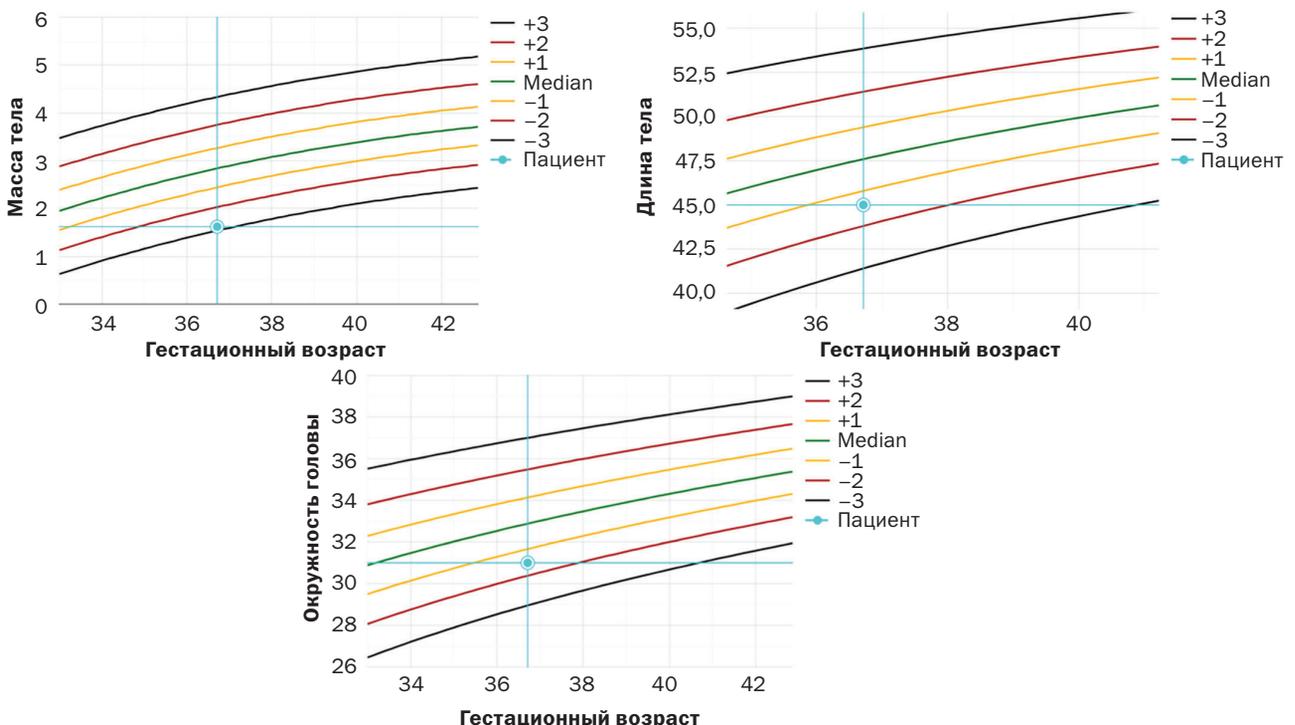
**Основной диагноз.** Множественные врожденные пороки развития. Порок развития головного мозга: тривентрикулодилатация. Двухсторонняя киста таламуса. Пороки развития костной системы: варусная деформация правого голеностопного сустава, расщелина твердого неба. Врожденные множественные закрытые переломы обеих бедренных костей в средней трети со смещением отломков.

**Сопутствующий диагноз.** Респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН) тяжелой степени тяжести. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Недоношенность 36 нед 5 дней. Малый к сроку гестации. Низкая масса тела. Постконцептуальный возраст — 40 нед. Умеренная асфиксия при рождении. Врожденная анемия тяжелой степени. Гемотрансфузия № 1. Внутритрунная инфекция. Бактериемия, бактериурия, ассоциированные с *Staphylococcus epidermidis*, метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

**Анамнез жизни.** Ребенок от второй беременности и первых родов, в 2020 г. — медицинский аборт. Семья неблагополучная, в женской консультации женщина не наблюдалась. Наследственный анамнез отягощен хроническими соматическими заболеваниями (артериальная гипертензия, ожирение у бабушек по линии матери и отца ребенка). Первая половина настоящей беременности, со слов матери, протекала без особенностей, но при дальнейшем сборе анамнеза было выяснено, что женщина не припоминала многих событий вследствие употребления курительной смеси на основе НПАВ, а именно 4-ММС (мефедрон). При участии социальных служб девушка была поставлена на учет в наркологический диспансер. На сроке 26–27 нед находилась на лечении в родильном доме с диагнозом: «Острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести, анемия, гестационный пиелонефрит».

Роды срочные, путем операции кесарева сечения на сроке 36 нед 5 дней. Профилактики РДСН не было. Состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале APGAR — 5/6/7 баллов. Длина тела — 45 см (между 10-м и 50-м перцентилями), масса тела — 1620 г. (ниже 3-го перцентиля), окружность груди — 26 см, окружность головы — 31 см (между 3-м и 10-м перцентилем), что свидетельствует о наличии задержки внутриутробного развития (ЗВУР) у пациента (рис. 1), а также о сохраняющихся низких темпах роста постнатально, что является еще одним значимым фактором риска для реализации остеопении недоношенных.

Проведено немедленное пережатие пуповины, начата респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через лицевую маску, учитывая потребность в  $FiO_2$  (fraction of inspired oxygen) до 100%



**Рис. 1.** Показатели физического развития пациента при рождении

*Примечание.* Пересечения голубых линий указывают на значения параметров физического развития ребенка.

**Fig. 1.** Physical growth and development indicants of the patient's physical development at birth.

*Note.* The intersection of the blue lines indicates the values of the parameters of the child's physical growth and development indicants.



**Рис. 2.** Рентгенологическая картина РДСН и переломов со смещением обеих бедренных костей

**Fig. 2.** X-ray pattern of IRDS and fractures with displacement of both femurs

для достижения целевых параметров  $SpO_2$  (сатурация кислорода), проведена интубация трахеи, на фоне проведения ИВЛ методом INSURE (intubation-surfactant-extubation) введен курсурф. Потребность в  $FiO_2$  снижена до 30%. После извлечения ребенка наблюдалась деформация пальцев кистей и бедер, в связи с чем после стабилизации состояния новорожденного была проведена рентгенография, в результате которой верифицирован диагноз перелома обеих бедренных костей и обнаружены патологические изменения в легких, а именно рентгенологическая картина РДСН (рис. 2).

Пациент был переведен в ОРПН. С первого дня проводилась респираторная поддержка методом ИВЛ в режиме ACV (assist/control-mode ventilation), с 16-го дня — в режиме SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) / PCV (pressure controlled ventilation). На 20-е сут ребенок был экстубирован и переведен на CPAP (constant positive airway pressure). На 22-е сут жизни состояние ребенка ухудшилось (эпизоды десатурации), поэтому было принято решение перейти на инвазивную ИВЛ в режиме ACV. Лабораторно в первые сутки наблюдалась гипокоагуляция. Врожденная анемия была скорректирована переливанием эритроцитарной массы. В связи с высоким риском реализации инфекционного процесса, а именно отсутствием данных обследований у матери и выявленным хориоамнионитом с 1-х сут жизни, была начата стартовая эмпирическая антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином (см. таблицу), эффективная в отношении *Staphylococcus epidermidis*, который культивировался в моче в количестве  $10^2$  КОЕ/мл. Выделенный из мочи *Staphylococcus epidermidis* был чувствительным в отношении бензилпенициллина, ампициллина, цефалексина и гентамицина. В дальнейшем в период с 22-х по 29-е сут жизни параллельно отрицательной клинической динамике в виде нарастания синдрома дыхательных расстройств, судорожного синдрома по результатам проводимого микробиологического мониторинга из крови выделен MRSA и назначена терапия линезолидом (см. таблицу). В неврологическом статусе наблюдались угнетение сознания и отсутствие рефлекторной деятельности.

Тонико-клонические судороги впервые зарегистрированы на 11-е сут жизни. Энтеральное питание получал с 6-х сут жизни через зонд смесью для недоношенных детей с постепенным увеличением объема. С рождения проводилось лечение врожденных закрытых переломов бедренных костей путем вытяжения и иммобилизации нижних конечностей (рис. 3).

Среди маркеров кальций-фосфорного метаболизма и обмена витамина D был зарегистрирован дефицит 25(OH)D — 12 нг/мл, уровень щелочной фосфатазы, кальция и фосфора был в пределах нормы за весь период госпитализации: щелочная фосфатаза — 535 Ед/л, кальций — 2,28 ммоль/л, фосфор — 1,71 ммоль/л.

На 24-е сут сформировалась костная мозоль (рис. 4), и лангеты были сняты. Рентгенологически имела место следующая картина: Rg-признаки неправильно консолидирующихся переломов диафизов обеих бедренных костей в средней трети; определяется смещение периферических костных отломков обеих бедренных костей — справа кзади и медиально на ширину диафиза без деформации продольной оси; слева кпереди и латерально на ширину диафиза и под углом 13 градусов, открытым медиально.

На всем протяжении выхаживания данного пациента в стационаре III уровня состояние оставалось стабильно тяжелым. На 25-е сут пациента перевели на второй этап выхаживания.



**Рис. 3.** Внешний вид пациента на вытяжении

**Fig. 3.** General appearance of the patient on the elongation



**Рис. 4.** Сформированные костные мозоли

**Fig. 4.** Formed callus

**Таблица.** Респираторная поддержка и лекарственные средства, которые получал пациент в стационаре  
**Table.** Respiratory support and medications that the patient received in the hospital

День жизни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42-45								
Терапевтическое мероприятие																																																		
ИВЛ ACV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ИВЛ SIMV/PCV																																																		
ИВЛ CPAP																																																		
Энтеральное питание																																																		
Ампициллин + гентамицин																																																		
Линезолид																																																		
Флуконазол																																																		
Фенобарбитал + леветирацетам																																																		
Мидазолам																																																		
Фентанил (анальгезия)																																																		
Кофеин																																																		
Гемотрансфузии																																																		
Менадиона натрия бисульфат																																																		
Виталипид + солувит																																																		
Витамин D																																																		

**Примечание.** Цветной заливкой выделены сроки и продолжительность терапевтических мероприятий у пациента. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ACV — assist/control-mode ventilation; SIMV — synchronized intermittent mandatory ventilation; PCV — pressure controlled ventilation; CPAP — constant positive airway pressure.  
**Note.** The timing and duration of therapeutic measures in the patient are highlighted with colored fill. AVL (ИВЛ) — artificial lung ventilation; ACV — assist/control-mode ventilation; SIMV — synchronized intermittent mandatory ventilation; PCV — pressure-controlled ventilation; CPAP — constant positive airway pressure.



**Рис. 5.** Внешний вид пациента на втором этапе выхаживания  
**Fig. 5.** General appearance of the patient at the second stage of developmental care

**Состояние при поступлении** (после перетранспортировки из ОПЦ). Состояние ребенка оценено как тяжелое за счет множественных врожденных аномалий развития и дыхательной недостаточности III степени. Пациент находился на респираторной поддержке методом ИВЛ в режиме SIMV/PCV. На осмотр реагировал слабо в виде единичных подергиваний конечностей на тактильный раздражитель (рис. 5).

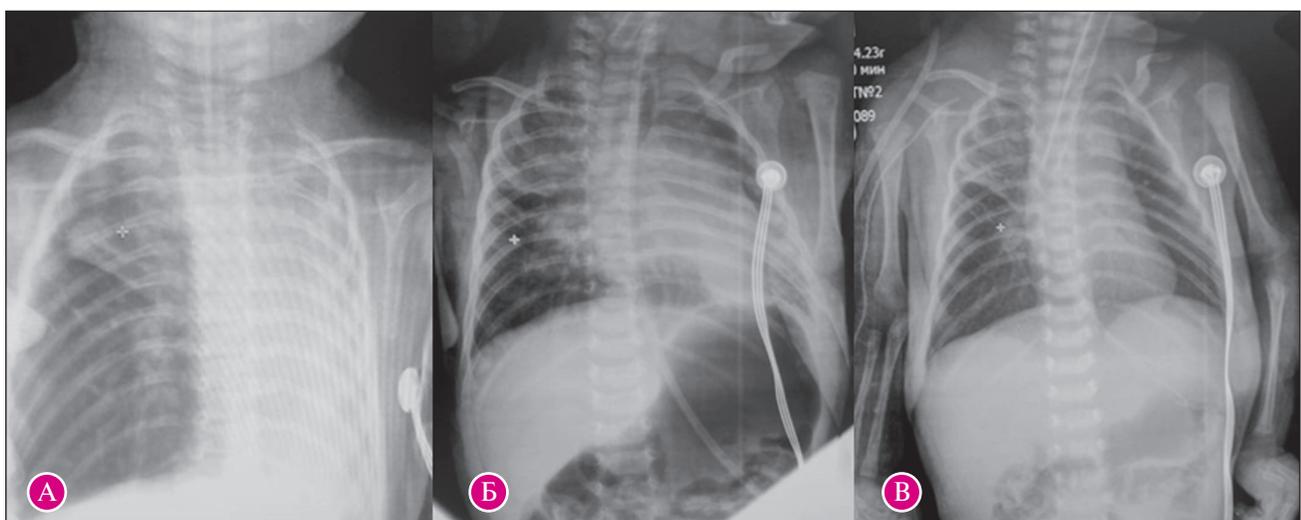
Голова относительно большого размера. Множественные аномалии развития костной системы, стигмы дизэмбриогенеза. Глазные щели недоврезаны, энтофтальм, глаза полуоткрыты, «стоит» слеза, глазные яблоки малоподвижны, расходящееся косоглазие слева, симптом «восходящего солнца». Зрачки D = S, реакция на свет слабая. Конечности вдоль туловища, достоверно определить мышечный тонус невозможно по причине контрактур в суставах конечностей. Кожа розовая, мраморная, чистая, сухая. Подкожно-жировой слой резко истончен, в области нижних конечностей практически отсутствует. В легких ослабленное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичны. Живот умеренно вздут, перистальтика сохранена, стул регулярный, темпы диуреза в пределах нормы.

В стационаре пациента консультировал врач-генетик, клинический диагноз, с которым наблюдался пациент, был подтвержден (множественные врожденные пороки развития). Цитогенетический анализ определил наличие кариотипа 46,XY. Полное геномное секвенирование методом микрочипирования изменений не выявило. Расширенный неонатальный скрининг не выявил заболевания. Аминокислотный профиль мочи без патологий.

По результатам нейросонографии на 5-е сут были выявлены тривентрикуломегалия и кисты таламуса с двух сторон, в динамике патологические изменения сохранялись. На момент перевода в стационар II уровня (25-е сут жизни) были верифицированы следующие патологические изменения: субэпендимальная киста справа как следствие перивентрикулярного кровоизлияния, ишемические изменения подкорковых ганглиев с признаками лейкомаляции и выраженная дилатация боковых и III желудочков.

Для более детального изучения тяжести повреждения ткани головного мозга пациенту выполнили магнитно-резонансную томографию. Были выявлены МР-признаки диффузного расширения твердой мозговой оболочки инфра- и супратенториально, субдуральной эмпиемы в окружении левого полушария большого мозга с формированием ограниченной толстой капсулы ненапряженного крупного скопления в левой затылочной области и вовлечением правого поперечного синуса, мелких скоплений в левой лобной доле, некротические изменения в области базальных ядер с частичным лизированием гематом, мультикистозная энцефаломалия обоих полушарий большого мозга с редукцией их объема, частично лизированный субдуральный гематом в лобно-теменной области справа и в лобной и теменно-височно-затылочной областях слева.

В динамике выхаживания и мониторинга жизненно важных показателей и лабораторных параметров была обнаружена бактериемия MRSA, интерпретированная как поздний неонатальный сепсис, в общем анализе крови отмечалось нарастание лейкоцитов с 8 до  $12 \times 10^9/\text{л}$ , увеличенное СОЭ до 49 мм/ч, в биохимическом анализе крови — появление С-реактивного белка (12,4 мг/мл). Клинически у ребенка наблюдалась отрицательная динамика течения бронхолегочного процесса (рис. 6А, Б), был диагностирован тотальный пневмоторакс, кроме того, выраженная церебральная недостаточность, судорож-



**Рис. 6.** Рентгенологическая картина нарушений бронхиальной проходимости и гиповентиляции  
**Fig. 6.** X-ray pattern of bronchial obstructions and hypoventilation



**Рис. 7.** Внешний вид пациента спустя 3 мес после рождения  
**Fig. 7.** General appearance of the patient 3 months after birth

ный синдром, который сохранялся на фоне приема двух антиконвульсантов (фенобарбитал и леветирацетам), что было интерпретировано как поздний неонатальный сепсис. Назначена антибактериальная терапия линезолидом продолжительностью 14 сут с положительным эффектом, при повторных бактериологических посевах роста микроорганизмов не выявлено, в биохимическом анализе крови С-реактивный белок отрицательный, прокальцитонин  $> 0,5$ , купированы рентгенологические изменения в легких (рис. 6В), состояние пациента осталось стабильно тяжелым (см. таблицу).

В дальнейшем пациент был признан врачебной комиссией как паллиативный, по настоящее время находится на ИВЛ без перспективы для экстубации и самостоятельного дыхания. Причиной для присвоения пациенту паллиативного статуса явилось основное заболевание в виде множественных тяжелых пороков развития.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует негативное влияние синтетических катинонов антенатально, которое реализуется ЗВУР, поражением костной ткани с антенатальным снижением минеральной плотности кости, а также поражением головного мозга и, как результат, тяжелым нарушением функций дыхательной системы вследствие поражения дыхательного центра (рис. 7).

Кроме того, следует обратить внимание, что в когорте беременных женщин, которые подвержены наркотической зависимости, существуют и другие факторы, влияющие на новорожденного. В настоящем клиническом наблюдении, помимо употребления НПАВ, ЗВУР усугубляли хориоамнионит и курение, что соответствует социальному статусу беременной женщины.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Цитотоксическое повреждение и окислительный стресс

B. den Hollander и соавт. [11] изучали цитотоксичность бета-кетоамфетаминов в клетках нейробластомы SH-SY5S (клеточная линия человеческого происхождения, используемая в научных целях), оценивая окислительно-восстановительный потенциал. Авторы показали, что бета-кетоамфетамины увеличивают высвобождение лактатдегидрогеназы, которая является цитотоксичной.

R. López-Arnaу и соавт. исследовали ферментативные изменения, происходящие у крыс после введения мефедрона, имитирующего его злоупотребление человеком. Было обнаружено, что значения глутатионпероксидазы оказались повышенными в лобной коре, полосатом теле и гиппокампе, также в лобной коре наблюдался рост перекисного окисления липидов. Эти данные свидетельствуют об окислительном стрессе, связанном с мефедроном [12, 13]. Были проведены эксперименты *in vitro* на культурах нейронов коры головного мозга мышей с целью изучения дозозависимого цитотоксического эффекта, оценивали дофаминергическую и серотонинергическую нейротоксичность, авторами была продемонстрирована селективная нейротоксичность [14]. P. Tarkowski и соавт. сообщают о том, что окислительный стресс встречается не только в головном мозге, но и в других внутренних органах (почки, сердце, печень, селезенка) [15].

### Апоптоз, аутофагия, клеточное деление

K. Siedlecka-Kroplewska и соавт. изучали влияние 3-фторметкатинона, структурного аналога мефедрона, на клетки гиппокампа мыши. Было обнаружено, что данный аналог ингибирует рост клеток гиппокампа мыши и индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 [16].

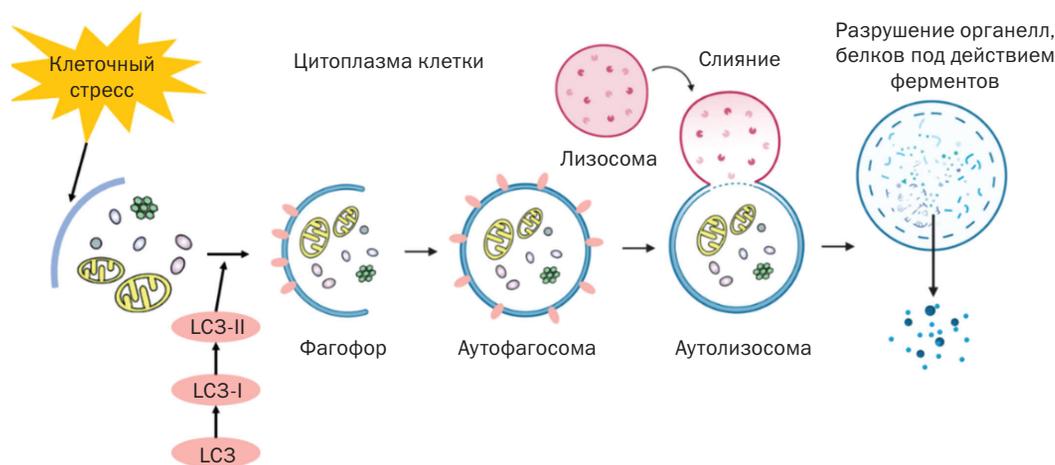
Синтетические катиноны влияют на молекулярные механизмы апоптоза путем повышенной экспрессии проапоптотического гена *BAX* и снижением экспрессии антиапоптотического гена *BCL2* [17]. Особенно чувствительными оказались нейроны прилежащего ядра прозрачной перегородки, где возрастало количество апоптотических клеток [18].

Аутофагия представляет собой эволюционный процесс, в ходе которого поврежденные или неправильно сформированные белки, а также поврежденные клеточные органеллы могут быть уничтожены [19]. Многие химические соединения, в том числе и синтетические катиноны, активируют аутофагию как адаптивную реакцию на стресс и механизм выживания [20]. Было обнаружено, что 3,4-МДМК, метамфетамин,  $\alpha$ -ПНП и МДПВ индуцируют аутофагию путем повышения количества LC3 (light chain 3, белки-индукторы аутофагосомы) в клетках, стимулируют превращение цитозольного LC3-I в связанный с мембраной LC3-II с образованием аутофагических вакуолей (рис. 8) [21–23].

### Провоспалительные цитокины и активация микроглии и астроцитов

После введения крысам мефедрона, имитирующего его эффект в человеческом организме, R. López-Arnaу и соавт. не наблюдали какой-либо активации микроглии [12]. Эти результаты согласуются с результатами M. Angoa-Pérez и соавт., которые не обнаружили активации микроглии или повышения уровней глиального фибриллярного кислого белка (ГФКБ), показателя активации астроцитов [24]. J. Martínez-Clemente и соавт. [14] показали, что мефедрон не изменял значения ГФКБ и не индуцировал активации микроглии, однако в гиппокампе было отмечено явное увеличение ГФКБ.

J.A. Marusich и O.H. Kim выявили повышение уровня воспалительных цитокинов в головном мозге самцов крыс (увеличение продукции фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6 в полосатом теле) по сравнению с самками и, как итог, развитие нейровоспалительного ответа на введение НПАВ [25]. В ответ на воспаление и повторное введение  $\alpha$ -ПВТ было выявлено увеличение количества микроглии [14, 26].



**Рис. 8.** Схематическое изображение апоптоза и аутофагии при употреблении НПАВ

**Fig. 8.** Schematic illustration of apoptosis and autophagy in use of NPAS

Таким образом, исследования патофизиологических механизмов демонстрируют плейотропность патологического влияния НПАВ, включающую индукцию окислительного стресса, апоптоза и аутофагии, вовлечение цитокинов как неотъемлемых участников любого воспалительного процесса и, как итог, ремоделирование нервной ткани и повреждение структур головного мозга.

На сегодняшний день ничего не известно ни о тератогенных, ни о мутагенных эффектах синтетических катинонов, ни о возможных долгосрочных последствиях пренатального хронического воздействия этих веществ. В литературе опубликовано несколько клинических наблюдений употребления 3,4-МДПГП и  $\alpha$ -ПГП. Коллеги из Рима в 2018 г. докладывали о тяжелом неонатальном абстинентном синдроме, вызванном воздействием метадона и одновременным приемом синтетического катинона. Метилэтакатинон был идентифицирован в волосах матери, что соответствовало потреблению его матерью до беременности и во время нее, также наркотический препарат был обнаружен в неонатальном меконии (0,7 нг/г), что подтверждает воздействие на внутриутробного ребенка во время развития [27]. Р. Adamowicz и соавт. описали случай гибели внутриутробного ребенка в связи с употреблением матерью синтетических наркотиков в последнем триместре беременности. Посмертное обследование младенца не выявило никаких существенных патологических изменений. Ребенок был мертворожденным, антенатальная гибель явилась результатом асфиксии. Токсикологический анализ показал высокий

уровень 3,4-МДПГП (76 нг/мл) и  $\alpha$ -ПГП (12 нг/мл) в крови ребенка [28].

Токсичность 3,4-МДПГП и  $\alpha$ -ПГП не изучалась, и точная токсическая дозировка не известна. Концентрация МДПВ в сыворотке крови продемонстрировала высокую варибельность — от следовых значений (< 10 нг/мл) до крайне высоких показателей (576 нг/мл) [29]. Тем не менее, часто это соединение было не единственной причиной смерти, так как присутствовали и другие токсические вещества [30].

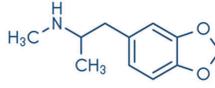
Синтетические катиноны в более кислой крови внутриутробного ребенка находятся в ионизированной форме и длительно циркулируют в кровеносной системе. В метаболизме МДПВ наиболее важными являются изоферменты CYP2C19, CYP1A2 и CYP2D6. На втором этапе «соли» конъюгируются либо с глюкуроновой кислотой, либо с сульфатом [31, 32]. Однако вследствие анатомо-физиологических особенностей и незрелости изоферментов и ферментов печени это приводит к повышению концентрации синтетических наркотиков у внутриутробного ребенка по сравнению с кровью матери [33].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день еще идет накопление клинических данных об органо- и тканеспецифичности патологического влияния НПАВ на внутриутробного и новорожденного ребенка, в связи с этим авторы настоящей публикации предлагают сопоставлять новые данные о действии НПАВ со сведениями о «классических» наркотических веществах, влияние которых подробно описано (рис. 9).



**Каннабис**

- Преждевременные роды
- Низкая масса тела при рождении (менее 2500 г)
- Пороки развития головного мозга?
- Малый для гестационного возраста
- Акрания
- Гастрошизис
- Атрезия пищевода
- Врожденная диафрагмальная грыжа



**Синтетические катиноны**

- Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)
- Малый для гестационного возраста
- Низкая масса тела при рождении
- Пороки развития ЦНС?
- Пороки развития ОДА?
- Пороки развития ЖКТ?

**Рис. 9.** Клинические проявления патологического воздействия на внутриутробного и новорожденного ребенка каннабиса и НПАВ  
Примечание. ЦНС — центральная нервная система; ОДА — опорно-двигательный аппарат; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

**Fig. 9.** Clinical presentation of pathological effects of cannabis and NPAS on an intrauterine and newborn child

Note. CNS (ЦНС) — central nervous system; MSS (ОДА) — musculoskeletal system; GIT (ЖКТ) — gastrointestinal tract.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что в экспериментальных исследованиях продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катионами, в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода, провоспалительной направленности иммунной системы. Собственное клиническое наблюдение описывает патологические эффекты, которые заключаются в преимущественном поражении нервной системы (пороки развития головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), что привело к мультиорганной дисфункции, реализации сепсиса, развитию тяжелой инвалидизации и, как итог, паллиативному статусу ребенка.

Следовательно, употребление НПВ имеет большую социально-экономическую значимость, описание подобных клинических наблюдений, равно как и проведение исследований *in vitro*, являются актуальными, а расширение представлений о краткосрочных и долгосрочных негативных последствиях употребления НПВ должно послужить иницилирующим этапом для разработки стратегий реабилитации таких пациентов.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

Авторами получено согласие законного представителя пациента на публикацию его фотографий.

**INFORMED CONSENT**

The authors obtained the consent of the patient's legal representative to publish his photographs.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

И.В. Дорошенко — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.

Т.С. Люлька — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.

Е.В. Лошкова — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

И.Р. Гришкевич — техническое редактирование.

Е.И. Кондратьева — обсуждение рукописи.

А.И. Хавкин — обсуждение рукописи.

Н.Д. Одинаева — обсуждение рукописи.

Ю.С. Рафикова — обсуждение рукописи.

В.А. Желев — обсуждение рукописи.

А.Л. Солнышко — обсуждение рукописи.

С.П. Ермоленко — обсуждение рукописи.

Н.Е. Мельников — обсуждение рукописи.

А.А. Богунецкий — обсуждение рукописи.

Е.В. Михалев — обсуждение рукописи.

Е.И. Макаревич — обсуждение рукописи.

**AUTHORS' CONTRIBUTION**

Ivan V. Doroshenko — research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Tatiana S. Liulka — research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Elena V. Loshkova — scientific concept of the publication, structure, writing, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication.

Ivan R. Grishkevich — technical editing.

Elena I. Kondratieva — discussion of the manuscript.

Anatoly I. Khavkin — discussion of the manuscript.

Nuriniso D. Odinaeva — discussion of the manuscript.

Yulia S. Rafikova — discussion of the manuscript.

Viktor A. Zhelev — discussion of the manuscript.

Andrey L. Solnyshko — discussion of the manuscript.

Sergey P. Ermolenko — discussion of the manuscript.

Nikolay E. Melnikov — discussion of the manuscript.

Anton A. Bohunetsky — discussion of the manuscript.

Evgeniy V. Mikhalev — discussion of the manuscript.

Elizaveta I. Makarevich — discussion of the manuscript.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**CONFLICT OF INTERESTS**

Not declared.

**ORCID**

**Е.В. Лошкова**

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

**И.В. Дорошенко**

<https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

**Т.С. Люлька**

<https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>

**А.И. Хавкин**

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**Е.И. Кондратьева**

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

**Н.Д. Одинаева**

<https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

**Ю.С. Рафикова**

<https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>

**В.А. Желев**

<https://orcid.org/0000-0002-2133-665X>

**А.Л. Солнышко**

<https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>

**Е.В. Михалев**

<https://orcid.org/0000-0003-4439-151X>

**С.П. Ермоленко**

<https://orcid.org/0000-0003-3903-2934>

**И.Р. Гришкевич**

<https://orcid.org/0000-0002-8581-7049>

**Н.Е. Мельников**

<https://orcid.org/0009-0006-4955-4364>

**А.А. Богунецкий**

<https://orcid.org/0009-0009-3399-827X>

**Е.И. Макаревич**

<https://orcid.org/0009-0008-1727-4485>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Palamar JJ, Su MK, Hoffman RS. Characteristics of novel psychoactive substance exposures reported to New York City Poison Center, 2011–2014. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;42(1):39–47. doi: <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1106551>

2. Wood KE. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J Pediatr*. 2013;163(1):213–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.056>

3. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996–1998. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):374–379. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02588-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02588-7)
4. Greenfield SF, Manwani SG, Nargiso JE. Epidemiology of substance use disorders in women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30(3):413–446. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(03\)00072-x](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(03)00072-x)
5. Chang JC, Holland CL, Tarr JA, et al. Perinatal Illicit Drug and Marijuana Use. *Am J Health Promot*. 2017;31(1):35–42. doi: <https://doi.org/10.4278/ajhp.141215-QUAL-625>
6. Gómez-Ruiz LM, Marchei E, Rotolo MC, et al. Prevalence of Licit and Illicit Drugs Use during Pregnancy in Mexican Women. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):382. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15030382>
7. Gunn JK, Rosales CB, Center KE, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009986. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009986>
8. Marchand G, Masoud AT, Govindan M, et al. Birth Outcomes of Neonates Exposed to Marijuana in Utero: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2145653. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45653>
9. Reece AS, Hulse GK. Epidemiological overview of multidimensional chromosomal and genome toxicity of cannabis exposure in congenital anomalies and cancer development. *Sci Rep*. 2021;11(1):13892. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93411-5>
10. Kalix P. A constituent of khat leaves with amphetamine-like releasing properties. *Eur J Pharmacol*. 1980;68(2):213–215. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(80\)90326-x](https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90326-x)
11. den Hollander B, Sundström M, Pelander A, et al. Keto amphetamine toxicity-focus on the redox reactivity of the cathinone designer drug mephedrone. *Toxicol Sci*. 2014;141(1):120–131. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu108>
12. López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Rodrigo T, et al. Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;286(1):27–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.03.015>
13. Buzhdygan TP, Rodrigues CR, McGary HM, et al. The psychoactive drug of abuse mephedrone differentially disrupts blood-brain barrier properties. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02116-z>
14. Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Abad S, et al. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One*. 2014;9(6):e99002. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099002>
15. Tarkowski P, Jankowski K, Budzyńska B, et al. Potential pro-oxidative effects of single dose of mephedrone in vital organs of mice. *Pharmacol Rep*. 2018;70(6):1097–1104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.05.010>
16. Siedlecka-Kroplewska K, Szczerba A, Lipinska A, et al. 3-Fluoromethcathinone, a structural analog of mephedrone, inhibits growth and induces cell cycle arrest in HT22 mouse hippocampal cells. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(2):241–246
17. Naseri G, Fazel A, Golalipour MJ, et al. Exposure to mephedrone during gestation increases the risk of stillbirth and induces hippocampal neurotoxicity in mice offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 2018;67:10–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.03.001>
18. Adám A, Gerecsei LI, Lepesi N, Csillag A. Apoptotic effects of the 'designer drug' methylenedioxypropylvalerone (MDPV) on the neonatal mouse brain. *Neurotoxicology*. 2014;44:231–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.004>
19. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol*. 2010;22(2):124–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.11.014>
20. Yang ZJ, Chee CE, Huang S, Sinicrope F. Autophagy modulation for cancer therapy. *Cancer Biol Ther*. 2011;11(2):169–176. doi: <https://doi.org/10.4161/cbt.11.2.14663>
21. Valente MJ, Amaral C, Correia-da-Silva G, et al. Methylone and MDPV activate autophagy in human dopaminergic SH-SY5Y cells: a new insight into the context of  $\beta$ -keto amphetamines-related neurotoxicity. *Arch Toxicol*. 2017;91(11):3663–3676. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1984-z>
22. Matsunaga T, Morikawa Y, Kamata K, et al.  $\alpha$ -Pyrrolidinononanophenone provokes apoptosis of neuronal cells through alterations in antioxidant properties. *Toxicology*. 2017;386:93–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.017>
23. Siedlecka-Kroplewska K, Wrońska A, Stasiłojć G, et al. The Designer Drug 3-Fluoromethcathinone Induces Oxidative Stress and Activates Autophagy in HT22 Neuronal Cells. *Neurotox Res*. 2018;34(3):388–400. doi: <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9898-y>
24. Angoa-Pérez M, Kane MJ, Francescutti DM, et al. Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts' and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J Neurochem*. 2012;120(6):1097–1107. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07632.x>
25. Marusich JA, Gay EA, Stewart DA, Blough BE. Sex differences in inflammatory cytokine levels following synthetic cathinone self-administration in rats. *Neurotoxicology*. 2022;88:65–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.11.002>
26. Kim OH, Jeon KO, Jang EY. Alpha-pyrrolidinopentiothiophenone ( $\alpha$ -PVT) activates the TLR-NF- $\kappa$ B-MAPK signaling pathway and proinflammatory cytokine production and induces behavioral sensitization in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022;221:173484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173484>
27. Pichini S, Rotolo MC, García J, et al. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone. *Forensic Sci Int*. 2014;245:e33–e35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.10.027>
28. Adamowicz P, Hydzik P. Fetal death associated with the use of 3,4-MDPHP and  $\alpha$ -PHP. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(2):112–116. doi: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1502443>
29. Grapp M, Kaufmann C, Ebbecke M. Toxicological investigation of forensic cases related to the designer drug 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): Detection, quantification and studies on human metabolism by GC-MS. *Forensic Sci Int*. 2017;273:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.01.021>
30. Adamowicz P, Gil D, Skulska A, Tokarczyk B. Analysis of MDPV in blood—determination and interpretation. *J Anal Toxicol*. 2013;37(5):308–312. doi: <https://doi.org/10.1093/jat/bkt025>
31. Kalapos MP. 3,4-methylene-dioxy-propylvalerone (MDPV) epidemic? *Orv Hetil*. 2011;152(50):2010–2019. doi: <https://doi.org/10.1556/OH.2011.29259>
32. Strange LG, Kochelek K, Keasling R, et al. The pharmacokinetic profile of synthetic cathinones in a pregnancy model. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;63:9–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.08.001>
33. Stewart JL, Meeker JE. Fetal and infant deaths associated with maternal methamphetamine abuse. *J Anal Toxicol*. 1997;21(6):515–517. doi: <https://doi.org/10.1093/jat/21.6.515>

Статья поступила: 01.08.2023, принята к печати: 18.12.2023  
The article was submitted 01.08.2023, accepted for publication 18.12.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

**Лошкова Елена Владимировна**, к.м.н. [Elena V. Loshkova, MD, PhD]; адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation]; e-mail: [loshkova.ev@ssmu.ru](mailto:loshkova.ev@ssmu.ru); e-Library SPIN: 9242-5976

**Дорошенко Иван Владимирович**, студент [Ivan V. Doroshenko, student]; e-mail: [vanyadoro2016@gmail.com](mailto:vanyadoro2016@gmail.com); e-Library SPIN: 4761-9795

**Людья Татьяна Сергеевна** [Tatiana S. Liulka, MD]; e-mail: [tan.liul1999@gmail.com](mailto:tan.liul1999@gmail.com)

**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; e-mail: [gastropedclin@gmail.com](mailto:gastropedclin@gmail.com); e-Library SPIN: 6070-9473

**Кондратьева Елена Ивановна**, д.м.н., профессор [*Elena I. Kondratieva*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elenafpk@mail.ru;  
**e-Library SPIN:** 9535-9331

**Одинаева Нуриничо Джумаевна**, д.м.н., профессор [*Nuriniso D. Odinaeva*, MD, PhD, Professor];  
**e-mail:** nig05@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1011-1896

**Рафикова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [*Yulia S. Rafikova*, MD, PhD]; **e-mail:** rafikova411@rambler.ru;  
**e-Library SPIN:** 7390-0931

**Желев Виктор Александрович**, д.м.н., профессор [*Viktor A. Zhelev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dozd5@yandex.ru;  
**e-Library SPIN:** 2088-2865

**Солнышко Андрей Леонидович**, к.м.н. [*Andrey L. Solnyshko*, MD, PhD]; **e-mail:** a.soln\_73@mail.ru;  
**e-Library SPIN:** 5405-3075

**Михалев Евгений Викторович**, д.м.н., профессор [*Evgeniy V. Mikhalev*, MD, PhD, Professor];  
**e-mail:** mikhalev-ev@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 7650-2279

**Ермоленко Сергей Прокопьевич**, к.м.н. [*Sergey P. Ermolenko*, MD, PhD]; **e-mail:** erserpro@mail.ru;  
**e-Library SPIN:** 9195-4393

**Гришкевич Иван Романович**, студент [*Ivan R. Grishkevich*, student]; **e-mail:** vanya0902w@icloud.com;  
**e-Library SPIN:** 7096-5150

**Мельников Николай Евгеньевич** [*Nikolay E. Melnikov*, MD]; **e-mail:** kolyambrxp123@mail.ru

**Богунецкий Антон Александрович**, к.м.н. [*Anton A. Bohunetsky*, MD, PhD]; **e-mail:** antonbogunetsky@gmail.com

**Макаревич Елизавета Игоревна**, студентка [*Elizaveta I. Makarevich*, student]