

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 15, № 1 (85) Январь-Февраль 2020 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Е.К.Алехин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валиуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Иошин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 28.02.2020
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 10,93
Заказ № 29
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 15, Number 1 (85), January-February, 2020

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.K.Alekhin; Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutelyan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences

http://mvb-bsmu.ru/

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова, К.С. Мочалов,
Д.А. Еникеев, Ю.Л. Борцова, Э.М. Муратов, К.Ш. Галимов
**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ** 5
- Sh.N.Galimov, E.F. Galimova, K.S. Mochalov,
D.A. Enikeev, Yu.L. Bortsova, E.M. Muratov, K.Sh. Galimov
**FEATURES OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS
IN CHRONIC BACTERIAL PROSTITIS**
- И.С. Шорманов, М.М. Ворчалов, М.В. Косенко,
А.С. Соловьев, Н.С. Шорманова, А.Н. Чирков, И.А. Чирков
**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ
РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПАЦИ-
ЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ НЕФРЕКТОМИЮ** 8
- I.S. Shormanov, M.M. Vorchalov, M.V. Kosenko,
A.S. Solovyev, N.S. Shormanova, A.N. Chirkov, I.A. Chirkov
**FEATURES OF PHARMACOLOGICAL SUPPORT IN THE
EARLY POSTOPERATIVE PERIOD FOR PATIENTS
AFTER RADICAL NEPHRECTOMY**
- И.Р. Гилязова, М.А. Бермишева, Е.А. Климентова,
Р.И. Сафиуллин, А.А. Измайлов, В.Н. Павлов, Э.К. Хуснутдинова
**АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ СИНДРОМА ВЕРНЕРА
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ** 15
- I.R. Gilyazova, M.A. Bermisheva, E.A. Klimentova,
R.I. Safiullin, A.A. Izmailov, V.N. Pavlov, E.K. Khusnutdinova
**ANALYSIS OF MUTATIONS IN THE WERNER SYNDROME
GENE IN METASTATIC RENAL CANCER PATIENTS**
- К.В. Меньшиков, О.Н. Липатов, В.А. Пушкарев
**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННЫХ
И КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ** 18
- K.V. Menshikov, O.N. Lipatov, V.A. Pushkarev
**IMMEDIATE RESULTS OF EXTENDED AND COMBINED
OPERATIONS FOR VULVA CANCER**
- Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова, Н.Т. Алексеева
**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ У
ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА (МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ)** 23
- D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova, N.T. Alekseeva
**STRUCTURAL FEATURES OF ADULT ANAL GLANDS
(MACRO-MICROSCOPIC EXAMINATION)**
- Ф.Х. Камилов, Р.Р. Юнусов, Т.И. Ганеев,
В.Н. Козлов, Е.Е. Пономарев, И.А. Меньшикова
**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ И ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА
КОСТНОЙ ТКАНИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИ-
ВАЮЩЕГО В ЙОДОДЕФИЦИТНОМ РАЙОНЕ** 26
- F.Kh. Kamilov, R.R. Yunusov, T.I. Ganeev,
V.N. Kozlov, E.E. Ponomarev, I.A. Menshikova
**MINERAL DENSITY AND BONE METABOLISM
IN ADULTS LIVING IN AN IODINE-DEFICIENT AREA**
- Т.Б. Минасов, Р.Ф. Хайрутдинов,
Е.Р. Якупова, Э.И. Мухаметзянова, Д.Р. Ахмельдинов
**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ
ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ** 31
- T.B. Minasov, R.F. Khayrutdinov,
E.R. Yakupova, E.I. Mukhametzyanova, D.R. Akhmedinov
X-RAY ASPECTS OF FOREFOOT RECONSTRUCTION
- О.Н. Савельева, А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова,
Л.А. Мухтарова, Ш.З. Загидуллин, Э.К. Хуснутдинова
**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ
ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА (NR3C1)
И ГЕНА КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА
(CRHR1) НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ** 37
- O.N. Savelieva, A.S. Karunas, Yu.Yu. Fedorova,
L.A. Mukhtarova, Sh. Z. Zagidullin, E.K. Khusnutdinova
**ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISMS
OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE (NR3C1)
AND THE CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE
GENE (CRHR1) ON THE DEVELOPMENT AND COURSE
OF BRONCHIAL ASTHMA**
- Г.А. Мавзютова, Г.А. Галиева,
Д.Р. Якупова, Г.М. Филалова, Т.Н. Лисовская
**ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
И АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ВНЕ-
БОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКО-
ГО СТАЦИОНАРА Г. УФЫ** 40
- G.A. Mavzyutova, G.A. Galieva,
D.R. Yakupova, G.M. Filalova, T.N. Lisovskaya
**FEATURES OF ETIOLOGICAL STRUCTURE
AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN COMMUNITY-
ACQUIRED PNEUMONIA UNDER THE CONDITIONS
OF UFA CITY HOSPITAL**
- В.И. Сахаров, И.А. Руслякова, Г.М. Хасанова,
А.В. Тутельян, Д.Н. Хасанов, В.Н. Дубровин, Ли Фань
**АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ
ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ
ПАТОЛОГИИ** 45
- V.I. Sakharov, I.A. Ruslyakova, G.M. Khasanova,
A.V. Tutelyan, D.N. Khasanov, V.N. Dubrovin, Li Fan
**ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF ELDER-
LY PATIENTS WITH SEPSIS ON THE BACKGROUND OF
COMORBID PATHOLOGY**
- Л.Ю. Попова, Л.Р. Байбулатова, Э.А. Бакиева, К.М. Жариков
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГИОНАЛЬ-
НОГО РЕГИСТРА** 51
- L.Yu. Popova, L.R. Baybulatova, E.A. Bakieva, K.M. Zharikov
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF BRONCHIAL
ASTHMA THERAPY IN CHILDREN USING
THE REGIONAL REGISTER**
- У.Г. Бадретдинов, И.И. Валеева
**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ЗАВИСИ-
МЫХ ОТ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ** 56
- U.G. Badretdinov, I.I. Valeeva
**CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF SUI-
CIDAL BEHAVIOR OF PATIENTS WITH SYNTHETIC
CATHINONES ADDICTION**
- Р.Р. Шарафиев, Г.И. Абдуллина, В.Н. Габдрафиков
**МИКРОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК РИСК ФОРМИ-
РОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ К НОВЫМ СИНТЕТИЧЕ-
СКИМ «ДИЗАЙНЕРСКИМ» НАРКОТИКАМ ГРУППЫ
СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИНОИДОВ** 61
- R.R. Sharafiev, G.I. Abdullina, V.N. Gabdrarifov
**MICROSOCIAL FACTORS AS A RISK FOR FORMING
DEPENDENCE ON NEW SYNTHETIC “DESIGN” DRUGS
OF SYNTHETIC CANNABINOIDS GROUPS**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- М.А. Мавраева, Т.С. Гусейнов, Ш.К. Таймазова
**АНАТОМО-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ КУРОРТНЫХ
И ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ** 65
- M.A. Mavraeva, T.S. Guseynov, Sh.K. Taymazova
**ANATOMICAL AND MORPHOMETRIC STUDIES
OF THE THYROID GLAND UNDER THE ACTION
OF SPA AND PHYSICAL FACTORS**

И.П. Рудакова, Ю.Н. Карпенко, О.В. Гашкова, С.В. Чашина, Н.Д. Саидов	И.P. Rudakova, Yu.N. Karpenko, O.V. Gashkova, S.V. Chashchina, N.D. Saidov
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СОЕДИНЕНИЯ ГП-15	67 STUDY OF GP-15 PHARMACOKINETICS

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Д.У. Эрмекова, И.З. Исмаилов, А.Д. Муратолиева	D.U. Ermekova, I.Z. Ismailov, A.D. Muratolieva
МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ОКСИКАМОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	MARKETING ANALYSIS OF NSAID OF OXYCAM GROUP IN THE KYRGYZ REPUBLIC
71	

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфьяров, Э.Р. Бакиров, Г.Р. Ямалова	A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov, E.R. Bakirov, G.R. Yamalova
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ШВОВ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ	COLONIC ANASTOMOSES LEAKAGE
75	
Е.Р. Якупова, Г.М. Тугузбаева, И.Р. Кабиров, М.Ф. Урманцев, И.М. Насибуллин, И.Г. Усманов, О.А. Заболотный	E.R. Yakupova, G.M. Tuguzbaeva, I.R. Kabirov, M.F. Urmantsev, I.M. Nasibullin, I.G. Usmanov, O.A. Zabolotnyi
РОЛЬ ОПУХОЛЬАССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАКА	ROLE OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN THE PATHOGENESIS OF VARIOUS CANCER SPECIES
79	

ЮБИЛЕЙ

ВАГИФ БИЛАС ОГЛЫ ШАДЛИНСКИЙ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	88
---	----

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

ПАМЯТЬ – ЭТО НАША ИСТОРИЯ РАИЛЯ НИГМЕТЗЯНОВНА АБДУЛЛИНА	90
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	92

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.65 - 002:577.175.14:616.69 - 008.3
© Коллектив авторов, 2020

Ш.Н. Галимов¹, Э.Ф. Галимова¹, К.С. Мочалов¹,
Д.А. Еникеев¹, Ю.Л. Борцова¹, Э.М. Муратов¹, К.Ш. Галимов²
**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет»

Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Аннотация. Гиперактивация цитокинов – весьма характерный признак при простатите.

Цель исследования: оценка содержания цитокинов в эякуляте мужчин, страдающих хроническим бактериальным простатитом и сопутствующим бесплодием, для выяснения их роли в качестве предикторов репродуктивной патологии.

Материал и методы. В исследование были включены 82 мужчины, проходившие лечение в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий. В качестве контрольной группы выступали 29 пациентов в репродуктивном возрасте. Исследование образцов пациентов с нарушениями репродуктивной функции показало наличие достоверных отличий в сравнении с образцами группы фертильных пациентов.

Результаты. Было установлено значительное увеличение содержания IL-18 и IFN-γ. В то же время содержание IL-1β, IL-7, SDF-1α, TGF-β снижалось. Нарушения в регуляции TGF-β и IL-18 являются наиболее прогностическими показателями при воспалительных процессах мужского полового тракта для оценки статуса репродуктивной системы.

Выводы. Полученные данные создают основания для включения анализа цитокинов в клиническую практику для оценки репродуктивной системы в первую очередь при нарушениях, вызванных воспалительными и иммунопатологическими процессами.

Ключевые слова: семенная плазма, хронический бактериальный простатит, цитокины, бесплодие.

Sh.N.Galimov, E.F. Galimova, K.S. Mochalov,
D.A. Enikeev, Yu.L. Bortsova, E.M. Muratov, K.Sh. Galimov
**FEATURES OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS
IN CHRONIC BACTERIAL PROSTITIS**

Abstract. Hyperactivation of cytokines is a very characteristic symptom in prostatitis.

Purpose of the study. The article assesses the content of cytokines in the ejaculate of men suffering from chronic bacterial prostatitis and concomitant infertility to determine their role as predictors of reproductive pathology.

Material and methods. The survey included 82 men treated in clinics to restore reproductive function. The control group consisted of 29 patients of reproductive age. A significant increase in the content of IL-18 and IFN-γ was found. At the same time, the content of IL-1β, IL-7, SDF-1α, TGF-β decreased. The study of samples of patients with impaired reproductive function showed the presence of significant differences in comparison with samples of the group of fertile patients.

Results. Violations in the regulation of TGF-β and IL-18 are the most prognostic indicators in inflammatory processes of the male genital tract in assessment of the reproductive system status.

Conclusions. The results create the basis for the inclusion of cytokine analysis in clinical practice to evaluate the reproductive system, primarily in cases of disorders caused by inflammatory and immunopathological processes.

Key words: seminal plasma, chronic bacterial prostatitis, cytokines, infertility.

Одним из распространенных заболеваний в урологии является хронический простатит [1]. Число новых случаев заболеваемости простатитом неуклонно растет [2]. У 30% взрослых мужчин встречается хронический бактериальный простатит (ХБП), который часто сопровождается рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Инфекционные воспалительные процессы выступают одним из ведущих факторов мужского бесплодия [3,7]. Деструктивные изменения фертильной активности содержат в себе явления патоспермии. Есть основания полагать, что снижение репродуктивности может быть напрямую вызвано инфекционными процессами в предстательной железе [15]. Ряд инфекционных агентов, а также медиаторы вос-

паления и активные формы кислорода могут снижать качество спермы, инициировать деструкцию сперматозоидов [5].

В последние годы в фокусе исследования причин развития простатита находятся различные звенья системы иммунитета [13]. Инфекционные и неинфекционные агенты запускают каскад клеточно-гуморальных реакций при простатите, а воспалительные процессы ускоряют и интенсифицируют ответ иммунной системы. Генерация чрезвычайно активных инфламмосом приводит к реакциям, катализируемым цистеиновой протеазой каспазой-1, образованию провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Наибольшее значение в патогенезе простатита имеет молекула NLRP3, которая в некоторых подходах вы-

ступает как таргетная мишень для снижения образования IL-18 при противовоспалительной терапии [8].

Гиперактивация цитокинов – достаточно характерный признак при простатите. ИЛ-8, определяемый в спермоплазме (sIL-8), может выступать в качестве важного диагностического показателя наличия воспаления [15]. Роль sIL-8 отмечена для различных компонентов половой системы: яичек, эпидидимиса, семенных пузырьков. Детальное освещение предикторов воспаления приведено в исследовании [9].

Основной акцент в настоящей статье сделан на исследовании пациентов, имеющих разный характер течения хронического простатита. Репродуктивный статус при этом не принимался во внимание. Данные о том, что цитокины играют важную роль в качестве регуляторов процессов сперматогенеза [14] позволяют направить исследование на выяснение характера цитокинового профиля у мужчин, страдающих простатитом при наличии бесплодия.

В обследование были включены 82 мужчины, проходившие лечение в клиниках вспомогательных репродуктивных технологий. В качестве контрольной группы выступали 29 пациентов в репродуктивном возрасте. Пациенты имели детей. Исследование биологического материала – семенной жидкости было проведено по стандартным протоколам ВОЗ (2010). Пробы эякулята были использованы после разжижения и подверглись центрифугированию (300 g). Все пациенты проходили процедуру информированного согласия на проводимые исследования. Уровень цитокинов регистрировался методом иммуноферментного анализа с применением тест-наборов. Результаты исследования приведены в таблице.

Таблица

Содержание отдельных цитокинов
в семенной плазме (пг/мл, M±m)

Показатель	Группа	
	контроль	простатит
IL-1β	4,27±0,44	1,46±0,34*
IL-2	5,72±0,51	5,23±0,48
IL-4	14,4±0,88	3,5±0,33*
IL-5	59,2±6,0	61,3±8,3
IL-6	7,73±1,18	9,65±1,14
IL-7	1823±181	1220±142*
IL-8	1428±129	1602±225
IL-10	3,82±0,33	4,29±0,52
IL-11	86,1±7,9	76,1±8,3
IL-13	5,16±0,52	4,2±0,69
IL-17	7,29±0,82	8,32±1,14
IL-18	22,1±3,5	132,7±11,2*
TNFα	1,67±0,21	1,83±0,22
SDF-1α	5917±253	3275±152*
TGF-β	86118±6724	21036±3489*
IFN-γ	1,21±0,32	9,38±0,61*

* p<0,05 в сравнении со здоровыми донорами.

Уровень цитокинов в исследуемых образцах здоровых мужчин характеризовался значениями, приводимыми в литературных данных [12]. Существенная особенность спермы репродуктивных лиц заключалась в наличии повышенного содержания IL-7, IL-8, SDF-1α и TGF-β (медианы>1000 пг/мл). Низкие значения были характерны для других цитокинов (медианы<100 пг/мл). Исследование образцов пациентов с нарушениями репродуктивной функции показало наличие достоверных отличий в сравнении с образцами группы фертильных пациентов.

Так, было установлено значительное увеличение содержания IL-18 и IFN-γ. При нормальных условиях содержание этих цитокинов в плазме имеет невысокие значения, в первую очередь IFN-γ. Являясь продуктом иммунокомпетентных клеток, IFN-γ может вызывать токсические эффекты в сперматозоидах. Образующийся в макрофагах IL-18 может обуславливать выработку IFN-γ. Эти звенья клеточно-гуморальных взаимодействий опосредствуют развитие противоопухолевого иммунного ответа [9]. Увеличение уровней IL-18 часто наблюдается и при простатитах неинфекционного генеза [13].

Сверхвысокое содержание отдельных цитокинов, сопровождающее инфекционные процессы мужского полового тракта, приводит к дальнейшей активации патогенетических звеньев, в первую очередь к реакциям липидной пероксидации, негативно воздействующим на функциональную активность сперматозоидов и репродуктивную систему. В ряде литературных источников имеются указания на то, что уровни цитокинов могут выступать в качестве прогностических показателей воспалительных и инфекционных процессов половой системы и начала незамедлительной терапии [9].

Среди обнаруженных изменений цитокиновой системы у пациентов также обнаруживается понижение SDF-1α, TGF-β, IL-1β и IL-7. Данные цитокины включены в важнейшие процессы клеточных регуляций и иммуноопосредованных реакций фертильных функций [4]. Например, IL-1β непосредственно участвует в контроле репродуктивной системы. Рассогласование баланса цитокиновой сети может свидетельствовать о наличии ряда патологий, в первую очередь инфекционных и воспалительных процессов.

За секрецию IL-1 и IL-6 в репродуктивной системе у мужчин ответственны не только половые, но и соматические клетки. Регуляция осуществляется как аутокринным, так и

паракринным путем. Действие различных патогенных факторов и инфекционных агентов приводит к индукции иммунокомпетентных клеток, расположенных в половом тракте [11].

Высокая толерантность яичек к антигенам, вырабатываемым во время полового созревания, обусловила статус иммунопrivилегированного органа. Ряд выделяемых интерлейкинов, факторов роста, хемокинов и других медиаторов клеточного ответа лежит в основе иммуноtolерантности. Пониженное содержание TGF- β , IL-7 и SDF-1 α , которое было выявлено в данном исследовании, дает основание для предположения о деструктивных процессах репродуктивной активности, опосредованной факторами иммунитета. Существенное обстоятельство заключается и в том, что наиболее выраженный характер снижения наблюдался для TGF- β – важного регулятора различных клеточноопосредованных реакций, в том числе и происходящих в клетках Сертоли и Лейдига. Обнаруженное снижение содержания TGF- β при нарушении репродуктивных функций, развивающихся при хроническом бактериальном простатите, свидетельствует о важном значении этого цитокина в формировании дисфункций фертильности и может выступать в качестве их предиктора.

В последних исследованиях получены результаты, указывающие на ограниченность возможностей стандартных методик анализа

спермоплазмы для оценки потенциала фертильности [10]. Вместе с тем, по-прежнему измерение содержания цитокинов еще не нашло широкого применения. Для того, чтобы оценить в полной мере перспективность оценки содержания цитокинов в эякуляте, необходимо проведение на большой выборке детальных исследований, включающих изучение и других показателей спермы с последующим наблюдением последствий и прогнозированием процесса зачатия и беременности [6,14].

Таким образом, нами были проведены исследования цитокинового статуса мужчин с нарушениями фертильной функции при хроническом бактериальном простатите. Полученные данные создают основания для включения анализа цитокинов в клиническую практику для оценки репродуктивной системы, в первую очередь, при нарушениях, вызванных воспалительными и иммунопатологическими процессами.

Работа заняла призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013 организации Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившей поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ). Исследование выполнено при поддержке РФФИ № 19-115-00008.

Сведения об авторах статьи:

Галимов Шамиль Нариманович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sngalim@mail.ru.

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

Мочалов Константин Сергеевич – к.б.н., заведующий центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kostja.mochalov@yandex.ru.

Еникеев Дамир Ахметович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Борцова Юлия Львовна – к.б.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: juliabaim@yandex.ru.

Муратов Эмиль Марселевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Галимов Камил Шамильевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: kamil19819@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бактериальный простатит: эпидемиология и этиология / М.И. Коган [и др.] // Урология. – 2018. – № 6. – С. 144-149.
2. Божедомов, В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения / В.А. Божедомов // Урология. – 2016. – №3. – С.78-90.
3. Галимов Ш.Н. Лечение мужского бесплодия: новый взгляд на старую проблему / Ш.Н. Галимов, Р.М. Мухамедзянов, Д.С. Громенко, Э.Ф. Галимова // Мужское здоровье и долголетие: материалы 2-го Российского научного форума. – М., 2004. – С. 33-34.
4. Галимов, Ш.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов // Пермский мед. журн. – 2012. – №6. – С.58-63.
5. Галимова, С.Ш. Содержание грелина в сыворотке крови и эякуляте при идиопатическом бесплодии / С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов // Вестник РГМУ. – 2015. – №2. – С. 329-330.
6. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия / В.Н. Павлов [и др.] // Вестник урологии. – 2016. – № 2. – С. 40-59.
7. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases / A. Abderrazak [et al.] // Redox Biology. – 2015. – Vol.4. – P.296-307.
8. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases / R. Bardan [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol.47. – №10-11. – P.909-915.
9. How to count sperm properly: checklist for acceptability of studies based on human semen analysis / L. Björndahl [et al.] // Human Reproduction. – 2016. – Vol.31. №2. – P.227-232.
10. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / M. Fijak [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. №4. – P.416-441.

11. Cytokines in the blood and semen of infertile patients / A. Havrylyuk [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol.40. №3. – P.337-344.
12. Ho, D. Prostate inflammation: A brief review / D. Ho // Urological Sci. – 2017. – Vol.28. №3. – P.113-118.
13. Bayesian view of murine seminal cytokine networks / M. Johnson [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol.12. №11. – P.0188897.
14. Lotti, F. Interleukin 8 and the male genital tract / F., Lotti, M. Maggi // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol.100. №1. – P.54-65.
15. Matalliotakis, I. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile man with genital tract infections / I. Matalliotakis, H. Cakmak, Y. Fragouli // Am. J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.55. – P.428-433.

REFERENCES

1. Bacterial prostatitis: epidemiology and etiology / Kogan M.I. [et al.] // Urology. – 2018. – №. 6. – P.144-149.
2. Bozhedomov, V.A. Chronic prostatitis: a new paradigm of treatment / V.A. Bozhedomov // Urology - 2016. – №. 3. – P. 78-90.
3. Galimov, Sh.N. Treatment of male infertility: a new look at an old problem / Sh.N. Galimov, R.M. Mukhamedzyanov, D.S. Gromenko, E.F. Galimova // Men's Health and Longevity: Materials of the 2nd Russian Scientific Forum. - M., 2004. - P. 33-34.
4. Galimov, Sh.N. Blood serum and spermoplasm cytokine spectrum in idiopathic sterility / Sh.N. Galimov, E.F. Galimova, V.N. Pavlov // Perm Medical Journal. - 2012. - №. 6. - P. 58-63.
5. Galimova, S.Sh. The content of ghrelin in blood serum and ejaculate in idiopathic infertility / S.Sh. Galimova, K.S. Mochalov // Bulletin of the RSMU - 2015. - №. 2. - P. 329-330.
6. Molecular and metabolic aspects of male infertility / V.N. Pavlov [et al.] // Bulletin of Urology. - 2016. - №. 2. - P. 40-59.
7. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases / A. Abderrazak [et al.] // Redox Biology. – 2015. – Vol.4. – P. 296-307.
8. The role of prostatic inflammation biomarkers in the diagnosis of prostate diseases / R. Bardan [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2014. – Vol.47. – №10–11. – P. 909-915.
9. How to count sperm properly: checklist for acceptability of studies based on human semen analysis / L. Björndahl [et al.] // Human Reproduction. – 2016. – Vol.31. №2. – P. 227–232.
10. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? / M. Fijak [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol.24. №4. – P. 416-441.
11. Cytokines in the blood and semen of infertile patients / A. Havrylyuk [et al.] // Cent. Eur. J. Immunol. – 2015. – Vol.40. №3. – P. 337–344.
12. Ho, D. Prostate inflammation: A brief review / D. Ho // Urological Sci. – 2017. – Vol.28. №3. – P. 113-118.
13. Bayesian view of murine seminal cytokine networks / M. Johnson [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol.12. №11. – P. 0188897.
14. Lotti, F. Interleukin 8 and the male genital tract / F., Lotti, M. Maggi // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol.100. №1. – P. 54-65.
15. Matalliotakis, I. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile man with genital tract infections / I. Matalliotakis, H. Cakmak, Y. Fragouli // Am. J. Reprod. Immunol. – 2006. – Vol.55. – P. 428–433.

УДК 616.61-089.87: 616-008-616.61-007.21.

© Коллектив авторов, 2020

И.С. Шорманов, М.М. Ворчалов, М.В. Косенко,
А.С. Соловьев, Н.С. Шорманова, А.Н. Чирков, И.А. Чирков
**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ
РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ НЕФРЭКТОМИЮ**
*ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ярославль*

Цель исследования: улучшение результатов радикальной нефрэктомии путем фармакологической коррекции нарушений адаптационной реактивности организма и единственной почки в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы: были обследованы две группы пациентов по 45 человек, перенесших нефрэктомии. Пациенты одной из групп в течение 14 суток послеоперационного периода дополнительно получали курсовое введение синтетического адиптогена Селанк.

Результаты: нефрэктомия является мощным стрессовым фактором, приводящим к дисбалансу биогенных стрессовых аминов, психо-эмоциональным и вегетативно-сосудистым нарушениям, что сопровождается выраженным нарушением фильтрационной способности единственной почки. Дополнительное курсовое введение Селанка в течение 14 суток оказало достоверно более эффективным и привело к восстановлению адаптационной способности организма, что сопровождалось менее выраженными нарушениями фильтрационной способности единственной почки.

Заключение: Селанк продемонстрировал достоверный антистрессовый, адаптогенный, анксиолитический, вегетативно-стабилизирующий и нефропротективный эффекты, что позволяет рекомендовать его для фармакологической коррекции дезадаптационного стресса и поддержания функций единственной почки после нефрэктомии.

Ключевые слова: нефрэктомия, адаптационная реактивность, дезадаптационный стресс, единственная почка, адиптогены, фармакотерапия.

I.S. Shormanov, M.M. Vorchalov, M.V. Kosenko,
A.S. Solovyev, N.S. Shormanova, A.N. Chirkov, I.A. Chirkov
**FEATURES OF PHARMACOLOGICAL SUPPORT IN THE EARLY
POSTOPERATIVE PERIOD FOR PATIENTS AFTER RADICAL NEPHRECTOMY**

Objective: to improve the results of radical nephrectomy by pharmacological correction of violations of adaptation reactivity of the organism, and the only kidney in the early postoperative period.

Material and Methods: Two groups of 45 patients after nephrectomy were examined. Patients of one group received an additional course of synthetic adaptogen Selank within 14 days of the postoperative period.

Results: nephrectomy is a powerful stress factor leading to an imbalance of nutrient stress amines, psycho-emotional and vegetative-vascular disorders accompanied by severe violation of the filtration capacity of a single kidney. Additional course of Selank

within 14 days (as opposed to its single purpose) was significantly more effective and reliably led to the restoration of the adaptive capacity of the body (reduced plasma levels of adrenaline, histamine and increased plasma levels of serotonin; normalized psycho-emotional and vegetative-vascular status of patients), which was accompanied by a less severe impaired renal filtration capacity of the only kidney.

Conclusion: Selank demonstrated reliable anti-stress, adaptogenic, anxiolytic, vegetative stabilization and renal protection, that allows to recommend it for pharmacological correction of desadaptation stress and maintainance of the functions of a single kidney after nephrectomy.

Key words: nephrectomy, adaptation reactivity, desadaptation stress, solitary kidney, adaptogens, pharmacotherapy.

С момента выполнения первой успешной нефрэктомии в истории человечества хирургом Симоном в 1869 году возникла новая важная медико-биологическая и социальная проблема для урологии – проблема судьбы больного с оставшейся единственной почкой. Главные вопросы, ответы на которые до сих пор ищут исследователи и клиницисты, звучат так: каковы сроки и механизмы восстановления единственной почки после удаления противоположной, как это может отразиться на адаптационной устойчивости организма после нефрэктомии, можно ли пациента с единственной почкой после нефрэктомии считать здоровым человеком? [5,6,10].

К настоящему времени механизмы адаптации остающейся после нефрэктомии единственной почки достаточно хорошо изучены как и процессы, сопровождающие эти адаптационные перестройки. Однако как в ранних, так и современных исследованиях по проблеме единственной почки основной упор делается на оценку преимущественно анатомо-функционального состояния единственной почки без учета тех системных нарушений адаптационной реактивности организма, которые непременно развиваются под влиянием формирующегося операционного стресса, поскольку хорошо известно, что любое оперативное вмешательство является мощным дезадаптирующим фактором [4]. И именно острый операционный стресс индуцирует общий адаптационный дисстресс-синдром, тем самым создается неблагоприятный метаболический фон, в условиях которого и происходят регенерация и адаптация оставшейся после нефрэктомии почки.

Поэтому сегодня совершенно очевидно, что исследование исключительно лишь процессов восстановления и адаптации почки после нефрэктомии вне связи с системными факторами операционного стресса (вегетативные, психоэмоциональные, болевые и т.д.) не может отражать объективные процессы почечной адаптации как единой полифункциональной и саморегулирующейся биологической системы. Именно такой интегративный патогенетический подход сегодня позволяет оценить не столько локальные нарушения адаптации, сколько системные нарушения адаптационной реактивности организма в связи с локальными

проявлениями дисстресс-синдрома, в частности в единственной почке [12,13].

По нашему мнению, именно такой подход наиболее важен для клинической практики, так как позволяет планировать не лечение болезни в принципе, а лечение конкретного послеоперационного пациента. Это важно еще и потому, что сегодня достоверно доказано, что самые ранние (доклинические) стадии заболеваний единственной почки формируются уже в раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии, поэтому адекватное ведение больного является ключевым фактором их ранней профилактики [8,14]. Для этого следует минимизировать стрессогенное влияние нефрэктомии на состояние системы адаптационной реактивности организма, в которую вовлекаются, прежде всего, нейроэндокринная система и ЦНС [19].

При выполнении этого требования можно ожидать создание благоприятных условий для качественной анатомо-функциональной адаптации оставшейся единственной почки и приблизиться к максимально ранней первичной профилактике ее заболеваний впоследствии. К сожалению, в оперативной урологии недостаточно внимания уделяется диагностике и коррекции адаптационных нарушений организма в целом, а при появлении признаков функциональной несостоятельности единственной почки обычно прибегают к назначению препаратов с преимущественно местным нефропротективным эффектом.

Механизмы послеоперационной дезадаптации клинически многогранны, но патогенетически универсальны независимо от причины стресса, и этот факт диктует необходимость медикаментозного сопровождения послеоперационного периода с использованием как препаратов с местной нефропротективной активностью, так и средств, регулирующих деятельность функции ЦНС, как это принято при стрессах нехирургической этиологии [1,8,14].

Наиболее популярной группой препаратов для коррекции стресса являются адаптогены, которые широко и эмпирически применяются в медицине не одно десятилетие [20]. В настоящее время на смену традиционным преимущественно растительным агентам с недостаточно понятными и изученными адап-

тогенными свойствами пришли синтетические адаптогены на основе биорегуляторных пептидов, которые имеют известную химическую структуру, а поэтому их механизм действия известен и клинически предсказуем [8,15,17]. Эти препараты постепенно вытесняют традиционные фитоадаптогены и находят свое широкое применение в самых разных отраслях современной медицины. Однако их эффективность в отношении послеоперационного стресса изучена явно недостаточно, особенно у больных, перенесших нефрэктомия.

Таким образом, состояние адаптивной реактивности организма в условиях лютого, в том числе и операционного стресса, оказывает существенное влияние на его исход. Данная проблема в оперативной урологии изучена явно недостаточно. В связи с вышеизложенным изучение компенсаторных реакций оставшейся почки и организма в целом после удаления противоположной почки и возможности медикаментозной коррекции операционного дистресс-синдрома является одной из актуальных проблем современной урологии.

Цель исследования – улучшение результатов радикальной нефрэктомии путем фармакологической коррекции нарушений адаптивной реактивности организма и единственной почки в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Общий объем исследования составил 120 пациентов, имеющих диагноз почечно-клеточный рак $T_{2-3}N_0X_0$. Из них 90 человек перенесли радикальную «открытую» нефрэктомия и наблюдались в течение 14 суток раннего послеоперационного периода (основная группа), а 30 человек с единственной почкой, перенесших радикальную нефрэктомия тем же доступом 6-12 месяцев назад, составили контрольную группу (условно здоровый контроль). При статистической обработке возрастного показателя групп пациентов получен средний возраст больных контрольной группы, составивший 44,8 года (доверительный интервал 0,95 при возрасте 28-56 лет), основной группы – 43,8 года (доверительный интервал 0,95 при возрасте 25-53 лет). Распределение по половому признаку было следующим: контрольная группа (n=30) состояла из 19 (63,3%) мужчин и 11 (36,7%) женщин; основная группа (n=90) состояла из 60 (66,7%) мужчин и 30 (33,3%) женщин. В основной группе до операции и на 1-, 7- и 14-е сутки после нефрэктомии выполнялся одинаковый объем диагностических исследований.

Для оценки степени выраженности стресса использовали лабораторные методы определения стрессовых биогенных аминов (адреналина, гистамина, серотонина) в плазме крови. Совместное определение показателей гистамина и серотонина в крови проводилось методом, основанном на измерении флюоресценции продуктов конденсации гистамина с ортофталевым альдегидом, а изолированного серотонина – с нингидрином по методике Л.Я. Прошиной [10]. Ориентируясь на интенсивность свечения стандартных проб, производили расчет показателей в мкг/мл. Для приготовления стандартных проб использовали гистамин дигидрохлорид фирмы «Fluka» (Швейцария) и серотонин-креатинин сульфат фирмы «Reanal» (Венгрия). Уровень адреналина определялся дифференциально-флюориметрическим методом В.О. Осинской [3]. Расчет проводился по калибровочным графикам. Концентрация катехоламинов в крови выражалась в мкг/мл. В качестве нормальных значений в крови адреналина, гистамина и серотонина принимались значения указанных биогенных аминов в крови у больных контрольной группы.

Проводился общеклинический осмотр всех пациентов. Осуществлялся сбор жалоб на момент исследования. Для выявления нарушений психо-эмоционального статуса все пациенты проходили анкетирование по шкале тревоги Цунга [21], содержащий 20 утверждений, по каждому из которых исследуемый дает ответ по частоте возникновения у него того или иного признака, ранжированной в четырех градациях: «редко», «иногда», «часто» и «очень часто». На основании ответов рассчитывался суммарный балл тревоги (СБТ), максимальное значение по данной шкале составляет 80 баллов. Индекс тревоги (ИТ) рассчитывался делением полученного при обследовании пациента суммарного балла по шкале Цунга на максимально возможный суммарный балл по данной шкале (80 баллов).

Для оценки состояния центральной гемодинамики использовались традиционные методы диагностики: пальпаторные измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), аппаратные измерения уровней систолического артериального давления (САД, мм рт.ст.) и диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.) (тонометрия по стандартной методике). На основании измерений показателей ЧСС и ДАД для выявления гемодинамических вегетативных нарушений всем больным рассчитывали вегетативный индекс Кердо (ВИК) для экспресс-

диагностики вегетативных сердечно-сосудистых нарушений [16]. Расчет ВИК достаточно прост и быстр, что важно при оценке вегетативной дисфункции в экстремальных условиях (в том числе и в послеоперационном периоде). ВИК вычисляется в клинике по формуле:

$$ВИК = (1 - ДАД/ЧСС) \times 100,$$

где ВИК – вегетативный индекс Кердо (баллы); ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин) [193].

Усредненный показатель ВИК в норме располагается в области нулевых значений, диапазон колебаний у мужчин в норме составляет от -2 до +2 баллов, а у женщин – от -5 до +1 балла соответственно. В условиях любого психоэмоционального вегетативного стресса ВИК существенно возрастает, и чем он выше, тем более выражена стрессовая реакция.

Для оценки функциональной способности единственной почки в утренней пробе производили определение в кубитальной крови, взятой натощак, уровня эндогенного креатинина с применением унифицированного метода Поппера, основанного на реакции Яффе. За нормальное значение уровня креатинина в крови принимали значение 70-115 мкмоль/л для мужчин и 35-90 мкмоль/л для женщин [3]. Измеренный плазменный уровень эндогенного креатинина использовали для расчета у каждого пациента скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.) [11].

Для оценки эффективности дополнительного назначения в послеоперационном периоде изучаемого фармакологического препарата основная группа (n=90) была поровну разделена на 2 основные подгруппы (по n=45), основное отличие между обеими подгруппами заключалось в особенностях фармакотерапии в раннем послеоперационном периоде. Пациенты подгруппы 1 (n=45) получали в раннем послеоперационном периоде базовую стандартную терапию, а пациентам подгруппы 2 (n=45) дополнительно к базовой терапии назначали изучаемый фармакологический препарат, в качестве которого был выбран синтетический адаптоген на основе биорегуляторных пептидов Селанк. Он назначался, начиная с 1-х суток раннего послеоперационного периода, интраназально согласно инструкции по следующей схеме: по 2 капли в каждую ноздрю (150 мкг (2 капли – 0,1 мл)) 3 раза в сутки. Разовая доза Селанка составила 4 капли (300 мкг), а суточная доза – 900 мкг.

Длительность курсового применения препарата – 14 дней.

Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel-2007 и Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Результаты лечения обеих основных подгрупп сравнивались между собой и показателями контрольной группы. Результаты исследований представлены в виде средней арифметической (M) и её стандартной ошибки (m). Выявление различий проводилось по критерию Стьюдента, критерием статистической достоверности полученных выводов мы считали общепринятое в медико-биологических исследованиях значение показателя $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих клинических подгрупп характеризовались достоверно более высоким предоперационным уровнем адреналина в крови по сравнению с группой контроля, что отражало выраженность стресса в обеих подгруппах ($p < 0,05$). Однократное введение Селанка в 1-е сутки после нефрэктомии не оказывало достоверного влияния на плазменный уровень адреналина у больных подгруппы 2 по сравнению с больными подгруппы 1 ($p < 0,1$). Однако на 7-е сутки после нефрэктомии у больных подгруппы 2 отмечено достоверное снижение плазменного уровня адреналина на 41% по сравнению с подгруппой 1, а к 14-м суткам плазменный уровень адреналина у больных подгруппы 2 оказался достоверно ниже, чем у больных подгруппы 1, достоверно не отличаясь при этом от показателя контрольной группы ($p < 0,05$). Обе клинические подгруппы демонстрировали достоверно более высокий уровень гистамина в крови непосредственно перед нефрэктомией ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, который сохранялся примерно на одинаковом уровне вплоть до 7-х суток после операции и достоверно не зависел от характера проводимой медикаментозной терапии ($p < 0,1$). Однако на 14-е сутки после нефрэктомии уровень гистамина в крови у пациентов подгруппы 2 достоверно снизился на 28% по сравнению с подгруппой 1, хотя и не достиг уровня, характерного для контрольной группы, превышая последний на 40% ($p < 0,05$). В то же время в подгруппе 1 уровень гистамина в крови к 14-м суткам после нефрэктомии превышал показатель контрольной группы на 93% ($p < 0,05$). Таким образом, курсовое введение пациентам Селанка приводило к более выраженной положительной динамике (снижению) уровня плазменного гистамина по сравнению с пациентами, не получавшими препарат, хотя полной нормализации данного показателя не происходило ни в одной под-

группе. Исходный серотониновый статус у больных обеих подгрупп достоверно не различался и характеризовался относительным дефицитом серотонина ($p < 0,1$). К 14-м суткам после нефрэктомии показатели серотонинового обмена в обеих подгруппах также оказались практически одинаковыми, однако пациенты подгруппы 2 имели абсолютные значения плазменного уровня серотонина, которые в

большей степени (хоть и недостоверно) приближались к показателям серотонинового статуса у больных группы контроля ($p < 0,1$). Таким образом, Селанк продемонстрировал свои достоверные адаптогенные и антистрессорные эффекты.

Влияние терапии Селанком на показатели психоэмоционального статуса больных до и после нефрэктомии представлено в табл. 1.

Таблица 1

Динамика уровня тревоги у пациентов до и после нефрэктомии в зависимости от вида послеоперационной фармакотерапии (n=120)

Показатель	Группы	Исходный уровень показателя	1-е сутки после нефрэктомии	7-е сутки после нефрэктомии	14-е сутки после нефрэктомии
Суммарный балл тревоги (СБТ) по Шкале Цунга (баллы)	Контрольная (n=30)	33,2±2,4*			
	Подгруппа 1 (n=45)	72,3±3,8*	64,8±1,2*	57,6±1,8*/**	52,7±2,2*/**
	Подгруппа 2 (n=45)	68,9±4,8*	62,6±2,5*	49,6±3,7*/**	40,9±2,7*/**
Индекс тревоги (ИТ), у.е.	Контрольная (n=30)	0,41±0,9*			
	Подгруппа 1 (n=45)	0,81±0,4*	0,83±0,6*	0,72±0,3*/**	0,56±0,5*
	Подгруппа 2 (n=45)	0,79±1,4*	0,82±0,3*	0,58±0,7*/**	0,46±0,4*/**

* Достоверная разница между группой контроля и больными обеих групп (но не между собой) до и после нефрэктомии при сравнении каждого из показателей при $p < 0,05$. ** Достоверная разница в сравнении между собой обоих показателей в подгруппах 1 и 2 на 7- и 14-е сутки после нефрэктомии при $p < 0,05$.

Как видно из табл.1, курсовое введение Селанка в раннем послеоперационном периоде нефрэктомии позволяло достоверно уменьшить клинические проявления психоэмоциональных расстройств (тревожно-депрессивного синдрома), обусловленных послеоперационным стрессом, анксиолитический эффект которого начинает достоверно

проявляться с 7-х суток после нефрэктомии ($p < 0,05$). На фоне более быстрого и полноценного восстановления психоэмоционального фона при курсовом введении Селанка выявлена более быстрая достоверная положительная динамика восстановления вегетативно-сосудистой реактивности организма, оцененной по индексу ВИК (табл. 2).

Таблица 2

Динамика вегетативной реактивности (индекса ВИК) у пациентов до и после нефрэктомии в зависимости от вида послеоперационной фармакотерапии (n=120)

Группы пациентов	Исходный уровень показателя	1-е сутки после нефрэктомии	7-е сутки после нефрэктомии	14-е сутки после нефрэктомии
Контрольная (n=30)	3,2±0,3*			
Подгруппа 1 (n=45)	4,8±0,6*	12,3±0,5*	10,3±0,4*/**	6,5±0,7*/**
Подгруппа 2 (n=45)	4,9±0,6*	14,3±0,3*	8,6±0,4*/**	4,3±0,3*/**

* Достоверная разница между больными группы контроля и больными обеих подгрупп (но не между собой) до и после нефрэктомии при $p < 0,05$. ** Достоверная разница в сравнении между собой подгрупп 1 и 2 на 7- и 14-е сутки после нефрэктомии при $p < 0,05$.

Как следует из табл. 2, динамика вегетативной реактивности практически полностью совпадала с динамикой выраженности тревоги у больных обеих подгрупп при сравнении их как между собой, так и с контрольной группой. Положительные изменения вегетативного статуса оперированных пациентов начинались с 7-х суток и стабильно достоверно улучшались к 14-м суткам после нефрэктомии ($p < 0,05$). При этом степень восстановления вегетативной адаптации оказалась достоверно выше у пациентов подгруппы 2 ($p < 0,05$). Однако, несмотря на это, по окончании курса лечения к 14-м суткам ни в одной из двух подгрупп вегетативно-сосудистые нарушения не были ликвидированы полностью, хотя результаты лечения подгруппы 2 максимально близко приближались к нормальным показателям вегетативной реактивности пациентов контрольной группы

($p < 0,05$). Полученные находки свидетельствуют о наличии у Селанка достоверного вегетативно-стабилизирующего эффекта.

Повышение уровня эндогенного креатинина (по сравнению с контролем) имело место только в 1-е сутки после нефрэктомии у больных обеих подгрупп, что могло свидетельствовать об отрицательном белковом балансе (усиленном катаболизме белка на фоне послеоперационного стресса) либо о транзиторном нарушении азотовыделительной функции единственной почки, либо о сочетании этих механизмов ($p < 0,05$). Однако уже к 7-м суткам азотовыделительная функция единственной почки продемонстрировала тенденцию к нормализации, а к 14-м суткам достоверных различий между показателями креатинина крови в подгруппах сравнения и группе контроля не наблюдалось, хотя при этом средний показатель креатинина крови у больных подгруппы 2

установился даже на более низком уровне, чем в контрольной группе ($p < 0,1$).

В то же время более достоверные негативные изменения претерпевала фильтрационная способность единственной почки, оцененная по расчетной СКФ. В течение первых 7-ми суток после нефрэктомии показатель СКФ в обеих подгруппах оказался достоверно ниже контроля ($p < 0,05$). Начиная с 7-х суток послеоперационного периода наблюдалась различная динамика СКФ в подгруппах сравнения в зависимости от вида фармакотерапии. В подгруппе 1 СКФ на 7-е сутки несколько достоверно уменьшилась по сравнению с 1-ми сутками, а к 14-м суткам увеличилась примерно на 11% от уровня первых суток, но так и не достигла показателей группы контроля ($p < 0,05$). В то же время в подгруппе 2 СКФ на 7-е сутки достоверно увеличилась на 12% по сравнению с 1-ми сутками, к 14-м суткам она

дополнительно увеличилась еще на 12% от уровня 7-х суток ($p < 0,05$). В итоге на фоне курсового введения Селанка СКФ на 14-е сутки после нефрэктомии достоверно увеличилась по сравнению с 1-ми сутками на 26%, достигнув к 14-м суткам показателя, достоверно не отличающегося от показателя СКФ контрольной группы ($p < 0,1$). Это свидетельствует о том, что курсовое введение Селанка обладает достоверным нефропротективным эффектом.

Таким образом, дополнительное назначение в раннем послеоперационном периоде синтетического адаптогена Селанка позволяет более быстро и выражено нивелировать или вовсе ликвидировать различные клинико-лабораторные проявления нарушений системной адаптационной реактивности, что благоприятно сказывается на важнейшей функции единственной почки – ее фильтрационной способности (табл. 3).

Таблица 3

Результаты лечения подгрупп 1 и 2 в течение 14-ти суток после нефрэктомии (n=90)

Исследуемый показатель на 14-е сутки после нефрэктомии	Подгруппа 1 без Селанка (n=45)	Подгруппа 2 с Селанком (n=45)
Уровень адреналина в крови, мкг/л	-25% от уровня 1-х суток*	-44% от уровня 1-х суток*
Уровень гистамина в крови, мкг/л	+6% от уровня 1-х суток*	-22% от уровня 1-х суток*
Уровень серотонина в крови, мкг/л	-1% от уровня 1-х суток	+4% от уровня 1-х суток
Суммарный балл тревоги	-27% от уровня 1-х суток*	-40% от уровня 1-х суток*
Индекс тревоги, у.е.)	-31% от уровня 1-х суток	-42% от уровня 1-х суток
Вегетативный индекс Кердо (ВИК), у.е.	+35% от уровня 1-х суток*	-13% от уровня 1-х суток*
Уровень креатинина в крови, мкмоль/л	-14% от уровня 1-х суток	-16% от уровня 1-х суток
Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мл/мин	+10% от уровня 1-х суток*	+25% от уровня 1-х суток*

Примечание. Цифрами показана динамика (увеличение/уменьшение) средних значений исследуемых параметров ($v \pm \%$) на 14-е сутки после нефрэктомии по отношению к показателям 1-х суток, взятых условно за 100%. * Достоверная разница между подгруппой 1 и подгруппой 2 при $p < 0,05$.

Таким образом, курсовое введение Селанка в течение 14-ти суток (в отличие от его однократного назначения) оказалось достоверно более эффективным и достоверно приводило к позитивным изменениям адаптационной способности организма и функций единственной почки (снижение плазменного уровня стрессорных биогенных аминов (адреналина и гистамина); повышение плазменного уровня биогенных аминов с антистрессорным и анксиолитическим эффектом (серотонина); нормализация психоэмоционального статуса пациентов; улучшение вегетативно-сосудистой адаптации организма; выраженный нефропротективный эффект). Во всех клинических наблюдениях переносимость пептидного препарата Селанка была удовлетворительной, побочных эффектов терапии данным препаратом не было отмечено ни в одном случае.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что нефрэктомия является важным стрессовым фактором, способным привести в раннем послеоперационном периоде к нару-

шениям адаптационной реактивности организма в целом и единственной почки в частности. Данные патологические процессы протекают одновременно, вызывая взаимное отягощение друг друга, поскольку общим звеном их патогенеза может быть стрессиндуцированные нарушения нейроэндокринной регуляции защитных адаптационных реакций. Единственная почка в раннем послеоперационном периоде в условиях системного дезадаптационного стресса функционирует на грани своих физиологических возможностей, что диктует необходимость оптимизации медикаментозного сопровождения послеоперационного периода с использованием как препаратов с нефропротективной активностью, так и средств, регулирующих нейроэндокринные функции и ЦНС.

Решение этой проблемы может быть связано с применением после нефрэктомии адаптогена нового поколения на основе регуляторных пептидов Селанка, целесообразность, эффективность и безопасность которого для урологической практики показана в настоящем исследовании.

Сведения об авторах статьи:

- Шорманов Игорь Сергеевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.
- Ворчалов Михаил Михайлович** – к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.
- Косенко Максим Вадимович** – старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)30-56-41. E-mail: kafuro@mail.ru.
- Соловьёв Андрей Сергеевич** – к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией; ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.
- Шорманова Наталия Сергеевна** – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852) 30-56-41.
- Чирков Александр Николаевич** – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.
- Чирков Иван Александрович** – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Биохимия мозга: учебное пособие / И.П. Ашмарин, В.В. Стукалов, Н.Д. Ещенко.– СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского гос. ун-та, 1999. – 325 с.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Горячковский, А. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
4. Хирургическое лечение больных почечно-клеточным раком, осложненным венозной опухолевой инвазией / С.А. Замятин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10, №3. – С.139-142.
5. Иванов, А.П. Нефрэктомия в современных условиях: причины и дальнейшая судьба больных с единственной почкой / А.П. Иванов, И.А. Тюзиков // Фундаментальные исследования. – 2011. – №7. – С. 64-67.
6. Иванов, А.П. Влияние заболеваний единственной почки на ее функциональное состояние в отдаленном периоде после нефрэктомии / А.П. Иванов, И.А. Тюзиков // Российский медицинский журнал. – 2012. – №1. – С 24-26.
7. Козловская, М.М. Селанк и короткие пептиды семейства тафтсина в регуляции адаптивного поведения при стрессе / М.М. Козловская, И.И. Козловский, Е.А. Вальдман, С.Б. Серединин // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2002. – Т. 88 (6). С. 751.
8. Кост Н.В. Опиоидергические механизмы тревожных расстройств и эффектов анксиолитических препаратов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 49 с.
9. Лапшаева, Т.В. Факторы риска неблагоприятного прогноза у больных с единственной почкой / Т.В. Лапшаева // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 47-49.
10. Одилов, А.Ю. Некоторые показатели качества жизни больных после традиционной и ретроперитонеоскопической нефрэктомии / А.Ю. Одилов, К.Г. Султанов, З.А. Кадыров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, №2. – С.119-121
11. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов [и др.] // Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 24-26.
12. Тюзиков, И.А. Оптимизация диагностики заболеваний единственной почки у мужчин на основе междисциплинарного подхода / И.А. Тюзиков, А.П. Иванов // Клиническая нефрология. – 2013. – № 2. – С 25-29.
13. Тюзиков, И.А. Системные метаболические факторы патогенеза заболеваний единственной почки у мужчин (пилотное исследование) / И.А. Тюзиков, А.П. Иванов // Урология. – 2012. – № 3. – С. 11-14.
14. Шорманов, И.С. Фармакологическая поддержка адаптивных возможностей организма в условиях экспериментального операционного стресса / И.С. Шорманов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №2 (62). – С.47-52
15. Guzmán, D.C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21052943> / D.C. Guzmán [et al.] // Arch Pharm Res. – 2010. – 33(10). С 1671-1677.
16. Kérdő, I. Einaus Daten der Blutzirkulationkalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage / I. Kérdő // Actaneurovegetativa. – 1966. – Bd. 29 (2). P. 250–268.
17. Kolik, L.G. Efficacy of peptide anxiolytic selank during modeling of withdrawal syndrome in rats with stable alcoholic motivation / L.G. Kolik, A.V. Nadorova, M.M. Kozlovskaya // Bull ExpBiol Med. – 2014. – 157(1). P. 52-55.
18. Kurra, V. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency / V. Kurra [et al.] // Am J Hypertens. – 2009. – 22(9). P. 964-970.
19. Kvetnansky, R. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems / R. Kvetnansky, X. Lu, M.G. Ziegler // AdvPharmacol. – 2013. – 68. P. 359-397.
20. Levin, O. Phyto-adaptogens--protection against stress? / O. Levin // Harefuah. – 2015. – 154(3). P. 183-186.
21. Zung, W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders / W.W.K. Zung // Psychosomatics. – 1971. – 12. P. 371-379.

REFERENCES

1. Ashmarin, I.P. Biohimiya mozga: uchebnoeposobie / I.P. Ashmarin, V.V. Stukalov, N. D. Eshchenko.–SPb.: Izd-vo Sankt-Peterburgskogogos. un-ta, 1999. – 325 s. (In Russ.).
2. Glanc, S. Mediko-biologicheskayastatistika / S. Glanc – M.: Praktika, 1999. – 459 s. (In Russ.).
3. Goryachkovskij, A. Klinicheskayabiohimiya v laboratornojdiagnostike / A. Goryachkovskij. – Odessa: Ekologiya, 2005. – 616 s. (In Russ.).
4. Hirurgicheskoelecheniebol'nyhpochечно-kletochnymrakom, oslozhnennymvенозnojopuholevojinvaziej / S.A. Zamyatin [i dr.] // MedicinskijvestnikBashkortostana. – 2015. – Tom.10, №3. – S.139-142. (In Russ.).
5. Ivanov, A.P. Nefrektomiya v sovremennyhustoviyah: prichinyidal'nejshayasud'babol'nyh s edinstvennojpochkoy / A.P. Ivanov, I.A. Tyuzikov // Fundamental'nyeissledovaniya. – 2011. – №7. – S. 64-67. (In Russ.).
6. Ivanov, A.P. Vliyaniyazabolevanijedinstvennojpochkinaefunkcional'noesostoyanie v otdalennomperiodeposlenefrektomii / A. P. Ivanov, I.A. Tyuzikov // Rossijskijmedicinskijzhurnal. – 2012. – №1. – S 24-26. (In Russ.).
7. Kozlovskaya, M.M. Selankikortkiepeptidysemejstvaftsina v regulyaciadaptivnogopovedeniyapristresse / M.M. Kozlovskaya, I.I. Kozlovskij, E.A. Val'dman, S.B. Seredinin // Rossijskijfiziologicheskijzhurnalim. I. M. Sechenova. – 2002. – Tom 88 (6). S. 751. (In Russ.).
8. Kost, N.V. Opioiderghicheskimekhanizmytrevozhnyhrasstrojstvieffektovanksioliticheskikhpreparatov: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Moskva, 2007. – 49 s. (In Russ.).
9. Lapshaeva, T.V. Faktoryriskaneblagopriyatnogoprognosa u bol'nyh s edinstvennojpochkoy / T.V. Lapshaeva // Sibirskijmedicinskijzhurnal. – 2006. – № 3. – S. 47-49. (In Russ.).
10. Odilov, A.YU. Nekotoryepokazatelikachestvazhiznibol'nyhposlertadicionnojiretroperitoneoskopichekojnefrektomii / A.YU. Odilov, K.G. Sultanov, Z.A. Kadyrov // MedicinskijvestnikBashkortostana. – 2013. – Tom.8, №2. – S.119-121. (In Russ.).
11. Smirnov, A.V. Hronicheskayabolezn' pochek: osnovnyepriincipyskrininga, diagnostiki, profilaktikiipodhody k lecheniyu / A. V. Smirnov [i dr.] // Klinicheskayaneфрология. – 2012. –№ 4. – S. 24-26. (In Russ.).

12. Tyuzikov, I.A. Optimizaciadiagnostikizabolevanijedinstvennojepochki u muzhchinnaosnovemezhdisciplinarnogopodhoda / I.A. Tyuzikov, A. P. Ivanov // Klinicheskayanefrologiya. – 2013. – № 2. – S 25-29. (In Russ.).
13. Tyuzikov, I.A. Sistemnyemetabolicheskiefactorypatogenezabolevanijedinstvennojepochki u muzhchin (pilotnoeissledovanie) / I.A. Tyuzikov, A. P. Ivanov // Urologiya. – 2012. – № 3. – S. 11-14. (In Russ.).
14. SHormanov, I.S. Farmakologicheskayapodderzhkaadaptivnyhvozmozhnostejorganizma v usloviyaheksperimental'nogooperacionnogostressa / I.S. SHormanov [i dr.] // MedicinskijvestnikBashkortostana. – 2016. – Tom.11, №2 (62). – S.47-52
15. Guzmán, D.C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21052943> / D.C. Guzmán [et al.] // Arch Pharm Res. – 2010. – 33(10). C 1671-1677. (In Russ.).
16. Kérdö, I. EinausDaten der Blutzirkulationkalkulierter Index zurBeurteilung der vegetativenTonuslage / I. Kérdö // Actaneurovegetativa. – 1966. – Bd. 29 (2). P. 250-268.
17. Kolik, L.G. Efficacy of peptide anxiolytic selank during modeling of withdrawal syndrome in rats with stable alcoholic motivation / L.G. Kolik, A.V. Nadorova, M.M. Kozlovskaya // Bull ExpBiol Med. – 2014. – 157(1). P. 52-55.
18. Kurra, V. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency / V. Kurra [et al.] // Am J Hypertens. – 2009. – 22(9). P. 964-970.
19. Kvetnansky, R. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems / R. Kvetnansky, X. Lu, M.G. Ziegler // AdvPharmacol. – 2013. – 68. P. 359-397.
20. Levin, O. Phyto-adaptogens--protection against stress? / O. Levin // Harefuah. – 2015. – 154(3). P. 183-186.
21. Zung, W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders / W.W.K. Zung // Psychosomatics. – 1971. – 12. P. 371-379.

УДК 575:618

© Коллектив авторов, 2020

И.Р. Гилязова^{1,2,3}, М.А. Бермишева^{1,3}, Е.А. Климентова^{1,3},
Р.И. Сафиуллин², А.А. Измайлов², В.Н. Павлов², Э.К. Хуснутдинова^{1,2,3}

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ СИНДРОМА ВЕРНЕРА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Ген WRN участвует в репликации, репарации, рекомбинации и поддержании теломер. Биаллельная инактивация гена приводит к развитию синдрома Вернера.

Цель: осуществить скрининг мутации гена WRN*р.1406X больных метастатическим раком почки.

Материал и методы. В исследование было включено 67 больных метастатическим раком почки основной и 445 индивидов контрольной группы. Детекцию мутаций гена WRN проводили с помощью анализа кривых плавления (HRM) на приборе CFX96 Real-Time PCR Analyzer (BioRad) с применением красителя Eva Green.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного скрининга среди пациентов с метастатическим раком почки мутация WRN*р.1406X не идентифицирована. Поиск данной мутации в группе контроля позволил выявить шесть индивидов, носителей мутантного варианта р.1406X в гене WRN (1,35%). В экзоне 4-го гена WRN у 44 пациентов с раком почки (65,6%) обнаружена миссенс-мутация – замена валина на изолейцин р.V114I, которая согласно анализу функциональной значимости по 10 предсказательным программам, обладает низкой степенью патогенности.

Выводы. Показано, что мутация WRN*р.1406X не является причиной развития метастатического рака почки.

Ключевые слова: метастатический рак почки, синдром Вернера, ген WRN, мутация.

I.R. Gilyazova, M.A. Bermisheva, E.A. Klimentova,
R.I. Safiullin, A.A. Izmailov, V.N. Pavlov, E.K. Khusnutdinova
**ANALYSIS OF MUTATIONS IN THE WERNER SYNDROME GENE
IN METASTATIC RENAL CANCER PATIENTS**

The WRN gene is involved in replication, repair, recombination, and telomere support. Biallelic inactivation results in the development of Werner syndrome.

Objective. To screen the mutation WRN * p. R1406X in patients with metastatic kidney cancer.

Material and methods. The study included 67 metastatic renal cancer patients and 445 control individuals. Detection of WRN gene mutations was performed using melting curve analysis (HRM) on the CFX96 Real-Time PCR Analyzer (Bio Rad) using the Eva Green dye.

Results and discussion. As a result of the screening WRN *c.R1406X mutation wasn't revealed among patients with metastatic kidney cancer. The search for this mutation in the control group revealed six individuals who carried the mutant variant WRN *c.R1406X (1.35%) in the Russian group. In exon 4 of the WRN gene in 44 patients with renal cancer (65.6%) we found a missense mutation p. V114I. According to the analysis of functional significance using 10 predictive programs, p. V114I has a low degree of pathogenicity.

Conclusion. It is shown that the WRN *c.R1406X mutation is not the cause of metastatic renal cancer.

Key words: metastatic renal cancer, Werner syndrome, WRN gene, mutation.

Онкоурологические заболевания являются серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой [1-3]. В их патогенезе особое внимание уделяется ряду генов, супрессоров опухолевого роста, участвующих в подавлении активности онкогенов. Известно, что

изменение активности данных генов может приводить к развитию и прогрессированию опухоли. Одним из таких генов является ген WRN. Продукт гена WRN/RECQL2 играет важную роль в репликации ДНК и поддержании целостности генома. Инактивация обеих аллелей

лей гена WRN приводит к синдрому Вернера – редкому аутосомно-рецессивному расстройству, характеризующемуся ранним появлением многочисленных симптомов и заболеваний, связанных со старением, в том числе рака. Мутации в гене WRN могут приводить к синтезу укороченных белков, которые не могут локализоваться в ядре, или эти мутации в гене способны дестабилизировать белок, обладающий геликазной и экзонуклеазой активностью [4].

Хотя мутации в гене WRN напрямую не связаны с онкоурологическими заболеваниями, существуют работы, посвященные анализу генов WRN и RECQL5 при онкологических заболеваниях мочеполовой системы [5,6]. Учитывая то, что поиск мутаций в данном гене у пациентов с онкоурологическими заболеваниями и у здоровых индивидов из РФ ранее не проводился, целью данного исследования являлся анализ мутаций в гене WRN для идентификации их роли в развитии метастатического рака почки.

Материал и методы

В работе использованы образцы периферической крови пациентов с первично-выявленным метастатическим раком почки и гистологически подтвержденным диагнозом светлоклеточный рак почки (N=67). Исследование было одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН. В качестве контрольной группы в исследование включены здоровые индивиды, первостепенные родственники которых не имели онкологических заболеваний (N=445). Забор материала осуществлялся сотрудниками кафедры урологии клиники БГМУ. Все пациенты охарактеризованы по гистологическому типу опухоли, TNM-классификации и стадии заболевания.

Детекцию мутаций гена WRN проводили с помощью высокоточного анализа кинетики плавления продуктов амплификации (HRM) на приборе CFX96 Real-Time PCR Analyzer (BioRad). В каждый эксперимент были включены положительный и отрицательный контроли. В качестве положительного контроля использовали образец ДНК с идентифицированной ранее мутацией p.R1406X [4].

Анализ функциональной значимости выявленных изменений проводили с использованием *in silico* предсказательных программ (SIFT, PolyPhen-2, LRT, Mutation Assessor, MutationTaster, phyloP, GERP++, PROVEAN, VEST3, MetaSVM) из dbNSFP v.3.0a.

Результаты и обсуждение

Мы провели скрининг WRN*p.R1406X у 67 больных метастатическим раком почки и у 445 здоровых лиц для оценки частоты гете-

розиготного носительства данной мутации в нашем регионе у лиц русской, татарской и башкирской этнической принадлежности. Генотипирование было успешно проведено на всех образцах ДНК, но среди пациентов с метастатическим раком почки мутация WRN*p.R1406X не идентифицирована. Поиск данной мутации в группе контроля (n=445) позволил выявить (%) в группе русских шесть индивидов – носителей мутантного варианта p.R1406X в гене WRN (1,35).

В экзоне 4-го гена WRN у 44 (65,6%) пациентов с раком почки обнаружена миссенс-мутация (замена валина на изолейцин p.V114I), которая, согласно анализу функциональной значимости по 10 предсказательным программам, обладает низкой степенью патогенности.

Известно, что изменения нуклеотидной последовательности в гене WRN сопровождаются развитием злокачественных опухолей различных типов. Так, распространенность дефицита гомологичной рекомбинации с повреждением ДНК (HR-DDR), в том числе гена WRN, свойственна для большого количества опухолевых линий [7].

В исследовании [6] показана ассоциация WRN* Leu1074Phe с риском развития рака предстательной железы у китайских мужчин. Кроме того, при раке предстательной железы описана новая герминальная мутация G327X [8]. Кроме того, выявлена корреляция редкого генотипа Arg/Arg WRN Cys1367Arg с увеличением риска развития рака молочной железы. В результате полногеномного секвенирования в гене WRN был установлен высокопатогенный вариант c.4108delA (p.N1370Tfs*23) у родственных индивидов с отягощением в виде различных типов злокачественных опухолей (рак легкого, эндометриальный рак). Ранее нами было выявлено, что вариант мутации гена WRN*p.R1406X не вносит вклад в риск развития рака молочной железы [4]. Данное исследование также не подтвердило ассоциацию обнаруженных нами мутаций в гене WRN с раком почки.

Заключение

Исследованиями последних лет показано, что WRN связывается с множеством других белков, включая RPA, DNA-PKcs и TRF2, позволяющих предположить, что WRN участвует в репликации, репарации, рекомбинации и поддержании теломер ДНК. Кроме того, выявлено, что истощение WRN индуцирует разрывы двухцепочечной ДНК и стимулирует апоптоз и остановку клеточного цикла в моделях микросателлитной нестабильности (MSI) [9]. Результаты, полученные в нашем исследовании, дока-

зывают, что варианты мутации WRN*р.R1406X и WRN*р.V114I не вносят вклад в развитие рака почки. Несомненно, необходимо проведение исследований для выявления новых мутаций в гене WRN и уточнения значения геликазы в развитии урологических злокачественных опухолей, в том числе рака почки.

Работа заняла призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013

организации Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившего поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ). Исследование выполнено при поддержке РФФИ № 17-44-020050 р_а, а также с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК».

Сведения об авторах статьи:

Гилязова Ирина Ришатовна – к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УФИЦ РАН; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, с.н.с. ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: gilyasova_irina@mail.ru.

Бермишева Марина Алексеевна – к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УФИЦ РАН, с.н.с. ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: berm_marina@mail.ru.

Климентова Елизавета Алексеевна – м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УФИЦ РАН, н.с. ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: lissa987@yandex.ru.

Сафиуллин Руслан Ильясевич – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: 021gen@mail.ru.

Измайлов Альберт Аделевич – студент 6 курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: 021gen@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73. E-mail: vrpavlov3@yandex.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, и.о. директора Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, заведующая кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль генетических факторов в формировании злокачественных новообразований мочевого пузыря / В.Н. Павлов [и др.] // Онкоурология. – 2008. – Т.2, №4. – С.35-39. DOI: 10.17650/1726-9776-2008-4-2-35-39
2. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря / В. Н. Павлов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №. 2. – С. 30-33.
3. Хасанова, Г.М. Социально-медицинская работа в различных сферах жизнедеятельности / Г.М. Хасанова, З.Л. Сизоненко, З.А. Янгуразова – Уфа: РИЦ БашГУ, 2010. – 191 с.
4. Нонсенс-мутация р.R1406X гена WRN не является фактором риска развития рака молочной железы / М.А. Бермишева [и др.] // Генетика. – 2019. – Т. 55, № 7. – С. 826-831.
5. Altered RECQL5 expression in urothelial bladder carcinoma increases cellular proliferation and makes RECQL5 helicase activity a novel target for chemotherapy / K. Patterson [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol.7, №46. – P. 76140-76150. DOI: 10.18632/oncotarget.12683.
6. Single nucleotide polymorphism WRN Leu1074Phe is associated with prostate cancer susceptibility in Chinese subjects / L. Wang [et al.] // Acta Med Okayama. – 2011. – Vol.65, №5. – P.315-23.
7. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types / A.L. Heeke [et al.] // JCO Precis Oncol. – 2018. doi: 10.1200/PO.17.00286.
8. Prostatic carcinoma with neuroendocrine differentiation harboring the EWSR1-FEV fusion transcript in a man with the WRN G327X germline mutation: A new variant of prostatic carcinoma or a member of the Ewing sarcoma family of tumors? / C.A. Febres-Aldana [et al.] // Pathol Res Pract. – 2020. – Vol.216, №2. – P.152758. doi: 10.1016/j.prp.2019.152758.
9. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers. / E.M. Chan [et al.] // Nature. – 2019. – Vol.568, №7753. – P.551-556. doi: 10.1038/s41586-019-1102-x.

REFERENCES

1. Pavlov V.N., Izmaylova S.M., Izmaylov A.A., Viktorova T.V. Role of the genetic factors in the formation of malignant neoplasia of urinary bladder. Cancer Urology. 2008;4(2):35-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2008-4-2-35-39>
2. V.N. Pavlov, A.A. Izmailov, T.V. Viktorova, S. M. [et al.]. Bladder cancer genetic risk factors.//Experimental and clinical urology. 2010; (2): 30-33. (in Russ.)
3. Khasanova, G.M. Sotsial'no-meditsinskaya rabota v razlichnykh sferakh zhiznedeyatel'nosti (Socio-medical work in various fields of life) / G.M. Khasanova, Z.L. Sizonenko, Z.A. Yangurazova – Ufa: RITs BashGU, 2010. – 191 s. (in Russ.)
4. Bermisheva, M.A., Gilyazova, I.R., Akhmadishina, L.Z. [et al.]. A WRN Nonsense Mutation, p.R1406X, is Not a Risk Factor of Breast Cancer. Russ J Genet 55, 899–903 (2019). (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1022795419070056>
5. Patterson, K., Arya, L., Bottomley, S. [et al.]. Altered RECQL5 expression in urothelial bladder carcinoma increases cellular proliferation and makes RECQL5 helicase activity a novel target for chemotherapy. Oncotarget. 2016; 7(46), 76140-76150. (in Eng.) DOI: 10.18632/oncotarget.12683.
6. Wang, L., Kaku, H., Huang, P. [et al.]. Single nucleotide polymorphism WRN Leu1074Phe is associated with prostate cancer susceptibility in Chinese subjects. Acta Med Okayama. 2011; 65(5), 315-23. (in Eng.)
7. Heeke, A.L., Pishvaian, M.J., Lynce, F. [et al.]. Prevalence of homologous recombination-related gene mutations across multiple cancer types. JCO Precis Oncol. 2018; 2018. doi: 10.1200/PO.17.00286. Epub 2018 Jul 23 (in Eng.)
8. Febres-Aldana, C.A., Krishnamurthy, K., Delgado, R. [et al.]. Prostatic carcinoma with neuroendocrine differentiation harboring the EWSR1-FEV fusion transcript in a man with the WRN G327X germline mutation: A new variant of prostatic carcinoma or a member of the Ewing sarcoma family of tumors? // Pathol Res Pract. 2020; 216(2), 152758. (in Eng.) doi: 10.1016/j.prp.2019.152758.
9. Chan, E.M., Shibue, T., McFarland, J.M. [et al.]. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers. Nature. 2019 Apr;568(7753):551-556. (in Eng.) doi: 10.1038/s41586-019-1102-x. Epub 2019 Apr 10.

К.В. Меньшиков^{1,2}, О.Н. Липатов¹, В.А. Пушкарев^{1,2}
**НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННЫХ
 И КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

Рак вульвы (РВ) – довольно редко встречающаяся опухоль. Заболеваемость РВ, по данным ряда исследователей, составляет около 2-х случаев на 100 тысяч населения Российской Федерации.

На плоскоклеточный инвазивный РВ приходится до 90% всех злокачественных новообразований женских наружных половых органов и 1-2% злокачественных эпителиальных опухолей у женщин. Средний возраст пациенток с диагнозом РВ находится между 65 и 70 годами.

Рак вульвы является наружной локализацией злокачественной опухоли. Несмотря на это, запущенность заболевания составляет 50-66% на момент установления диагноза, т.е. РВ выявляется в III-IV стадиях заболевания.

На базе 8-го хирургического отделения Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ в течение 4-х лет (2015-2018) 87 пациенткам со злокачественными опухолями женских половых органов проведено хирургическое лечение. Анализ объемов операций у пациенток показал, что при выполнении расширенных хирургических вмешательств чаще всего производится операция на путях лимфооттока и используется пластический компонент в виде перемещенного кожно-фасциального лоскута.

При распространении опухоли на слизистую влагалища, анальное кольцо, наружное отверстие уретры, кожу внутренней поверхности бедра оперативное лечение включает в себя резекцию соседних органов и тканей. Наиболее частым послеоперационным осложнением являлся краевой некроз тканей как перемещенного кожно-фасциального лоскута, так и отсепарованных лоскутов при проведении пахово-бедренной лимфаденэктомии. Средняя продолжительность госпитализации пациенток, перенесших вульвэктомию с пахово-бедренной лимфаденэктомией с различными комбинациями, составила 36 дней.

Ключевые слова: рак вульвы, хирургическое лечение, комбинированные операции.

K.V. Menshikov, O.N. Lipatov, V.A. Pushkarev
**IMMEDIATE RESULTS OF EXTENDED AND COMBINED
 OPERATIONS FOR VULVA CANCER**

Vulvar cancer (VC) is a fairly rare tumor. The incidence of VC, according to a number of researchers, is about 2 cases per 100 thousand population in the Russian Federation.

Squamous invasive VC accounts for up to 90% of all malignant neoplasms of the female external genital organs and 1-2% of malignant epithelial tumors in women. The average age of patients with a diagnosis of VC is between 65 and 70 years.

VC is the external localization of a malignant tumor. Despite this, neglect is 50-66% at the time of diagnosis. Thus, stages III-IV of the disease are detected.

Surgical treatment was performed on 87 patients with malignant tumors of the female genital organs on the basis of the VIII surgical department of the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Belarus for 4 years (2015-2018). An analysis of the volume of operations in patients showed that when performing extended surgical interventions, the operation is most often performed on the outflow paths and a plastic component is used in the form of a displaced skin-fascial flap. With the spread of the tumor to the vaginal mucosa, the anal ring, the external opening of the urethra, the skin of the inner thigh, surgical treatment includes resection of neighboring organs and tissues.

The most common postoperative complication was regional tissue necrosis of both the displaced skin-fascial flap and the separated flaps during inguinal-femoral lymphadenectomy. The average hospital stay for patients undergoing vulvectomy with inguinal-femoral lymphadenectomy with various combinations was 36 days.

Key words: vulvar cancer, surgical treatment, combined operations.

Рак вульвы (РВ) – довольно редко встречающаяся опухоль. Заболеваемость РВ, по данным ряда исследователей, составляет около 2-х случаев на 100 тысяч населения Российской Федерации [1]. На плоскоклеточный инвазивный РВ приходится до 90% всех злокачественных новообразований женских наружных половых органов и 1-2% злокачественных эпителиальных опухолей у женщин. Рак вульвы чаще встречается у женщин пожилого и старческого возраста, до 80% случаев плоскоклеточного рака женских наружных половых органов выявляется у женщин старше 50-55 лет. Средний возраст пациенток с диагнозом РВ находится между 65 и 70 годами [2].

По данным многочисленных публикаций и личному опыту хирургов опухолевые процессы локализуются в области больших и

малых половых губ, них приходится до 60-70% всех случаев РВ.

Рак вульвы является наружной локализацией злокачественной опухоли. Несмотря на это, на момент установления диагноза запущенность составляет 50-66%, т.е. РВ выявляется в III-IV стадиях заболевания, что в свою очередь затрудняет выбор оптимального объема оперативного лечения [1].

В связи с некоторыми особенностями анатомии женских наружных половых органов и особенностям лимфооттока РВ характеризуется быстрым ростом и ранним метастазированием. На момент верификации диагноза 45-60% пациенток имеют реализованные метастазы в регионарные лимфатические узлы [1,2].

Большинство авторов считают наиболее эффективным методом лечения больных РВ –

хирургический. Данный метод может быть использован как самостоятельный метод при локализованных формах, так и как ведущий компонент комбинированного и комплексного лечения местно-распространенных стадий рака [3-7]. С момента внедрения в практику радикальной вульвэктомии с «одноблочной» пахово-бедренной лимфаденомией (ЛАЭ) выживаемость пациенток достигает по данным различных авторов до 65-70%. Одним из способов уменьшения объема хирургического лечения является методика детекции сторожевого лимфатического узла [8].

Выживаемость пациенток с РВ при хирургическом лечении зависит от объема удаленных тканей. При расположении линии резекции от опухоли менее 1см частота местных рецидивов составляет 75%, если граница иссекаемых тканей находится более 1см от опухоли, то частота рецидивов составляет 18% случаев. Оптимальным расположением линии резекции от видимой границы опухоли при плоскоклеточном РВ является 2см и более [9-12].

У более чем половины пациенток с РВ на момент установления диагноза имеются реализованные метастазы в регионарные лимфоузлы. Данная группа пациенток нуждается в проведении одномоментной расширенной или комбинированной пахово-бедренной лимфодиссекции. Часть пациенток при обращении в онкологические учреждения имеют местно-распространенный процесс, что требует проведения расширенных и комбинированных оперативных вмешательств как на первичной опухоли, так и на путях лимфооттока.

Цель исследования – оценка непосредственных результатов при выполнении рас-

ширенных и комбинированных операций при местно-распространенном РВ.

Материал и методы

На базе хирургического отделения №8 Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ в течение 4-х лет (2015-2018) 87 пациенткам со злокачественными опухолями женских половых органов проведено хирургическое лечение. Из них инвазивный плоскоклеточный рак выявлен в 80 случаях, что составило 91,9%. В 6 случаях (6,8%) был установлен диагноз меланома вульвы – в 1 случае (1,3%) фибросаркома мягких тканей вульвы.

У 4-х пациенток определялись первично множественные синхронные и метакронные опухоли других локализаций: по одному случаю рак эндометрия, рак молочной железы, рак ободочной кишки, немеланомный рак кожи.

У 19 пациенток на момент оперативного лечения клинически метастатического поражения регионарных лимфоузлов не определялось и было выполнено хирургическое лечение в объеме вульвэктомии с детекцией сторожевого лимфатического узла.

У 61 пациентки при инвазивном плоскоклеточном РВ выполнялась вульвэктомия с пахово-бедренной ЛАЭ в различных вариантах. Из них у 7 пациенток выполнялось хирургическое лечение рецидивных опухолей.

Медиана возраста пациенток составила 67,8 года.

Распределение по возрасту и стадии по критерию «Т» представлено в табл. 1.

Распределение пациенток по анатомической локализации опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 1

Распределение больных РВ по возрасту и стадиям заболевания по критерию «Т»

Стадия (TNM (7-е издание, 2010))	Возраст, лет					Всего
	до 49	50-59	60-69	70-79	80 и старше	
T1A	2	4	7	3	1	17
T1B	2	3	10	4	2	21
T2	1	3	8	2	1	16
T3	1	1	2	3	2	7

Таблица 2

Распределение больных РВ по анатомической локализации опухоли

Локализация	Стадия				Всего	
	T1A	T1B	T2	T3	абсолютное число	%
Малые половые губы	2	3	3	-	8	13,0
Большие половые губы	5	5	4	-	14	23,0
Малые и большие половые губы	4	4	4	2	14	23,0
Клиитор	4	7	3	4	18	29,5
Задняя складка	2	2	2	1	7	11,5
Всего...	17	21	16	7	61	100,0

Наиболее частой анатомической локализацией опухоли является клиитор – 29,5%, большие половые губы – 23%, малые и боль-

шие половые губы – 23%, задняя складка – в 11,5%. В 21 случае стадиями заболевания по критерию «Т» являлись T2, T3 по TNM (7-е

издание, 2010), что соответствует переходу злокачественного процесса на нижнюю треть уретры и/или влагалища, или на анальное кольцо, или на слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или опухоль фиксирована к костям таза.

В 8 случаях по критерию «N» стадия заболевания была «2С», что соответствует метастатическому поражению регионарных

лимфатических узлов с экстракапсулярным компонентом, и стадия «3» – неподвижные, изъязвленные регионарные лимфатические узлы с метастатическим поражением.

По классификации FIGO (2009 г.) соответствует III и IVA стадиям.

Всем пациенткам с местно-распространенным или метастатическим РВ первым этапом проводилось хирургическое лечение. Виды операций представлены в табл. 3.

Таблица 3

Объем операции	Количество случаев в абсолютных числах	Количество случаев в процентах
Радикальная вульвэктомия, односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно	6	28,55
Радикальная вульвэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом перемещенным кожно-фасциальным лоскутом, односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно	6	28,55
Радикальная вульвэктомия, двусторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно.	2	9,5
Радикальная вульвэктомия + резекция нижней трети уретры + односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно	2	9,5
Радикальная вульвэктомия + резекция прямой кишки с наложением превентивной трансверзостомы + односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно	1	4,8
Радикальная вульвэктомия, односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно с резекцией бедренной вены, пластикой дефекта аутовены	2	9,5
Радикальная вульвэктомия, односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно с резекцией бедренной вены, пластикой дефекта аутовены, краевой резекцией лобковой кости	1	4,8
Радикальная вульвэктомия, односторонняя пахово-бедренная ЛАЭ одномоментно с резекцией бедренной артерии, пластикой дефекта сосудистым протезом	1	4,8

Обработка результатов проведена с использованием статистической программы Statistica v. 8.0. с расчетом средней и квадратичной ошибки средней ($M \pm m$), медианы с указанием минимального и максимального значений. Использовался критерий Стьюдента для определения статистической значимости различий в средних значениях количественных показателей.

Результаты и обсуждение

Анализ объемов операций у пациенток со злокачественными новообразованиями женских наружных половых органов показал, что при выполнении расширенных хирургических вмешательств чаще всего производится операция на путях лимфооттока и используется пластический компонент в виде перемещенного кожно-фасциального лоскута.

При распространении опухоли на слизистую влагалища, анальное кольцо, наружное отверстие уретры, кожу внутренней поверхности бедра оперативное лечение включает в себя резекцию соседних органов и тканей (рис. 1,2).

Заживление послеоперационных ран при выполнении реконструктивно-пластического компонента в виде перемещенного кожно-фасциального лоскута даже при сочетании с пахово-бедренной ЛАЭ протекает более благоприятно, чем при стандартной вульвэктомии без пластики, так как отсутствует

натяжение кожных покровов. При этом отмечается заметное снижение числа послеоперационных осложнений (рис. 3,4).



Рис. 1. Вид операционной раны после расширенной вульвэктомии



Рис. 2. Макропрепарат. Инвазивный плоскоклеточный РВ с распространением на слизистую влагалища и кожу бедра



Рис. 3. Вид послеоперационной раны в 1-е сутки после операции



Рис. 4. Вид послеоперационной раны на 7-е сутки после операции. Швы состоятельны, гнойно-септических осложнений нет

При выполнении пахово-бедренных ЛАЭ требуется резекция магистральных сосудов бедра, таких как бедренная артерия и бедренная вена с пластическим компонентом.

При инвазии метастатической опухоли в паховой области в бедренную вену в двух случаях потребовалась ее резекция с пластикой дефекта аутовеной из большой подкожной вены. В обоих случаях участок инвазии локализовался в области устья большой подкожной вены (рис. 5,6).

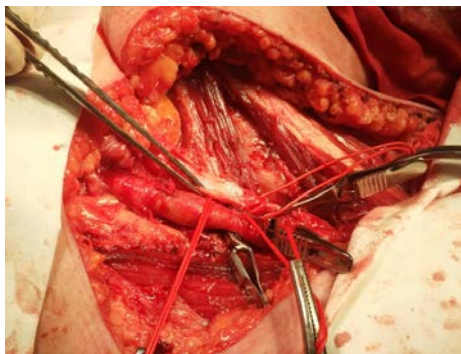


Рис. 5. Участок резецированной бедренной вены в области устья большой подкожной вены

В одном случае метастатическая опухоль мягких тканей бедра проросла в бедренную артерию. Пластика артерии произведена сосудистым протезом (рис. 7).



Рис. 6. Дефект бедренной вены замещен аутовеной

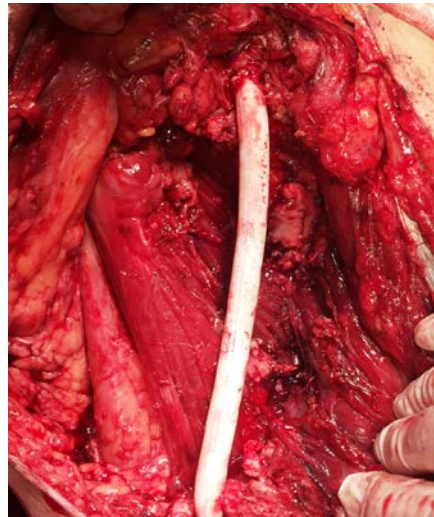


Рис. 7. Экстирпация метастатической опухоли мягких тканей бедра при РВ с пластикой дефекта бедренной артерии сосудистым протезом

Анализ послеоперационных осложнений представлен в табл. 4.

Таблица 4

Послеоперационные осложнения	
Осложнение	Количество (%)
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	1 (4,8)
Нагноение послеоперационной раны, вторичное заживление	2 (9,5)
Некроз тканей (краевой)	3 (14,3)
Лимфокиста паховой области после ЛАЭ	2 (9,5)

Наиболее частым послеоперационным осложнением являлся краевой некроз тканей как перемещенного кожно-фасциального лоскута, так и отсепарованных лоскутов при проведении пахово-бедренной ЛАЭ, данное осложнение наблюдалось в 14,3% случаев. Реже встречались гнойные осложнения и лимфатические кисты после ЛАЭ – в 9,5%. В 1 случае в раннем послеоперационном периоде развилось кровотечение после пластики дефекта бедренной вена, что потребовало повторной операции. В послеоперационном периоде не отмечено ни одного летального случая.

Средняя продолжительность госпитализации пациенток, перенесших вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией с различными комбинациями, составила 36 дней.

Все пациентки следующим этапом направлены на химиолучевое лечение.

Выводы

Выполнение расширенных и комбинированных операций при местнораспространенном и метастатическом РВ позволяет повысить резектабельность и улучшить непосредственные результаты.

Количество осложнений в раннем послеоперационном периоде при выполнении расширенных и комбинированных операций не превышает количества осложнений при стандартных операциях.

Расширенные комбинированные операции являются методом выбора при местнораспространенном и метастатическом РВ.

Сведения об авторах статьи:

Меньшиков Константин Викторович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kmenshikov80@bk.ru.

Липатов Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lipatovoleg@bk.ru.

Пушкарев Василий Александрович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pushkarev@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Aleksandrova I.V., Egorova E.S. *Covremennye metody diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya // Voprosy onkologii.* 2016. Т. 62. № 4. S. 508-512.
2. Klapdor, R., Hertel, H., Soergel, P., Hillemanns, P. Groin Recurrences in Node Negative Vulvar Cancer Patients after Sole Sentinel Lymph Node Dissection // *International Journal of Gynecological Cancer.* – 2017 27 (1), pp. 166-170.
3. Zharov A.V. *Kombinirovannye i rekonstruktivno-plasticheskie operacii u bol'nyh s recidivami raka vul'vy // Issledovaniya i praktika v medicine.* 2018. Т. 5. № S1. S. 35.
4. Muhin A.A., Zharov A.V., Chernova L.F., Gubajdullina T.N., Kravchenko G.R., Saevic V.V., Taratonov A.V., Vazhenin A.V. *Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom vul'vy // Voprosy onkologii.* 2018. Т. 64. № 2. S. 190-195.
5. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N. [et al.] Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options // *International Journal of Women's Health.* – 2015 Mar 20. – №7. – P. 305-13.
6. Ghebre R.G., Posthuma R., Vogel R.I. [et al.] Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2011 Jun 1. – 121 (3). – P. 595-9. – DOI: 10.1016. [PubMed 21402401].
7. Ганцев, Ш.Х. Детекция сторожевого лимфатического узла при раке вульвы, современные технологии /Ш.Х. Ганцев, О.Н. Липатов, К.В. Меньшиков // *Креативная хирургия и онкология.* – 2018. – Т.8, №4. – С. 292-297.
8. Urmancheeva A.F. *Epidemiologiya raka vul'vy. Faktory riska i prognoza // Prakticheskaya onkologiya.* – 2006. – Т. 7, №4. – С. 189-190.
9. Rodríguez-Trujillo, A., Fusté, P., Paredes, P., Mención, E., Agustí, N., Gil-Ibáñez, B., del Pino, M., González-Bosquet, E., Torné, A.; Long-term oncological outcomes of patients with negative sentinel lymph node in vulvar cancer. Comparative study with conventional lymphadenectomy // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,* – 2018 97 (12), pp. 1427-1437.
10. Raz, Y., Bibi, G., Ben-Arie, A., Meirovitz, M., Schneebaum, S., Grisaru, D. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: A multicenter evaluation of procedure's feasibility for Israeli patients. *European Journal of Gynaecological Oncology,* – 2018 39 (1), pp. 14-18.
11. E.L. Dikareva, D.YU. Konovalov, V.I. Kim. *Rezultaty lecheniya bol'nyh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami vul'vy // Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* – 2016. Т 2(24) S. 77-86.

REFERENCES

1. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Aleksandrova I.V., Egorova E.S. *Covremennye metody diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya // Voprosy onkologii.* 2016. Т. 62. № 4. S. 508-512.
2. Klapdor, R., Hertel, H., Soergel, P., Hillemanns, P. Groin Recurrences in Node Negative Vulvar Cancer Patients after Sole Sentinel Lymph Node Dissection // *International Journal of Gynecological Cancer.* – 2017 27 (1), pp. 166-170.
3. Zharov A.V. *Kombinirovannye i rekonstruktivno-plasticheskie operacii u bol'nyh s recidivami raka vul'vy // Issledovaniya i praktika v medicine.* 2018. Т. 5. № S1. S. 35.
4. Muhin A.A., Zharov A.V., Chernova L.F., Gubajdullina T.N., Kravchenko G.R., Saevic V.V., Taratonov A.V., Vazhenin A.V. *Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom vul'vy // Voprosy onkologii.* 2018. Т. 64. № 2. S. 190-195.
5. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N. [et al.] Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options // *International Journal of Women's Health.* – 2015 Mar 20. – №7. – P. 305-13.
6. Ghebre R.G., Posthuma R., Vogel R.I. [et al.] Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2011 Jun 1. – 121 (3). – P. 595-9. – DOI: 10.1016. [PubMed 21402401].
7. Gancev S.H., Lipatov O.N., Men'shikov K.V., *Detekciya storozhevo limfaticeskogo uzla pri rake vul'vy, sovremennye tekhnologii // Kreativnaya hirurgiya i onkologiya.* 2018. Т.8, №4. S. 292-297. Urmancheeva A.F. *Epidemiologiya raka vul'vy. Faktory riska i prognoza // Prakticheskaya onkologiya.* – 2006. – Т. 7, №4. – С. 189-190. (In Russ.).
8. Rodríguez-Trujillo, A., Fusté, P., Paredes, P., Mención, E., Agustí, N., Gil-Ibáñez, B., del Pino, M., González-Bosquet, E., Torné, A.; Long-term oncological outcomes of patients with negative sentinel lymph node in vulvar cancer. Comparative study with conventional lymphadenectomy // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica,* – 2018 97 (12), pp. 1427-1437.
9. Raz, Y., Bibi, G., Ben-Arie, A., Meirovitz, M., Schneebaum, S., Grisaru, D. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: A multicenter evaluation of procedure's feasibility for Israeli patients. *European Journal of Gynaecological Oncology,* – 2018 39 (1), pp. 14-18.
10. E.L. Dikareva, D.YU. Konovalov, V.I. Kim. *Rezultaty lecheniya bol'nyh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami vul'vy // Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* – 2016. Т 2(24) S. 77-86.

Д.Б. Никитюк¹, С.В. Клочкова^{2,4}, Н.Т. Алексеева³
**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ У ВЗРОСЛОГО
 ЧЕЛОВЕКА (МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
 и безопасности пищи», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
 им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
 им. М.В. Ломоносова» Миннауки и высшего образования России, г. Москва

Цель: изучение макро- и микроскопической анатомии анальных желез у взрослых людей в условиях относительной нормы.

Материал и методы: при помощи бинокулярного стереомикроскопа МБС-9 исследованы размерные характеристики и структурные особенности анальных желез, взятых от трупов 136 человек (69 мужчин и 67 женщин) 20–99-летнего возраста. Препараты окрашены 0,05% раствором метиленового синего.

Результаты: по данным проведенного исследования общее количество анальных желез варьирует индивидуально от 0 (у людей старше 80 лет) до 38 (у лиц в возрасте 30–39 лет). На тотальных препаратах анального канала после проведения селективной окраски железы идентифицируются как черные или темно-синие компактные анатомические образования. Железа может иметь от одного до пяти концевых отделов, при соединении которых образуется общий выводной проток, открывающийся округлым (овальным) устьем на дне или боковой стенке заднепроходного синуса. При этом по ходу общего выводного протока иногда формируется локальное ампулообразное расширение, неодинаковое у людей разных возрастных групп.

Выводы: проведенное исследование позволило получить неизвестные ранее данные о макро- и микроскопическом строении анальных желез, их количественных и возрастных особенностях и выявить темпы развития инволютивных изменений железистого аппарата этого отдела толстой кишки.

Ключевые слова: толстая кишка, анальные железы, возрастные группы.

D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova, N.T. Alekseeva
**STRUCTURAL FEATURES OF ADULT ANAL GLANDS
 (MACRO-MICROSCOPIC EXAMINATION)**

The aim: to study the macro-microscopic anatomy of the anal glands in adults under the conditions of relative norm.

Material and methods: using the MBS-9 binocular stereomicroscope, the size characteristics and structural features of the anal glands from the corpses of 136 people (69 men and 67 women) aged 20–99 were studied. Preparations were stained with 0.05% methylene blue solution.

Results: the total number of anal glands varies individually from 0 (in people over 80 years old) to 38 (aged 30–39 years). On total preparations of the anal canal after elective staining, the glands are identified as black (dark blue) compact anatomical formations. The gland can have from one to five end pieces, which, when connecting, form a common excretory duct, which opens with a rounded (oval) mouth at the bottom or side wall of the anal sinus. In the course of the common excretory duct, a local ampoule-like expansion is sometimes formed, which also varies in people of different age groups.

Conclusion: the study allowed us to obtain previously unknown data on the macro-microscopic structure of the anal glands, their quantitative and age-related features, to identify the rate of development of involutive changes in the glandular apparatus of this part of the colon.

Key words: colon, anal glands, age groups.

Функциональной морфологии многоклеточных желез стенок полых внутренних органов уделяется достаточно большое внимание – рассматриваются различные аспекты их морфогенеза и вопросы классификации с учетом различных признаков [8]. Широко используется термин «морфологическая экзокринология», введенный М.Р. Сапиным и Д.Б. Никитюком в 1993 г. [9] с целью обозначения научного направления по изучению общих и частных закономерностей морфогенеза желез слизистых оболочек, их возрастно-гендерных, индивидуальных и типологических особенностей. Одним из основополагающих методов, позволяющих получать объемную информацию о структурных характеристиках желез разной

локализации на всем протяжении органа, является метод макро- и микроскопии, разработанный классиками отечественной морфологии В.П. Воробьевым и Р.Д. Синельниковым [10]. Уникальность и объективность этого метода в сочетании с селективной окраской внутриорганов структур (вегетативных нервов, желез и др.) многократно доказаны. Вместе с тем следует признать, что в настоящее время данный подход еще не полностью реализован в современной морфологии и имеет перспективы своего использования. Так, в частности, макро- и микроскопический подход, широко используемый для исследования анатомических характеристик желез слизистых оболочек внутренних органов и кожных покровов примени-

тельно к анальным железам, расположенным в стенках заднепроходного канала человека, незаслуженно игнорируется [4,6]. По данному вопросу в литературе имеются лишь единичные публикации, выполненные в середине прошлого столетия [2]. Поэтому исследование анальных желез имеет существенное научно-практическое значение, обусловленное их участием в механизмах патоморфогенеза анальных свищей, геморроя, парапроктитов и ряда других заболеваний этой области, особенно частых у взрослых людей в зрелом, пожилом и старческом возрасте [3,5].

Целью настоящего исследования явилось получение научной информации по вопросам макро- и микроскопической анатомии анальных желез у взрослых людей.

Материал и методы

Методом макро- и микроскопии на тотальных препаратах заднепроходного канала толстой кишки были исследованы размерные характеристики и структурные особенности анальных желез. Фактический материал был получен от трупов 136 человек (69 мужчин и 67 женщин) 20-99-летнего возраста, погибших (умерших) от причин, не связанных с патологией органов пищеварения и не имевших сопутствующих (конкурирующих) заболеваний пищеварительной системы. После окрашивания желез 0,05% раствором метиленового синего [10] проведено макро- и микроскопическое исследование при помощи бинокулярного стереомикроскопа МБС-9. Статистическая обработка данных включала вычисление среднеарифметических показателей и их

ошибок. Методом доверительных интервалов определяли достоверность различий [1].

Результаты и обсуждение

На тотальных препаратах анального канала после проведения выборочной окраски анальные железы идентифицируются как черные или темно-синие компактные анатомические образования. Каждая железа может иметь от одного до пяти концевых отделов, при соединении образующих общий выводной проток, открывающийся округлым (овальным) устьем на дне или боковой стенке заднепроходного синуса. При этом по ходу общего выводного протока иногда формируется локальное ампулообразное расширение.

Общее количество анальных желез весьма значительно варьирует от 0 (у людей старше 80 лет) до 38 (у лиц в возрасте 30-39 лет). Такая значительная изменчивость общей численности желез типична для толстой кишки [7].

По сравнению с 20-29-летним возрастом число желез остается стабильным на протяжении длительного периода постнатального онтогенеза и уменьшается достоверно в 1,62 раза ($p < 0,05$) у лиц в возрасте 80-89 лет и в 1,85 раза ($p < 0,05$) – в возрасте 90-99 лет (см. таблицу). Плотность расположения желез значительно снижается уже в 50-59-летнем возрасте ($p < 0,05$), а достоверное уменьшение этого параметра наблюдается также после 80 лет. В сравнении с 20-29-летним возрастом у лиц 80-89 лет число желез, приходящееся на площадь 1 см² стенки анального канала снижается в 2,17 раза ($p < 0,05$), а у лиц 90-99 лет – в 2,29 раза ($p < 0,05$).

Таблица

Общее количество и плотность расположения анальных желез у взрослого человека ($X \pm S_x$; min-max)

Возраст, лет	Число наблюдений	Общее количество желез	Число желез на площади 1 см ² стенки органа
20-29	15	16,87±1,39; 6-37	0,39±0,08; 0,17-0,77
30-39	15	16,82±1,46; 6-38	0,40±0,09; 0,22-0,63
40-49	8	15,86±2,15; 6-37	0,39±0,09; 0,17-0,86
50-59	12	13,67±1,30; 5-32	0,28±0,04; 0,12-0,57
60-69	8	12,30±2,33; 3-28	0,27±0,06; 0,11-0,52
70-79	14	11,50±1,89; 2-25	0,27±0,08; 0,11-0,54
80-89	11	10,30±1,50; 0-25	0,18±0,06; 0-0,42
90-99	14	9,00±1,28; 0-18	0,17±0,05; 0-0,32

Макро- и микроскопический анализ показывает, что количество концевых отделов желез существенно варьирует с возрастом. Процент желез с одним концевым отделом у лиц в возрасте 20-29 лет составляет 10,0±1,9%, в 60-69 лет данный показатель увеличивается в 2,75 раза ($p < 0,05$), в 90-99 лет – в 4,0 раза ($p < 0,05$). С возрастом процент желез с двумя концевыми отделами почти не изменяется (24,0±2,3% в 20-29 лет; 26,2±3,5% – в 50-59 лет и 30,0±3,6% – в 90-99 лет). Однако обнаружено, что у лиц в возрасте от 20 до 99 лет умень-

шается число желез со значительным количеством концевых отделов. По нашим данным относительное число желез с четырьмя концевыми отделами у людей в возрасте 20-29 лет составляет 48,0±4,6%, в 50-59 лет данный показатель уменьшается 2,4 раза ($p < 0,05$), а в 90-99 лет – в 4,8 раза ($p < 0,05$). Относительное количество желез с пятью концевыми отделами у лиц в возрасте 20-29 лет равняется 19,0±3,5%, в 50-59 лет уменьшается в 1,9 раза ($p < 0,05$), в 90-99 лет такие железы на препаратах уже не определяются. Выявленное нами изменение

числа желез (с разным количеством концевых отделов) может свидетельствовать об инволютивном упрощении железистого аппарата анального канала, что типично и для желез разной локализации – пищевода, гортани, трахеи и др. [6].

По нашим данным с возрастом существенно изменяются и размеры концевого отдела анальных желез. Длина концевого отдела у лиц в возрасте 20-29 лет составляет $2,65 \pm 0,19$ мкм. Она не изменяется до 40-49-летнего возраста, а далее постепенно снижается. По сравнению с 20-29 годами в 50-59 лет этот показатель снижается незначительно (в 1,26 раза; $p > 0,05$), а в 80-89 лет – уже в 1,48 раза ($p < 0,05$), в 90-99 лет – в 1,53 раза ($p < 0,05$). Аналогичную возрастную динамику претерпевает и ширина концевого отдела желез, которая существенно уменьшается лишь после 80 лет.

Локальное ампулообразное расширение общего выводного протока у анальных желез также неодинаково у людей разных возрастных групп. Так, в возрасте 20-29 и 30-39 лет такие «ампулы» наблюдаются у $20,0 \pm 3,3\%$ желез, в 50-59 лет этот показатель составляет $32,0 \pm 4,3\%$. Однако на поздних этапах постна-

тального онтогенеза значение существенно изменяется. В 80-99 лет процентное соотношение данных желез в сравнении с 20–29-летним возрастом увеличивается в 2,10 раза ($p < 0,05$). Увеличение представительства желез с локальным ампулообразным расширением общего выводного протока с возрастом типично и для слизистых оболочек других полых внутренних органов. Это одна из закономерностей их морфогенеза. Считается, что такая специфика строения может иметь компенсаторное значение, что способствует накоплению секрета в условиях угнетения гипосекреции железы и тем самым при необходимости создаются условия для одномоментного выведения секрета [6,9]. В то же время при застое секрета увеличивается возможность его инфицирования с последующей трансформацией как концевых отделов самой железы, так и окружающих участков кишечной стенки.

Таким образом, проведенное исследование позволило получить не известные ранее данные о макро- и микроскопическом строении анальных желез, индивидуальных и возрастных особенностях и выявить темпы развития инволютивных изменений железистого аппарата этого отдела толстой кишки.

Сведения об авторах статьи:

Никитюк Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор, директор ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. Тел.: 8(495) 698-53-4. E-mail: dimitrynik@mail.ru.

Клочкова Светлана Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10. E-mail: swetlana.chava@yandex.ru.

Алексеева Наталья Тимофеевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: alexeevant@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. – М.: Медицина, 1982. – 248 с.
2. Когон А.И. К вопросу об эмбриогенезе анальных желез: материалы к макро-микроскопической анатомии. – Киев, 1964. – Т. 2. – С. 348-355.
3. Когон, А.И. Патоморфология анальных желез// Архив патологии. – 1960. – Т. 22, № 3. – С. 56-64.
4. Малые железы пищеварительной и дыхательной систем / М.Р. Сапин [и др.]. – М.: Джангар, 2001. – 135 с.
5. Мельман Е.П. Функциональная морфология прямой кишки и структурные основы патогенеза геморроя / Е.П. Мельман, И.Г. Дацун. – М.: Медицина. – 1986. – 175 с.
6. Многоклеточные железы стенок пищеварительной и дыхательной систем (вопросы функциональной морфологии) / Д.Б. Никитюк [и др.]. – Воронеж: Научная книга, 2017. – 278 с.
7. Никитюк Д.Б. Структурная характеристика и закономерности морфогенеза железистого аппарата толстой кишки взрослого человека: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 1994. – 37 с.
8. Сапин М.Р. Классификация строения малых желез стенок полых внутренних органов / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк, С.В. Чава // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, №1. – С. 312-314.
9. Сапин, М.Р. Научные проблемы современной морфологической эндокринологии / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк // Российские морфологические ведомости. – 1993. – № 2. – С. 12-14.
10. Синельников Р.Д. Метод окраски желез слизистых оболочек и кожи: материалы к макромикроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. – Харьков, 1965. – С. 401-405.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. Morfometriya v patologii (Morphometry in pathology). Moscow: Meditsina, 1982. 248 (In Russ).
2. Kogon A.I. K voprosu ob embriogeneze anal'nykh zhelez (On the issue of embryogenesis of the anal glands). Materialy k makromikroskopicheskoi anatomii. Kiev, 1964;2: 348–355 (In Russ).
3. Kogon A.I. Patomorfologiya anal'nykh zhelez (Pathomorphology of the anal glands). Arkhiv patologii. 1960; 22(3): 56–64 (In Russ).
4. Mel'man E.P., Datsun I.G. Funktsional'naya morfologiya pryamoj kishki i strukturnye osnovy patogeneza gemorroja (Functional morphology of the rectum and structural bases of hemorrhoid pathogenesis). Moscow: Meditsina. 1986. 175 (In Russ).
5. Nikityuk D.B. Strukturnaya kharakteristika i zakonornosti morfogeneza zhelezistogo apparata tolstoi kishki vzroslogo cheloveka: avtoref. dis.... d-ra med. nauk (Structural characteristics and regularities of morphogenesis of the glandular apparatus of the adult colon: abstract of the dissertation of the doctor of medical Sciences). Moscow, 1994. 37 (In Russ).

6. Nikityuk D.B., Kolesnikov L.L., Shadlinskii V.B., Bazhenov D.V., Alekseeva N.T., Klochkova S.V. *Mnogokletochnye zhelezy stenok pishchevaritel'noi i dykhatel'noi sistem (voprosy funktsional'noi morfologii) (Multicellular glands of the walls of the digestive and respiratory systems (questions of functional morphology))*. Voronezh: Nauchnaya kniga. 2017. 278 (In Russ).
7. Sapin M.R., Nikityuk D.B. *Nauchnye problemy sovremennoi morfologicheskoi ekzokrinologii (Scientific problems of modern morphological exocrinology)*. Rossiiskie morfologicheskie vedomosti. 1993; 2: 12–14 (In Russ).
8. Sapin M.R., Nikityuk D.B., Chava S.V. *Klassifikatsiya stroeniya malykh zhelez stenok polykh vnutrennikh organov (Classification of the structure of small glands walls of hollow internal organs)*. Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2013; 12(1):312–314 (In Russ).
9. Sapin M.R., Nikityuk D.B., Shadlinskii V.B., Movsumov N.T. *Malye zhelezy pishchevaritel'noi i dykhatel'noi sistem (Small glands of the digestive and respiratory systems)*. Moscow: Dzhangar, 2001. 135 (In Russ).
10. Sinel'nikov R.D. *Metod okraski zhelez slizistykh obolochek i kozhi (The method of coloring the glands of the mucous membranes and skin)*. Materialy k makromikroskopii vegetativnoi nervnoi sistemy i zhelez slizistykh obolochek i kozhi. Khar'kov, 1965. 401–405 (In Russ).

УДК 611.018.4:612.392.64.
© Коллектив авторов, 2020

Ф.Х. Камиллов¹, Р.Р. Юнусов¹, Т.И. Ганеев¹,
В.Н. Козлов², Е.Е. Пономарев², И.А. Меньшикова¹
**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ И ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ
У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО
В ЙОДОДЕФИЦИТНОМ РАЙОНЕ**

¹*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*

Минздрава России, г. Уфа

²*Башкирский институт технологии и управления (филиал)*

ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)», г. Мелеуз

Значительная часть Республики Башкортостан расположена на территории с природным дефицитом йода. Дефицит йода неблагоприятно отражается на функциональном состоянии щитовидной железы. Йодированные гормоны оказывают выраженное влияние на метаболизм костной ткани. В доступной литературе имеются лишь единичные сообщения о состоянии костной ткани взрослого населения, проживающего в йододефицитном регионе.

В статье представлены результаты изучения интенсивности ремоделирования и минеральной плотности костей в зависимости от выраженности йододефицита. При исследовании йодурии, объема щитовидной железы, содержания гормонов тиреоидной системы, плазмы крови, минеральной плотности костей осевого и периферического скелета, интенсивности ремоделирования костной ткани у 393 жителей Башкортостана в возрасте 24–44 года установлена высокая распространенность йододефицита у 59,5%, в том числе у 14,1% тяжелая степень и низкая медиана йодурии – 75,5 [50,4–122,3] мкг/л. Некомпенсированный йододефицит сопровождается снижением минеральной плотности и интенсивности ремоделирования кости, диссоциацией баланса ремоделирования с превалированием остеорезорбции. Полученные данные свидетельствуют о необходимости скринингового исследования прочности костной ткани у лиц с гипотиреозом для коррекции минеральной плотности костей.

Ключевые слова: минеральная плотность, костная ткань, дефицит йода.

F.Kh. Kamilov, R.R. Yunusov, T.I. Ganeev,
V.N. Kozlov, E.E. Ponomarev, I.A. Menshikova
**MINERAL DENSITY AND BONE METABOLISM
IN ADULTS LIVING IN AN IODINE-DEFICIENT AREA**

The Republic of Bashkortostan belongs to the iodine-deficient regions. Iodine deficiency adversely affects the functional state of thyroid gland known to have pronounced effects on bone tissue metabolism. The available literature includes only few reports describing the state of bone tissue in adult population living in the iodine-deficient region.

The present study shows the results of remodeling intensity and bone mineral density regarding the severity of iodine deficiency. Study methods included evaluation of thyroid gland volume, thyroid hormone analysis in plasma, investigation of bone mineral density of the axial and peripheral skeleton and bone remodeling intensity. The high prevalence of iodine deficiency was detected in 59.5% of 393 examined residents in the Republic of Bashkortostan aged 24–44 (including 14.1% of severe degree and low median ioduria - 75.5 [50.4–122.3] µg/L). It was observed that uncompensated iodine deficiency is accompanied by decrease in mineral density and intensity of bone remodeling, dissociation of the remodeling balance with the prevalence of osteoresorption. The obtained data indicate the need for a screening study of bone strength in individuals with hypothyroidism for correction of bone mineral density.

Key words: mineral density, bone tissue, iodine deficiency.

Дефицит йода и йододефицитные заболевания продолжают оставаться одной из серьезных медико-социальных проблем. Значительная часть населения России проживает на территории с природным дефицитом йода. Диапазон йододефицитных состояний достаточно широк, зависит от периода жизни, а наиболее частыми проявлениями недостаточности йода в зрелом

возрасте является зоб и его осложнения, гипотиреоз и нарушение когнитивной функции [4]. Республика Башкортостан относится к региону, эндемичному по зобу. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность эпидемического зоба в России остается высокой, несмотря на предпринимаемые меры по производству и реализации йодированной соли.

В отдельных регионах в 30% выявляется зоб среди детского населения России, а медиана йодурии колеблется от 17 до 125 мкг/л [6]. Лишь 37% семей г. Уфы употребляют в пищу йодированную соль [7]. Ранее было показано, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный нарушением йодизации тирозиновых радикалов тиреоглобулина щитовидной железы, приводит к нарушению метаболизма и структуры костной ткани с развитием остеопении [2]. В доступной литературе практически отсутствуют данные о костном обмене у взрослого населения, проживающего в местности с биогеохимической недостаточностью йода, и касаются лишь влияния гипо- и гипертиреоза на параметры костной ткани [3,5,10,12].

Целью проведенных исследований явилось изучение минеральной плотности и интенсивности ремоделирования костной ткани у лиц зрелого возраста, проживающих в йододефицитном регионе.

Материал и методы

В четырех районах Республики Башкортостан, охватывающих Горный Урал и предгорье Уральских гор (Белорецкий, Караидельский, Ишимбайский и Мелеузовский районы), обследовано 392 человека в возрасте 24-44 года (28 мужчин и 366 женщин). Среди пациентов были проведены анкетирование и клинический осмотр, изучен уровень экскреции йода в разовой утренней порции мочи церий-арсенитовым методом (реагенты «Merck», Германия) с расчетом медианы йодурии.

По результатам мониторинга было осуществлено формирование группы для последующего изучения. Критериями включения были: возраст 35-44 года, постоянное проживание на местности, подписанное информированное согласие. Критериями невключения явились беременность или лактация, прием левотироксина или тиреостатических препаратов на момент исследования, прием амиодарона за год до включения в исследование, наличие острых заболеваний, сахарного диабета, онкологических болезней, хронических заболеваний в стадии обострения. В исследование были включены 193 женщины, средний возраст которых составил $38 \pm 4,7$ года.

В плазме крови методом иммуноферментного анализа были определены содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (cT_4) (реагенты ЗАО «Вектор-Бест»), С-концевые телопептиды коллагена типа I (β -CrossLaps, Nordic Bioscience Diagnostic a/c), костная щелочная фосфатаза (Metra BAF EIA Kit, Quidel Corporation),

уровни общего Ca, Mg, P (ЗАО «Вектор Бест» (Россия) на анализаторе FP-910 фирмы «Lab-systems»). Минеральную плотность кости (МПК) изучали на уровне середины диафиза большеберцовой кости (middle tibia), дистальной трети лучевой кости (distal radius) костным ультрасонометром «Omnisens 7000S», плотность позвонков поясничного отдела (L_1-L_4) – двухэнергетическим рентгеновским абсорбциометром «Exploger». Объем щитовидной железы определяли ультразвуковым аппаратом «Sono Sear» с датчиком 5,0 МГц.

Статическую обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica 6,0 (StatSoft). Анализ полученных результатов осуществляли с помощью профессионального пакета программ для обработки статистической информации Statistica 6,0 (Stat Soft). Тип распределения для выборок определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При соответствии распределения признака закону нормального распределения в группах выборки определяли уровень среднего (M) и стандартную ошибку средней (m). При асимметричном распределении признаков в группах выборки рассчитывали медиану (Me) и процентилю 25 и 75%. Различия между выборками по уровню количественно измененного признака рассчитывали, применяя парный критерий Стьюдента (в случае нормального распределения признаков). При асимметричном распределении признаков применяли критерий Манна–Уитни. Корреляционные связи между признаками оценивали путем определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обеспеченность популяции региона йодом коррелирует с выраженностью йодурии. Согласно рекомендациям Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (ICCIDD) при ВОЗ [15] различают три степени йодной недостаточности: легкую при уровне йодурии в пределах 50-99 мкг/л и распространенности зоба 5-20%, среднюю – 20-49 мкг/л (распространенности зоба 21-30%) и тяжелую – менее 20 мкг/л (распространенность зоба более 30%). Распространенность йододефицита среди взрослого населения по уровню йодурии в обследованных районах в целом составила 59,5% (табл.1), тяжелая степень – 14,1%, средняя – 26,3%, легкая – 20,7%. Медиана йодурии колебалась в разных районах от 60 до 82,1 мкг/л и составила в среднем 75,5 мкг/л.

Выраженность йодурии среди взрослого (25-44 года) населения, абс./%

Район обследования	n	Уровень йодурии, мкг/л					Me[Q ₁ -Q ₃]
		<20	21-49	50-99	100-199	>200	
Белорецкий	79	9/11,4	14/17,7	23/29,1	31/39,2	2/2,6	82,1 [54,3-130,5]
Караидельский	69	6/8,7	18/26,0	14/20,4	27/40,5	3/4,4	81,8 [57,2-131,7]
Ишимбайский	110	19/17,3	21/19,1	18/16,1	39/35,4	13/11,8	80,7 [56,3-122,2]
Мелеузовский	134	21/15,7	50/37,3	26/19,4	35/26,1	2/1,5	60 [36,1-110,4]
Всего...	392	55/14,1	103/26,3	81/20,7	133/33,9	20/5,1	75,5 [50,4-122,3]

Ультразвуковое исследование выявило увеличение объема щитовидной железы (ЩЖ) в Белорецком районе у 15,2% обследованных, Караидельском – у 28,0%, Ишимбайском – у 25,0%, Мелеузовском – у 33,3%, в целом по региону – у 26,2%. По данным Л.М. Фархутдиновой [8], обследовавшей 957 женщин по международным эпидемиологическим критериям в трех районах Башкирии (Буздякский, Кугарчинский, Шаранский), у 275 (28,7%) была обнаружена патология ЩЖ, включая зоб у 20,5%.

Медиана содержания ТТГ и сТ₄ в плазме крови женщин в исследованных районах находилась в пределах референсных колебаний (ТТГ 0,3-4,0 мМЕ/л, сТ₄ 10-25 пмоль/л). При анализе индивидуальных результатов обнаружено, что у 25,4% уровень ТТГ превышал верхнюю границу нормы, а у 24,4% концентрация сТ₄ была ниже 10 пмоль/л. Это позволяет предположить развитие гипотиреоза [1]. В целом полученные результаты свиде-

тельствуют о гипофункции ЩЖ у примерно одной четвертой части обследованных женщин зрелого (35-44 года) возраста. Расчет ранговой корреляции Спирмена выявил взаимосвязь между уровнем йодурии и содержанием в плазме крови ТТГ ($r_s = -0,69$, $p < 0,001$), сТ₄ ($r_s = 0,63$, $p < 0,001$), что отражало зависимость выраженности гипотиреоза от степени тяжести йододифицита.

У лиц с йодной недостаточностью обнаружилось снижение костной прочности (табл. 2). Снижение минеральной плотности кости до -2,6 SD и ниже по T-критерию (соответствует остеопорозу с высоким риском низкоинтенсивных переломов) выявлено у 20,7% обследованных, T-индекс от -1,1 до 2,5 SD (остеопения с умеренным риском переломов) – у 33,1%. Таким образом, у 53,8% обследованных женщин в возрасте 35-44 года, проживающих в регионе с йодной недостаточностью определяется остеопенический синдром.

Таблица 2

Выраженность йододефицита и состояние костной прочности (T-критерий) у женщин зрелого возраста (35-44 года), проживающих в регионе с природной недостаточностью йода, Me [Q₁;Q₃].

Степень йододефицита	n	Йодурия, мкг/л	midshaft tibia	distal radius	L ₁ – L ₄
Физиологический уровень	66	141,9 [116;-178,5]	0,22 [0,1;-1,2]	0,2 [0,31;-1,25]	-0,4 [1,3;-0,62]
Легкая	40	78,5 ^a [68,4;-84,7]	-1,6 ^a [-0,6;-2,6]	-1,0 ^a [-0,13;-3,08]	-1,2 ^a [0,4;-2,0]
Средняя	50	37,2 ^{a,b} [32,0;-42,4]	-2,3 ^a [-0,65;-3,45]	-1,55 ^a [-0,15;-3,0]	-1,95 ^{a,b} [-0,45;-2,75]
Тяжелая	27	17,4 ^{a,b,c} [16,1;-19,2]	-2,4 ^{a,b} [-0,9;-3,1]	-2,2 ^{a,b} [-0,6;-3,12]	-2,25 [-1,6;-3,15]

Примечание. В данной и последующих таблицах $p \leq 0,05$ ^a – с группой с физиологическим уровнем йодурии, ^b – с группой с легкой степенью йододефицита, ^c – с группой с средней степенью йододефицита.

Состояние минерального обмена оценивали у обследованных по содержанию в плазме крови общего кальция, фосфора и магния, интенсивность ремоделирования костной тка-

ни – по концентрации маркера резорбции β – CrossLaps и маркера костеобразования – костной изоформой щелочной фосфатазы (КЩФ) (табл. 3).

Таблица 3

Состояние минерального обмена и интенсивность процессов ремоделирования костной ткани при разной степени йододефицита, M \pm SD

Степень йододефицита	n	Ca, ммоль/л	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л	β -CrossLaps, нг/мл	КЩФ, Ед/л
Физиологический уровень	66	2,14 \pm 0,27	0,96 \pm 0,13	1,2 \pm 0,18	0,42 \pm 0,18	20,2 \pm 4,18
Легкая	40	2,33 \pm 0,30 ^a	1,10 \pm 0,15 ^a	1,05 \pm 0,22 ^a	0,34 \pm 0,10	13,5 \pm 2,32 ^a
Средняя	50	2,38 \pm 0,29 ^a	1,14 \pm 0,18 ^a	1,34 \pm 0,30 ^a	0,35 \pm 0,13	12,0 \pm 2,10 ^a
Тяжелая	27	2,35 \pm 0,32 ^a	1,12 \pm 0,19 ^{a,b}	1,29 \pm 0,32	0,39 \pm 0,15	12,3 \pm 2,12 ^a

В группах лиц с йододефицитом наблюдается снижение содержания в крови маркера резорбции и показателя остеогенеза, характеризующее ингибирование процессов ремоделирования костей в сравнении с группой с физиологическим уровнем йодурии.

Однако падение активности костной щелочной фосфатазы (табл. 3) статистически значимо и на 15-20% более выражено, чем снижение уровня C-концевых телопептидов коллагена I типа (β -CrossLaps). Это отражает дисбаланс основных фаз ремоделирования с пре-

обладанием остеорезорбции и лежит в основе развития остеопении со снижением костной прочности. Уровень маркёров ремоделирования кости имеет корреляционную связь средней силы с минеральной плотностью середины большеберцовой кости ($r_s=0,303$, $p=0,05$ для β -CrossLaps, $r_s=0,501$, $p<0,001$ для КЩФ) и позвонков поясничного отдела позвоночника ($r_s=0,412$, $p=0,039$, для β -CrossLaps $r_s=0,433$, $p=0,044$ для КЩФ), а также указывает на причинную зависимость сдвигов параметров костной ткани.

В группах лиц с йододефицитом выявлено статистически значимое повышение концентрации Ca и Mg в плазме крови. Однако эти изменения находились в пределах референсных значений, а концентрация фосфора не подвергалась заметным колебаниям.

Нарушения метаболизма костной ткани и минерального обмена при йододефицитных состояниях, несомненно, связаны с изменениями тиреоидного статуса. Биогеохимические особенности региона, характеризующегося снижением содержания йода, связаны с постоянным риском развития йододефицитной патологии у населения – субклинического и клинического гипотиреоза, зоба [1], и, несмотря на проводимую терапию, гипотиреоз сохраняется у значительной части пациентов [5]. У женщин с впервые выявленным гипотиреозом в возрасте 18-45 лет остеопенический синдром был выявлен у 50% обследованных [9]. Хотя заболевания ЩЖ ассоциируются с изменением метаболизма костной ткани и риском развития остеопороза, молекулярные механизмы влияния йодированных гормонов окончательно не установлены. Их действия на костную ткань могут осуществляться прямым и косвенным путями [13]. Остеобласты и остеокласты экспрессируют рецепторы тиреоидных гормонов [12]. При гипотиреозе снижаются общее количество основных метаболических единиц, осуществляющих ремоделирование, снижается резорбционная активность остеокластов, способность остеобластов к формированию нового остеоида и особенно к его минерализации. Перестройка ко-

стей затягивается с превалированием резорбции и развитием отрицательного кальциевого баланса. В остеобластах трийодтиронин воздействует на Wnt/ β – катенин-сигнальный путь, изменяя образование его ингибиторов – Dickkopf-1 и Sclerostin [11,17]. При йододефиците показано повышение секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) на фоне снижения кальцитонина (16). Гормоны ЩЖ влияют на биодоступность эстрогенов и андрогенов, оказывающих анаболический эффект на костную ткань (15), на эффективность действия гормона роста, инсулиноподобного фактора роста – 1, интерлейкина – 6, простагландина E_2 [12,13]. В последние годы появились сведения о прямом действии ТТГ на костные клетки, приводящем к снижению костной массы и прочности [14].

Заключение

У лиц зрелого возраста, проживающих на территории с природной недостаточностью йода, наблюдается высокая распространенность йододефицита – 59,5%, медиана йодурии при этом составляет 75,5 [50,4-122,3] мкг/л. У более чем 25% обследованных женщин в возрасте 35-44 года выявляется функциональная недостаточность щитовидной железы со снижением уровня sT_4 и повышением содержания ТТГ в крови. Наблюдаются отрицательная средней силы корреляционная связь между уровнем йодурии и содержанием тиреотропного гормона в плазме крови ($r_s=-0,69$, $p<0,001$) и положительная связь с концентрацией свободного тироксина ($r_s=0,63$, $p<0,001$).

Некомпенсированный йододефицит сопровождается уменьшением костной прочности (минеральной плотности костной ткани) осевого и периферического скелета у 53,8% обследованных женщин зрелого возраста со снижением интенсивности и дисбалансом течения процессов ремоделирования с превалированием остеорезорбции.

Полученные результаты указывают на целесообразность проведения остеоденситометрии скрининговыми методами в целях определения остеопенического синдрома у лиц с выявленным гипотиреозом.

Сведения об авторах статьи:

Камилов Феликс Хусанович – д.м.н., профессор кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bro-raops@uandex.ru.

Юнусов Ренат Рамизович – ассистент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zubnik88@mail.ru.

Ганеев Тимур Ирекович – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ganey87@gmail.com.

Козлов Валерий Николаевич – д.б.н., руководитель научно-исследовательского центра Башкирского института технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К.Г. Разумовского (ПКУ)» Адрес: 453850, г. Мелеуз, ул. Смоленская, 34. E-mail: bioritm@ru.

Пономарев Евгений Евгеньевич – к.т.н., зам. директора по учебной работе Башкирского института технологий и управления (филиал) ФГБОУ ВО «МГУТУ им. К. Г. Разумовского (ПКУ)». Адрес: 453850, г. Мелеуз, ул. Смоленская, 34. E-mail: bioritm@ru.

Меньшикова Ирина Асхатовна – к.м.н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.
Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: i-menshikova@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова, Е.В. Гипотиреоз: клиника, диагностика, подходы к терапии / Е.В. Бирюкова, М.В. Шанкин // Терапия. – 2017. – №7. – С.110-115.
2. Ганеев, Т.И. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костной ткани при экспериментальном гипотиреозе/Т.И. Ганеев, Р.Р. Юнусов, Ф.Х. Камиллов// Наука молодых. – 2017. – №2. – С.158-164.
3. Денга, О.И. Роль тиреоидных гормонов в интегральной регуляции костного метаболизма в норме и при гипотиреозе/О.И. Денга, К.А. Колесник// Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т.15, №1. – С.331-337.
4. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений/И.И. Дедов [и др.]. – М.: Медицина, 2012. – 232 с.
5. Мануйлова, Ю.А. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста/ Ю.А. Мануйлова, В.В. Фадеев// Терапия. – 2015. – №4. – С. 63-70.
6. Оценка эффективности йодной профилактики в г. Уфа/ Е.М. Степанова [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №6. – С.71-75.
7. Панків, Г.В. Фактори ризику розвитку остеопорозу при первинному гіпотиреозі/І.В. Панків// Травма. – 2015. – Т.16, №4. – С.90-94.
8. Платонова, Н.И. Йодный дефицит: решение проблемы в мире и России (25-летний опыт)/ Н.И. Платонова, Е.А. Трошина//Consilium medicum. – 2015. – Т.17, №4. – С.44-50.
9. Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом/ Л.Б. Ночевная [и др.]//Сибирский мед. журнал. – 2011. – Т.26, №4. – С.189-193.
10. Фархутдинова Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема/ Л.М. Фархутдинова. – Уфа: Гилем, 2005. – 232 с.
11. O' Shea P.Y. Advanced bone formation in mice with a dominant-negative mutation in the thyroid hormone receptor β gene due to activation of Wnt/ β -catenin protein signaling/ P.Y. O' Shea [et al.]//Biol.Chem. – 2012. – V. 287. – P.17812-17822.
12. Busset Y.H. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone /Y.H. Basset, G.R. Williams//Bone. – 2008. – V.43. – P.418-426.
13. Cordoso L.F. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism/ L.F. Cordoso, L.M. Maciel, F.Y. Paula//Brasil. Endocrinol. Metabol. – 2014. – V.58(5). – P.452-463.
14. Gao C. Effect of subclinical hypothyroidism on the skeletal system and improvement with short-term thyroxine therapy / Gao C., Wang Y., Li T., Huang J., Tian L. // Oncotarget. – 2017. – Jul 26. – V. 8(52). – P:90444-90451. doi: 10.18632/oncotarget.19568.
15. Schmidt J. High androgen levels protect against hypothyroidism / Schmidt J., Dahlgren E., Bryman I., Berntorp K. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2017. – V. 96(1). – P: 39-46. doi: 10.1111/aogs.13054.
16. Sikjaer T. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism / Sikjaer T., Moser E., Rolighed L., Underbjerg L. [et al.] // J Bone Miner Res. – 2016. – V. 31(7). – P: 1440-8. doi: 10.1002/jbmr.2812.
17. Tsourdi E. Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1. / Tsourdi E., Rijntjes E., Köhrle J., Hofbauer L.C., Rauner M. – Endocrinology. – 2015. – V. 156(10). – P: 3517-27. doi: 10.1210/en.2015-1073.

REFERENCES

1. Biryukova E.V. Gipotireoz: klinika, diagnostika, podhody k terapii / E.V. Biryukova, M.V. SHankin// Terapiya. – 2017. – №7. – S.110-115. [In Russ.].
2. Ganeev T.I. Sostoyanie fosforno-kal'cievogo obmena i kostnoj tkani pri eksperimental'nom gipotireoze/T.I. Ganeev, R. R. YUnusov, F.H. Kamilov// Nauka molodyh. – 2017. – №2. – S.158-164. [In Russ.].
3. Den'ga O.I. Rol' tireoidnyh gormonov v integral'noj regulyacii kostnogo metabolizma v norme i pri gipotireoze/O.I. Den'ga, K.A. Kolesnik// Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. – 2010. – t.15, №1. – S.331-337. [In Russ.].
4. Jododeficitnyye zabolevaniya v Rossijskoj Federacii: vremya prinyatiya reshenij/I.I. Dedov [i dr.]. – M.: Medicina, 2012. – 232 s. [In Russ.].
5. Manujlova YU. A. Gipotireoz: tipichnye oshibki v praktike vracha-internista/ YU. A. Manujlova, V. V. Fadeev// Terapiya. –2015. – №4. – s.63-70. [In Russ.].
6. Ocenka effektivnosti jodnoj profilaktiki v g. Ufa/ E. M. Stepanova [i dr.]// Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2016. – t.11, №6. – С.71-75. [In Russ.].
7. Pankiv G.V. Faktori riziku razvitku osteoporozu pri pervinnomu gipotireozі/I.V. Pankiv// Tравma. – 2015. – t.16, № 4. – С.90-94. [In Ukr.].
8. Platonova N.I. Jodnyj deficit: reshenie problemy v mire i Rossii (25-letnij opyt)/ N.I. Platonova, E.A. Troshina//Consilium medicum. – 2015. – Т.17, №4. – С.44-50. [In Russ.].
9. Sostoyanie kostnoj tkani u bol'nyh v pervye vyyavlennym gipotireozom/ L.B. Nochevnaya [i dr.]//Sibirskij med.zhurnal. – 2011. – Т.26, №4. – S.189-193. [In Russ.].
10. Farhutdinova L.M. Zob kak mediko-geologicheskaya problema/ L.M. Farhutdinova. – Ufa: Gilem, 2005. – 232s. [In Russ.].
11. O. Shea P.Y. Advanced bone formation in mice with a dominant-negative mutation in the thyroid hormone receptor β gene due to activation of Wnt/ β -catenin protein signaling/ P.Y. O, Shea [et al.]//Biol.Chem. – 2012. – V. 287. – P.17812-17822.
12. Busset Y.H. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone /Y.H. Basset, G.R. Williams//Bone. – 2008. – V.43. – P.418-426.
13. Cordoso L.F. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism/ L.F. Cordoso, L.M. Maciel, F.Y. Paula//Brasil. Endocrinol. Metabol. – 2014. – V.58(5). – P.452-463.
14. Gao C. Effect of subclinical hypothyroidism on the skeletal system and improvement with short-term thyroxine therapy / Gao C., Wang Y., Li T., Huang J., Tian L. // Oncotarget. – 2017. – Jul 26. – V. 8(52). – P: 90444-90451. doi: 10.18632/oncotarget.19568.
15. Schmidt J. High androgen levels protect against hypothyroidism. / Schmidt J., Dahlgren E., Bryman I., Berntorp K. // Acta Obstet Gynecol Scand. –2017. – V. 96(1). – P: 39-46. doi: 10.1111/aogs.13054.
16. Sikjaer T. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. / Sikjaer T., Moser E., Rolighed L., Underbjerg L. [et al.] // J Bone Miner Res. – 2016. – V. 31(7). – P: 1440-8. doi: 10.1002/jbmr.2812.
17. Tsourdi E. Hyperthyroidism and Hypothyroidism in Male Mice and Their Effects on Bone Mass, Bone Turnover, and the Wnt Inhibitors Sclerostin and Dickkopf-1. / Tsourdi E., Rijntjes E., Köhrle J., Hofbauer L.C., Rauner M. – Endocrinology. – 2015. – V. 156(10). – P: 3517-27. doi: 10.1210/en.2015-1073.

Т.Б. Минасов¹, Р.Ф. Хайрутдинов²,
Е.Р. Якупова¹, Э.И. Мухаметзянова¹, Д.Р. Ахмельдинов¹
**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕКОНСТРУКЦИИ
ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

Введение: Hallux valgus – патология, которая напрямую влияет на качество жизни пациентов. Неудовлетворенность результатами лечения Hallux valgus предполагает поиск вариантов операций, позволяющих улучшить анатомические и биомеханические параметры переднего отдела стопы.

Цель исследования: анализ рентгенологических аспектов вальгусной деформации первого пальца стопы в дооперационном периоде и после остеотомии с использованием методов, сберегающих плюснефаланговый сустав (osteotomy of the first metatarsal bone by the method of Scarf, Austin, Bosh-Magnan).

Материал и методы: был произведен анализ результатов оперативного лечения вальгусной деформации первого пальца стопы I, II, III степеней у 342 пациентов, перенесших операцию остеотомии в Челябинской областной клинической больнице №1 за период с января 2015 по июнь 2019 г. Были изучены и интерпретированы рентгенограммы стоп до операции и через 2, 6 и 12 месяцев после остеотомии с изучением углов HVA, IMA, DMMA. Результаты оперативного лечения оценивались по шкале AOFAS (Kitaoka).

Результаты и обсуждение: наилучшая коррекция значений угла HVA была достигнута после проведения остеотомии по методике Scarf. Средний балл по шкале AOFAS оказался наибольшим в группе пациентов, прооперированных по методу Scarf и составил в среднем 86,0 баллов после операции. Austin- остеотомия привела к большей коррекции угла IMA. Наибольшая коррекция угла DMMA выявлена после проведения остеотомии по Bosh-Magnan.

Заключение: остеотомия Scarf позволяет наилучшим образом нормализовать рентгеноанатомические параметры углов HVA при Hallux valgus. При остеотомии Scarf в послеоперационном периоде у пациентов отмечены самые высокие баллы по шкале AOFAS, означающие хороший функциональный результат.

Ключевые слова: остеотомия первой плюсневой кости, Hallux valgus, остеотомия по Austin, Bosh-magnan, Scarf, угол вальгусного отклонения первого пальца, межплюсневый угол, дистальный плюсневый суставной угол.

T.B. Minasov, R.F. Khayrutdinov,
E.R. Yakupova, E.I. Mukhametzyanova, D.R. Akhmedinov
X-RAY ASPECTS OF FOREFOOT RECONSTRUCTION

Introduction: Hallux valgus is a pathology that directly affects the quality of life of patients. Dissatisfaction with the results of treatment of Hallux valgus suggests the search for options for operations that can improve the anatomical and biomechanical parameters of the forefoot. The purpose of the study was to analyze the X-ray aspects of hallux valgus during osteotomy using the methods of reserve and metatarsophalangeal joints (osteotomy of the first metatarsal bone by the method of Scarf, Austin, Bosch Magnan).

Material and methods: the results of surgical treatment of patients with hallux valgus I, II, III degree were analyzed in 342 patients who underwent osteotomy surgery in the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 1 for the period from January 2015 to June 2019. Radiographs were studied and interpreted at intervals of 2, 6 and 12 months after osteotomy with the study of the angles of HVA, IMA, DMMA. The results of surgical treatment were evaluated on the AOFAS scale (Kitaoka).

Results and discussion: The best correction of the HVA angle was achieved after an osteotomy using the Scarf technique. The average AOFAS score was the highest in the group of patients operated on by the Scarf method and averaged 86.0 points after surgery. Austin osteotomy led to a greater correction of the IMA angle. On an open angle correction, DMMA was detected after an osteotomy according to Bosch-Magnan.

Conclusion: Osteotomy Scarf allows to best normalize the X-ray anatomical parameters of the HVA angles with Hallux valgus. In osteotomy, the Scarf in the postoperative period in patients is marked by the highest AOFAS score, which gives a good functional result.

Key words: osteotomy of the first metatarsal bone, Hallux valgus, Austin osteotomy, Bosch Magnan, Scarf, angle of valgus deviation of the first finger, tarsal angle, distal metatarsal articular angle.

Различные заболевания и повреждения органов опоры нередко сопровождаются серьезными нарушениями двигательного аппарата, утратой способности к нормальным движениям, что, в конце концов, приводит к инвалидности и последующей потере трудоспособности [1]. Стопа является структурным сегментом опорно-двигательного аппарата, которая обеспечивает его стато-локомоторную функцию [2,3].

Hallux valgus (HV) – самая распространенная деформация передней части стопы. Ее распространенность составляет до 23% у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет и 35% у пожи-

лых людей старше 65 лет. Причинами HV чаще всего являются ношение неподходящей по размеру обуви и наследственная предрасположенность. У женщин данная патология встречается чаще и протекает значительно тяжелее, чем у мужчин. Возникающие жалобы на боль, гиперемии, «шишку» в области I плюснефалангового сустава, неспособность подобрать обувь определенного размера, косметические дефекты заставляют пациентов обращаться к травматологу-ортопеду [4].

Патогенез HV – многофакторный [5]. Чаще всего вальгусная деформация первого

пальца стопы является следствием поперечнораспластанного плоскостопия [6].

Известно, что число методик оперативного лечения поперечного плоскостопия в течение XX века увеличилось в разы. На данный момент изобретено около 400 методов оперативного лечения поперечного плоскостопия [7]. Стоит отметить, что большое количество оперативных способов реконструкции переднего отдела стопы основано на коррекции костных структур и в меньшей мере используются вмешательства на мягких тканях [8]. В процессе лечения HV сначала определяется степень деформации переднего отдела стопы (легкая, средняя и тяжелая), затем выполняются дистальная, диафизарная и проксимальная остеотомии, а также возможен артродез первого плюснефалангового сустава [9]. Легкие деформации исправляются при остеотомии дистальной плюсневой кости, например с использованием шевронной остеотомии (остеотомия Austin) [10]. В настоящее время в иностранной литературе отмечается тенденция к увеличению числа научных исследований, которые основаны на выполнении корригирующего артродеза первого плюснеклиновидного сустава Lapidus при лечении как рецидивов HV, так и первичной патологии [11]. Ввиду распространения в хирургической ортопедии стопы диафизарной Scarf-остеотомии [12] является перспективным изучение ее влияния на мобильность первого плюснеклиновидного сустава.

Очень часто операции в этой области выполняются «по шаблону» с использованием устоявшихся в хирургии традиционных методик, что не является универсальным решением проблемы лечения всех пациентов [13]. Оперативное лечение пациентов должно обязательно основываться на единой лечебной доктрине, оптимизирующей биомеханические свойства стопы и конечности в целом, носить функциональный характер, эффективно купировать болевой синдром и обеспечивать социальную, профессиональную и бытовую реинтеграцию [14]. По нашему мнению одним из наилучших способов лечения молоткообразной деформации II–V пальцев стопы является метод, при котором производится пересечение коротких разгибателей стопы в области плюснефаланговых суставов. При этом длинный сгибатель пораженного пальца пересекается в области средней фаланги, происходит разгибание основных фаланг, что значительно улучшает опорность, снижает повреждение тканей, позволяет осуществить скорейшую кинематику конечности [15].

Цель исследования – анализ рентгенологических аспектов хирургического лечения вальгусной деформации первого пальца стопы с использованием остеотомий, сберегающих плюснефаланговый сустав (остеотомии по методике Scarf, Austin, Bosh-Magnan).

Материал и методы

В исследование отобраны данные лечения 342 пациентов с диагнозом вальгусная деформация первого пальца стопы I, II, III степеней, перенесших хирургическое лечение в Челябинской областной клинической больнице №1 за период с января 2015 по июнь 2019 г. Пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 126 пациентов, которым была выполнена остеотомия по методу Scarf. Во второй группе находились 93 пациента, которым выполнена операция по методике Austin. В третьей группе – 123 пациента, прооперированные по методике Bosh-Magnan. После остеотомии была рекомендована ходьба с применением обуви Барука. Исходным критерием исключения являлись пациенты с ревматоидным артритом.

Анализ проводился путем сбора анамнеза, анализа ортопедического статуса, осмотра пациентов и рентгенограмм стоп в прямой проекции с нагрузкой до остеотомии и через 2, 6 и 12 месяцев после операции с изучением угла вальгусного отклонения первого пальца (HVA), межплюсневого угла (IMA), дистального плюсневого суставного угла (DMMA). Результаты хирургического лечения оценивались по шкале AOFAS (Kitaoka).

Для статистической обработки полученных результатов были использованы пакеты прикладных программ «Microsoft Excel» и «STATISTICA 10.0» (StatSoft, USA) и непараметрические методы статистического анализа. Используемым критерием сравнения явился критерий Стьюдента. Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25 и 75 перцентилей или среднего значения и стандартного квадратичного отклонения (SD). Оценка различий между группами выполнялась с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Коррекция вальгусной деформации первого пальца стопы, улучшение кинематики нижних конечностей, исчезновение болевого синдрома, улучшение функционирования стоп в послеоперационном периоде достигнуты у всех пациентов. Отмечены восстановле-

ние жизненной активности, а также выраженный косметический эффект у всех пациентов.

В трех группах оказалось 330(96,5%) человек женского пола, мужского пола – 12(3,5%) человек.

Средний возраст в первой группе пациентов, перенесших остеотомию по методике Scarf, составил $49,3 \pm 9,26$ года; во второй группе с остеотомией по Austin – $51,2 \pm 9,48$ года; в третьей группе прооперированных по методу Bosh-Magnan – $56,2 \pm 13,3$ года (рис. 1)

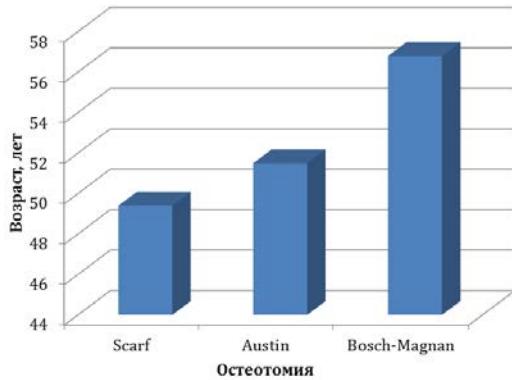


Рис.1. Средний возраст пациентов, прооперированных по методикам Scarf, Austin, Bosh-Magnan

Количество койко-дней пациентов, проведенных в травматологическом стационаре, в среднем составило $5,5 \pm 1$ день.

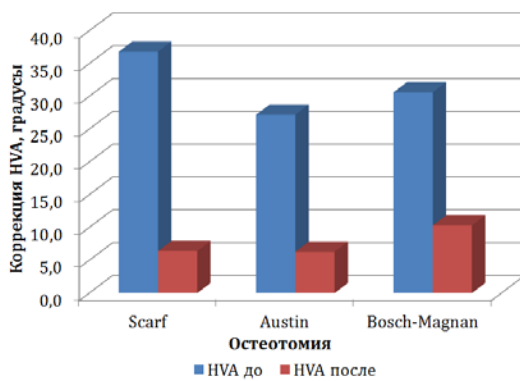


Рис. 2. Изменение значений углов HVA до и после остеотомий

В первой группе было прооперировано 63 пациента с III степенью HV, 61 пациент со II степенью HV, 2 пациента с I степенью HV. По методике Austin были прооперированы 10 пациентов с III степенью HV, 22 пациента со II степенью, 61 пациент с I степенью HV. По методике Bosh-Magnan были прооперированы 6 пациентов с I степенью HV, 37 пациентов с III степенью, 80 пациентов со II степенью HV.

По результатам исследования наибольшая коррекция значений угла HVA была достигнута после проведения остеотомии по методу Scarf по сравнению с результатами углов HVA после остеотомии по Austin и Bosh-Magnan. Scarf-osteotomy привела к большей коррекции HV ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наибольшая коррекция угла IMA достигнута посредством остеотомии по методу Austin по сравнению с результатами значений углов IMA при остеотомии по Scarf и Bosh-Magnan. Austin-osteotomy привела к большей коррекции IMA ($p < 0,05$) (рис. 3).

Наибольшая коррекция угла DMMA выявлена после проведения остеотомии по Bosh-Magnan по сравнению с результатами значений углов DMMA после остеотомии по Scarf и Austin. Остеотомия по Bosh-Magnan привела к большей коррекции DMMA ($p < 0,05$) (рис. 4).

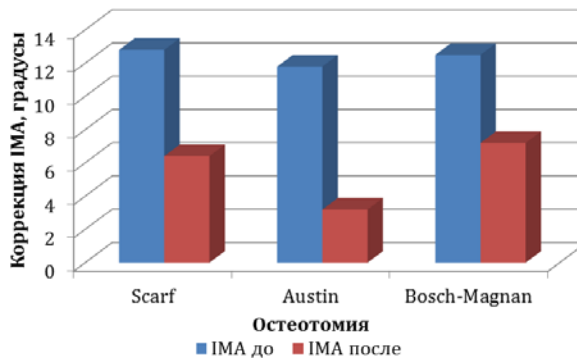
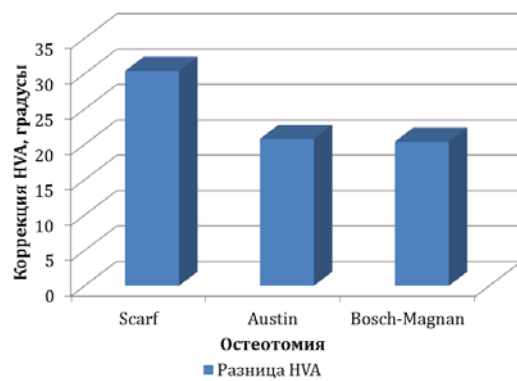
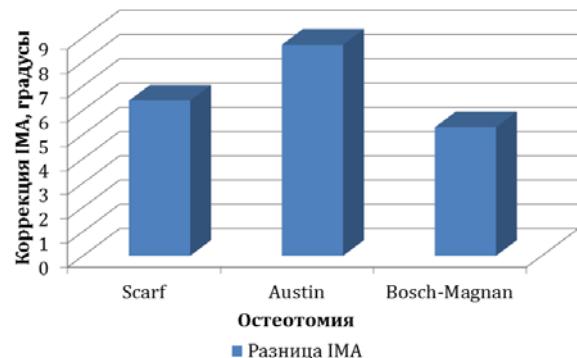


Рис. 3. Изменение значений углов IMA после проведенных остеотомий по Scarf, Austin, Bosh-Magnan



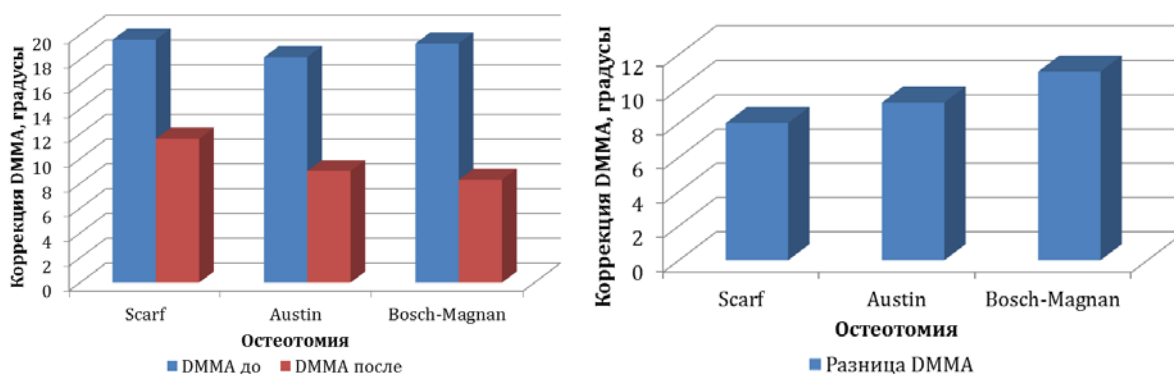


Рис. 4. Изменений значений угла DMMA после проведенных остеотомий по Scarf, Austin, Bosh-Magnan

Показатели значений углов HVA, IMA, DMMA при остеотомиях по Scarf и Austin

Таблица 1

Значение углов, градусы	Первая группа (Scarf) M±SD	Вторая группа (Austin) M±SD	P, тест M-U
Среднее значение HVA до операции	36,750±1,9	27,167±1,2	p<0,001
Среднее значение HVA после операции	6,375±3,2	6,333±0,9	p<0,001
Среднее значение IMA до операции	12,750±1,4	11,833±5,1	p<0,001
Среднее значение IMA после операции	6,375±0,8	3,167±0,9	p<0,001
Среднее значение DMMA до операции	19,625±5,2	18,167±0,9	p<0,001
Среднее значение DMMA после операции	11,625±1,3	9,000±1,3	p<0,001

Показатели значений углов HVA, IMA, DMMA при остеотомиях по Scarf и Bosh-Magnan

Таблица 2

Значение углов, градусы	Первая группа (Scarf) M±SD	Третья группа (Bosh-Magnan) M±SD	P, тест M-U
Среднее значение HVA до операции	36,750±1,9	30,636±1,4	p<0,001
Среднее значение HVA после операции	6,375±1,2	10,273±1,2	p<0,001
Среднее значение IMA до операции	12,750±1,4	12,455±4,9	p<0,001
Среднее значение IMA после операции	6,375±0,8	7,182±3,1	p<0,001
Среднее значение DMMA до операции	19,625±1,2	19,273±6,9	p<0,001
Среднее значение DMMA после операции	11,625±1,3	8,273±1,3	p<0,001

Как видно из табл. 1 и 2 коррекция углов HVA, IMA при HV была наименьшей при остеотомии по Bosh-Magnan.

Наиболее полно результаты оперативного лечения переднего отдела стопы отображает шкала американской ассоциации травматологов-ортопедов AOFAS. Данные этой шкалы показывают, что результаты во всех трех группах паци-

ентов оказались «хорошие». «Отличных», «удовлетворительных», «плохих» результатов не обнаружено. Однако стоит отметить, что средний балл по шкале AOFAS выше в первой группе (Scarf) и составляет в среднем 86,0 после операции. Во второй группе (Austin) средний балл составил 78,0 после операции, а в третьей группе (Bosh-Magnan) – 75,3 после операции (рис. 5).

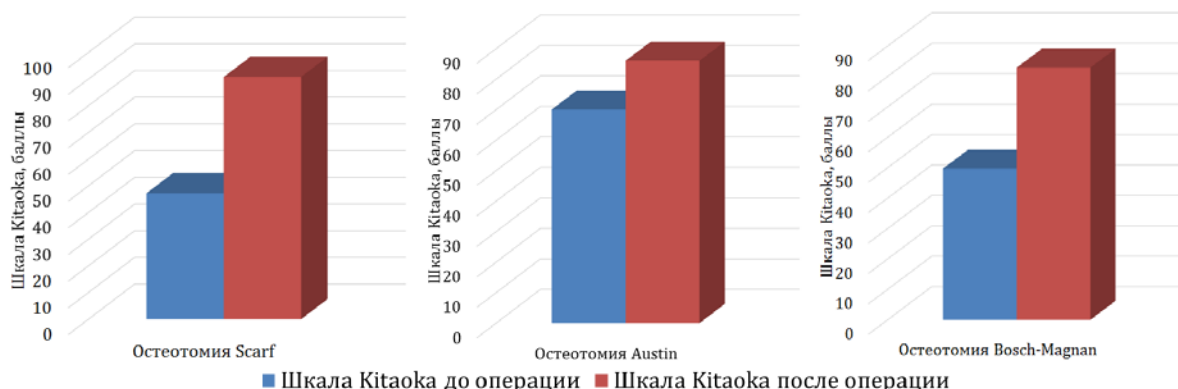


Рис. 5. Оценка функциональных результатов до и после остеотомий по Scarf, Austin, Bosh-Magnan по шкале AOFAS (Kitaoka)

В настоящей статье мы приводим также клинические примеры оценки результатов остеотомий.

Клинический пример 1. Пациентка К. 52 лет, ♀. Диагноз статическая деформация стоп, Hallux Valgus 3 степени. Молоткообраз-

ная деформация 2 и 3 пальцев. Центральная метатарзалгия. Операция: Scarf остеотомия первой плюсневой кости (Akin). DMMO 2-4. Чрескожная остеотомия основной фаланги 2 и 3 пальцев. Результат по шкале AOFAS (Kitaoka) после операции 89 баллов (рис. 6).



Рис. 6. Клинический пример Scarf-остеотомии

Операция по Austin выполнялась без использования металлоконструкций или других фиксаторов. Фиксация осуществлялась при помощи выпиливания ступени по тыльной поверхности головки первой плюсневой кости.

Клинический пример 2. Пациентка Д. 26 лет, ♀. Диагноз статическая деформация стоп. Hallux Valgus II – III степеней. Деформация Тейлора (варусная деформация 5-го пальца). Операция: шевронная остеотомия первой плюсневой кости (Akin). DMMO 5 (билатерально). Результат по шкале Kitaoka после операции 85 баллов (рис. 7).



Рис. 7. Клинический пример шевронной остеотомии

Обсуждение

Данные проведенного исследования подтверждаются данными обзора литературы. При большом отклонении первой плюсневой кости от второй плюсневой кости наиболее целесообразным считается проведение остеотомии диафиза первой плюсневой кости. Техника остеотомии по Scarf характеризуется целым рядом преимуществ перед другими остеотомиями на диафизе первой плюсневой кости: большие возможности реконструкции, простота, быстрая и ранняя реабилитация, малое количество осложнений [16].

Операция по методу Scarf ведет к коррекции основных рентгеноанатомических параметров осевых взаимоотношений суставных

поверхностей первого луча стопы, а именно углов HVA, IMA и DMMMA [17].

Плотное напряжение и сопоставление в области остеотомии приводят к стабильной фиксации, обеспечивает перераспределение нагрузки по всей зоне остеотомии. Операция по Scarf дает возможность для ранней нагрузки на оперированную конечность и выполнения операции на двух конечностях одновременно [18].

Заключение

При сравнении результатов клинического исследования и анализа результатов оперативного лечения вальгусной деформации первого пальца стопы используемыми методиками Scarf, Austin, Bosh-Magnan выявлено значи-

тельное преимущество результатов лечения в первой группе пациентов, оперированных по методу Scarf. При остеотомии по этому методу достигается наибольшая коррекция НВА.

Устное и письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования для использования информации в медицинских исследованиях.

Сведения об авторах статьи:

Минасов Тимур Булатович – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: m004@yandex.ru.

Хайрутдинов Руслан Фаритович – врач травматолог-ортопед ЧОКБ. Адрес 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70.

Якупова Екатерина Ришатовна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: katu.yakupova1@yandex.ru.

Мухаметзянова Эльвина Ильшатовна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elvina-muhametzyanova@mail.ru.

Ахмельдинов Дамир Римович – врач травматолог-ортопед Белебеевской центральной районной больницы. Адрес: 452000, г. Белебей, ул. Революционеров, 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цапенко, В.В. Методика исследования пространственных параметров стопы человека / В.В. Цапенко, Н.Ф. Терещенко. – Киев: НАУ, 2018. – 157с.
2. Perepelkin, A.I. Individual and typological characteristics of the human foot in the age aspect / A.I. Perepelkin, V.B. Mandrikov, A.I. Krayushkin // USA: Lulu Press – 2015.–Vol. 1, № 1. – P.140.
3. Мармыш, А.Г. Особенности распределения подошвенного давления при плосковальгусной деформации стопы у детей / А.Г. Мармыш // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 400-404.
4. Long-term follow-up of a randomized controlled trial comparing scarf to chevron osteotomy in hallux valgus correction / R. M. Jeuken [et al.] // Foot & ankle international. – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 687-695.
5. Kramer and Chevron Osteotomy for Hallux Valgus Deformity—Retrospective Comparison of Functional and Radiological Results / C. Schulze [et al.] // Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie. – 2019. – Vol. 157, № 1. – P. 29-34.
6. Корректирующий артродез 1 плюснеклиновидного сустава в лечении вальгусной деформации первого пальца стопы / Д.В. Прозоровский [и др.] // Травма. – 2016. – Т. 17, № 6. – С. 110-115.
7. Федоров, В.Г. Новое в биомеханогенезе формирования hallux valgus поперечно-распластанной деформации стопы и принципы оперативного лечения с учетом патогенеза / В.Г. Федоров // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 31-37.
8. Минасов, Б.Ш. Эстетическая хирургия компенсированных деформаций переднего отдела стопы при деструктивно-дистрофических заболеваниях / Б.Ш. Минасов, С.П. Гутов, А.Р. Билялов // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – №2. – С. 10-13.
9. Waizy, H. Hallux valgus. / H. Waizy // Report No.: AWMF Registernr – 2014. –Vol.1, № 1. – P.1-29.
10. Die minimalinvasive Chevron-und Akin-Osteotomie (MICA) / S. Altenberger [et al.] //Operative Orthopädie und Traumatologie. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 148-160.
11. Quantitative analysis of the degree of frontal rotation required to anatomically align the first metatarsal phalangeal joint during modified tarsal-metatarsal arthrodesis without capsular balancing / P. Dayton [et al.] //The Journal of Foot and Ankle Surgery. – 2016. – Vol. 55, № 2. – P. 220-225.
12. Исследование мобильности первой плюсневой кости при хирургической коррекции деформаций переднего отдела стопы с использованием Scarf-остеотомии / В.С. Киреев [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – Т.1, №3. – С. 39.
13. Жминда, М.М. Использование различных методов хирургического лечения вальгусной деформации первого пальца стопы / М.М. Жминда, А.В. Федюк, Е.Ю. Авдеева: сборник материалов конференции, посвященный 95-летию со дня рождения профессора Обухова Геннадия Алексеевича. – Гродно, ГрГМУ. – 2019. – №1. – С. 163-164.
14. Кулова, Е.И. Диагностика и хирургическое лечение декомпенсированных форм деструктивно-дистрофических заболеваний стоп: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Е.И. Кулова: Уфа, 2007. – 16 с.
15. Минасов, Б.Ш. Способ лечения молоткообразной деформации II-V пальцев стопы/ Б.Ш. Минасов, С.П. Гутов: Патент на изобретение RU 2271767 C2, 20.03.2006. Заявка № 2004113427/14 от 30.04.2004.
16. Хирургическое лечение вальгусного отклонения первого пальца стопы и его возможные осложнения (обзор литературы) / Сорочкин Е.П. [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т.1, № 4. – С. 123-130.
17. Прозоровский, Д.В. Scarf-остеотомия при лечении halluxvalgus / Д.В. Прозоровский, К.К. Романенко, Д.В. Ершов // Травма. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 132-136.
18. Результаты применения нового метода лечения пациентов с вальгусной деформацией 1 пальца стопы / Л.К. Брижань [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 458-462.

REFERENCES

1. Tsapenko V V, Tereshchenko N F. Method of studying the spatial parameters of the human foot. K.: NAU, 2018;(1):157–159. (In Russ)
2. Perepelkin AI, Mandrikov VB. Individual and typological characteristics of the human foot in the age aspect. USA: Lulu Press. 2015;(1):140.
3. Marmysh AG. Plantar pressure distribution in children with pes planovalgus. Journal of the Grodno State Medical University. 2017.(4):400–404. (In Russ)
4. Jeuken RM, Schotanus MG, Kort NP. [et al.]. Long-term follow-up of a randomized controlled trial comparing scarf to chevron osteotomy in hallux valgus correction. Foot & ankle international. 2016;(7):687-695.
5. Schulze C, Böhme N, Hacke C. [et al.]. Kramer and Chevron Osteotomy for Hallux Valgus Deformity—Retrospective Comparison of Functional and Radiological Results. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie. 2019;(1):29-34.
6. Prozorovskii DV, Buznic'kij RI, Romanenko KK. [et al.]. Correcting Arthrodesis of First Tarsometatarsal Joint in the Treatment of Hallux Valgus. Travma. 2016;(6):110-115. (In Russ).
7. Fedorov VG. New aspects in the biomechanist genesis of formation of hallux valgus of the crossed-spread-eagle defomation of foot and the main principles of its treatment and pathogenesis included. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya. 2017;(2):31-31. (In Russ).
8. MinasovBSh, Gutov SP, Bilyalov AR. Aesthetic surgery of compensated anterior foot deformities in destructive-dystrophic diseases. Creative surgery and oncology. 2011;(2):10-13.(In Russ).
9. Waizy H. Hallux valgus. Report No.: AWMF Registernr. 2014;(1): 1–29.
10. Altenberger S., Kriegelstein S., Gottschalk O. [et al.] Die minimalinvasive Chevron-und Akin-Osteotomie (MICA). Operative Orthopädie und Traumatologie. 2018;(3):148-160.

11. Dayton P, Kauwe M, Didomenico L. [et al.] Quantitative analysis of the degree of frontal rotation required to anatomically align the first metatarsal phalangeal joint during modified tarsal-metatarsal arthrodesis without capsular balancing. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2016;(2):220-225.
12. Kireev VS, Procko VG, Kurmanov AG. [et al.] Evaluating mobility of the first metatarsal bone during surgical correction of anterior foot deformities using scarf osteotomy. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrachizdorov'e*. 2019;(3):39. (In Russ)
13. Zhminda, M.M, Fedyuk AV, AvdeevaEYu. Ispol'zovanie razlichnykh metodov khirurgicheskogo lecheniya val'gusnoi deformatsii pervogo pal'tsa stopy. (Use of various methods of surgical treatment of valgus deformity of the first toe). *Sbornik materialov konferentsii, posvyashchennyi 95-letiyu so dnyarozhdeniya professor Obukhova Gennadiya Alekseevicha*. 2019;(1):163-164. (In Russ).
19. Kulova EI. Diagnosis and surgical treatment of decompensated forms of destructive and dystrophic diseases of the feet: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.00.22.Ufa, 2007;16 (In Russ).
14. Minasov B Sh, Gutov SP. Method for the treatment of hammer-shaped deformation of II-V toes. Patent for invention RU 2271767 C2, 03.20.2006. Application No. 2004113427/14 of April 30, 2004.(In Russ).
15. Sorokin EP, Kardanov AA, Lasunskiy SA. [et al.] Surgical treatment of hallux valgus and its possible complications (review). *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2011;(4):123-130 (In Russ).
16. Prozorovskii DV, Romanenko KK, Ershov DV. SCARF Osteotomy in the Treatment of Hallux Valgus. *Travma*. 2013;(2):132-136. (In Russ).
17. Brizhan' LK, Boichenko A.V, Davydov DV. [et al.] Results of application of a new method for the treatment of hallux valgus of the first toe. *Clinical Medicine*. 2016;(6):458-462. (In Russ).

УДК 616.248

© Коллектив авторов, 2020

О.Н.Савельева¹, А.С. Карунас^{2,3,4}, Ю.Ю. Федорова^{2,4},
Л.А. Мухтарова³, Ш.З. Загидуллин³, Э.К. Хуснутдинова^{2,3,4}
**АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ
ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА (NR3C1)
И ГЕНА КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА (CRHR1)
НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Бронхиальная астма (БА) представляет собой тяжелое, распространенное и инвалидизирующее многофакторное заболевание. Чувствительность пациентов к терапии БА на 50-60% определяется влиянием генетических факторов. Целью работы явилась оценка роли полиморфных вариантов генов глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*) и рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона (*CRHR1*) в развитии и течении БА. В качестве материала исследования использованы образцы ДНК 212 пациентов с БА и образцы ДНК 252 индивидов контрольной группы в возрасте 18-67 лет, проживающих в Республике Башкортостан. Генотипирование выполнено с помощью методов ПЦР-ПДРФ-анализа и ПЦР в режиме реального времени. Установлены ассоциации генотипа rs1876828*CT гена *CRHR1* с риском развития БА и аллеля rs1876828*Tи генотипа rs1876828*CT гена *CRHR1* с ранним возрастом проявления бронхообструктивного синдрома. Показано, что генотип rs41423247*CG гена *NR3C1* и аллель rs1876828*T гена *CRHR1* ассоциированы со значительным снижением показателей функции внешнего дыхания у женщин.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфный вариант, ген, глюкокортикостероиды, ассоциация.

O.N. Savelieva, A.S. Karunas, Yu.Yu. Fedorova,
L.A. Mukhtarova, Sh. Z. Zagidullin, E.K. Khusnutdinova
**ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISMS
OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE (NR3C1)
AND THE CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE GENE (CRHR1)
ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA**

Bronchial asthma is a severe, common and disabling multifactorial disease. It has been shown that about 50-60% of differences in sensitivity to asthma therapy in patients are determined by genetics. The aim of the investigation was to study the role of polymorphic variants of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) and the corticotropin releasing hormone receptor gene (*CRHR1*) in the development and course of asthma. DNA samples of 212 asthma patients and DNA samples of 252 control individuals aged 18-67 years, living in the Republic of Bashkortostan, were used as the study material. Genotyping was performed using PCR-RFLP analysis and real-time PCR methods. The associations of the rs1876828*CT genotype of the *CRHR1* gene with asthma in general group of patients and the rs242941*AC genotype of the *CRHR1* gene with asthma in men were established. The association of the rs1876828*T allele of the *CRHR1* gene with an early age of manifestation of bronchial obstruction was defined. The associations of the rs41423247*CG genotype of the *NR3C1* gene and the rs1876828*T allele of the *CRHR1* gene with significant reductions in spirometric measures in women were revealed.

Key words: bronchial asthma, polymorphism, gene, glucocorticosteroids, association.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой распространенное многофакторное заболевание, формирующееся при взаимодействии наследственных и средовых факторов [3]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются наиболее эффективными

противовоспалительными препаратами, используемыми в терапии БА [4]. Установлено, что до 50-60% вариабельности терапевтического ответа пациентов с БА определяется генетическими факторами [5].

Несмотря на растущее число фармакогенетических исследований БА, существует значительная гетерогенность полученных результатов, которая в значительной степени определяется наличием межпопуляционных различий генетических маркеров риска развития БА и чувствительности пациентов к глюкокортикостероидным (ГКС) препаратам.

Таким образом, актуальным представляется исследование генетических маркеров риска развития БА и эффективности проводимой терапии у больных БА, проживающих в Республике Башкортостан (РБ).

Целью нашего исследования была оценка роли полиморфных вариантов гена NR3C1 (rs41423247) и гена CRHR1 (rs1876828, rs242941) в развитии и течении БА.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования являлись образцы ДНК 212 больных БА (122 женщины, 91 мужчина) и 252 практически здоровых индивида (138 женщин, 114 мужчин) в возрасте 18-67 лет, проживающих в РБ. Все обследованные больные БА являлись пациентами аллергологического и пульмонологического отделений ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы. Оценка показателей функции внешнего дыхания была проведена на компьютерном спирометре «ErichJaeger» (Германия). В контрольную группу были включены практически здоровые индивиды без бронхолегочных и аллергических заболеваний в анамнезе и с низким уровнем общего иммуноглобулина Е (0-100 МЕ/мл). Все больные БА и индивиды, входящие в контрольную группу, согласились принять участие в данном исследовании и подписали информированное согласие.

Геномная ДНК выделена из 5 мл периферической крови фенол-хлороформным методом экстракции. Исследование полиморф-

ного локуса rs41423247 (с.1184+646C>G) гена NR3C1 и полиморфного локуса rs1876828 (с.1107+111C>T) гена CRHR1 проведено методом ПЦР-ПДРФ-анализа. Исследование полиморфного локуса rs242941 (с.122-1310A>C) гена CRHR1 выполнено методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS) с использованием реагентов для ДНК-амплификации (ООО «ТестГен», Москва) по протоколу фирмы-производителя на амплификаторе в реальном времени CFX96 (BioRad, США).

Для попарного сравнения частот встречаемости генотипов и аллелей у больных БА и лиц контрольной группы применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2. При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками проведена оценка показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и границ 95% доверительного интервала OR(CI95%).

Результаты и обсуждение

У больных БА и лиц контрольной группы проведено исследование полиморфных вариантов генов рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона (CRHR1) и глюкокортикоидного рецептора (NR3C1).

Распределение частот генотипов исследованных полиморфных вариантов соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

При исследовании полиморфного варианта rs41423247 гена NR3C1 не обнаружено статистически значимых различий частоты встречаемости генотипов и аллелей rs41423247 у больных БА от лиц группы контроля ($p>0,05$) (см. таблицу). При разделении групп больных БА и контроля по полу обнаружена ассоциация генотипа rs41423247*CG со значительным снижением показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и мгновенной объемной скорости в крупных бронхах (МОС25) ($p=0,004$, OR=3,41, 95% CI 1,45-8,06; $p=0,02$; OR=2,31; 95% CI 1,12-4,73 соответственно) у женщин.

Таблица

Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфных локусов генов NR3C1 и CRHR1 у больных БА и у лиц группы контроля

Полиморфный вариант / исследуемые группы	Генотипы (n, %)			Аллели (n, %)		N
	CC	CG	GG	C	G	
rs41423247						
Больные	89(42,18)	98(46,45)	24(11,37)	276(65,4)	146(34,6)	211
Контроль	116(46,22)	103(41,04)	32(12,75)	335(66,73)	167(33,27)	251
rs1876828						
Больные	157(74,76)	52(24,76)	1(0,48)	366(87,14)	54(12,86)	210
Контроль	203(81,53)	43(17,27)	3(1,2)	449(90,16)	49(9,84)	249
rs242941						
Больные	111(52,36)	87(41,04)	14(6,6)	309(72,88)	115(27,12)	212
Контроль	137(54,37)	93(36,9)	22(8,73)	367(72,82)	137(27,18)	252

Полиморфный вариант rs41423247 расположен во 2-м интроне гена NR3C1. Он играет важную роль в процессе альтернативного сплайсинга данного гена. Полученные результаты частично согласуются с данными об ассоциации генотипов гена NR3C1 (rs41423247*CC и rs41423247*CG) со значительным снижением показателей спирографии у детей с БА, обнаруженным нами ранее [2]. По литературным данным генотип rs41423247*GG ассоциирован с более высоким уровнем общего IgE у детей с БА из России [1]. У детей с БА из Турции генотип rs41423247*GG ассоциирован с более выраженным повышением ΔОФВ1 в ответ на применение флутиказона [5].

При исследовании полиморфных локусов гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона CRHR1 выявлена ассоциация генотипа rs1876828*СТ гена CRHR1 с риском развития БА ($p=0,05$, $OR=1,58$, $95\% CI 1,0-2,48$) (см. таблицу). Установлена ассоциация аллеля rs1876828*Т и генотипа rs1876828*СТ в раннем возрасте (5-10 лет) проявления бронхообструктивного синдрома (БОС, $p=0,0007$, $OR=2,67$, $95\% CI 1,48-4,83$ и $p=0,0006$, $OR=3,26$, $95\% CI 1,62-6,55$ соответственно). Показано, что у больных с генотипом rs1876828*СТ наиболее частыми причинами, вызывающими приступы БА, являлись острые респираторные заболевания ($p=0,03$, $OR=2,22$, $95\% CI 1,07-4,64$) и аллергены ($p=0,04$, $OR=1,7$, $95\% CI 1,02-2,85$).

При разделении групп больных БА и контроля по полу у женщин установлена ассоциация генотипа rs1876828*СТ с риском развития БА ($p=0,005$, $OR=2,31$, $95\% CI 1,27-4,2$), а у мужчин – ассоциация генотипа rs242941*АС гена CRHR1 с риском развития БА ($p=0,007$, $OR=2,2$, $95\% CI 1,24-3,91$). Установлено, что аллель rs1876828*Т ассоциирован со значительным снижением ОФВ1 и МОС25 у женщин с БА ($p=0,01$, $OR=2,18$, $95\% CI 1,18-4,01$; $p=0,01$; $OR=2,35$, $95\% CI 1,25-4,56$ соответственно).

Ген CRHR1 кодирует рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона, являющийся одним из основных регуляторов метаболизма

ГКС. Результаты проведенной работы согласуются с опубликованными нами ранее данными об ассоциации генотипа rs1876828*СТ гена CRHR1 у детей с БА со снижением МОС50, а генотипа rs242941*СА и гаплотипа AA(rs242939, rs242941) гена CRHR1 – с повышенным риском развития БА у детей [2]. Полученные результаты частично согласуются с результатами исследования *детей с БА из США*, у которых обнаружена ассоциация аллеля rs242941*Ас более низкими значениями объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1) [7]. Напротив, в работе Mougey E.V. с соавт. установлена ассоциация генотипа rs1876828*ТТ гена CRHR1 с более высокими значениями ΔОФВ1 у взрослых больных БА европейского происхождения [6].

В целом результаты настоящего исследования показывают значимость полиморфных локусов генов NR3C1 и CRHR1, участвующих в метаболизме глюкокортикостероидов и в развитии бронхиальной астмы в Башкортостане. Полученные результаты вносят определенный вклад в понимание фундаментальных основ патогенеза БА и могут быть в дальнейшем востребованы для ранней диагностики и прогнозирования течения БА.

Работа заняла призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013 организации международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившей финансовую поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ). Материал подготовлен по результатам реализации грантов РФФИ № 17-04-02195 и № 19-31-590055, государственного задания Минобрнауки РФ (№ АААА-А16-116020350032-1). Для исследования использованы образцы ДНК, входящие в «Коллекцию биологических материалов человека» ИБГ УНЦ РАН, поддержанную Программой биоресурсных коллекций Федерального агентства научных организаций России (№ 007-030164/2).

Сведения об авторах статьи:

Савельева Ольга Николаевна – аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины БашГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: olyasavelie@yandex.ru.

Карунас Александра Станиславовна – д.б.н., и.о. заместителя директора по научной работе ИБГ УФИЦ РАН, профессор кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, с.н.с. ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: carunas@list.ru.

Федорова Юлия Юрьевна – к.б.н., научный сотрудник ИБГ УФИЦ РАН, научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: fedorova-y@yandex.ru.

Мухтарова Лилия Альфредовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lili-m9@mail.ru.

Загидуллин Шамиль Зарифович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zshamil@inbox.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, зав. кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова, М.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами VCL1-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора / М.В. Жданова, М.А. Богданова, А.Н. Войтович [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 86(4). – С. 19-24.
2. Федорова, Ю.Ю. Исследование роли полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикоидов, в развитии бронхиальной астмы / Ю.Ю. Федорова, А.С. Карунас, Р.Р. Мурзина [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – № 15(1). – С. 27-37.
3. Хасанова, Г.М. Социально-медицинская работа в различных сферах жизнедеятельности / Г.М. Хасанова, З.Л. Сизоненко, З.А. Янгуразова. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2010. – 191 с.
4. Farzan, N. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review / N. Farzan, S.J. Vijverberg, H.G. Arets [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2017. – Vol. 47(2). – P. 271-293.
5. Keskin, O. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation / O. Keskin, U. Uluca, E. Birben [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 27(5). – P. 507-13.
6. Mougey, E.B. Pharmacogenetics of asthma controller treatment / E.B. Mougey, C. Chen, K.G. Tantisira [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2013. – Vol. 13(3). – P. 242-250.
7. Rogers, A.J. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome / A.J. Rogers, K.G. Tantisira, A.L. Fuhlbrigge [et al.] // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10(8). – P. 1231-42.

REFERENCES

1. Zhdanova M.V., Bogdanova M.A., Voitovich A.N. [et al.] Features of the course of bronchial asthma in children with different genotypes of VCL1 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene. Pediatrics. 2007;86(4): 19-24. (In Russ.)
2. Fedorova Yu.Yu., Karunas A.S., Murzina R.R. [et al.] Role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid metabolism in the risk of bronchial asthma. Medical Genetics. 2016;15(1):27-36. (In Russ.)
3. Khasanova, G.M. Socio-medical work in various fields of life / G.M. Khasanova, Z.L. Sizonenko, Z.A. Yangurazova - Ufa: RIC of BashSU, 2010. - 191 p. (in Russ.)
4. Farzan N., Vijverberg S.J., Arets H.G. [et al.] Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review. Clin. Exp. Allergy. 2017; 47(2): 271–293. doi: 10.1111/cea.12844.
5. Keskin O., Uluca U., Birben E. [et al.] Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(5): 507-13. doi: 10.1111/pai.12566.
6. Mougey E.B., Chen C., Tantisira K.G. [et al.] Pharmacogenetics of asthma controller treatment. Pharmacogenomic J. 2013; 13(3):242-250. doi: 10.1038/tj.2012.5.
7. Rogers A.J., Tantisira K.G., Fuhlbrigge A.L. [et al.] Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. Pharmacogenomics. 2009; 10(8):1231-42. doi: 10.2217/pgs.09.86. doi: 10.2217/pgs.09.86.

УДК 616.24-002-078
© Коллектив авторов, 2020

Г.А. Мавзютова¹, Г.А. Галиева¹, Д.Р. Якупова¹, Г.М. Филалова¹, Т.Н. Лисовская²
**ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
И АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА Г. УФЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5», г. Уфа

Цель исследования – определение современной этиологической структуры внебольничной пневмонии (ВП) с учетом чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам (АМП) у пациентов с ВП в условиях городского стационара г. Уфы.

Материал и методы. Обследованы 196 пациентов, госпитализированных в ГКБ №5 г. Уфы по поводу ВП в период с января по декабрь 2019 г. в возрасте от 18 до 90 лет. Проведены обследование и лечение пациентов согласно Федеральным клиническим рекомендациям по внебольничной пневмонии 2018 г. Осуществлялся забор мокроты для бактериологического исследования и определения чувствительности микроорганизмов к АМП с последующим анализом полученных результатов.

Результаты и выводы. Наиболее частыми возбудителями ВП в 2019 г. в ГКБ №5 г. Уфы являлись грампозитивные бактерии, преимущественно стрептококки, с преобладанием *S. haemolyticus* (34,6%) и снижением значимой роли пневмококка (до 5%). β-лактамы антибиотиков по-прежнему сохраняют эффективность в отношении основных пневмопатогенов. Для уменьшения вероятности формирования антибиотикорезистентности к цефалоспорином, которые чаще всего назначают в стационарах для лечения ВП, можно более широко использовать АМП других классов, сохраняющих свою эффективность.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиология, антимикробная резистентность, бактериологическое исследование мокроты.

G.A. Mavzyutova, G.A. Galieva, D.R. Yakupova, G.M. Filalova, T.N. Lisovskaya
**FEATURES OF ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ANTIMICROBIAL
RESISTANCE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA UNDER THE
CONDITIONS OF UFA CITY HOSPITAL**

Purpose of the study: to determine the current etiological structure of community-acquired pneumonia (CAP) taking into account the sensitivity of pathogens to antimicrobial agents (AMP) in patients with community-acquired pneumonia in a city hospital in Ufa.

Material and methods: A total of 196 patients hospitalized in the City Clinical Hospital No. 5 of Ufa were examined for CAP during the period from January to December 2019, aged 18 to 90 years old. Patients were examined and treated in accordance with Federal clinical recommendations for CAP of 2018. Sputum was taken for bacteriological studies and to determine the sensitivity of microorganisms to AMP with following scientific and statistical analysis of the results.

Results and conclusions: the most frequent causative agents of CAP in 2019 in the City Clinical Hospital No. 5 of Ufa were gram-positive bacteria, mainly streptococci, with a predominance of *S. haemolyticus* (34.6%) and a decrease in the significant role of pneumococcus (up to 5%). β -lactam antibiotics still retain effectiveness against major pneumopathogens. To reduce the likelihood of the formation of antibiotic resistance to cephalosporins, which are most often prescribed in hospitals for the treatment of CAP, it is possible to more widely use AMPs of other classes that retain their effectiveness.

Key words: community-acquired pneumonia, etiology, antimicrobial resistance, bacteriological examination of sputum.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям. В развитых странах ВП является основной причиной заболеваемости и смертности взрослых. С учетом постоянного расширения спектра потенциальных возбудителей, в том числе за счет новых вирусов [1], нарастающих в силу ряда причин иммунокомпрометированности населения и антибиотикорезистентности, объективных трудностей терапии осложненных форм, проблема пневмонии наиболее актуальна.

Согласно данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2017 г. в РФ заболеваемость ВП составила 412,3 на 100 тыс. населения с ростом этого показателя по сравнению с 2016 г. на 1,4% [2]. При этом наиболее высокие цифры заболеваемости отмечены в Дальневосточном и Поволжском Федеральных округах (565,3 и 510,2 на 100 тыс. населения соответственно) [2]. В структуре смертности от болезней органов дыхания в 2017 г. в РФ на долю пневмоний приходилось 42%; смертность от пневмоний составила 17,3 на 100 тыс. населения [3].

Известно более 100 микроорганизмов, которые могут быть потенциальными возбудителями ВП (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Однако из данных литературы, посвященной этиологии ВП за последние 10 лет, следует, что большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей ВП относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, энтеробактерии *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и другие и *Staphylococcus aureus*. Среди атипичных микроорганизмов наиболее частыми являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [4-6]. В качестве этиологически значимых самостоятельных факторов или триггеров вторичных бактериальных ВП могут выступать респираторные вирусы. У значительной части пациентов с ВП выявляется смешанная, или ко-инфекция, которая может быть вызвана ассоциацией различных бактериальных возбудителей или их сочетанием с респираторными вирусами [4,5,7-9].

В научной литературе, в том числе и в проведенных нами ранее исследованиях,

представлены данные о вероятном влиянии этиологического фактора на течение и степень тяжести пневмонии [10].

Неизменный и нарастающий научно-практический интерес представляет проблема устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам (АМП), которая, являясь для микроорганизмов генетически обусловленной, поддерживается и потенцируется нерациональной антимикробной химиотерапией и неадекватностью ее диагностики в клинической практике. Резистентность к АМП затрагивает широкий спектр патогенных микроорганизмов, являясь причиной увеличения показателей заболеваемости и смертности во всем мире [11]. Именно поэтому данные о резистентности возбудителей ВП к АМП необходимо учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Целью данного исследования явилось определение современной этиологической структуры ВП с учетом чувствительности возбудителей к АМП у пациентов с ВП в условиях городского стационара г. Уфы.

Материал и методы

В ходе данной работы была изучена этиологическая структура внебольничной пневмонии у 196 больных, прошедших лечение с диагнозом ВП в ГКБ №5 г. Уфы с января по декабрь 2019 г. по результатам бактериологического исследования мокроты. Среди общего количества больных была выделена группа из 113 пациентов с положительным микробиологическим тестом. При этом негативные результаты микробиологического исследования установлены в 42% случаев (83 пациента). Анализируемая группа включала пациентов в возрасте от 18 до 90 лет, среди них 46 мужчин, 67 женщин. Критерием включения стал возраст младше 18 лет.

Нами были проведены курация пациентов и работа с медицинской документацией. Осуществлялся забор мокроты для бактериологического исследования и определения чувствительности микроорганизмов к АМП, проведен научный и статистический анализ полученных результатов.

Для микробиологического тестирования использовалось культуральное исследование мокроты. Оно проводилось в городской бактериологической лаборатории. Материал для исследования был собран в соответствии с тре-

бованиями преаналитического этапа, а именно утром, натощак, после тщательного туалета ротовой полости в день поступления больных в стационар до начала антибактериальной терапии. Качество мокроты оценивалось специалистами-бактериологами в соответствующей лаборатории по требованиям, описанным в стандартах и рекомендациях [12].

Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов осуществлялся посев взятого материала на селективные и дифференциально-диагностические среды: кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро. Чашки с кровяным и шоколадным агаром инкубировали в течение 20-24 часов при температуре 37°C в эксикаторе. Чашки со средой Сабуро выдерживали в термостате при температуре 37°C в аэробных условиях в течение 48 часов, со средой Эндо и желточно-солевым агаром – в течение 20-24 часов. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами [12].

Определение чувствительности микроорганизмов к АМП проводилось диско-диффузным методом, несомненным достоинством которого является простота тестирования и доступность выполнения в любой бактериологической лаборатории. Диско-диффузный метод является универсальным для широкого круга АМП [13].

Статистический анализ проводили с помощью прикладной программы «Statistica 10.0». Сравнение двух независимых выборок осуществляли с помощью критерия Фишера. Достоверным являлся результат при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости основных этиологических агентов ВП в период с января по декабрь 2019 г. в ГКБ №5 г. Уфы представлена на рисунке.

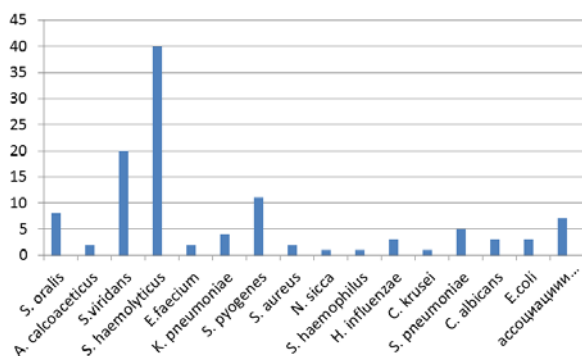


Рис. Частота встречаемости этиологически значимых микроорганизмов ВП в период с января по декабрь 2019 г. в ГКБ № 5 г. Уфы (n=113)

Чаще всего ВП была вызвана стрептококками: *Streptococcus haemolyticus* (40 случаев – 34,6%), *Streptococcus viridans* (20 случаев – 17,8%), *Streptococcus pyogenes* (11 случаев – 9,8%), то есть грампозитивные кокки по-прежнему являются ведущими этиологическими факторами при ВП.

Вместе с тем во многих источниках, преимущественно иностранной литературы [4,5,7,8], и по данным «Клинических рекомендаций по Внебольничной пневмонии» 2018 года показано преобладание в структуре стрептококков *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого может приходиться до 30-50 % ВП установленной этиологии [14].

Проведенный нами анализ данных медицинских карт выявил, что данный возбудитель выявлялся при бактериологическом исследовании мокроты лишь в 4,4% (5 случаев). Данное противоречие объясняется применением лишь одного метода микробиологической диагностики (культурального), имеющего определенные ограничения, и возможными региональными особенностями этиологической структуры.

Высокий процент нетипичных для бронхолегочного воспаления микроорганизмов, выявленных в монокультуре, исключает возможность контаминации. Учитывая, что обсуждаемые возбудители относятся к группе условно-патогенных стрептококков, каким является и пневмококк, нельзя отрицать их вероятное участие в воспалительном процессе, особенно у пожилых пациентов с коморбидной патологией. Что касается невысокого процентного выявления пневмококка при бактериологическом исследовании даже при идентификации с помощью ПЦР его выявляемость в ряде исследований не так высока, как представлено в зарубежной литературе [15,16]. Кроме того этиологическая структура микроорганизмов-возбудителей ВП, не является постоянной величиной и может отличаться в различных регионах и меняться в зависимости от различных условий [17].

При анализе частоты встречаемости основных пневмопатогенов в различных возрастных группах было выявлено: в молодой возрастной группе от 18 до 44 лет (36 человек) преобладали *Streptococcus viridans* (27,8%), *Streptococcus haemolyticus* (22,2%), *Streptococcus pyogenes* (11,1%), *Klebsiella pneumoniae* (8,3%); в средней от 45 до 59 лет (30 человек) – *Streptococcus haemolyticus* (40%), *Streptococcus viridans* (13,3%), *Streptococcus pyogenes* (13,3%), *Streptococcus oralis* (13,3%); в пожилом возрасте от 60 до 74 лет (32 человека) –

Streptococcus haemolyticus (43,8%), *Streptococcus viridans* (18,8%), *Streptococcus pyogenes* (6,25%), *Streptococcus pneumoniae* (6,3%), *Escherichia coli* (6,3%); в старческом возрасте от 75 до 90 лет (15 человек) преобладал *Streptococcus haemolyticus* (40%).

Особенности этиологической структуры в различных возрастных категориях могут насторожить клиницистов, так как, если возрастание роли пневмококка у пожилых (до 6,3%) известно и предсказуемо, то значительный процент *Klebsiella pneumoniae* у молодых не характерен. Это может быть сопряжено с более тяжелым течением заболевания, обусловленного свойствами данного микроорганизма.

Важной задачей данной работы было изучение антимикробной резистентности выявленных пневмопатогенов. Характеристика чувствительности возбудителей ВП к АМП представлена в таблице.

По данным исследования статистически значимых различий в чувствительности возбудителей ВП (*S.viridans*, *S.haemolyticus*, *S.pyogenes*, *S.oralis*) к β -лактамам антибиотикам (бензилпенициллин, амоксициллин, цефтриаксон), в том числе к ингибитор-защищенному пенициллину (амоксициллину с клавулановой кислотой), макролидам (азитромицин, эритромицин), фторхинолонам (пемфлосаксин, левофлосаксин), нет. Микроорганизмы имеют хорошую чувствительность к данным АМП ($p > 0,05$). Следует отметить, что наиболее часто пациентам назначался цефтриаксон, к которому не наблюдалось устойчивости основных пневмопатогенов.

Данный факт в определенной степени характеризует удовлетворительное состояние чувствительности основных пневмопатогенов к антимикробным препаратам и отражает обоснованность стартовой эмпирической терапии в анализируемых условиях.

Анализ чувствительности микроорганизмов к аминогликозидам выявил некоторые особенности: к гентамицину данные возбудители также чувствительны, за исключением *K.pneumoniae*. Так, при сравнении чувствительности *S.haemolyticus* и *K.pneumoniae* к гентамицину было выявлено статистически значимое различие: *K.pneumoniae* устойчива к гентамицину, *S.haemolyticus* напротив чувствителен ($p < 0,05$), в то же время к амикацину чувствительным оказался только *S.haemolyticus*. Такая же тенденция наблюдается и в отношении имипенема и левомицетина. При сравнении чувствительности *S.haemolyticus* и *K.pneumoniae* к имипенему было выявлено статистически значимое различие: *K.pneumoniae* устойчива к данным препаратам, *S.haemolyticus* чувствителен ($p < 0,05$). *S.viridans*, *S.haemolyticus*, *S.oralis* показали чувствительность к ванкомицину, а *S.viridans*, *S.haemolyticus* – к линкомицину.

Следует отметить, что если природная резистентность кокков к аминогликозидам известна и не вызывает вопросов, то формирование резистентности *K.pneumoniae* к антибиотикам резервной группы (карбапенемам) настораживает и требует дальнейшего изучения возможных причин этих изменений и более рационального подхода к назначению данной группы антимикробных средств.

Таблица

Чувствительность возбудителей ВП к АМП

АБП	<i>S.viridans</i>		<i>S.haemolyticus</i>		<i>S.pyogenes</i>		<i>S.oralis</i>		<i>K.pneumoniae</i>	
	Ч	У	Ч	У	Ч	У	Ч	У	Ч	У
Бензилпенициллин	10	2	0	1	-*	-*	3	3	-*	-*
Амоксициллин	-*	-*	17	0	7	0	-*	-*	-*	-*
Амоксиклав	7	5	2	0	-*	-*	8	0	-*	-*
Цефтриаксон	12	0	31	0	8	0	8	0	-*	-*
Азитромицин	5	2	2	1	7	2	0	2	-*	-*
Эритромицин	2	3	5	4	1	2	1	1	0	3
Гентамицин	5	1	11	0	-*	-*	6	0	1	4
Амикацин	3	6	15	6	0	1	0	3	-*	-*
Пемфлосаксин	9	1	16	5	2	0	-*	-*	-*	-*
Левофлосаксин	-*	-*	9	1	8	0	0	1	-*	-*
Имипенем	3	0	7	0	1	0	7	0	1	4
Левомицетин	8	4	13	0	-*	-*	4	2	1	4
Ванкомицин	15	0	4	0	-*	-*	6	0	-*	-*
Линкомицин	9	0	17	1	-*	-*	-*	-*	-*	-*

Примечание. Ч – чувствительные, У – устойчивые. * Не применимо, нет критериев интерпретации.

Выводы

Таким образом, проведенный нами анализ данных результатов микробиологического исследования при использовании культурального метода показал, что наиболее частыми

возбудителями ВП в 2019 г. в ГКБ №5 г. Уфы являлись грампозитивные бактерии, преимущественно стрептококки с преобладанием *S.haemolyticus* (34,6%) и снижением значимой роли пневмококка (до 5%).

β -лактамы антибиотики по-прежнему сохраняют свою эффективность в отношении основных пневмопатогенов. При этом микроорганизмы (*S.viridans*, *S.haemolyticus*, *S.puogenes*, *S.oralis*) также проявляют чувствительность к макролидам (азитромицин, эритромицин), фторхинолонам (пемфлосацин, левофлоксацин), гентамицину, имипенему, левомицетину.

Выявленная в ходе анализа резистентность *K.pneumoniae* к антибиотикам резерва (карбапенемам) требует дальнейшего изучения.

Для уменьшения вероятности формирования антибиотикорезистентности к цефалоспорином, которые чаще всего назначают в стационарах для лечения ВП, возможно более широкое использование АМП других классов, сохраняющих свою эффективность.

Сведения об авторах статьи:

Мавзютова Гузель Анваровна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gam61@mail.ru.

Галиева Гузель Ахметовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Якупова Динара Радиковна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dinara-yakup@mail.ru.

Филалова Гульсаясак Мансуровна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: filalovagulsasak@gmail.com.

Лисовская Татьяна Николаевна – заместитель главного врача ГБУЗ РБ ГКБ №5 по медицинской части. Адрес: г. Уфа, ул. Пархоменко, 93.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шарьяков, Д.Е. Клинические особенности гриппассоциированных пневмоний / Д.Е. Шарьяков, В.М. Семенов, В.В. Скворцова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С.65-73.
2. Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Форма 2). – М., 2018.
3. Статистические материалы Федеральной службы государственной статистики. – М., 2018.
4. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres [et. al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2014. – Vol. 33, № 7. – P.1065-79.
5. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods / N. Johansson [et al.] // Clin Infect Dis. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P.202-209.
6. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования Sepia / С.А. Рачина [и др.]: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». – Москва: ООО Фирма «Юлис», 2017. – Т.1. – С. 256-257.
7. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study / A. Bjarnason [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. 1-9.
8. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani D // Thorax. – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 71-79.
9. Мавзютова, Г.А. Диагностическое значение современных методов микробиологической верификации внебольничной пневмонии в клинической практике / Г.А. Мавзютова, О.З. Кузовкина, И.А. Мирсаяпова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 12. – С. 31-34.
10. Клинические и лабораторные критерии степени тяжести внебольничной пневмонии / О.З. Кузовкина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 6. – С. 46-49.
11. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности / А.Ю. Кузьменков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С.119-124.
12. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: методические указания [Электронный ресурс] // Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2014. – 39 с. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=5232 (дата обращения: 10.03.2020).
13. Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Диск-диффузный метод EUCAST- Версия 6.0. Январь 2017, С.1-21.
14. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Российское респираторное общество. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – Москва: МЗ РФ, 2018. – 88с.
15. Сравнительная оценка информативности методов этиологической диагностики внебольничной пневмонии / А.Р. Мавзютов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №12. – С. 35-38.
16. Скопенко, А.М. Основные возбудители внебольничных пневмоний / А.М. Скопенко // Abstracts Nationwide scientific forum of students with international «STUDENT SCIENCE – 2019». – 2019. – Т.2, Спецвыпуск, 2019. – С.608.
17. Чубукова, О.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией / О.А. Чубукова, В.В. Шкарин // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 49, № 4. – С. 149-156.

REFERENCES

1. Sharyakov, D.E. Klinicheskie osobennosti gripp-assotsirovannykh pnevmonii / D.E. Sharyakov, V.M. Semenov, V.V. Skvortsova // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. – 2012. – № 1. – S.65-73. (in Russ.)
2. Statisticheskie materialy Federal'noi sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka (Forma 2). Moskva, 2018.
3. Statisticheskie materialy Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. Moskva, 2018. (in Russ.)
4. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres [et. al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2014. – Vol. 33, № 7. – P.1065-79. (DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1)
5. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods / N. Johansson [et al.] // Clin Infect Dis. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P.202-209. (DOI: 10.1086/648678)
6. Ehtiologiya tyazheloi vnebol'nichnoi pnevmonii u vzroslykh v RF: predvaritel'nye rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya Sepia / S.A. Rachina [i dr.] // Sbornik trudov IX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2017». – 2017. – Т.1. – S. 256-257. (in Russ.)

7. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study / A. Bjarnason [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2018. - Vol. 5, № 2. - P. 1-9. (DOI: 10.1093/ofid/ofy010)
8. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani D // *Thorax.* - 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 71-79. (DOI: 10.1136/thx.2009.129502)
9. Mavzyutova, G.A. Diagnosticheskoe zhanenie sovremennykh metodov mikrobiologicheskoi verifikatsii vnebol'nicnoi pnevmonii v klinicheskoi praktike / G.A. Mavzyutova, O.Z. Kuzovkina, I.A. Mirsayapova // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* - 2015. -Т. 60, № 12. - S. 31-34. (in Russ.)
10. Klinicheskie i laboratornye kriterii stepeni tyazhesti vnebol'nicnoi pnevmonii / O.Z. Kuzovkina [i dr.] // *Meditinskii vestnik Bashkortostana.* - 2012. - Т. 7, № 6. - S. 46-49. (in Russ.)
11. AMRcloud: novaya paradigma monitoringa antibiotikorezistentnosti / A.Yu. Kuz'menkov [i dr.] // *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* – 2019. - Т. 21, № 2. - S.119-124. (in Russ.) (DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.119-124)
12. Laboratornaya diagnostika vnebol'nicnykh pnevmonii: Metodicheskie ukazaniya [Elektronnyi resurs] // *Federal'nyi tsentr gigieny i ehpidemiologii Rospotrebnadzora.* – 2014.—39 s. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=5232 (data obrashcheniya: 10.03.2020). (in Russ.)
13. Antimicrobial susceptibility testing. EUCAST disk diffusion method. Version 6.0. January 2017, P.1-22.
14. Klinicheskie rekomendatsii Vnebol'nicnaya pnevmoniya. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Mezhtseional'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnai khimioterapii 2018. (in Russ.)
15. Sravnitel'naya otsenka informativnosti metodov ehtiologicheskoi diagnostiki vnebol'nicnoi pnevmonii / A.R. Mavzyutov [i dr.] // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* – 2012. - № 12. – S. 35-38. (in Russ.)
16. Skopenko, A.M. Osnovnye vobuditeli vnebol'nicnykh pnevmonii / A.M. Skopenko // *Abstracts Nationwide scientific forum of students with international «STUDENT SCIENCE – 2019».* – 2019. – Т.2, Spetsvypusk 2019. – S.608. (in Russ.)
17. Chubukova, O.A. Osobennosti ehpidemiologii vnebol'nicnykh pnevmonii s sochetannoi ehtiologii / O.A. Chubukova, V.V. Shkarin // *Meditinskii al'manakh.* – 2017. – Т. 49, № 4. – S. 149-156. (in Russ.)

УДК 616.14

© Коллектив авторов, 2020

В.И. Сахаров¹, И.А. Русякова¹, Г.М. Хасанова²,
А.В. Тутельян³, Д.Н. Хасанов², В.Н. Дубровин⁴, Ли Фань⁵

АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

³ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва

⁴ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

⁵Цзилиньский университет, г. Чанчунь, Китай

Сепсис и сопутствующая органная дисфункция – актуальные проблемы современного здравоохранения. Любая инфекция в контексте коморбидности становится фактом, ухудшающим течение всех сопутствующих заболеваний, что в конечном итоге повышает риск летального исхода. В следующем десятилетии ожидается значительное увеличение числа больных с риском развития сепсиса в связи с развитием инвазивных медицинских технологий, бесконтрольным применением антибиотиков широкого спектра действия, увеличением количества микробов, устойчивых к антибиотикам. В данной статье приведен анализ возбудителей внебольничного нехирургического сепсиса у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией. С целью более быстрой идентификации возбудителя использовался метод MALDI-TOF. Септицемия была выявлена в 59% случаев. Грамотрицательные микроорганизмы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* были доминирующими в развитии сепсиса., 91,3% микроорганизмов были полирезистентными. Наиболее частыми антибактериальными препаратами, которые назначались эмпирически, были защищенные аминопенициллины. При смене антибактериальной терапии превалировали карбапенемы и полимиксины. Полученные нами данные подтверждают современные тенденции и диктуют необходимость пересмотра схем эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии. В нашем исследовании время смены антибактериальной терапии не влияло на летальность, данный тезис противоречит данным современной литературы и требует уточнения при проведении дальнейших исследований.

Ключевые слова: нехирургический сепсис, метод MALDI-TOF, антибиотикорезистентность.

V.I. Sakharov, I.A. Ruslyakova, G.M. Khasanova,
A.V. Tutelyan, D.N. Khasanov, V.N. Dubrovin, Li Fan

ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF ELDERLY PATIENTS WITH SEPSIS ON THE BACKGROUND OF COMORBID PATHOLOGY

Sepsis and concomitant organ dysfunction are actual problems of modern health care. Any infection in the context of comorbidity becomes a fact that worsens the course of all concomitant diseases, which ultimately increases the risk of death. A significant increase in the number of patients at risk of developing sepsis in the next decade is expected due to the development of invasive medical technologies, the uncontrolled use of broad-spectrum antibiotics, and an increase in the number of microbes resistant to antibiotics. This article analyzes causative agents of community-acquired non-surgical sepsis in elderly patients with comorbid pathology. In order to more quickly identify the pathogen, the MALDI-TOF method was used. Septicemia was detected in 59% of cases of sepsis. Gram-negative microorganisms such as *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* played a dominant role in the development of sepsis. 91.3% of microorganisms were multiresistant. The most common antibacterial drugs that were administered empirically were protected aminopenicillins. Carapenems and polymyxins prevailed when changing antibiotic therapy. Our find-

ings confirm current trends and dictate the need to review the schemes of empirical and causal antibiotic therapy. In our study, the time of the change of antibacterial therapy did not affect mortality, this thesis contradicts the data of modern literature and requires clarification for further research.

Key words: non-surgical sepsis, MALDI-TOF method, antibiotic resistance.

Сепсис в половине случаев возникает у пациентов старше 65 лет. У лиц пожилого и старческого возраста происходит изменение микробиоценоза из-за наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, сниженного кислотообразования, нарушения моторики ЖКТ [1]. Особенности пациентов пожилого и старческого возраста с отягощенным коморбидным фоном является то, что у них очень часто встречается иммуносупрессия и то, что некоторые из пациентов находятся в домах престарелых, у данной группы пациентов увеличивается частота случаев поздней регистрации инфекционных заболеваний.

Представители семейства Enterobacteriaceae являются самыми частыми возбудителями нозокомиальных пневмоний и сепсиса [2]. Как известно, *Klebsiella pneumoniae* является обитателем нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Частая госпитализация в различные стационары приводит к внебольничному распространению данного микроорганизма [3]. По данным зарубежных авторов именно *Kl. pneumoniae* становится лидирующим возбудителем внебольничных пневмоний (42,8%) в сравнении с *Staphylococcus aureus* – 23,9% [4]. Среди пациентов в ОРИТ среднее число случаев сепсиса, вызванного данным микроорганизмом, составляет от 25 до 35% [5].

В последнее время выросла частота внебольничного сепсиса, вызванного *Acinetobacter baumannii*. Частота выявления полирезистентных штаммов данного микроорганизма в гемокультуре составляет от 5,6 до 30% от всех случаев септицемий. Как правило, *Ac. baumannii* является возбудителем пневмонии и менингита, однако часто наблюдаются случаи инфекций кожи и мягких тканей, вызванных полирезистентными штаммами данного возбудителями [6].

Цель исследования – улучшить результаты лечения нехирургического сепсиса у пожилых пациентов с коморбидной патологией.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту встречаемости и различные виды факторов риска инфицированности полирезистентными возбудителями у пациентов исследуемой группы.

2. Провести анализ очагов инфекции и возбудителей в исследуемой группе пациентов.

3. Проанализировать эмпирическую и этиотропную антибактериальную терапию пациентов.

Материал методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которые находились на лечении в ОРИТ терапевтического профиля клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова г. Санкт-Петербурга, за период 2016-2019 гг. и соответствовали критериям включения в исследование. Всего за анализируемый период на лечении в ОРИТ находились 783 пациента, включены в исследование 39 пациентов.

Таблица 1

Критерии включения пациентов в исследование

Параметр (клинический, лабораторный)	Целевые показатели
Наличие 2-х и более признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО)	Температура > 38 С / <36 С ЧСС > 90 /мин ЧДД > 20 /мин или гипервентиляция РаСО ₂ < 32 мм рт.ст. WBC > 12*10 ⁹ / < 4*10 ⁹
Наличие 2-х и более баллов по шкале qSOFA/ SOFA (в одной из контрольных точек)	ЧДД > 22 /мин Нарушение сознания (< 14 баллов по шкале комы Глазго) Сист. АД < 100 мм рт.ст.
Прокальцитонин (в одной из контрольных точек)	> 2 нг/л
Лактат (в одной из контрольных точек)	> 2 ммоль/л
С-РБ (в одной из контрольных точек)	> 100 мг/л

На момент поступления всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза и оценка белково-энергетической недостаточности, были выполнены лабораторные исследования: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (КАК), биохимический анализ крови (БАК), коагулограмма, анализ крови на С-РБ, прокальцитонин (РСТ), подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и анизоцитоза нейтрофилов. Проводился забор крови для посева на аэробные и анаэробные среды стандартного культурального исследования, а также во флаконы VacT/ALERT® 3D. С целью более быстрой идентификации возбудителей использовалась методика MALDI-TOF. Заборы крови проводились в стерильных условиях, случаи транзиторной бактериемии в исследовании не учитывались. Предложены 3 контрольные точки для оценки клинико-лабораторных данных и состояния пациентов в динамике (момент поступления в ОРИТ, динамика во время терапии или при смене антибактериальной терапии (АБТ), а также данные на момент ис-

хода). Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диско-диффузионным методом и с помощью E-теста, определялась минимальная подавляющая концентрация (МПК); изолятам проводилось ПЦР-исследование.

При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики (критерий Стьюдента, 95% доверительный интервал, стандартное отклонение) с помощью программы Statistica 12.0.

Результаты

Краткая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Уровень РСТ на момент поступления и исхода в группе выживших и умерших пациентов отличался статически достоверно. Статистические различия по шкале MMSE указывают на наличие более выраженной исходной когнитивной дисфункции в группе умерших пациентов. Стоит отметить, что статистические различия при оценке по ШКГ получены не были.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа умерших пациентов	Группа выживших пациентов	Критерий p (Mann-Whitney-U Test)
Возраст	74,6±2,1	66,2±3,4	p≥0,05
Сроки нахождения в ОРИТ, день	8,12±1,4	11,64±2,6	p≥0,05
Индекс Charlson	8,12±0,5	7,0±0,7	p≥0,05
Шкала MMSE	21,4±0,9	25,5±0,8	p≤0,05
Шкала комы Глазго (ШКГ)	13,2±0,7	13,6±0,8	p≥0,05
Уровень РСТ на момент поступления	2,79±1,1	4,6±1,16	p≤0,05
Уровень РСТ на момент исхода	8,98±2,14	2,89±2,02	p≤0,05

Белково-энергетическую недостаточность (БЭН) III ст. имели 51% пациентов (20 человек). Смешанное питание (энтеральное+парентеральное) получали 17,9% пациентов (7 человек). Коморбидная патология представлена в табл.3; средний балл индекса Charlson – 7,7±2,8; сопутствующую патологию имели 97,4% (38 пациентов); СН с исходно сниженной фракцией выброса (ФВ<40%) имели 9 пациентов, летальность в данной группе составила 66% (6 человек).

Таблица 3

Коморбидная патология пациентов, включенных в исследование

Коморбидная патология	Абсолютное число случаев	Относительное число случаев, %
Сахарный диабет (СД)	2	5,3
Артериальная гипертензия (АГ)	17	44,7
ХОБЛ+СД+АГ	3	7,9
СД+АГ	7	18,4
ХОБЛ+АГ	9	23,7
Онкология	3	7,9
СН III-IV ФК по NYHA	35	87,1

Таблица 4

Данные оценки пациентов по шкалам полиорганной недостаточности SOFA и MODS-2

Контрольная точка	SOFA			MODS-2		
	Все пациенты	Умершие пациенты	Выжившие пациенты	Все пациенты	Умершие пациенты	Выжившие пациенты
На момент поступления	4,05±2,4	4,28±2,5	3,643±2,2	2,92±1,67	3,08±1,831	2,643±1,17
В динамике	7,54±4,	9,08±3,82	4,759±2,4	5,46±3,4	6,8±3,05	3,071±2,4
На момент исхода	8,92±5,1	12,64±2,86	1,929±1,75	7,46±5,3	10,68±3,14	1,714±2,6

Не было получено статистически достоверных данных при сравнении баллов по шкале SOFA у умерших и выживших пациентов на момент поступления (критерий Стьюдента 1,2; p≥0,05). Также не было получено статистически достоверных данных при сравнении баллов по шкале MODS-2 у умерших и выживших пациентов на момент поступления (критерий Стьюдента 1,26; p≥0,05). На момент исхода были получены статистически достоверные данные отличия баллов по шкале SOFA у умерших и выживших пациентов (критерий Стьюдента 19,92; p≤0,05). Аналогичные данные были получены при использовании шкалы MODS-2 (критерий Стьюдента 13,53; p≤0,05).

Различные факторы риска инфицированности полирезистентными возбудителями

на момент госпитализации имели 14 пациентов (35,9%) (рис. 1).



Рис. 1. Инфицированность полирезистентными возбудителями на момент поступления в стационар (VRE – ванкомицин-резистентные энтерококки; MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк)

Наиболее часто источник сепсиса находился в бронхолегочной системе (БЛС) и мочевыделительной системе (МВС). Предполагаемые источники сепсиса представлены на рис. 2. Обнаруженная септицемия без найденного очага встречалась в 10,3% (4 случая).

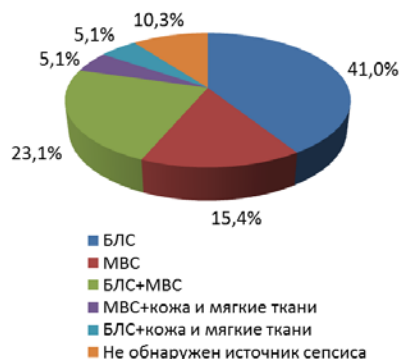


Рис. 2. Очаги септического поражения

Наблюдался случай сепсиса, источником которого была кожа и мягкие ткани, в роли возбудителя выступал мультирезистентный *Acinetobacter baumannii*, присутствовали септицемия и острая надпочечниковая недостаточность, случай закончился летальным исходом. Нозологические единицы были представлены: пневмония (63,1% – 25 случаев); острый пиелонефрит и/или обострение хронического пиелонефрита (35,5% – 13 случаев).

Частота выявления септицемии составила 58,97% (23 случая). Следует отметить, что культуральный метод использовался у 28 пациентов (71,7%), среднее время получения результата при использовании данного метода составляло $19,7 \pm 8,9$ часа. Фунгиемия была выявлена в 7,7% (2 случая – *Candida albicans*, 1 случай – *Candida glabrata*), одному пациенту был установлен диагноз инвазивный кандидоз.

Наиболее частыми возбудителями были *Kl. pneumoniae* и *Ac. baumannii* (рис. 3). Обнаружение при посеве крови *Staphylococcus epidermidis* не было расценено как транзитная бактериемия, так как он выделялся во всех исследуемых флаконах и имел низкую чувствительность к тестируемым антибиотикам.

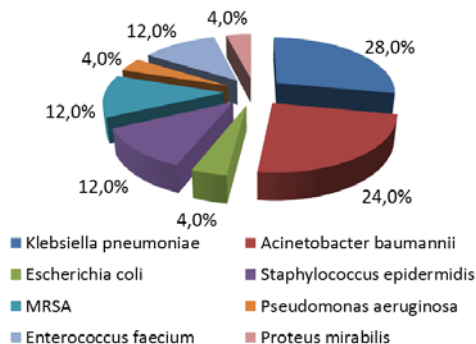


Рис. 3. Микроорганизмы, выявленные при исследовании гемокультуры

При исследовании гемокультуры бактериальные ассоциации были выявлены в 6 случаях; наиболее часто встречалось сочетание *Kl. pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii* (2 случая) (рис. 4).

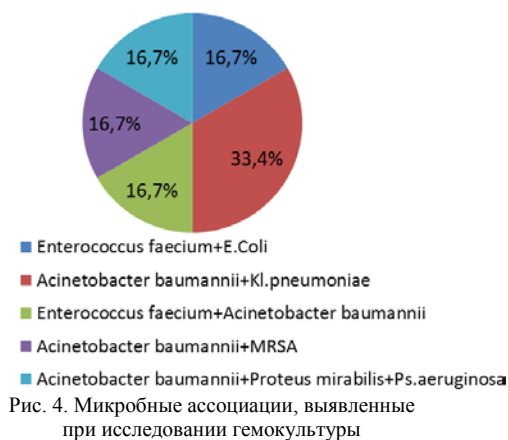


Рис. 4. Микробные ассоциации, выявленные при исследовании гемокультуры

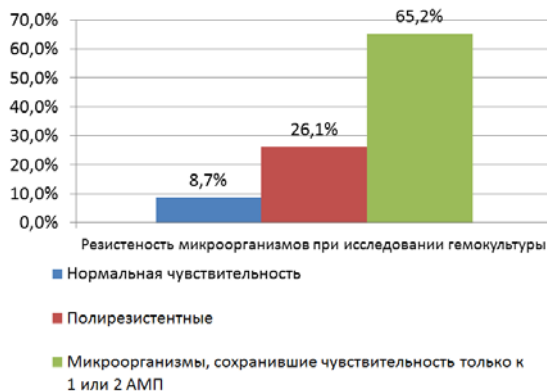


Рис. 5. Антибиотикорезистентность микроорганизмов при исследовании гемокультуры

Резистентность выявленных микроорганизмов представлена на рис. 5. Обращает на себя внимание высокий процент распространенности микроорганизмов с полирезистентностью (устойчивость к 3-м и более антибактериальным препаратам (АБП)) и резистентных возбудителей, сохранивших чувствительность к 1 или 2 АБП. Самым частым антибактериальным препаратом, к которому сохранялась чувствительность, был полимиксин.

Классы АБП, назначаемые эмпирически, представлены на рис. 6. Наиболее частыми АБ, назначаемыми в первые часы после госпитализации в ОРИТ в нашем исследовании, были защищенные аминопенициллины (ЗАП).

Смена АБТ проводилась в 82% случаев (32 пациента). При сравнении времени смены АБТ у умерших и выживших пациентов статистически достоверных результатов получено не было, коэффициент Стьюдента – 1,58; $p=0,131$. Наиболее частыми АБП при смене терапии были: карбапенемы и полимиксины.

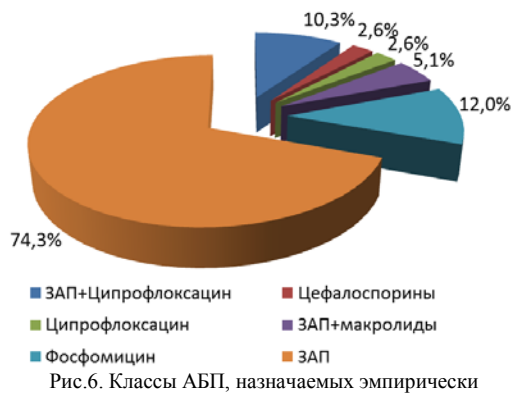


Рис. 6. Классы АБП, назначаемых эмпирически

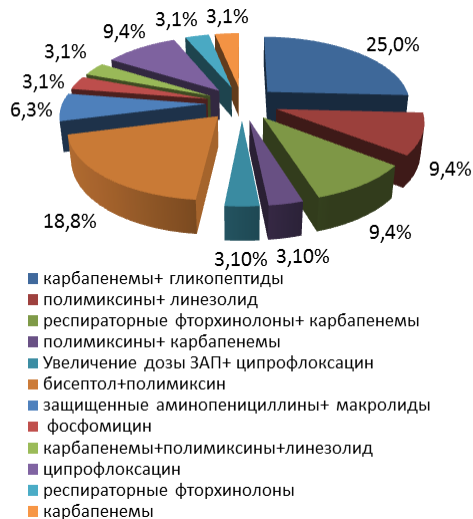


Рис. 7. Классы АБП, назначаемых при смене терапии

Дозы антимикробных препаратов назначались по клиренсу креатинина и с учетом фармакокинетической изменчивости в данный период времени. Антифунгальная терапия с учетом данных чувствительности назначалась в 15,4% случаев (6-ти пациентам).

Обсуждение

У пациентов пожилого и старческого возраста с нехирургическим сепсисом была выявлена высокая распространенность коморбидной патологии. Сопутствующую патологию имели 97,4% (38 пациентов). Любая инфекция в контексте коморбидности становится фактором, ухудшающим течение всех сопутствующих заболеваний, что в конечном итоге повышает риск летального исхода [7].

Средний балл индекса Charlson составил в нашем исследовании $7,7 \pm 2,8$. Необходимо отметить, что индекс Charlson не учитывает наличие сопутствующей артериальной гипертензии, а также выраженность СН и БЭН. Артериальная гипертензия встречалась у 94,7% пациентов, СН III-IV ФК выявлена у 87,1% пациентов, БЭН III ст. наблюдалась в 51% случаев. Сочетание сердечной недостаточности (СН) и инфекции не только оказывает выраженное негативное влияние на отда-

ленный и ранний прогноз, но и видоизменяет типичную клиническую картину, что в свою очередь затрудняет диагностику и лечение [8]. По данным литературы примерно 40% пациентов пожилого возраста на момент поступления в стационар имеют белково-энергетическую недостаточность (БЭН) различной степени выраженности. В свою очередь хорошо изучена роль метаболической составляющей синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [9].

Пациенты пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией входят в группу риска колонизации и инфицированности полирезистентными возбудителями ввиду: частых (от 4 до 12 раз в год) госпитализаций, наличия хронических очагов инфекции (хроническая обструктивная болезнь легких, цистит, пиелонефрит), проживания в домах сестринского ухода, ограничения физической активности вплоть до полной иммобилизации, ортопедического или неврологического дефицита. В нашем исследовании факторы риска выявлены у 35,9% пациентов. Тщательный сбор анамнеза и выявление факторов риска видоизменяют стандартные схемы эмпирической антибактериальной терапии [10].

При анализе источников сепсиса преобладающим очагом была бронхолегочная система (БЛС) (41%). Таким образом, пневмония являлась наиболее частой причиной нехирургического сепсиса, что согласуется с современными исследованиями, так как очаг инфекции, локализованный в легких, выявляется примерно у 57–72% септических пациентов [11]. Обращает на себя внимание большой процент комбинированных источников сепсиса (20,5%), а также наличия септицемии без верифицированного очага (10,3%).

Ретроспективный анализ гемокультуры выявил доминирование грамотрицательной микрофлоры (57,2%), что согласуется с современными данными [12]. Культивирование изолятов гемокультуры в BacT/ALERT® 3D и идентификация методом MALDI-TOF позволили значительно сократить сроки верификации возбудителя ($19,7 \pm 8,9$ часа), что согласуется с литературными данными [13]. В проведенном исследовании выявлена высокая чувствительность используемой методики – 58,97% (23 случая). Отмечается высокая частота высева резистентных возбудителей (91,3%) и полимикробных ассоциаций, что диктует необходимость использования метода ПЦР для изолятов, а также тщательного подбора состава и доз антибактериальной терапии. Наиболее частыми АБП, назначаемыми эмпирически, были

ЗАП (74,4%), что было продиктовано первичной диагностикой очага инфекции. Наиболее частыми АБП (входившими в состав схемы), назначаемыми этиотропно являлись полимиксины (49,8%) и карбапенемы (43,7%). Повсеместное использование карбапенемов (к/п) в качестве стартовой терапии сепсиса привело к глобальному распространению изолятов, устойчивых к к/п. В г. Санкт-Петербурге наибольшую распространенность имеют металло-бета-лактамазы класса В (NDM-тип) и сериновые бета-лактамазы (ОХА-48) [14].

Получены противоречивые результаты о влиянии сроков смены противомикробной терапии на летальность (не обнаружено достоверных отличий в группе умерших и выживших пациентов), которые требуют уточнения в дальнейших исследованиях и могут быть объяснены исходной иммуносупрессией у 87% пациентов на момент поступления (абсолютное число лимфоцитов $<1,2 \times 10^9$ /л). Доказано, что с возрастом угнетение фагоцитарного индекса оказывается большим, чем общая фагоцитарная активность, а также в возрасте старше 60 лет снижается общее содержание комплемента, формируется возрастная иммунодефицит [15].

Выводы

В проведенном нами исследовании показано, что пациенты на момент поступления имели высокую частоту инфицированности полирезистентными возбудителями, высокую распространенность коморбидной патологии. Превалирующее число пациентов имели ис-

ходную белково-энергетическую недостаточность. Учет степени тяжести БЭН и СН наравне с факторами риска оказывает значимое влияние на коррекцию состава и доз эмпирической антибактериальной терапии. Лимфопения, выявленная в исследуемой группе, требует дальнейшего исследования. Наиболее частым очагом инфекции была бронхолегочная инфекция (пневмония). Обращает на себя внимание высокий процент распространенности полирезистентных возбудителей при исследовании гемокультуры. При назначении эмпирической антибактериальной терапии необходимо учитывать факторы риска колонизации и инфицированности полирезистентными возбудителями, а также с момента поступления пациентов производить забор сред на микробиологическое исследование с целью скорейшей идентификации возбудителя. Появление грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам, диктует пересмотр схем эмпирической и этиотропной терапии сепсиса.

Работа заняла первое призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013 организации международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившего поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ). Материал подготовлен по результатам реализации гранта РФФИ № 18-015-20032.

Сведения об авторах статьи:

Сахаров Валерий Игоревич – клинический ординатор кафедры анестезиологии реаниматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47. Тел: 8(812)303-50-00. E-mail: valeriy-sakharov@mail.ru.

Руслякова Ирина Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии реаниматологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных терапевтического профиля № 2 клиники Петра Великого. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47. Тел: 8(812)303-50-00. E-mail: ruslyakova777dok@gmail.com.

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(8472)50-18-88. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Тутельян Алексей Викторович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиревская, 3а. Тел.: 8(495)974-9646. E-mail: bio-tav@yandex.ru.

Хасанов Динар Наилевич – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(8472)50-18-88. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Дубровин Василий Николаевич – д.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница». Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. E-mail: vndubrovin@mail.ru

Ли Фань – д.м.н., профессор микробиологии Цзилинского университета, вице президент Центра Здоровья имени Нормана Бьетена, г. Чанчунь, Китай. Тел.: (0431)85619107.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев, Е.В. [и др.] Особенности микробного пейзажа у лиц пожилого возраста // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №9. – С. 612-613.
- Mathers A. J. [et al.]. Intensive care unit wastewater interventions to prevent transmission of multispecies *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms // Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Т. 67. – №. 2. – С. 171-178
- Marrie, T.J., Bartlett, J.G., Thorne, A.R. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults // UpToDate. URL: <http://www.uptodate.com/home/index.html>. – 2017.
- Ibrahim, A.I. [et al.]. Bacterial etiology of community acquired pneumonia and their antimicrobial susceptibility in patients admitted to Alshaab teaching hospital, Sudan. – 2018.
- Яковлев, С.В. [и др.]. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т.61, № 5-6. – С.32-42.

6. Sebeny, P.J., Riddle, M.S., Petersen, K. Acinetobacter baumannii skin and soft-tissue infection associated with war trauma // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – Т.47. – № 4. – С. 444-449.
7. Calvillo–King, L. [et al.]. Impact of social factors on risk of readmission or mortality in pneumonia and heart failure: systematic review // *Journal of general internal medicine*. – 2013. – Т.28. – № 2. – С. 269-282.
8. Чучалин, А.Г. [и др.]. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения // *Сердечная недостаточность*. – 2016. – Т.17, № 3. – С. 96.
9. Луфт, В.М., Бягненко, С.Ф., Щербина, Ю.А. Клиническое питание больных в интенсивной медицине. – Петрозаводск, Изд-во: «ИнтелТек». – 2010. – С. 42.
10. Рафальский В.В. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева. – Москва, Изд-во «Перо» – 2018. – С.33.
11. Гельфанд, Б.Р. [и др.]. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. – Москва, Изд-во: «Медицинское информационное агентство». – 2017. – С.22.
12. Яковлев, С.В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами/ С.В. Яковлев, М.П. Суворова // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2011. – Т.20, № 2. – С. 24-34.
13. Припутневич, Т.В. [и др.]. Использование методов MALDI-TOF масс-спектрометрии и количественной ПЦР для быстрой диагностики септических состояний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2014. – Т.16, № 1. – С. 4-9
14. Шляпников, С.А., Насер, Н.Р. Опыт разработки и внедрения локального протокола антибактериальной терапии сепсиса // *Инфекции в хирургии*. – 2015. – Т.13, № 1. – С. 11-16.
15. Земсков, А.М. [и др.]. Инфекция и иммунитет у больных из групп риска // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2018. – №2. – С. 109-119.

REFERENCES

1. Aliev, I.V. [et al.]. Features of the microbial landscape in the elderly. *Clinical Laboratory Diagnostics*.2016;(9):612-631. (In Russ).
2. Mathers A. J. [et al.]. Intensive care unit wastewater interventions to prevent transmission of multispecies *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms. *Clinical Infectious Diseases*.2018;(67№2): 171-178 <https://doi.org/10.1093/cid/ciy052>
3. Marrie, T.J., Bartlett, J.G., Thorner, A.R. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Up To Date. URL: <http://www.uptodate.com/home/index.html>. 2017. https://doi.org/10.1007/0-306-46834-4_8
4. Ahmed Ibrahim E. The Correlation Between the Clinical Presentation and the Radiological Appearance in Patients with Myelitis at Alshaab Teaching Hospital-Sudan. *American Journal of Internal Medicine*. 2017;5(1):7. <http://dx.doi.org/10.11648/j.ajim.20170501.12>
5. Yakovlev, S.V. [et al.]. The prevalence and clinical significance of nosocomial infections in medical institutions in Russia: a study of YERGINI. *Antibiotics and chemotherapy*.2016; (61): 5-6. (In Russ)
6. Sebeny, P.J., Riddle, M.S., Petersen, K. Acinetobacter baumannii skin and soft-tissue infection associated with war trauma.*Clinical Infectious Diseases*.2008;(47):444-449. <https://doi.org/10.1086/590568>
7. Calvillo–King, L. [et al.]. Impact of social factors on risk of readmission or mortality in pneumonia and heart failure: systematic review. *Journal of general internal medicine*.2013;(28):269-282.<https://doi.org/10.1007/s11606-012-2235-x>
8. Chuchalin, A.G. [et al.]. Agreed position of experts on the treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. *Heart Failure Journal*. – 2016;(17):96. (In Russ)
9. Luft, V.M., Bagnenko, S.F., Shcherbina, Yu.A. Clinical nutrition of patients in intensive care. 2010; (8):115-119.(In Russ).
10. Beloborodov V. B. [et al.]. SCAT (Antimicrobial Therapy Control Strategy) program for inpatient care. *Consilium Medicum*. 2017;(19):1-7.(In Russ).
11. Gel'fand, B.R. [et al.]. Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment. 2017:52-54. (In Russ).
12. Yakovlev, S.V., Suvorova, M.P. The rationale for antibiotic therapy of nosocomial infections caused by multiresistant microorganisms. *Clinical Pharmacology and Therapy*.2011;(2):24-34.(In Russ).
13. Priputnevich, T.V. [et al.]. The use of MALDI-TOF methods of mass spectrometry and quantitative PCR for the rapid diagnosis of septic conditions *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;(1):92-96. (In Russ)
14. Shlyapnikov, S.A., Naser, N.R. Experience in the development and implementation of a local protocol for the antibacterial treatment of sepsis. *Infections in Surgery*. 2015; (1):11-16. (In Russ).
15. Zemskov, A.M. [et al.]. Infection and immunity in patients at risk // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(2):109-119. (In Russ).

УДК 616.248-053.2-085-02:615.234

© Коллектив авторов, 2020

Л.Ю. Попова, Л.Р. Байбулатова, Э.А. Бакиева, К.М. Жариков
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Оренбург*

Цель: проанализировать оправданность и адекватность назначения льготных лекарственных средств в зависимости от тяжести бронхиальной астмы.

Материалы и методы: ретроспективный анализ достаточности снабжения льготными лекарственными средствами 160 детей с atopической бронхиальной астмой за 2019 год по данным Регионального регистра бронхиальной астмы. Все дети были объединены в 4 группы по 40 человек в каждой: с легкой интермиттирующей, легкой персистирующей, средней и тяжелой степенями тяжести.

Результаты: согласно данным регистра терапия больных с интермиттирующей и легкой персистирующей бронхиальной астмой была в полном объеме с тенденцией увеличения за счет применения комбинированных препаратов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, препаратов генной инженерии при средней и тяжелой степеней бронхиальной астмы. Анализ данных демонстрирует, что не всем пациентам предоставляются препараты базисной терапии своевременно в полном объеме и соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, что требует пересмотра степени тяжести бронхиальной астмы.

Выводы: проведенное исследование показало, что ежеквартальная корректировка объема терапии и назначенных льготных лекарственных средств в зависимости от степени тяжести заболевания оправдана и экономически обоснована.

Ключевые слова: медицинский регистр, бронхиальная астма, дети, степень тяжести, лечение.

L.Yu. Popova, L.R. Baybulatova, E.A. Bakieva, K.M. Zharikov
**ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF BRONCHIAL ASTHMA THERAPY
 IN CHILDREN USING THE REGIONAL REGISTER**

Purpose: to analyze the justification and adequacy of prescribing preferential drugs in accordance with the severity of bronchial asthma.

Materials and methods: a retrospective analysis of the adequacy of provision of preferential medicines to 160 patients with atopic bronchial asthma for 2019 according to the Regional Register of Asthma. All children were combined into 4 groups of 40 people each: with mild intermittent, mild persistent, moderate and severe severity.

Results: according to the register, the therapy of patients with mild intermittent and persistent bronchial asthma was in full, with a tendency to increase due to the use of combined drugs, antagonists of leukotriene receptors, genetic engineering drugs with moderate and severe bronchial asthma. Analysis of the data demonstrates that not all patients are prescribed basic therapy drugs in a timely manner in full and in accordance with federal clinical recommendations, which requires a review of the severity of bronchial asthma.

Conclusions: the study showed that a quarterly adjustment of the volume of therapy and prescribed preferential drugs, depending on the severity of the disease, is justified and economically feasible.

Key words: medical register, bronchial asthma, children, the degree of severity, treatment.

В настоящее время в связи с появлением новых информационных технологий наблюдается увеличение информационных систем и в области здравоохранения, что ознаменовало появление медицинских регистров, предназначенных для сбора, хранения, анализа данных о пациентах с определенной патологией (или группой патологий) на определенной географической территории и принятие управленческих решений [1,2].

Повышенный интерес к регистрации пациентов с различными нозологиями обусловлен потребностью в информации о реальном клиническом течении различных заболеваний и оценке безопасности применяемых медицинских технологий, а также в повышении эффективности лечения в условиях реальной клинической практики [3].

Существуют различные виды медицинских регистров. По уровню распространенности различают региональный, федеральный, международный регистры. По количеству регистрируемых нозологий – моно- и полирегистр. По виду хранения данных – распределенный и единый. По оперативности пополнения – оперативный и фиксированный [4].

Основными задачами любого регистра являются: сбор, хранение и первичная обработка данных о пациентах, анализ данных – получение новой информации для принятия лечебно-диагностических решений, сервисные (технические) задачи по обслуживанию регистров [2].

В настоящее время одним из функционирующих регистров на территории Оренбургской области является Региональный регистр бронхиальной астмы у детей, включающий около 5000 детей, больных бронхиальной астмой. Он был создан в 2017 году приказом Минздрава Оренбургской области и

включает в себя следующие разделы: паспортные данные, гендерные сведения, клинический диагноз, тяжесть и уровень контроля заболевания, частота и тяжесть обострений, объем базисной терапии, наличие инвалидности, число дней госпитализации, обращение за скорой медицинской помощью и ряд других разделов.

Региональный регистр позволяет изучить структуру, динамику заболеваемости, провести анализ фенотипов бронхиальной астмы, разделить пациентов на подгруппы по возрасту, полу, тяжести заболевания, частоте обострений. Осуществлять мониторинг терапии в условиях реальной клинической практики, определить эффективность и безопасность лечения, проводить on-line консультации, оптимизировать целевое льготное лекарственное обеспечение пациентов – все это способствует рациональному планированию бюджета, т.е. регистр позволит оптимизировать управление лечебно-диагностическим процессом при данном заболевании в конкретном регионе и повысить клиническую эффективность терапии [5].

Цель исследования – обосновать соответствие льготного лекарственного обеспечения в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы.

Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ следующих разделов Регионального регистра бронхиальной астмы у детей: паспортные данные, основной диагноз и коморбидные состояния, количество госпитализаций, посещений и обращаемости за скорой медицинской помощью, а также объем базисной терапии (препарат, форма выпуска, дозировка). Всего под наблюдением было 160 детей с atopической формой бронхиальной астмы, взятых на учет в Региональный регистр бронхиальной астмы.

Все пациенты были разделены на 4 группы по 40 детей в каждой: с легкой интермиттирующей, легкой персистирующей, средней и тяжелой степенями тяжести. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

По данным регистра средний возраст больных легкой интермиттирующей степени бронхиальной астмы за первые 2 квартала 2019 года составил $11,6 \pm 0,9$ года. Половой состав был следующим: мальчиков – 70% ($n=28$), девочек – 30% ($n=12$). В 45% случаев ($n=18$) бронхиальная астма сочеталась с аллергическим ринитом, в 20% случаев ($n=8$) с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом, в 22,5% случаев ($n=9$), – с атопическим дерматитом легкой степени тяжести.

Контролируемая астма наблюдалась в 100% случаев ($n=40$). Все пациенты ни разу не госпитализировались.

Количество посещений специалистов (аллерголога, пульмонолога, педиатра) в 32,5% случаев ($n=13$) составило 0 раз, в 47,5% случаев ($n=19$) – 1 раз, в 20% ($n=8$) – 2 раза.

Короткодействующие β_2 – агонисты 1 раз в квартал получали 87,5% ($n=35$) пациентов: салбутамол ДАИ – 55% ($n=22$), фенотерол+ипратропия бромид ДАИ – 32,5% ($n=13$).

Лекарственные средства, действующие через небулайзер, получали 30% ($n=12$) детей: будесонид 0,5 мг/мл – 12,5% ($n=5$) 1 раз в квартал. Фенотерол + ипратропия бромид (500/250 мкг) флакон 20 мл – 12,5% ($n=5$) 1 раз в квартал. Ипратропия бромид + салбутамол 0,2/2,5 мг/мл – 5% ($n=2$) 1 раз в квартал.

Средний возраст детей, больных бронхиальной астмой легкой персистирующей степени тяжести за два квартала 2019 года составил $10,7 \pm 0,8$ года. Среди больных мальчиков – 67,5% ($n=27$), девочек – 32,5% ($n=13$). Коморбидные состояния с бронхиальной астмой имели 70% ($n=28$) детей. Из них аллергический ринит имели 42,5% больных ($n=17$); атопический дерматит – 20% ($n=8$); сочетание аллергического ринита и атопического дерматита наблюдалось у 7,5% ($n=3$) больных. Рассматривая уровень контроля, можно сказать, что контролируемую бронхиальную астму имели 80% ($n=32$) больных, частично контролируемую – 10% ($n=4$), неконтролируемую – 10% ($n=4$) больных.

Необходимо отметить, что никто из больных не был госпитализирован. Полученный анализ показал, что количество посещений больными аллерголога, пульмонолога,

педиатра в большинстве случаев составило два и менее посещений в год (80%, $n=32$).

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы (2016 г.) и протоколу GINA (2019 г.) лечение бронхиальной астмы включает базисную терапию и препараты для быстрого купирования приступа.

К препаратам, контролирующим течение БА (базисной терапии) у детей, относятся ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые препараты, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, теofilлин, кромоны и пероральные β_2 -агонисты длительного действия [6].

Благодаря противовоспалительной активности ИГКС являются наиболее эффективными препаратами и рекомендованы в качестве препаратов первой линии терапии для контроля над бронхиальной астмой любой степени тяжести в виде монотерапии или в составе комбинации. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы как препараты второго выбора после ИГКС в низких дозах, иногда – как альтернативная терапия первой линии на первой ступени лечения бронхиальной астмы.

Длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов рекомендуется назначать только в комбинации с ИГКС. Препараты данной группы – салметерол и формотерол – оказывают длительное бронхорасширяющее действие. Кромоны не рекомендуются в базисной терапии астмы у детей в связи с отсутствием доказательств их эффективности, несмотря на хороший профиль безопасности. Применение теofilлина в качестве препарата базисной терапии второй линии рекомендовано лишь в тех случаях, когда другие варианты терапии недоступны [7].

К препаратам, применяемым для быстрого купирования приступов, относятся короткодействующие β_2 -агонисты, антихолинергические препараты, аминофиллин и пероральные короткодействующие β_2 -адреномиметики. Применение ингаляционных короткодействующих β_2 -агонистов, чаще всего салбутамола, в качестве препаратов скорой помощи первой линии единогласно рекомендуется детям всех возрастов. Антихолинергические средства (например, ипратропия бромид) рекомендованы в качестве препаратов второй линии, они менее эффективны, чем короткодействующие β_2 -агонисты [7].

Согласно данным регистра, 25% ($n=10$) больных получали ИГКС (бекламетазон ДАИ

в дозе 100 мкг/доза (баллон 200 доз) – 8 человек, 50 мкг/доза – 2 человека).

Комбинированные препараты применяли 27,5% (n=11) больных. Из них сальметерол+флутиказон ДАИ – получали 22,5% (n=9) (3 раза в квартал – 5 человек, 2 раза в квартал – 4 человека), формотерол+будесонид ДПИ – 5% (n=2) (по 3 раза в квартал).

Лекарственные средства, действующие через небулайзер получали 55% (n=22) больных. Из них будесонид 0,5мг/мл+фенотеролипратропия бромид (500/250мкг) флакон 20мл получали 32,5% (n=13); фенотерол+ипратропия бромид (500/250 мкг) флакон 20 мл – 7,5% (n=3); будесонид 0,5мг/мл – 12,5% (n=5); будесонид 0,5 мг/мл+фенотеролипратропия бромид (500/250 мкг) флакон 20 мл+ ипратропия бромид сальбутамол 0,2/2,5 мг/мл – 2, 5% (n=1) больных.

Антилейкотриеновые препараты получали 22,5% (n=9) больных в таблетированной форме «Монтелукаст» в дозе 10 мг. Данный препарат в количестве 90 штук (3 упаковки) использовали 10% больных (n=4). Остальные пациенты – 77,5% (n=31) не использовали или получали антагонисты лейкотриеновых рецепторов недостаточно.

Для купирования приступа 75% (n=30) больных получали короткодействующие β_2 – агонисты. Из них сальбутамол ДАИ получали 47,5% (n=19) (количество в квартал – 1); фенотерол ипратропия бромид ДАИ – 27,5% (n=11) больных (количество в квартал – 1).

Данные регистра продемонстрировали, что современные подходы требуют комбинированной терапии уже на первой ступени – использование одного ингалятора более эффективно по сравнению с использованием двух отдельных устройств и рекомендуется для повышения комплаенса и приверженности к терапии [7].

Средний возраст детей, больных бронхиальной астмой атопической формы средней степени тяжести за два квартала 2019 года по данным регистра составил $10,7 \pm 0,8$ года. Среди больных мальчиков – 65% (n=26), девочек – 35% (n=14). Коморбидные состояния с бронхиальной астмой отмечены у 95% (n=38) детей. Из них аллергический ринит имели 70% больных (n=28); атопический дерматит – 10% (n=4); сочетание аллергического ринита и атопического дерматита наблюдалось у 15% (n=6) больных. Рассматривая уровень контроля, можно сказать, что контролируемую бронхиальную астму имели 32,5% (n=13) больных, частичноконтролируемую – 42,5% (n=17) больных. Отмечается высокая частота

пациентов с неконтролируемой формой бронхиальной астмы – 25% (n=10).

Неконтролируемая бронхиальная астма наблюдалась у детей, средний возраст которых составил $11,6 \pm 1,01$ года, при этом на госпитализацию они не направлялись. Анализ применения коротких β_2 – агонистов показал, что их часто применяли все наблюдаемые дети с неконтролируемой бронхиальной астмой (n=10). Лишь 2 пациента использовали в лечении антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ИГКС получал 1 пациент.

Необходимо отметить, что госпитализировались лишь 10% больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести. Полученный анализ показал, что 75% (n=30) больных достаточно редко (2 и менее раза) посещают специалистов – аллерголога, пульмонолога, педиатра.

По сравнению с бронхиальной астмой легкой степени объем терапии при бронхиальной астме средней степени тяжести увеличился за счет большего количества применения комбинированных препаратов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Комбинированные препараты применяли 52,5% (n=21) больных, причем большинство из них 3 раза в квартал. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст 10 мг в таблетированной форме – получали 27,5% (n=11) больных. Большинство больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью получают адекватный объем терапии монтелукастом, который соответствует степени тяжести бронхиальной астмы.

Регистр показал, что выписанных ИГКС недостаточно для больных со средней степенью тяжести бронхиальной астмы, лишь 15% больных получают данный вид терапии, тогда как среди больных с легкой степенью каждый четвертый (25%) получает данную группу препаратов.

Отмечено, что 32,5% (n=13) больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести не получали короткодействующие β_2 – агонисты, что свидетельствует о том, что у них не наблюдались приступы астмы. Таких больных необходимо отправлять на консультацию к аллергологу с целью пересмотра клинического диагноза.

Средний возраст больных бронхиальной астмой тяжелой степени за два квартала 2019 года по данным регистра составил $12 \pm 0,8$ года. Половой состав был следующим: мальчиков – 55% (n=22), девочек – 45% (n=18). В 45% случаев (n=18) бронхиальная астма соче-

талась с аллергическим ринитом, в 15% (n=6) – с атопическим дерматитом легкой степени тяжести, в 35% (n=14) – с атопическим дерматитом средней степени, в 5% (n=2) – с атопическим дерматитом тяжелой степени.

Частичноконтролируемая астма наблюдалась в 65% случаев (n=26). Согласно регистру отмечается большое количество детей с неконтролируемой астмой – 35% (n=14).

По числу госпитализаций распределение было следующим: 17,5% (n=7) не госпитализировались ни разу, 60% (n=24) – 1 раз, 7,5% (n=3) – 2 раза, 12,5% (n=5) – 3 раза в 6 месяцев (за 2 квартала). У больного с неконтролируемой астмой наблюдалось до 6 госпитализаций.

Анализ регистра показал, что больные с тяжелой астмой также часто посещали специалистов (аллерголога, пульмонолога, педиатра). В 37,5% случаев (n=15) – 3 раза, в 15% (n=6) – 4 раза, в 20% случаев (n=8) – 5 раз.

Больные, которые требуют частых консультаций специалистов, могут это сделать либо online, либо очно у аллерголога-иммунолога. Также эти больные требуют направления на госпитализацию для подбора терапии и получения рекомендаций.

По поводу проводимого лечения данные регистра показали, что базисную терапию из 40 больных получали лишь 2 детей в виде флутиказона и будесонида, 25% (n=10) детей принимали антилейкотриеновые препараты в таблетированном виде – «Монтелукаст», по 10 мг 90 штук в квартал. Короткодействующие β_2 – агонисты 1 раз в квартал получали 87,5% (n=35) пациентов.

В основном больные принимали комбинированные препараты (87,5%, n=35). Из них использовали сальметерол/флутиказон ДАИ в дозировке 25/125 мкг/доза (120 доз) – 15% (n=6): 3 раза в квартал – 10% (n=4), 2 раза – 5% (n=2); сальметерол/флутиказон ДАИ в дозировке 25/250 мкг/доза (120 доз) 3 раза в квартал – 57,5% (n=23) детей; сальметерол/флутиказон ДАИ в дозировке 50/250 мкг/доза (60 доз) 3 раза в квартал – 5% (n=2) больных. Сальметерол/флутиказон ДАИ в дозировке 50/250 мкг/доза (28 доз) 13 раз в квартал – 2,5% (n=1). Формотерол/будесонид ДПИ в дозировке 4,5/160 мкг/доза (60 доз) 3 раза в квартал – 2,5% (n=1), в дозе 4,5/160 мкг/доза

(120 доз) 3 раза в квартал – 2,5% (n=1), 12/400 мкг/доза (60 доз) 6 раз в квартал – 2,5% (n=1) детей. Средние дозировки соблюдены.

Анализ Регистра показал, что 12,5% больных не получали ни ИГКС, ни комбинированную терапию тяжелой бронхиальной астмы. В связи с этим, необходимо отметить, что больным своевременно не выписываются препараты базисной терапии или диагноз бронхиальной астмы требует коррекции.

Лекарственные средства, действующие через небулайзер, получали 25% (n=10) детей: будесонид 0,25 мг/мл – 17,5% (n=7) (1 раз в квартал – 10% (n=4), 2 раза в квартал – 7,5% (n=3); будесонид 0,5 мг/мл – 27,5% (n=11) (1 раз в квартал – 15% (n=6), 2 раза – 10% (n=4), 3 раза – 2,5% (n=1)). Будесонид 0,5 мг/мл+фенотерол ипратропия бромид (500/250 мкг) флакон 20 мл принимали 1 раз в квартал 5% (n=2) детей, будесонид 0,5 мг/мл+ипратропия бромид (500/250 мкг) флакон 20 мл 1 раз в квартал – 2,5% (n=1) детей. Фенотерол ипратропия бромид (500/250 мкг) флакон 20 мл 1 раз в квартал принимали 2,5% (n=1) детей, 1 раз, 2 раза – 2,5% (n=1), 3 раза – 2,5% (n=1).

Данные регистра показали, что неконтролируемая бронхиальная астма тяжелой степени тяжести требует назначение препаратов генной инженерии. Так, антитела к Ig E (омализумаб 150 мг № 1) получали 20% (n=8) детей, из них по 6 ампул в квартал получали 10% детей (n=4), по 9 ампул в квартал – 5% (n=2), 12 ампул – 2,5% (n=1), 3 ампулы – 2,5% (n=1) детей.

Анализ выписанных средств для базисной терапии показал, что большинство больных (75%) получали неполный объем базисной терапии.

Заключение

Анализ работы Регионального регистра бронхиальной астмы у детей Оренбургской области показал, что объем терапии и льготное лекарственное обеспечение данной группы больных необходимо корректировать ежеквартально в соответствии с тяжестью заболевания.

Регистр позволяет также проводить online консультации базисной и симптоматической терапии в динамике и своевременно направлять больных на госпитализацию.

Сведения об авторах статьи:

Попова Лариса Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: docpopova@yandex.ru.

Байбулатова Лейла Рамилевна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: leila.baibulatova@yandex.ru.

Бакиева Эвелина Асхатовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: resnicha-55@mail.ru.

Жариков Кайрат Маратович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: kairat_zharikov1997@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулиев, Я.И. Направление развития МИС. Интерин PROMIS 2010 / Я.И. Гулиев, С.И. Комаров // Врач и информационные технологии. – 2010. – № 6. – С. 16-21.
2. Сташевский П.С. Моделирование процесса принятия решений в системе регистров хронических заболеваний. – Новосибирск, 2011. – 138 с.
3. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – № 4. – С. 3-7.
4. Сташевский П.С. Гибкие методы поддержки принятия решений в медицинских информационных системах // Дни науки НГТУ 2010: материалы научной студенческой конференции / под ред. С.В. Брованова. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2010. – С. 27.
5. Опыт применения информационной технологии – «Региональный регистр бронхиальной астмы у детей» / Л.Ю. Попова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 73-76.
6. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November. – 2019. – <http://www.ginasthma.org>
7. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – Москва, 2016. – С. 20-40.

REFERENCES

1. Guliev, YA.I. Napravlenie razvitiya MIS. Interin PROMIS 2010 / YA.I. Guliev, S.I. Komarov // Vrach i informacionnye tekhnologii. – 2010. – № 6. – S. 16-21. (In Russ.)
2. Stashevskij P.S. Modelirovanie processa prinyatiya reshenij v sisteme registrov hronicheskix zabolevanij – Novosibirsk, 2011. – 138 s. (In Russ.)
3. Yagudina, R.I. Registry pacientov: struktura, funkcii, vozmozhnosti ispol'zovaniya / R.I. Yagudina, M.M. Litvinenko, I.V. Sorokovikov // Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. – 2011. – № 4. – S. 3-7. (In Russ.)
4. Stashevskij P.S. Gibkie metody podderzhki i prinyatiya reshenij vracha v medicinskih informacionnyh sistemah // Dni nauki NGTU 2010: Materialy nauchno j studencheskoj konferencii/ pod redakciej doc. S.V. Brovanova – Novosibirsk: Izd-vo NGTU, 2010. C. 27. (In Russ.)
5. Opyt primeneniya informacionnoj tekhnologii – «Regional'nyj registr bronhial'noj astmy u detej» / L.YU. Popova [i dr.] // Orenburgskij medicinskij vestnik. — 2019. — T. 7, № 1. — S. 73-76. (In Russ.)
6. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November. - 2019. - <http://www.ginasthma.org> (In Russ.)
7. Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu bronhial'noj astmy, 2016 g. – S. 20-40. (In Russ.)

УДК 616.89-008.441.3

© У.Г. Бадретдинов, И.И. Валеева, 2020

У.Г. Бадретдинов, И.И. Валеева

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ЗАВИСИМЫХ ОТ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В статье представлен материал, раскрывающий феномен суицидального поведения у зависимых от синтетических катинонов – «дизайнерских» синтетических наркотических средств нового поколения.

Цель статьи – оценка суицидального поведения, анализ ассоциации внутренних и внешних форм суицидального поведения и тревоги, определение генетических маркеров риска суицидального поведения у лиц, зависимых от синтетических катинонов (СК), и здоровых лиц.

Результаты: определено значительное превышение уровня суицидального поведения у лиц, зависимых от СК, по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,0063$). Среди зависимых от СК было 74 (41%) человека, среди здоровых – 11 человек (6,6%), имевших внешние формы суицидального поведения. Внутренние формы суицидального поведения были определены у 111 (61%) пациентов, в контроле – у 26 (15,6%). Наличие тревоги в состоянии интоксикации и длительной абстиненции у зависимых от СК повышает риск суицида. Так, анализ полученных данных показал статистически значимую ассоциацию между наличием тревоги, выявленной при клиническом интервьюировании в структуре синдрома отмены СК и суицидальными попытками ($p=0,028$; $\chi^2=4,772$) и наличием тревоги в период длительной абстиненции ($p=0,002$; $\chi^2=9,232$). Проведенный нами анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *rs6313* гена *HTR2A* и *rs6296* гена *HTR1B* не выявил статистически значимых различий между больными и здоровыми индивидами. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов выявил наличие статистически значимой ассоциации частот полиморфных локусов генотипа *rs6313*С/С* гена *HTR2A* с внутренней формой суицидального поведения ($\chi^2=9,146$; $p=0,01$) у зависимых от СК.

Выводы:

1. Определено значительное превышение уровня суицидального поведения у зависимых от СК по сравнению со здоровыми лицами.

2. Наличие тревоги у зависимых от СК, находящихся в состоянии интоксикации и длительной абстиненции повышает риск суицида.

3. Установлено, что маркерами повышенного риска внутренней формы суицидального поведения зависимых от СК является генотип *rs 6313*С/С* гена *HTR2A*.

Ключевые слова: синтетические катиноны, суицидальное поведение, наркомания, *HTR2A(rs6313)*, *HTR1B(rs6296)*.

U.G. Badretdinov, I.I. Valeeva

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF SUICIDAL BEHAVIOR OF PATIENTS WITH SYNTHETIC CATHINONES ADDICTION

The article describes the phenomenon of suicidal behavior in people dependent on synthetic cathinones - drugs of a new generation of "designer" synthetic drugs.

The purpose of the article is to assess the level of forms of suicidal behavior, to analyze the association of internal and external forms of suicidal behavior and anxiety, to identify genetic markers of suicidal behavior risk in people dependent on synthetic cathinones and healthy individuals.

Results: a significant increase of the level of suicidal behavior was found in those dependent on synthetic cathinones compared with healthy individuals ($p = 0.0063$). Among those dependent on synthetic cathinones, 74 (41%) were among the healthy and 11 people (6.6%) who had external forms of suicidal behavior. Internal forms of suicidal behavior were determined in 111 (61%) patients, in the control group - 26 (15.6%). The presence of anxiety in a state of intoxication and prolonged abstinence dependent on synthetic cathinones increases the risk of suicide. Analysis of the data obtained showed a statistically significant association between the presence of anxiety, detected during clinical interviewing, in the structure of the syndrome of synthetic cathinones and suicidal attempts ($p = 0.028$; $\chi^2 = 4.772$); the presence of anxiety in the period of prolonged abstinence ($p = 0.002$; $\chi^2 = 9.232$). Our analysis of the frequency distribution of the genotypes and alleles of the polymorphic loci *rs6313* of the *HTR2A* gene and *rs6296* of the *HTR1B* gene did not reveal statistically significant differences between patients and healthy individuals. Data analysis revealed the presence of a statistically significant association of the frequencies of the polymorphic loci of the *rs6313* *C/C genotype of the *HTR2A* gene with the internal form of suicidal behavior ($\chi^2 = 9,146$; $p = 0.01$) in those dependent on synthetic cathinones.

Conclusion:

1. We have identified a significant increase of the level of suicidal behavior among those dependent on synthetic cathinones compared with healthy individuals.
2. The presence of anxiety in a state of intoxication and prolonged abstinence in synthetic cathinones addicts increases the risk of suicide.
3. We found that markers of an increased risk of an internal form of suicidal behavior in dependent on synthetic cathinones are the genotype *rs6313* *C/*C of the *HTR2A* gene.

Key words: synthetic cathinones, suicidal behavior, drug addiction, *HTR2A* (*rs6313*), *HTR1B* (*rs6296*).

Одной из важнейших медико-социальных проблем современности глобального значения является суицид как проявление девиантного поведения в обществе. По данным ВОЗ (2019) ежегодно около 800 000 человек совершают завершённые суициды, при этом число суицидальных попыток значительно превышает завершённые суициды [7].

По официальным данным Федеральной службы государственной статистики число умерших по причине самоубийства трудоспособного возраста в 2016 году достигло 23119; с января по август 2017 года – 7526 человек и по оперативным данным Росстата в период с января по март 2018 года – 4361 человек. Однако, несмотря на общее снижение числа самоубийств, число суицидов среди молодых людей в РФ остается высоким и занимает одно из лидирующих мест в мире [10].

Параллельно с ростом суицидов в РФ и во всём мире наблюдается увеличение числа потребителей синтетических психостимуляторов, известных под разными названиями («скорости», «соли», «кристаллы», «медленный китаец» и т. д.), которые привели к росту феномена суицидального поведения [1,4,9]. Таким образом, суицидальным фактором является невозможность удовлетворить потребность в наркотике (выраженная абстиненция), а антисуицидальным фактором – возможность продолжения наркотизации [12].

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что потребление наркотических и психоактивных веществ (ПАВ) является одним из наиболее значимых факторов суицидального риска [4,5].

Согласно данным научных исследований, из общего числа случаев преждевременной смерти наркоманов от суицида погибает каждый четвертый, доля наркозависимых

среди суицидентов достигает 6-8%. На суицидальную попытку в прошлом указывают от 17,7 до 64,7% потребителей психоактивных веществ (ПАВ) [8].

Республика Башкортостан (РБ) относится к регионам с высокой суицидальной активностью. Следует отметить, что на фоне тенденции к снижению общей летальности в РБ от суицидов отмечается повышение уровня смертности среди лиц в возрасте от 12 до 30 лет [3,4].

Одной из проблем (до 75%) роста суицидальной напряженности в РБ можно считать лавинообразный рост потребления «дизайнерских наркотиков» (ДН), в частности, синтетических катинонов (альфа – PVP и MDVP) [2,3,11].

Суицидальное поведение у лиц, употребляющих синтетические катиноны (СК), признано второй по частоте причиной смертности [6].

Цель исследования: анализ суицидального поведения от тревоги и выявление их распространенности среди зависимых от СК.

Задачи:

1. Исследовать распространенность суицидального поведения среди зависимых от СК и здоровых лиц.
2. Исследовать структуру суицидального поведения лиц, зависимых от СК, и его ассоциацию с тревогой.
3. Провести анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотонинергической системы *HTR2A* (*rs6313*), *HTR1B* (*rs6296*) среди потребителей СК и здоровых лиц и определить их ассоциацию с типом суицидального поведения.

Материал и методы

В рамках изучения закономерностей развития, течения психических и поведенческих

расстройств, а также индивидуальных психологических особенностей у больных, зависимых от СК, на основе клинических интервью было проведено углубленное клиническое и молекулярно-биологическое исследование 349 человек, из которых группу больных составил 181 мужчина (23,7±0,8 года), проходивший стационарное лечение в 2014-2018 гг. в Республиканском наркологическом диспансере №1 Минздрава Республики Башкортостан с диагнозом зависимость от стимуляторов (F15.2). Контрольная группа была представлена 168 здоровыми мужчинами (средний возраст 22,8±0,6 года).

Материалом для молекулярно-генетических исследований послужили 349 образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), полученных из венозной крови пациентов. Для получения ДНК необходимой степени чистоты и достаточного молекулярного веса использовали фенольно-хлороформный метод выделения ДНК из крови. Анализ полиморфных локусов HTR2A(rs6313), HTR1B(rs6296) проводился с помощью метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) синтеза ДНК с использованием амплификатора «Терцик» (ДНК-технология, Россия) и полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) – анализа с последующим электрофорезом в 7% полиакриламидном геле. Результаты ПЦР были визуализированы в ультрафиолетовом свете в трансиллюминаторе Vilbert Lourmart TFX-20M.

Соответствие распределения частот генотипов изученных локусов согласно равновесию Харди–Вайнберга оценивалось при помощи точного теста Фишера с использованием on-line программы De Finetti, размещенной на сайте Мюнхенского института генетики

человека (Германия), адрес в сети Интернет: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

Статистический анализ полученных данных осуществляли по программе Statistica ver. 6.1 (Stat. Soft, США, Serialnumber AXXR902E261711FAN4) в соответствии с предлагаемыми системой процедурами.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что среди исследуемой группы было 74 (41%) пациента, зависимого от СК, по крайней мере с одной суицидальной попыткой (внешние формы суицидального поведения). Также были проанализированы внутренние формы суицидального поведения, обнаруженные у 111 (61%) опрошенных лиц, зависимых от СК. При углубленном исследовании времени актуализации форм суицидального поведения было отмечено, что большинство респондентов заявили об обострении в период синдрома отмены и абстиненции – 56 (30,8%). Среди здоровых респондентов о суицидальной попытке в прошлом заявили 11 (6,6%) человек, а внутренние формы суицидального поведения были диагностированы у 26 (15,6%). Таким образом, показано значительное превышение уровня суицидального поведения у зависимых от СК по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,0063$).

При изучении индивидуальных психологических особенностей у больных, зависимых от СК, группа была разделена на две подгруппы: лица, имевшие в анамнезе суицидальные попытки ($n=75$), и лица, не имевшие в анамнезе суицидальные попытки ($n=106$).

Была проведена оценка ассоциации тревожности и суицидальных поступков среди 181 пациента. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика зависимых от СК с суицидальными попытками в зависимости от наличия и отсутствия тревоги в структуре синдрома отмены

Показатель	Тревога в структуре синдрома отмены (да)		Тревога в структуре синдрома отмены (нет)		Статистические данные		
	n	%	n	%	p	χ^2	df
Суицидальные попытки (да)	29	38,67	46	61,33	0,028	4,772	1
	25	23,58	81	76,42			
Суицидальные попытки (нет)	25	23,58	81	76,42			
	23,58		76,42				

Анализ полученных данных показал статистически значимую ассоциацию между наличием тревоги, выявленной при клиническом интервьюировании в структуре синдрома отмены СК, и суицидальными попытками.

Таким образом, можно предположить, что наличие в структуре синдрома отмены тревоги ассоциировано с суицидальными попытками и является прогностическим опасным признаком.

Таблица 2

Характеристика суицидальных попыток, зависимых от СК, от наличия и отсутствия тревоги в период длительной абстиненции

Показатель	Тревога в период длительной абстиненции (да)		Тревога в период длительной абстиненции (нет)		Статистические данные		
	N	%	N	%	p	χ^2	df
Суицидальные попытки (да)	64	85,33	11	14,67	0,002	9,232	1
	69	65,09	37	34,91			
Суицидальные попытки (нет)	69	65,09	37	34,91			
	65,09		34,91				

В структуре анализируемых групп зависимых от СК с суицидальными попытками с наличием и отсутствием тревоги в период длительной абстиненции отмечена достоверная ассоциация тревоги с формированием суицидальных поступков (табл. 2).

С целью установления генетических маркеров повышенного риска формирования зависимости от СК нами был проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов серотонинергической системы HTR2A (rs6313), HTR1B (rs6296) в группах зависимых от СК и здоровых индивидов (табл. 3).

Проведенный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs6313 гена HTR2A и rs6296 гена HTR1B не выявил статистически значимых различий между больными и здоровыми индивидами.

Нами был проведен анализ ассоциации частот генотипов и аллелей среди пациентов с суицидальным поведением (табл. 4).

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов HTR2A (rs6313), HTR1B (rs6296) в группах зависимых от СК и здоровых индивидов

HTR2A (rs6313)	Здоровые	Зависимые от СК
Аллели (n=700)	n=336	n=364
* C	31,8% (107)	33,8% (123)
* T	68,2% (229)	66,2% (241)
Генотипы	n=168	n=182
*C/*C	7,7% (13)	13,2% (24)
*T/*C	48,2% (81)	41,2% (75)
*T/*T	44,0% (74)	45,6% (83)
HTR1B (rs6296)	Здоровые	Зависимые от СК
Аллели (n=700)	n=336	n=364
* C	65,8% (221)	63,7% (232)
*G	34,2% (115)	36,3% (132)
Генотипы	n=168	n=182
*C/*C	39,9% (67)	36,3% (66)
*C/*G	51,8% (87)	54,9% (100)
*G/*G	8,3% (14)	8,8% (16)

Таблица 4
Распределение частот генотипов и аллелей у зависимых от СК в зависимости от формы суицидального поведения

Ген	HTR2A (rs6313)**			HTR1B (rs6296)		
	*T/*T	*T/*C	*C/*C	*C/*C	*C/*G	*G/*G
внешняя форма, %	37	18	11,2	17	19,8	11,1
«+»	45	37	49	23	39	42
«-»	55	63	51	77	61	58
Статистические критерии	P=0,276; $\chi^2=0,546$; df=2	P=0,346; $\chi^2=0,563$; df=2	P=0,462; $\chi^2=0,569$; df=2	P=0,843; $\chi^2=0,328$; df=2	P=0,764; $\chi^2=0,453$; df=2	P=0,578; $\chi^2=0,672$; df=2
внутренняя форма, %	63	82	88,8	83	80,2	88,9
«+»	63	57	76	59	66	72
«-»	36	43	24	41	34	28
Статистические критерии	p=0,345; $\chi^2=0,678$; df=2	p=0,235; $\chi^2=0,543$; df=2	p=0,01; $\chi^2=9,146$; df=2	p=0,567; $\chi^2=0,875$; df=2	p=0,458; $\chi^2=0,765$; df=2	p=0,656; $\chi^2=0,841$; df=2

Анализ данных выявил наличие статистически значимой ассоциации частот полиморфных локусов генотипа rs6313*C/*C гена HTR2A с внутренней формой суицидального поведения ($\chi^2=9,146$; p=0,01) у зависимых от СК.

Таким образом, эти данные демонстрируют роль генетических факторов с риском развития суицидального поведения. Результаты данного исследования позволяют прогнозировать индивидуальную ответную реакцию на ПАВ конкретного индивида, тяжесть и специфические особенности ее протекания, демонстрируют риск формирования суицидального поведения. Представленные нами данные могут быть использованы для персонализированного подхода к фармакотерапии зависимости и превенции суицида среди наркозависимых.

Наше исследование показало значительное превышение уровня суицидальных поступков у зависимых от СК по сравнению со здоровыми лицами.

Анализ полученных данных показал статистически значимую ассоциацию между нали-

чием тревоги, выявленной при клиническом интервьюировании в структуре синдрома отмены СК, и суицидальными попытками. Таким образом, можно предположить, что наличие в структуре синдрома отмены тревоги ассоциировано с суицидальными поступками и является прогностическим опасным признаком.

В структуре групп зависимых от СК количество тревожных пациентов (n=133), превалирует над пациентами без тревоги (n=48). В нашем исследовании были отмечены достоверная ассоциация тревоги с периодом абстиненции, а также наличия суицидальных поступков среди потребителей СК.

Проведенный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs6313 гена HTR2A и rs6296 гена HTR1B не выявил статистически значимых различий между группой больных и здоровых индивидов. Анализ ассоциации частот полиморфных локусов генотипа rs6313*C/*C гена HTR2A показал статистическую значимость с внутренней формой суицидального поведения.

В ходе проведенного исследования мы получили данные, которые показывают, что суицидальное поведение ассоциировано с тревогой. Люди с повышенным уровнем тревоги чаще начинают употреблять наркотические средства, в частности СК.

Выводы

Определено значительное превышение уровня суицидального поведения у зависи-

мых от СК по сравнению со здоровыми лицами.

Наличие тревоги в период интоксикации и длительной абстиненции у зависимых от СК повышает риск суицида.

Установлено, что маркерами повышенного риска внутренней формы суицидального поведения у зависимых от СК является генотип rs 6313*C/C гена HTR2A.

Сведения об авторах статьи:

Бадретдинов Урал Гумерович – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gbadretdinov@yandex.ru.

Валеева Ильзида Ильгизовна – студентка 6 курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: il.valeeva2011@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин, А.Р. А-пирролидинофены: механизм действия, фармакологическая активность, метаболизм, способы употребления, токсичность/А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов//Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, №3. – С.12-17.
2. A.R. Asadullin Approach to Classifying " Design" Drugs and New Potentially Dangerous Chemical Substances, with a Brief Review of the Problem / A.R. Asadullin [et al.] //International Journal of Environmental and Science Education. – 2016. – Т. 11. – №14. – С. 6697-6703.
3. Characteristic Trends in Prevalence and Use of New Synthetic " Designer" Drugs over the Territory of the Republic of Bashkortostan/ A.R. Asadullin [et al.] //International Journal of Environmental and Science Education. – 2016. – Т. 11, №8. – С. 1913-1922.
4. Асадуллин, А.Р. Суициды и синтетические катиноны. Клинико-генетический анализ / А. Р. Асадуллин [и др.] //Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, №2. – С. 12-15.
5. Асадуллин, А.Р. Динамика распространенности синтетических катинонов в Республике Башкортостан. Эпидемиологическая и клиническая картины / А.Р. Асадуллин [и др.] //Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2016. – Т. 48, №4. – С. 16-19.
6. Асадуллин, А.Р. Клиническо-генетические особенности суицидального поведения больных, зависимых от синтетических катинонов / А.Р. Асадуллин [и др.] //Суицидология. – 2018. – Т. 9, №4. – С. 61-73.
7. Всемирная организация здравоохранения. База данных «Основные сведения о самоубийствах». URL:<https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/suicide> (02.09.2019).
8. Зотов, П.Б. Суицидальные действия наркозависимых: вопросы системного выявления и учёта/ Зотов П. Б. [и др.] // Суицидология. – 2019. – Т. 10, №1. – С. 91-104.
9. Кошкина, Е.А. Современные тренды развития наркологической ситуации/ Е.А. Кошкина, У.В. Валькова, М.С. Смирновская//Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы. – М.: КДУ, 2018. – С. 232-235.
10. Садыков, Р.М. Социально-психологическая профилактика суицидального поведения среди молодежи/ Р.М. Садыков, Н.Л. Большакова//Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2019. – №10. URL: <https://e-koncept/2019/192041/htm> (дата обращения 22.12.2019).
11. Хуснутдинова, З.А. Медико-социальные и индивидуально-личностные особенности пациентов реабилитационного центра, обусловившие формирование зависимости от новых синтетических наркотиков /З.А. Хуснутдинова [и др.] //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. – №2. – С. 57-65.
12. Щербакова, Н.П. Химическая зависимость и суицид / Н.П. Щербакова //Вестник науки и образования. – 2019. – Т.57, №3(1) – С.109-112.

REFERENCES

1. Asadullin A.R. A-pirrolidinofenony: mekhanizm dejstviya, farmakologicheskaya aktivnost', metabolizm, sposoby upotrebleniya, toksichnost'/A.R. Asadullin, A.V. Ancyborov//Tyumenskij medicinskij zhurnal. – 2017. – Т. 19. – №3. –С.12-17.(In Russ.).
2. A.R. Asadullin Approach to Classifying " Design" Drugs and New Potentially Dangerous Chemical Substances, with a Brief Review of the Problem / A.R. Asadullin [et al.] //International Journal of Environmental and Science Education. – 2016. – Т. 11. – №14. – С. 6697-6703.
3. Characteristic Trends in Prevalence and Use of New Synthetic " Designer" Drugs over the Territory of the Republic of Bashkortostan/ A.R. Asadullin [et al.] //International Journal of Environmental and Science Education. – 2016. – Т. 11. – №8. – С. 1913-1922. (In Russ.).
4. Asadullin A.R. Suicidy i sinteticheskie katinony. Klinikogeneticheskij analiz / A. R. Asadullin [i dr.] //Tyumenskij medicinskij zhurnal. – 2017. – Т. 19. – №2.-С.12-15. (In Russ.).
5. Asadullin A.R. Dinamika rasprostranennosti sinteticheskikh ka-tinonov v Respublike Bashkortostan. Epidemiologicheskaya i klinicheskaya kartiny / A.R. Asadullin [i dr.] //Nevrologicheskij vestnik. ZHurnal im. VM Bekhtereva. – 2016. – Т. 48. – №4. – С. 16-19. (In Russ.).
6. Asadullin A.R. Klinicheskogeneticheskie osobennosti suicidal'nogo povedeniya bol'nyh, zavisimyh ot sinteticheskikh katinonov / A.R. Asadullin [i dr.] //Suicidologiya. – 2018. – Т. 9. – №4. – С. 61-73. (In Russ.).
7. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Baza dannyh «Osnovnye svedeniya o samoubijstvah». URL:<https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/suicide> (02.09.2019)
8. Zotov P. B. Suicidal'nye dejstviya narkozavisimyh: voprosy sistemnogo vyavleniya i uchyota/ Zotov P. B. [i dr.] //Suicidologiya. – 2019. – Т. 10. – №1. – С. 91-104. (In Russ.).
9. Koshkina E. A. Sovremennye trendy razvitiya-narkologicheskoi situacii/ E.A. Koshkina, U.V. Val'kova, M.S. Smimovskaya//Psichicheskoe zdorov'e cheloveka i obshchestva. Aktual'nye mezhdisciplinarnye problemy. – М.:КДУ, 2018. – С. 232-235. (In Russ.).
10. Sadykov R.M. Social'no-psihologicheskaya profilaktika suicidal'nogo povedeniya sredi molodezhi/ R.M. Sadykov, N.L. Bol'shakova//Nauchno-metodicheskij elektronnyj zhurnal «Koncept». – 2019. – №10. – 0,4р.1. – URL: <https://e-koncept/2019/192041/htm> (data obrashcheniya 22.12.2019). (In Russ.).
11. Husnutdinova Z.A. Mediko-social'nye i individual'no-lichnostnye osobennosti pacientov reabilitacionnogo centra, obuslovivshie formirovanie zavisimosti ot novyh sinteticheskikh narkotikov /Z.A. Hu-snutdinova [i dr.] //Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie. – 2016. – №. 2. – С. 57-65. (In Russ.).
12. SHCHerbakova N. P. Himicheskaya zavisimost' i suicid / N.P. SHCHerbakova //Vestnik nauki i obrazovaniya. – 2019. – Т.57, №3(1). – С.109-112. (In Russ.).

Р.Р. Шарафиев, Г.И. Абдуллина, В.Н. Габдрафиков
**МИКРОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК РИСК ФОРМИРОВАНИЯ
 ЗАВИСИМОСТИ К НОВЫМ СИНТЕТИЧЕСКИМ «ДИЗАЙНЕРСКИМ»
 НАРКОТИКАМ ГРУППЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИНОИДОВ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Подростковая наркомания на протяжении длительного времени остается грозным явлением. Множество исследователей изучают факторы, способствующие употреблению психоактивных веществ (ПАВ) подростками. В настоящее время прослеживается тенденция нарастания случаев употребления подростками новых психоактивных веществ (НПАВ), особенно из группы синтетических каннабиноидов (СКБ). В настоящем исследовании показано значение таких микросоциальных факторов, как семейные взаимоотношения в вопросе превенции употребления СКБ. Проведено обширное психосоциальное онлайн-тестирование 7987 учащихся общеобразовательных школ Республики Башкортостан в возрасте 13-18 лет. Выявлено, что важным профилактическим моментом в вопросе употребления СКБ подростками являются гармонично выстроенные семейные отношения, построенные на доверительном общении, отсутствии ссор, конфликтов.

Ключевые слова: микросоциальные факторы, новые синтетические психоактивные вещества, группа синтетических каннабиноидов, подростки.

R.R. Sharafiev, G.I. Abdullina, V.N. Gabdrifikov
**MICROSOCIAL FACTORS AS A RISK FOR FORMING
 DEPENDENCE ON NEW SYNTHETIC “DESIGN” DRUGS
 OF SYNTHETIC CANNABINOIDS GROUPS**

Teenage addiction is a formidable phenomenon for a long time. Many researchers are studying factors that contribute to the use of psychoactive substances by adolescents. Currently, there is a tendency to increase the use of new psychoactive substances by adolescents, in particular, the group of synthetic cannabinoids. This study shows the role of microsocial family factors. We performed a psychosocial online testing of 7987 students of secondary schools of the Republic of Bashkortostan aged 13-18. The study revealed that an important preventive moment in the issue of using synthetic cannabinoids by adolescents is the role of harmonious family relations, which consist of confidential communication, with the absence of quarrels, conflicts.

Key words: microsocial factors, new synthetic psychoactive substances, a group of synthetic cannabinoids, adolescents.

В течение последнего десятилетия увеличивается количество научных публикаций, демонстрирующих нарастание распространения и употребления новых психоактивных веществ (НПАВ) синтетического происхождения [2]. Система раннего предупреждения Европейского союза о НПАВ (the EU Early Warning System on new psychoactive substances) и Европейского центра мониторинга наркотиков и наркомании (EMCDDA) сообщила о более 670 различных НПАВ в период с 2005 по 2017 годы [EMCDDA 2018]. Важно отметить, что наибольший процент среди выявляемых НПАВ составляют наркотические вещества группы каннабиноидов, в том числе синтетические каннабиноиды (СКБ), или «Спайсы» [10]. Они представляют собой синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов, разрабатываемых с целью обхода законодательной антинаркотической документации и распространяемые в основном через интернет-пространство [1]. Рядом исследователей показано, что по сравнению с нативным каннабином СКБ обладают наркотическим потенциалом, превышающим в сотни раз растительный дельта-9-тетрагидроканнабинол [3]. Особую опасность представляет тот факт, что употребление НПАВ распространяется среди молодых людей [12]. Так, среди старших курсов учащихся кол-

леджа СКБ является вторым наиболее широко используемым НПАВ, уступающим только натуральной марихуане [11]. В Республике Башкортостан, начиная с 2013 г., отмечалось снижение количества потребителей «классических» наркотических веществ (группы опиоидов, растительных каннабиноидов) и увеличение количества потребителей НПАВ с постепенным нарастанием наркопотребителей группы синтетических каннабиноидов (2013-2016 гг.) [9]. Ввиду вышеописанного явление наркомании, в частности подростковой, изучается множеством исследователей на протяжении длительного времени [5]. Подробно исследуются факторы, приводящие подростков к употреблению ПАВ [8]. Одним из ведущих механизмов, способствующих развитию аддиктивного поведения подростков, являются дисгармоничные семейные взаимоотношения [4]. Показано, что деструктивная обстановка в семье, неблагоприятные отношения между детьми и родителями, непоследовательное поведение родителей в вопросах воспитания могут являться ключевыми факторами приобщения подростков к ПАВ [11]. Адекватный родительский контроль, позитивное родительское воспитание и стратегии управления семьей, например адекватное установление ограничений, а также родительское общение с детьми и

неодобрение употребления ПАВ – все это обеспечивает защиту от злоупотребления подростками ПАВ [4].

Целью нашего исследования явилось выявление микросоциальных семейных факторов риска, предрасполагающих к употреблению подростками синтетических каннабиноидов.

Материал и методы

В онлайн-формате было проведено социально-психологическое тестирование 7987 учащихся общеобразовательных организаций в возрасте 13-18 лет.

Критерии включения: нами не были разработаны специальные критерии включения в исследование. Были учтены возраст подростков, а также их обучение в образовательных учреждениях на территории РБ.

Статистический анализ проводился с помощью программы StatSoft, Inc. (2008). STATISTICA (data analysis software system), version 8.0.

Критерий согласия Пирсона (хи-квадрат) использовался для выяснения различий частоты встречаемости ответов.

В зависимости от ответа на вопрос об употреблении СКб все респонденты были разделены на 2 группы. 1-я группа – лица, сообщившие, что никогда не употребляли СКб; 2-я группа – те, кто когда-либо употреблял СКб.

Результаты и обсуждение

Эриксон Э. в своем труде «Взрослый период» (1978 г.) отмечал, что в разные пе-

риоды становления личности происходит организация основных форм отношений к себе и к окружающему обществу. Наиболее существенными в этот период являются события, происходящие в семье [6]. Эмоциональное равнодушие, дефицит внимания со стороны родителей, постоянные внутрисемейные ссоры и конфликты предрасполагают к определенным негативным личностным изменениям у детей. Эти изменения могут являться предиспозиционным моментом в вопросе формирования аддиктивного поведения [7]. Согласно результатам нашего исследования родители чаще ссорятся (практически ежедневно) с респондентами, употребляющими СКб – 126 (37,28%) человек. Родители подростков, однократно пробовавших, ссорятся очень редко – 108 (56,84%) человек, далее с такими же условиями идут те, которые не употребляли вовсе – 3797 (50,09%) человек (табл. 1). Значимо реже наблюдаются семейные ссоры и конфликты ($p < 0,05$) у представителей 1-й группы – 2914 (38,43%) по сравнению с респондентами 2-й группы – 51 (15,09%). У потребителей СКб ссоры в семье между взрослыми происходят практически ежедневно – 126 (37,28%) по сравнению с подростками 1-й группы – 291 (3,84%). Следовательно, развиваясь в дисгармоничной семье с частыми семейными ссорами и конфликтами, подросток может быть склонен к аддиктивному поведению.

Таблица 1

Опыт приема наркотических веществ в зависимости от частоты конфликтов между родителями и подростками

Часто ли конфликтуют и ссорятся Ваши родители?	Опыт приема наркотических веществ		Значимость (p), Хи-квадрат Пирсона (χ^2)
	1-я группа Не употребляющие СКб	2-я группа Потребители СКб	
1. Никогда	38,43% 2914 чел.	15,09% 51 чел.	$p < 0,05$ $\chi^2 = 747,95$
2. Редко (раз в два-три месяца)	50,09% 3797 чел.	39,64% 134 чел.	
3. Один раз в неделю	7,64% 579 чел.	7,99% 27 чел.	
4. Каждый день	3,84% 291 чел.	37,28% 126 чел.	

Анализируя внутренние семейные взаимоотношения, нами было получено, что статистически чаще присутствовали доверительные отношения с кем-то из членов семьи подростков, не употребляющих ПАВ (табл. 2). В то же время значимо чаще отмечалось отсутствие подобных взаимоотношений у подростков, потребителей СКб ($p < 0,05$) – 99 (29,28%) по сравнению с 1-й группой – 393 (5,8%). Таким образом, внутрисемейная депривация отношений между детьми и членами семьи может рассматриваться как предиспозиционный фактор, способствующий формированию аддиктивного поведения.

Нарушения внутрисемейных отношений и психического комфорта внутри семьи, зачастую сопровождающиеся поиском комфортных отношений за пределами семьи, могут быть одним из критериев, определяющих аддиктивную личность. Так, например, подростки, предпочитающие проводить время в одиночестве, значимо чаще встречаются среди респондентов 2-й группы – 76 (22,48%), тогда как в 1-й группе их 1452 (19,15%). Среди обследуемых 2-й группы значимо больше подростков, стремящихся проводить время с друзьями – 240 (71,01%), тогда как в 1-й группе их 3558 (47,30%) ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2

Опыт приема наркотических веществ в зависимости от внутрисемейной депривации отношений			
С кем из членов семьи у Вас самые теплые и близкие отношения?	Опыт приема наркотических веществ		Значимость (p), Хи-квадрат Пирсона (χ^2)
	1-я группа Отсутствует	2-я группа Разовый	
1. С мамой	60, 01% 4549 чел.	40, 83% 138 чел.	p<0,05 $\chi^2=625,89$
2. С папой	11, 58% 878 чел.	10, 36% 35 чел.	
3. С бабушкой или дедушкой	9, 87% 748 чел.	8, 88% 30 чел.	
4. С братом или сестрой	13, 36% 1013 чел.	10, 65% 36 чел.	
5. Ни с кем	5, 18% 393 чел.	29, 28% 99 чел.	

Таблица 3

Опыт приема наркотических веществ в зависимости от свободного времяпрепровождения			
Вы чаще проводите свое свободное время с ...?	Опыт приема наркотических веществ		Значимость (p), Хи-квадрат Пирсона (χ^2)
	1-я группа Нет	2-я группа Разовый	
1. Один (одна)	19,15% 1452 чел.	22,48% 76 чел.	p<0,05 $\chi^2=84,8$
2. С родителями	21,24% 1610 чел.	4,73% 16 чел.	
3. С бабушкой или дедушкой	2,59% 196 чел.	0,3% 1 чел.	
4. С братом или сестрой	9,72% 737 чел.	1,48% 5 чел.	
5. С друзьями	47,30% 3586 чел.	71,01% 240 чел.	

Таким образом, в результате полученных данных мы попытались сформулировать ряд особенностей внутрисемейных коммуникаций, которые могут привести к употреблению синтетических каннабиноидов подростками:

1. Важным профилактическим антинаркотическим моментом является отсутствие ссор, конфликтов, внутрисемейных проблем. Установлено, что дети, проживающие и воспитывающиеся в семье, избегающей кон-

фронтаций, значительно реже прибегают к употреблению ПАВ.

2. Негативным моментом в вопросе протекции развития аддиктивного поведения является снижение коммуникативных взаимоотношений между членами семьи.

3. Согласно нашему исследованию, подростки, стремящиеся проводить свободное время не в пределах семьи, более склонны к употреблению ПАВ, в частности группы синтетических каннабиноидов.

Сведения об авторах статьи:

Шарафиев Рафаэль Радикович – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctor_sharafiev@mail.ru
Абдуллина Гульнур Ильшатовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: garmoniya997@mail.ru.
Габдрафиков Вадим Наилевич – студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин, А.Р. Анализ распространенности синтетических каннабиноидов в Республике Башкортостан / А.Р. Асадуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 1, №6. – С. 66-68.
2. Асадуллин, А.Р. Социально-психологические аспекты функционирования семей подростков, употребляющих психоактивные вещества нового поколения/ А.Р. Асадуллин, И.А. Зражевская, Э. А. Ахметова // Вопросы наркологии. – 2016. – №11. – С. 93-97.
3. Ахметова, Э.А. Дисгармоничная семья как фактор формирования зависимости к новым синтетическим «дизайнерским» наркотикам / Э. А. Ахметова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т.12. – №1 (67). – С. 15-20.
4. Коршунов В.А. Эпидемиологические закономерности распространения наркопотребления и наркозависимости и направления по оптимизации мер профилактики / В.А. Коршунов. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии. – 2019. – 37 с.
5. Особенности распространенности и потребления синтетических дизайнерских наркотических средств на территории Республики Башкортостан/ В.Л. Юлдашев [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – №3 (92). – С. 69-74.
6. Раннее выявление факторов риска формирования зависимости от синтетических «дизайнерских» наркотических средств в рамках проведения социально-психологического тестирования лиц, обучающихся в общеобразовательных учреждениях / А.Р. Асадуллин [и др.] // Казанский педагогический журнал. – 2016. – № 2-2 (115). – С. 374-378.
7. Систематизация синтетических «дизайнерских» наркотических средств и новых потенциально опасных психоактивных веществ / А.Р.Асадуллин [и др.] // Наркология. – 2017. – № 3. – С. 94-100.
8. Сравнительные особенности психологических свойств и социальной адаптации интернетзависимых подростков и подростков, зависимых от каннабиноидов/ В.Л. Малыгин [и др.] // Национальный психологический журнал. – 2018. – №3(31). – С. 90-97.

9. Цели и мишени первичной профилактической программы «Здоровая Семья» / В.Л. Юлдашев [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – №4. – С. 16-24.
10. Monitoring new psychoactive substances use through wastewater analysis: current situation, challenges and limitations// Bijlsma, L. [et al] // Current Opinion in Environmental Science & Health – 2019, P: 217-223.
11. Synthetic cannabinoid use among college students/ Mathews, E.M. [et al.] // Addictive behaviors, 2019. – P:219-224.
12. Tracy, D.K. Novel psychoactive substances: types, mechanisms of action, and effects. Bmj/ D.K. Tracy, D. M Wood., & Baumeister, D. – 2017, P. 356, 848.

REFERENCES

1. Asadullin A.R. Analiz rasprostranennosti sinteticheskikh kannabinoidov v Respublike Bashkortostan / A.R. Asadullin //Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2016. – Т. 11. – №6. –С. 66 -68. (In Russ.).
2. Asadullin A.R. Social'no-psihologicheskie aspekty funkcionirovaniya semej podrostkov, upotrebyayushchih psihoaktivnye veshchestva novogo pokoleniya/ A.R. Asadullin, I.A. Zrazhevskaya, E.A. Ahmetova // Voprosy narkologii – 2016. – № 11. – S. 93-97. (In Russ.).
3. Ahmetova E.A. Disgarmonichnaya sem'ya kak faktor formirovaniya zavisimosti k novym sinteticheskim «dizajnerskim» narkotikam / E.A. Ahmetova //Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2017. – Т. 12. – №. 1 (67). – S. 15-20. (In Russ.).
4. Korshunov V.A. Epidemiologicheskie zakonomernosti rasprostraneniya narkopotrebleniya i narkozavisimosti i napravleniya po optimizacii mer profilaktiki / V.A. Korshunov – Moskva 2019, 37 s. (In Russ.).
5. Osobennosti rasprostranennosti i potrebleniya sinteticheskikh dizajnerskikh narkoticheskikh sredstv na territorii respubliki Bashkortostan/ V.L. YUldashev [i dr.]// Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii. – 2016. – № 3 (92). – S. 69-74. (In Russ.).
6. Rannee vyyavlenie faktorov riska formirovaniya zavisimosti ot sinteticheskikh «dizajnerskikh» narkoticheskikh sredstv v ramkah provedeniya social'no-pihologicheskogo testirovaniya lic, obuchayushchihsya v obshcheobrazovatel'nyh uchrezhdeniyah / Asadullin A.R. [i dr.] // Kazanskij pedagogicheskij zhurnal – 2016. – № 2-2 (115). – S. 374-378. (In Russ.).
7. Sistematizaciya sinteticheskikh «dizajnerskikh» narkoticheskikh sredstv i novyh potencial'no opasnyh psihoaktivnyh veshchestv / A.R. Asadullin [i dr.] // Narkologiya – 2017. – №3. – S. 94-100. (In Russ.).
8. Sravnitel'nye osobennosti psihologicheskikh svoystv i social'noj adaptacii internet-zavisimyh podrostkov i podrostkov, zavisimyh ot kannabinoidov/ Malygin V.L. [i dr.] // Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal. – 2018. – №3(31). – S. 90-97 (In Russ.).
9. Celi i misheni pervichnoj profilakticheskoy programmy «Zdorovaya Sem'ya» / V.L. YUldashev [i dr.]// Medicinskij vestnik Bashkortostana – 2015. – №4. – S. 16-24. (In Russ.).
10. Monitoring new psychoactive substances use through wastewater analysis: current situation, challenges and limitations// Bijlsma, L. [et al] // Current Opinion in Environmental Science & Health – 2019, P: 217-223.
11. Synthetic cannabinoid use among college students/ Mathews, E.M. [et al.] // Addictive behaviors, 2019 – P:219-224.
12. Tracy, D. K. Novel psychoactive substances: types, mechanisms of action, and effects. Bmj/ D. K. Tracy, D. M Wood., & Baumeister, D. – 2017, P. 356, 848.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.441.-091.8:615.838

© М.А. Мавраева, Т.С. Гусейнов, Ш.К. Таймазова, 2020

М.А. Мавраева, Т.С. Гусейнов, Ш.К. Таймазова
**АНАТОМО-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ
 ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ КУРОРТНЫХ И ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**
*ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Махачкала*

Цель исследования – оценить воздействие вод талгинского источника на цитоконструкцию щитовидной железы.

Материал и методы. Работа выполнена на 20 белых крысах-самцах массой 120-140г. Животные были разделены на 2 группы: контрольную и экспериментальную. Животные опытной группы, получили 10 ванн воды, содержащей около 450 мг/л сероводорода (температура воды 36-37°C). Прием ванн проводился в условиях, близких к лечебным. Под световым микроскопом измеряли диаметр фолликулов, высоту фолликулярного эпителия, среднюю площадь ядер тироцитов, а также вычисляли показатель Брауна, отражающий соотношение диаметра полости фолликула к высоте тироцита (d/2h). В плазме крови определяли концентрацию гормонов щитовидной железы радиоиммунным методом (набор «РИО-Т3-ПГ» ХОП ИБОХ АН Беларусь).

Результаты. У экспериментальных крыс отмечена большая вариабельность диаметров фолликулов. Выявлено уменьшение размеров диаметров фолликулов на 14%. Средний диаметр ядер тироцитов увеличился в 1,3 раза. Установлено, что относительный объем лимфоцитарной инфильтрации возрос в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Содержание тироксина в сыворотке крови по сравнению с показателями в интактной группе увеличивалось на 83%; Т₃ – на 28% и ТТГ – на 52% (P≤0,05). Ряд морфологических изменений связаны с воздействием специфических (температуры, гидростатических) факторов, а гормональная активность щитовидной железы в значительной мере определяется природой, характером и интенсивностью воздействия минеральных вод.

Ключевые слова: сероводородные ванны, щитовидная железа, фолликулярный эпителий, гормоны.

М.А. Mavraeva, T.S. Guseynov, Sh.K. Taymazova
**ANATOMICAL AND MORPHOMETRIC STUDIES OF THE THYROID GLAND
 UNDER THE ACTION OF SPA AND PHYSICAL FACTORS**

The purpose of the study was to assess the effects of Taldinskiy spring water on cytoconstruction of the thyroid gland.

Material and methods. The work was performed on 20 white male rats weighing 120-140 g. The animals were divided into 2 groups: control and experimental. Animals of the experimental group received 10 baths of water containing about 450 mg / l of hydrogen sulfide (water temperature 36-37°C). Taking baths was carried out in conditions close to medical. Macro- and microscopic measurements were performed. Under a light microscope, the diameter of the follicles, the height of the follicular epithelium, the average area of the thyrocyte nuclei were measured, and the brown index was calculated, reflecting the ratio of the diameter of the follicle cavity to the height of the thyrocyte (d/2h). The concentration of thyroid hormones in the blood plasma was determined by radioimmune method (set "RIO-T3-PG" HOP IBOH AN Belarus).

Results. In experimental rats, there was a large variability in follicle diameters. A 14% reduction in the size of follicle diameters was revealed. The average diameter of thyrocyte nuclei increased by 1.3 times. It was found that the relative volume of lymphocytic infiltration increased by 1.7 times, compared with the control group. The content of thyroxine in the blood serum increased by 83% in comparison with the indicators in the intact group; T₃ – by 28%; and TTG – by 52% (P≤0.05). A number of morphological changes are associated with the influence of specific (temperature, hydrostatic) factors, and the hormonal activity of the thyroid gland is largely determined by the nature, character and intensity of the impact of mineral waters.

Key words: hydrogen sulfide baths, thyroid gland, follicular epithelium, hormones.

Бальнеотерапия, как известно, представляет собой один из старейших методов лечения разнообразных заболеваний. В настоящее время во многих странах научная тематика, связанная с практическим применением бальнеотерапии для профилактики и лечения атеросклероза, ревматизма, периферической нервной системы и других заболеваний, представлена очень широко. Щитовидная железа – орган эндокринной системы, детально изученный в условиях нормы и патологии [1,3,4]. Большое значение имеют йододефицитные заболевания [6]. В различных источниках имеются лишь фрагментарные сведения о цитоконструкции щитовидной железы при воздействии курортных вод. Поэтому оправдан значительный интерес исследователей к использованию этих вод, способных предупредить гомеостатические сдвиги. Особую актуальность в этом случае приобретают иссле-

дования по изучению чувствительности организма животных к серным ваннам. Данная работа посвящена изучению на экспериментальной модели структурно-метаболических изменений щитовидной железы при воздействии минеральных вод. Роль паренхимы в осуществлении регуляции адаптационных возможностях органа к различным факторам внутренней и внешней среды невозможно выявить без сравнительного изучения структуры и цитоархитектоники функционально-активных зон [6]. Цель исследования – оценить воздействие вод талгинского источника на цитоконструкцию, изучаемого органа.

Материал и методы

Исследуемые животные были разделены на 2 группы (по 10 крыс-самцов). I группа – контрольная (интактная). Животные II группы получили по 10 ванн с минеральной водой,

содержащей около 450 мг/л сероводорода (температура воды 36-37° С). Прием ванн проводился в условиях, близких к лечебным. Животных подготавливали заранее к проведению процедур. Выводили крыс из эксперимента с учетом внутреннего приказа ДГМУ от 13.11.84 г. №724 путем декапитации.

Материал для морфологического исследования брали на следующий день после последнего приема ванн с последующей фиксацией в 10% растворе формалина. Для анализа морфофункциональных показателей, изучались срезы толщиной 5-6 мкм, окрашенных гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Под световым микроскопом измеряли диаметр фолликулов, высоту фолликулярного эпителия, среднюю площадь ядер тироцитов, а также вычисляли показатель Брауна, отражающий соотношение диаметра полости фолликула к высоте тироцита ($d/2h$). В плазме крови определяли концентрацию гормонов щитовидной железы радиоиммунным методом (набор «РИО-ТЗ-ПГ» ХОП ИБОХ АН Беларусь). Уровень достоверности – 0,95%, $P \leq 0,05$.

Экспериментальное исследование на лабораторных животных проводилось при соблюдении правил асептики, антисептики, этических норм и положений приказов Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», № 701 от 27.07.1978 г. «О внесении дополнений в приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.», приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», положений Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных от 1989 г.

Результаты и обсуждение

Анализ гистологических препаратов щитовидной железы опытных крыс выявил наличие разной степени перестройки архитектоники, форм и размеров фолликулов. Обнаружена большая вариабельность их диаметров. В частности, при этом найдено достоверное увеличение количества малых фолликулов, что, несомненно, указывает на усиление в органе пролиферативных процессов. Орган приобретает мелкофолликулярную структуру. Доля крупных фолликулов падает, а средних и мелких возрастает на 12% по сравнению с первой группой. Изучение состояния стромы щитовидной железы у крыс после применения сероводородных

ванн санатория «Талги» показало в большей степени выраженные стромальные изменения. С целью анализа инфильтрации стромы щитовидной железы у опытных животных установлено, что относительный объем лимфоцитарной инфильтрации возрос в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. На наш взгляд подобная реакция стромы щитовидной железы объясняется стимулирующим эффектом минеральных вод. Нами установлено, что у подопытных животных имеется целый комплекс морфологических признаков перестройки ее цитоархитектоники. Прежде всего выявлены увеличение объема ядер тироцитов, а также трансформация уплощенного эпителия в цилиндрический. Обнаружено, что для экспериментальных животных характерна наибольшая высота тироцитов, которая достигает $9,2 \pm 0,05$ мкм ($P \leq 0,05$); в интактной группе – $7,7 \pm 0,07$ мкм. Выявлена тенденция к увеличению объема большей части этих клеток. Так, у животных экспериментальной группы средний диаметр ядер тироцитов увеличился в 1,3 раза. Ценной находкой, на наш взгляд, следует считать выявленные при использовании выбранных ванн изменения ядерно-цитоплазматического показателя в сторону его увеличения, что свидетельствует о первичности ядерных сдвигов, определяющих последующую реактивность цитоплазмы. Кроме того, обнаружено, что повышается уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс при изучаемых воздействиях. Количественное содержание тироксина увеличилось на 83%; T_3 – на 28% и ТТГ – на 52% ($P \leq 0,05$). Гормоны щитовидной железы участвуют в обеспечении основных свойств организма – защитной реакции, в развитии общего адаптационного синдрома на действие различных факторов внешней среды [2,5]. На сегодняшний день убедительно доказано, что использование различных физиотерапевтических методов расширяет адаптационные резервы организма, повышает эффективность используемых лекарственных препаратов.

Выводы

1. В формировании механизмов адаптации щитовидной железы отмечен ряд морфологических изменений, связанных с воздействием специфических (температурных и гидростатических) факторов.
2. Гормональная активность щитовидной железы в значительной мере определяется природой, характером и интенсивностью воздействия минеральных вод.
3. Полученные результаты раскрывают основные механизмы влияния талгинских источников на щитовидную железу и могут оказаться полезными при назначении курсовой терапии.

Сведения об авторах статьи:

Мавраева Мадина Абдуловна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: mavraevam@mail.ru.

Гусейнов Тагир Саидуллахович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: taigusejnovs@mail.ru.

Таймазова Шахризат Курбановна – старший преподаватель кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367000 г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: staymazova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова К.В. Гипотиреоз / К.В. Антонова, М.И. Балаболкин, М.Э. Тельнова // Русский медицинский журнал. 2008. – № 15. – С.122-125.
2. Хирамагомедов М.Д. Курорт «Талги» и его целебные свойства. – Махачкала: «Дагпресс», 1997. – 52 с.
3. Алиметова К.А. Проблема йододефицита у детей на территории г. Махачкалы / К.А. Алиметова, С.А. Абусуев, З.М. Асельдерова // Scienceprospect. Биотехнологии и медицина. – 2016, № 64 (1). – С. 7-12.
4. Бутаев А.М. Эндемический зоб и дефицит йода в Дагестане / А.М. Бутаев // Вестник Дагестанского научного центра РАН. – 2008. – № 30. – С. 39-47.
5. Chiovato L. Thyroid dysfunction and HLA status / L.Chiovato, A. Pichere // Thyroid int. – 2015. – 2. – P. 1-24.
6. Cooper D., Subclinical thyroid disease / D.Cooper, B. Biondi // Lancet –2012. 379:1142-54.

REFERENCES

1. Antonova K.V. Hypothyroidism / K.V. Antonova, M.I. Balabolkin, M.E. Telnova // Russian Medical Journal. 2008. - No. 15. - Page 122-125. (In Russ.).
2. Hiramagomedov, M.D. Resort "Talgi" and its healing properties. – Mahachkala: Izd-v "Dagpress," 1997. - 52 p. (In Russ.).
3. Alimetova K.A. The problem of iodine deficiency in children in the territory of Makhachkala / K.A. Alimetova, S.A. Abysyev, Z.M. Aselderova // Science perspective. Biotechnology and Medicine. - 2016; 64 (1): - С. 7-12. (In Russ.).
4. Butayev A.M. Endemic itch and iodine deficiency in Dagestan / A.M. Butayev // Journal of the Dagestan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. - 2008. - № 30. - S. 39-47. (In Russ.).
5. Chiovato L. Thyroid dysfunction and HLA status / L. Chiovato, A. Pichere // Thyroid int. – 2015. – 2 – P. 1-24
6. Cooper D., Subclinical thyroid disease / D.Cooper, B. Biondi // Lancet -2012. 379:1142-54

УДК 615.224.615.216.001.891.53

© Коллектив авторов, 2020

И.П. Рудакова¹, Ю.Н. Карпенко¹, О.В. Гашкова¹, С.В. Чашчина¹, Н.Д. Саидов²

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ СОЕДИНЕНИЯ ГП-15

¹ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Минздрава России, г. Пермь

²ГОУ «Таджикский национальный университет», Республика Таджикистан, г. Душанбе

Одними из наиболее частых проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы являются нарушения сердечного ритма. Для экстренного купирования пароксизмов желудочковых аритмий, особенно развивающихся на фоне ишемии, наиболее часто применяются антиаритмические препараты класса IB. Сотрудниками кафедры общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии было синтезировано новое биологически активное соединение, производное ариламинов диэтиламиноуксусной кислоты (получившее название мономекаин – ГП-15), обладающее антиаритмической активностью. В настоящее время данное соединение проходит стадию доклинических исследований.

Целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики биологически активного соединения ГП-15 после однократного внутривенного введения субстанции лабораторным животным. В результате исследований получены данные о количественном содержании ГП-15 в плазме крови животных после однократного внутривенного введения, проведены расчет и анализ параметров фармакокинетики соединения. По полученным данным были рассчитаны продолжительность периода полувыведения (T_{1/2}), константа элиминации (Kel), общий клиренс (CIT), общая площадь под фармакокинетической кривой (AUC), объем распределения (DV).

Ключевые слова: аритмия, антиаритмические препараты, ГП-15, высокоэффективная жидкостная хроматография, фармакокинетика.

I.P. Rudakova, Yu.N. Karpenko, O.V. Gashkova, S.V. Chashchina, N.D. Saidov

STUDY OF GP-15 PHARMACOKINETICS

One of the most frequent manifestations of diseases of the cardiovascular system are cardiac arrhythmias. For emergency relief of paroxysmal ventricular arrhythmias, especially those developing against the background of ischemia, class I ant arrhythmic drugs are most often used. Employees of the Department of General and Organic Chemistry of the Perm State Pharmaceutical Academy synthesized a new biologically active compound, a derivative of aryl amides of diethylaminoacetic acid (called monomecaine) – GP-15, which has anti arrhythmic activity. Currently, the compound is undergoing preclinical studies.

The purpose of this study was to study the pharmacokinetics of the biologically active compound GP-15 after a single intravenous administration of the substance to laboratory animals. As a result of the research, data were obtained on the quantitative content of GP-15 in the blood plasma of animals after a single intravenous administration, the calculation and analysis of the pharmacokinetics parameters of the compound were carried out. According to the data obtained, the duration of the half-life (T_{1/2}), elimination constant (Kel), total clearance (CIT), total area under the pharmacokinetic curve (AUC), and distribution volume (DV) were calculated.

Key words: arrhythmia, ant arrhythmic drugs, GP-15, high performance liquid chromatography, pharmacokinetics.

Течение заболеваний сердечно-сосудистой системы часто осложняется нарушениями сердечного ритма, которые могут быть обусловлены органическими поражениями миокарда, а также его функциональными расстройствами. Причинами аритмии являются ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, миокардиты, электролитные нарушения, лекарственные и токсические воздействия. Расстройства ритма сердца нередко могут заканчиваться тяжелой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков, приводящих к полной дезорганизации работы сердца и практически немедленному прекращению кровообращения. В таких случаях чрезвычайно возрастает риск внезапной смерти больных вне стационара, где эффективность реанимационных мероприятий значительно ниже, чем в условиях клиники [1]. Для экстренного купирования пароксизмов желудочковых аритмий, особенно развивающихся на фоне ишемии, применяются антиаритмические препараты класса IV, в частности лидокаин. При данном виде аритмии его можно отнести к препаратам выбора, так как он не обладает гипотензивным действием, незначительно подавляет атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость и сократительную способность миокарда. Целесообразно применение лидокаина при рецидивирующей фибрилляции желудочков, в частности в остром периоде инфаркта миокарда [2]. Сотрудниками кафедры общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) было синтезировано новое биологически активное соединение, производное ариламидовдиэтиламиноуксусной кислоты (получившее название мономекаин – ГП-15), обладающее антиаритмической активностью. В настоящее время соединение проходит стадию доклинических исследований.

Важным условием внедрения новых препаратов в клиническую практику являются оценка их специфической фармакологической активности и безопасности на стадии экспериментальных (доклинических) исследований, а также определение фармакокинетических параметров в экспериментальных системах. Доклинические фармакокинетические исследования позволяют изучить поведение потенциальных лекарств в организме лабораторных животных, а именно процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения [5]. Оценка фармакокинетических параметров новых препаратов определяет в дальнейшем особенности их практического применения у пациентов и понимание дозозависимого эффекта.

Целью нашей работы явилось изучение фармакокинетики биологически активного соединения ГП-15 после однократного внутривенного введения субстанции лабораторным животным.

Материал и методы

В работе использовали субстанцию ГП-15 (рис. 1).

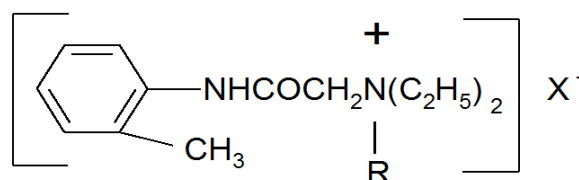


Рис. 1. Структурная формула производных диэтиламиноуксусной кислоты

Данное вещество обладает максимальным антиаритмическим индексом и значительно превосходит по данному показателю лидокаин [3], позволяет уменьшить частоту возникновения фибрилляции желудочков и исключить риск внезапной гибели при окклюзии коронарной артерии в экспериментах на бодрствующих крысах [4].

Для проведения фармакокинетических исследований использовали кроликов шиншилла обоего пола массой, содержащихся в обычных условиях и на обычном рационе вивария. Оценка абсолютной биодоступности соединения ГП-15 производили при внутривенном введении в эффективной антиаритмической дозе 1,4 мг/кг в физиологическом растворе. Отбор проб крови для исследования осуществляли через 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120 и 240 минут после введения. Из краевой вены уха кролика отбирали 2 мл крови, стабилизировали 0,2 мл 3,8% раствора лимонно-кислого натрия. Для каждой временной точки использовались пробы, взятые у 5 животных.

Концентрацию биологически активного соединения в плазме животных определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) после экстракционной пробоподготовки биологических образцов. Детекцию аналита осуществляли с помощью диодноматричного детектора при длине волны 210 нм. Предел обнаружения ГП-15 в плазме при использовании метода ВЭЖХ составил 10 нг/мл [6].

Статистическая обработка результатов и расчет основных фармакокинетических параметров были проведены с использованием пакета программ «STATISTICA 8.0» и «Kinetics®». Данные представлены в виде выборочного среднего M и ошибки среднего m .

Результаты и обсуждение. Усредненный фармакокинетический профиль, полученный по данным количественного определения ГП-5 в плазме крови (табл. 1), представлен на рис. 2. Максимальная концентрация соединения ($1,17 \pm 0,29$ мкг) наблюдается на второй минуте после введения, далее происходит ее быстрое снижение. Через 60 минут содержание ГП-15 определяется на уровне предела обнаружения.

Препарат быстро связывается с белками крови и без предварительного гидролиза последних уже через 10 минут эксперимента в крови не обнаруживается. После гидролиза белков (в результате подготовки проб к хроматографированию) можно пронаблюдать, как снижается концентрация вещества в крови. Через 60 минут после введения эта величина снижалась в 15 раз ($0,08 \pm 0,03$ мкг/мл) и приближалась к нулевому уровню (рис. 2).

Таблица 1
Концентрация соединения ГП-15 в крови кроликов при внутривенном введении

Время после введения, мин	Концентрация в крови кроликов, мкг/мл
2	$1,17 \pm 0,29$
5	$0,74 \pm 0,19$
10	$0,33 \pm 0,01$
20	$0,19 \pm 0,04$
30	$0,18 \pm 0,06$
60	$0,08 \pm 0,03$
120	$0,01 \pm 0,01$
240	$0,002 \pm 0,002$

Характеристика полученных данных без расчета и анализа параметров фармакокинетики лекарственного средства практически невозможна. В связи с этим проведена линеаризация экспериментальных данных фармакокинетики соединения в координатах «lg C – t». Она позволила формализовать кинетику препарата в виде однофазной модели без всасывания, которая описывается уравнением: $C_t = A \times e^{-K_{el} \times t}$, где C_t – концентрация препарата во времени; A – степень всасывания препарата; K_{el} – константа элиминации.

Параметры уравнения, представляющего основные математические выражения однофазной модели без всасывания, определены методом логарифмирования с использованием программы «Kinetics[®]». По полученным данным были рассчитаны продолжительность периода полувыведения ($T_{1/2}$), константа элиминации (K_{el}), общий клиренс (Cl_T), общая площадь под фармакокинетической кривой (AUC), объем распределения (DV). Расчетные показатели приведены в табл. 2.

Основные фармакокинетические параметры свидетельствуют не только о большой скорости создания высокой концентрации исследуемого соединения в крови, но и о том, что

оно относительно долго определяется в крови и имеет период полувыведения $8,351 \pm 1,027$ мин.

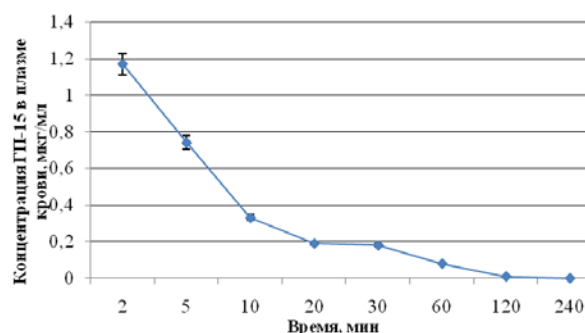


Рис. 2. Изменение концентрации соединения ГП-15 в крови кроликов после внутривенного введения

Таблица 2
Фармакокинетические параметры соединения ГП-15 после однократного внутривенного введения субстанции в дозе 1,4 мг/кг

Параметры фармакокинетики	Величины параметров
DV, мл	$1013,758 \pm 228,361$
$T_{1/2}$, мин	$8,351 \pm 1,027$
K_{el} , мин ⁻¹	$0,083 \pm 0,067$
Cl_T , мл/мин	$84,122 \pm 46,216$
AUC, мкг/мл*ч	$16,627 \pm 4,667$

Высокое значение объема распределения ($DV = 1013,758$ мл) указывает на то, что соединение ГП-15 активно проникает в биологические жидкости и ткани, при этом доля препарата, выводимая из организма за минуту, незначительна, о чем говорит небольшая величина константы элиминации ($K_{el} = 0,083 \pm 0,067$ мин⁻¹). В ходе исследования было определено и значение общего клиренса – интегративного показателя фармакокинетики, характеризующего способность плазмы крови освобождаться от чужеродного соединения. Для соединения ГП-15 его величина составила $84,122 \pm 46,216$ мл/мин. Относительно высокий показатель клиренса свидетельствует о том, что биотрансформация вещества происходит достаточно быстро.

При внутривенном введении препарата возможно оценить его абсолютную биологическую доступность, которая определяется значением площади под кинетической кривой. Быстрое снижение концентрации соединения ГП-15 в плазме крови обуславливает малую величину соответствующей площади ($AUC = 16,627 \pm 4,667$ мкг/мл*ч). Судя по этой характеристике, вещество обладает небольшой биологической доступностью.

Заключение

После однократного внутривенного введения кроликам субстанции ГП-15 максимальная концентрация в плазме крови создается практически немедленно. При этом вещество активно проникает в ткани, быстро и почти полностью подвергается метаболизму в печени и выводится из организма.

Сведения об авторах статьи:

Рудакова Ирина Павловна – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел.: 8(342)282-58-25. E-mail: Rudakova@mail.ru.
Карпенко Юлия Николаевна – к.ф.н., доцент, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел.: 8(342)282-58-65. E-mail: kaftox1@mail.ru.
Гашкова Оксана Владиславовна – к.ф.н., доцент, доцент кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел.: 8(342)282-58-30. E-mail: kaftox1@mail.ru.
Чащина Светлана Викторовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры физиологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел.: 8(342)282-58-25.
Саидов Некруз Давлатович – ассистент кафедры фармации ГОУ «Таджикский национальный университет». Адрес: 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17. E-mail: drnekruz@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клюжев В.М., Ардашев В.Н., Брюховецкий А.Г. Ишемическая болезнь сердца. – М.: Медицина, 2004.
2. Патология сердечно-сосудистой системы / под ред. Л. Лили. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.
3. Рудакова, И.П. Исследование аритмогенного действия нового производного орто-толулидадиэтиламиноуксусной кислоты, проявившего антиаритмическую активность /И.П. Рудакова, О.В. Гашкова, Л.А. Чекрышкина // Научно-производственный журнал Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №2(11). – С. 204-208.
4. Рудакова И.П., Гашкова О.В. Влияние новых производных мономекаина на течение острой коронарной окклюзии у бодрствующих крыс: сборник статей II Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические вопросы развития научной мысли в современном мире». – Уфа, 2013. – С. 272-275.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
6. Саидов, Н.Д. Разработка методики количественного определения мономекаина в плазме крови методом ВЭЖХ-УФ/Н.Д. Саидов, Ю.Н. Карпенко, Т.Л. Малкова // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 5-10.

REFERENCES

1. Klyuzhev V.M., Ardashev V.N., Bryuhoveckij A.G. Ishemicheskaya bolezni' serdca. – M.: Medicina, 2004. (In Russ.).
2. Patofiziologiya serdechno-sosudistoy sistemy / pod red. Lilli L.. – M.: BINOM. Laboratoriya znanij, 2010. (In Russ.).
3. Rudakova I.P., Gashkova O.V., Chekryshkina L.A. Issledovanie aritmogennogo dejstviya novogo proizvodnogo orto-toluididadietilaminouksusnoj kisloty, proyavivshogo antiaritmicheskuyu aktivnost' // Nauchno-proizvodstvennyj zhurnal. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. – 2015. – №2(11). – S. 204-208. (In Russ.).
4. Rudakova I.P., Gashkova O.V. Vliyanie novyh proizvodnyh monomekaina na techenie ostroj koronarnoj okklyuzii u boдрstvuyushchih kryс / Sbornik statej II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Teoreticheskie i prakticheskie voprosy razvitiya nauchnojmysli v sovremennom mire»; Ufa, 2013 g. – S. 272-275. (In Russ.).
5. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. CH. 1 / pod red. A.N. Mironova. – M.: Grif i K, 2012. – 944 s. (In Russ.).
6. Saidov N.D., Karpenko YU.N., Malkova T.L. Razrabotka metodiki kolichestvennogo opredeleniya monomekaina v plazme krvi metodom VEZHKH-UF // Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's". – 2020. – T. 22, № 2. – S. 5-10. (In Russ.).

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.0351.1

© Д.У. Эрмекова, И.З. Исмаилов, А.Д. Мураталиева, 2020

Д.У. Эрмекова¹, И.З. Исмаилов², А.Д. Мураталиева²
**МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ НЕСТЕРОИДНЫХ
 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
 ГРУППЫ ОКСИКАМОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

¹Национальная академия наук Кыргызской Республики, г. Бишкек

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,
 Кыргызская Республика, г. Бишкек

В статье даны итоги проведения маркетингового анализа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) группы оксикамов в Кыргызской Республике (КР). Результаты исследования выявили, что фармацевтический рынок КР располагает сорока торговыми наименованиями (ТН) НПВП группы оксикамов, где большая часть приходится на препараты мелоксикама (M01AC06), представленные 29 ТН лекарственных препаратов (ЛП) (72,5%), и теноксикама (M01AC02), представленные 7 ТН ЛП (17,5%). Исследования показали, что среди производителей ЛП этих групп лидируют препараты из стран дальнего зарубежья, более половины – 57,5%, где первое место занимает Турция. На страны ближнего зарубежья приходится 32,5% ЛП, на препараты отечественного производства – 10%. В КР зарегистрированы ЛП, произведенные в 13 странах мира, при этом НПВП группы оксикамов, которые производятся в государствах, входящих в ЕАЭС, составляют 27,5%. Среди оксикамов в основном представлены твердые лекарственные формы, удельный вес которых составляет 67,5%. Большая часть НПВП из группы оксикамов находится в среднеценовом сегменте.

Ключевые слова: Кыргызская Республика, нестероидные противовоспалительные препараты, оксикамы, маркетинговый анализ, мелоксикам, теноксикам, лорноксикам.

D.U. Ermekova, I.Z. Ismailov, A.D. Muratalieva
**MARKETING ANALYSIS OF NSAID OF OXYCAM GROUP
 IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

The article shows the results of a marketing analysis of non-steroidal anti-inflammatory medicines (NSAIDs) of the oxycam group in the Kyrgyz Republic. The results of the study revealed that the Kyrgyz pharmaceutical market has forty trade names (TN) of NSAIDs of the oxycam group, where the majority are meloxicam (M01AC06), 29 TN of medicines (72,5%), and tenoxicam (M01AC02), 7 TN medicines (17,5%). Studies have shown that among manufacturers of drugs of these groups, medicines from non-CIS countries are leading, more than half – 57,5%, where Turkey takes the first place. The countries of the near abroad account for 32,5% of medicines, and for medicines of domestic production – 10%. In the Kyrgyz Republic, medicines manufactured in 13 countries of the world are registered, while NSAIDs of the oxycam group, which are produced in the Eurasian Union countries, account for 27,5%. Among oxycams, solid dosage forms are mainly represented, the specific gravity of which is 67,5%. Most of the NSAIDs from the oxycam group are in the mid-price segment.

Key words: Kyrgyz Republic, NSAIDs, oxycam, marketing analysis, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam.

Мировой рынок ЛП характеризуется высокими темпами развития. Ежегодно увеличивается количество регистрируемых ЛП, доминирующую долю которых составляют препараты дженерики. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на сегодняшний день являются одними из наиболее часто применяемых в медицине групп ЛП и по объемам потребления населением занимают лидирующие места. Более 30 млн. человек во всем мире необходимо принимать их на постоянной основе, 300 млн. пациентов принимают их хотя бы одним курсом или однократно, при этом до 200 млн. покупают НПВП для самолечения без рецепта врача.

Формирование необходимого ассортимента НПВС с учетом международных непатентованных наименований (МНН) и ТН, форм выпуска, стран-производителей, средних оптовых и розничных цен, обеспечивающих ассортиментную и ценовую доступность, способствует рациональному применению

данной группы препаратов врачами, фармацевтами и конечными потребителями [1-6].

Постоянно увеличивающийся покупательский спрос, расширение дженерикового сегмента НПВП с большим многообразием лекарственных форм выпуска и их дозировок приводят к необходимости решения рационального выбора НПВП из имеющихся предложений на фармацевтическом рынке КР и являются актуальной и важной задачей.

Цель исследования – маркетинговый анализ фармацевтического рынка НПВП группы оксикамов в КР.

Материал и методы

Приводятся данные Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники Министерства здравоохранения КР (ДЛЮ и МТ МЗ КР) по регистрации фармацевтической продукции в КР из Государственного реестра ЛС и ИМН, 2019 г. [7], счет-фактуры, прайс-листы основных ведущих оптовых фармацевтических компаний (ФК Неман-Фарм, ОсОО

Элай, Юнит Реактив Фармаек). Обработка данных проводилась общепринятыми статистическими методами (программа Microsoft Office Excel 2013). В работе использовались маркетинговый, контент, статистический, графический методы анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ фармацевтического рынка Кыргызской Республики НПВП из группы оксикамов позволил провести его сегментацию по коду АТХ, по количеству товарных наименований (ТН) и их удельному весу в группе (табл. 1).

Таблица 1

Сегментация рынка НПВП группы оксикамов				
Фармакотерапевтическая группа	КОД АТХ	МНН	Количество ТН ЛП	Уд. вес, %
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты. Оксикамы. M01AC	M01AC02	Теноксикам	7	17,5
	M01AC05	Лорноксикам	4	10
	M01AC06	Мелоксикам	29	72,5
Итого...			40	100

Группа оксикамов (M01AC), внесенных в Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в КР, представлена 40 ТН, где наиболее широко представлен мелоксикам – 29 ТН (72,5%).

Маркетинговый анализ фармацевтического рынка предусматривает исследование ассортимента предложений товаров для выявления конъюнктуры и качественных характеристик рынка, что позволяет определить возможности удовлетворения спроса и потребностей потребителей.

С целью анализа ассортиментной насыщенности нами проведена дифференциация отечественного рынка по фирмам, производителям НПВП из группы оксикамов. Выявлено, что в структуре поставок по признаку страны-производителя преобладают ЛП из стран дальнего зарубежья – 57,5% и произведенные в странах ближнего зарубежья – 32,5%, а ЛП, произведенные в КР, – 10%. Исследования показали, что всего в ДЛО и МТ МЗ КР имеют регистрацию ЛП, произведенные в 13 странах мира (рис. 1).

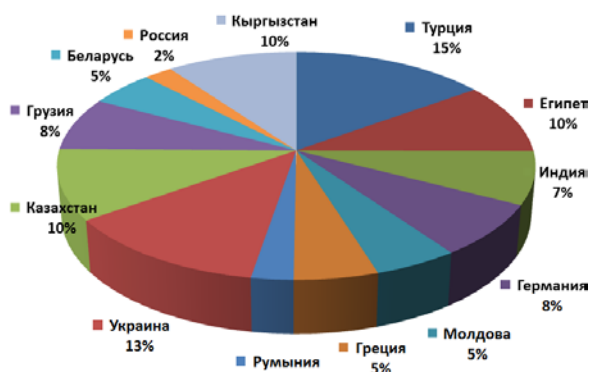


Рис. 1. Структура поставок (в %) НПВП группы оксикамов на фармацевтический рынок Кыргызстана по странам-производителям

Лидирующее место по количеству ЛП занимает Турция – 15% (6 наименований ЛП), затем Украина – 12,5% (5 наименований ЛП) и замыкают тройку лидеров Египет, Казах-

стан и Кыргызстан – по 10% (4 наименования ЛП), НПВП из группы оксикамов поставляются также из Германии, Грузии, Индии, Беларуси и Румынии. При этом препараты НПВП группы оксикамов, произведенные в странах ЕАЭС, составляют 27,5% (табл. 2).

Таблица 2

Структура поставок (в %) НПВП группы оксикамов на фармацевтический рынок Кыргызстана по странам ЕАЭС

Страна-производитель	Количество наименований ЛС	
	всего	доля, %
Страны ЕАЭС:	11	27,5
Россия	1	2,5
Беларусь	2	5
Казахстан	4	10
Кыргызстан	4	10
Другие страны-производители:	29	72,5
Турция	6	15
Украина	5	12,5
Египет	4	10
Грузия	3	7,5
Индия	3	7,5
Германия	3	7,5
Молдова	2	5
Греция	2	5
Румыния	1	2,5

Анализ лекарственных форм НПВП, представленных на фармацевтическом рынке КР, показал, что 67,5% зарегистрированных торговых наименований НПВП представлены в форме твердых лекарственных форм, 17,5% – мягких лекарственных форм, жидкие лекарственные формы составляют 15% (рис. 2).

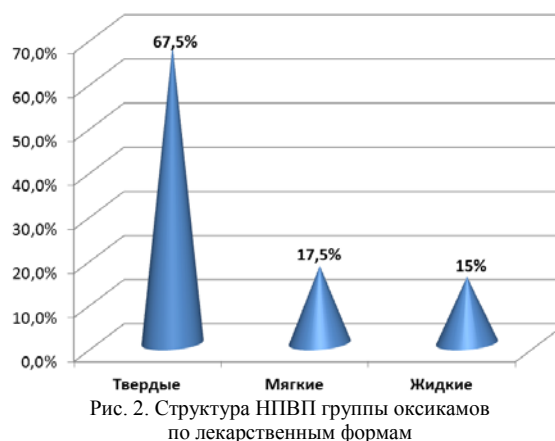


Рис. 2. Структура НПВП группы оксикамов по лекарственным формам

Ценовая сегментация НПВП группы оксикамов проводилась под ТН в ценах конечного потребителя для:

перорального применения (таблетки, капсулы), удельный вес которых составил 67,5% от зарегистрированных в КР ТН оксикамов;

мягких лекарственных форм (суппозитории), составляющих 17,5% от зарегистрированных в КР ТН оксикамов;

парентерального применения (растворы для инъекций, лиофилизированные порошки и порошки для приготовления растворов), их удельный вес представлен 15% от зарегистрированных в КР ТН НЕПВС (оксикамы).

Данные ценовой сегментации НПВП группы оксикамов, содержащих мелоксикам, теноксикам, лорноксикам, представлены в табл. 3,4,5.

Таблица 3

Ценовая сегментация НПВП группы оксикамов, содержащих мелоксикам

Товарное наименование	Дозировка	Форма выпуска	Средняя оптовая цена за 10 штук, сом
Эксистен Сановель форте	15 мг	Таблетки	305
Мелбек форте	15 мг	«-»	365
Мелбек	7,5 мг	«-»	156
Локсидол	15 мг	«-»	300
Ревмоксикам	7,5 мг	«-»	140
Локсидол	15 мг	Суппозитории	650
Реклин	15 мг	«-»	630
Ревмоксикам	15 мг	«-»	480
Ремелокс	7,5 мг	«-»	258
Экзстен Сановель	15 мг 1,5 мл	Раствор для инъекций	840
Мелбек	1,5 мл	То же	550
Ревмоксикам	1% 1,5 мл	То же	800
Лорксидол	15 мг/ 1,5 мл	То же	1333

Таблица 4

Ценовая сегментация НПВП группы оксикамов, содержащих теноксикам

Товарное наименование	Дозировка	Форма выпуска	Средняя оптовая цена за 10 штук, сом
Артоксан	20 мг	Капсулы	390
Артоксан	20 мг	Суппозитории	780
Артоксан	20 мг 3 мл	Раствор для инъекций	2226
Теникам	20 мг 2 мл	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций	2150
Тексикам	20 мг 2 мл	То же	2380
Тексивел	20 мг 2 мл	То же	2280

Таблица 5

Ценовая сегментация НПВП группы оксикамов, содержащих лорноксикам

ТН	Дозировка, мг	Форма выпуска	Средняя оптовая цена за 10 штук, сом
Ксефокам	8	Таблетки	210
Ксефокам	8	Порошки лиофилизированные для приготовления раствора для инъекций	1750

Проведенная ценовая сегментация рынка НЕВП группы оксикамов позволила выделить три группы ЛП по их стоимости (рис. 3).

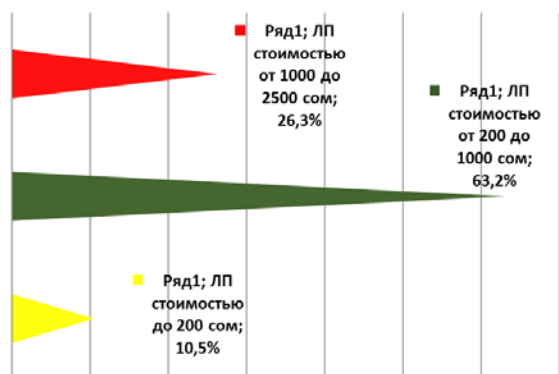


Рис. 3. Ценовая сегментация НПВП группы оксикамов

Результаты анализа показали, что в сегмент ЛП со стоимостью до 200 сом (2,8\$) за условную упаковку (10 штук любой лекарственной формы) вошли 2 ТН, представлен-

ные твердыми лекарственными формами (таблетки мелбек, ревмоксикам). Средняя стоимость условной упаковки составила 148 сом (2,1\$).

В сегмент препаратов с ценой от 200 до 1000 сом (2,8\$–14,4\$) за условную упаковку вошло 12 ТН. В этом сегменте были представлены твердые лекарственные формы (эксистен сановель форте, мелбек форте, локсидол, артоксан, ксефокам), мягкие (локсидол, реклин, ревмоксикам, ремелокс) и жидкие (эксистен сановель, мелбек, ревмоксикам). Средняя стоимость условной упаковки в этом сегменте составила 491 сом (7,1\$).

В сегмент дорогостоящих ЛП со средней ценой от 1000 до 2500 сом (14,4–36,2\$) за условную упаковку вошли 5 наименований, 4 из них представлены лиофилизированными порошками для приготовления раствора для инъекций (теникам, тексикам, тексивел, ксе-

фокам) и один – жидкой лекарственной формой – раствором для инъекций (локсидол).

Заключение

На фармацевтическом рынке КР присутствуют 40 торговых наименований НПВП группы оксикамов, наибольшую часть ассортимента составляют препараты: мелоксикам «M01AC06», представленный 29 торговыми наименованиями ЛП (72,5%), теноксикам «M01AC02», представленный 7 торговыми наименованиями ЛП (17,5%), и лорноксикам «M01AC05», представленный 4 торговыми наименованиями ЛП (10%).

В структуре поставок НПВП группы оксикамов в КР первое место приходится на производителей из Турции (15%). Среди оксикамов твердые лекарственные формы (таблетки и капсулы) занимают 67,5% от всех лекарственных форм выпуска.

Большая часть НПВП из группы оксикамов со средней стоимостью условной упаковки 200-1000 сом (2,8\$ –14,4\$) находится в среднеценовом сегменте, и выбор ценовой стратегии в этом сегменте зависит от конкурентных преимуществ, уровня ценности лекарства и потребительского спроса.

Сведения об авторах статьи:

Эрмекова Динара Урматовна – аспирант Института химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики. Адрес: Кыргызская Республика, г. Бишкек, проспект Чуй, 267. E-mail: dinaermekova.de@gmail.com.

Исмаилов Исабек Зайлидинович – д.фарм.н., доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева. Адрес: Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. E-mail: ism-isa@mail.ru.

Мураталиева Анарбу Джапаровна – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармакогнозии и химии лекарственных средств Кыргызгосмедакадемии им. И.К.Ахунбаева. Адрес: г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. E-mail: anarbuu@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова, А.П. Оценка востребованности лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств / А.П. Кузнецова, О.А. Мельникова // Молодой ученый. – 2018. – №50. – С. 92-94.
2. Маркетинговые исследования нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, применяемых для лечения неспецифической боли в спине / Г.Я. Ибрагимов [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №4. – С.144-148.
3. Жураховская, Д.В. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном рынке // Д.В. Жураховская, Е.Е. Лоскутова, И.А. Виноградова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №2. – С. 628-636.
4. Эрмекова, Д.У. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных средств: значение фармакобдительности при их применении / Д.У. Эрмекова, А.З. Зурдинов // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – №5. – С. 107-112.
5. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус / Е.Л. Насонова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54(3). – С. 247-265.
6. Brune K. New insights into the use of available non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. Brune, P. Patrignani // J Pain Res. – 2015. – № 8. – P. 105-18.
7. Государственный реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения Кыргызской Республики [Электронный ресурс] - Режим доступа -URL: <http://www.pharm.kg/> (дата обращения: 30.11.2019).

REFERENCES

1. Kuznecova, A.P. Ocenka vostrebovanosti lekarstvennykh preparatov iz gruppy nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv / A.P. Kuznecova, O.A. Mel'nikova // Molodoy uchenyj. – 2018. – №50. – S. 92-94. (In Russ.).
2. Marketingovye issledovaniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh lekarstvennykh preparatov, primenyaemykh dlya lecheniya nespecificheskoj boli v spine / G.YA. Ibragimova [i dr.] // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – 2018. – T.20, №4. – S.144-148. (In Russ.).
3. Zhurahovskaya D.V. Marketingovyy analiz farmacevticheskogo rynka nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov na regional'nom rynke / D.V. Zhurahovskaya, E.E. Loskutova, I.A. Vinogradova // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2014. – №2. – S.628-636. (In Russ.).
4. Ermekova, D.U. Effektivnost' i bezopasnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: znachenie farmakobditel'nosti pri ih primenenii / D.U. Ermekova, A.Z. Zurdinov // Vestnik Kyrgyzskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.K. Ahunbaeva. – 2017. – №5. – S. 107-112. (In Russ.).
5. Obshchie principy lecheniya skeletno-myshechnoj boli: mezhdisciplinarnyj konsensus / E.L. Nasonova [i dr.] // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2016. – T. 54(3). – S 247-265. (In Russ.).
6. Brune K. New insights into the use of available non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. Brune, P. Patrignani // J Pain Res. – 2015. 8. – P. 105-7.
7. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv i izdelij medicinskogo naznacheniya Kyrgyzskoj Respubliki [Elektronnyj resurs] - Rezhim dostupa -URL: <http://www.pharm.kg/> (data obrashcheniya: 30.11.2019). (In Russ.).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.346
© Коллектив авторов, 2020

А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, Э.Р. Бакиров, Г.Р. Ямалова
НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ШВОВ ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Несостоятельность швов толстокишечных анастомозов продолжает оставаться серьезной проблемой абдоминальной хирургии со значительной летальностью и смертностью. Частота данного осложнения колеблется от 1,8 до 19,2% и зависит от различных факторов риска: мужской пол, возраст, низкий уровень анастомоза, злокачественный характер заболевания, высокий уровень баллов при оценке физического статуса пациентов на основании шкалы Американского общества анестезиологов (ASA physical status classification system), длительная продолжительность хирургического вмешательства, экстренный характер операции, предоперационная лучевая терапия и периоперационная кровопотеря и/или трансфузия компонентов крови. Данные наблюдения приводят к разработке различных алгоритмов и шкал прогноза несостоятельности анастомозов (например, индекс PROCOLE), что является перспективным направлением в профилактике данных состояний. На сегодняшний день среди действенных методов можно выделить коррекцию нутритивной недостаточности пациента в периоперационном периоде, выведение превентивной стомы, использование тканевых клеев, введение трансректального дренажа для декомпрессии ректального анастомоза, использование стентов или коллагенового матрикса, покрытого фибриногеном и тромбином. Следует отметить, что в настоящее время по-прежнему не существует четко определенной тактики при операциях на пищеварительном тракте в случае наложения анастомоза.

Ключевые слова: несостоятельность швов анастомоза, факторы риска, профилактика.

A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov, E.R. Bakirov, G.R. Yamalova
COLONIC ANASTOMOSES LEAKAGE

Colonic anastomoses leakage is still a serious problem in abdominal surgery with significant morbidity and mortality. Incidence of this complication ranges from 1.8 to 19.2%, and depends on various risk factors: male sex, age, low level of anastomosis, malignant nature of the disease, high level of ASA scores, long duration of surgery, emergency nature of the operation, preoperative radiation therapy and perioperative blood loss and / or transfusion of blood components. Observation data lead to the development of various algorithms and scales for predicting the failure of anastomoses (for example, the PROCOLE index). Preventive methods include correction of a patient's nutritional deficiency in the perioperative period, elimination of a preventive stoma, use of tissue adhesives, transrectal drainage for decompression of a rectal anastomosis, use of stents or a collagen matrix coated with fibrinogen and thrombin. Given the validity and legitimacy of additional (preventive) interventions during the formation of the anastomosis, it should be noted that at present there is no clearly defined standard for operation on the digestive tract when anastomoses are applied.

Key words: anastomosis leakage, risk factors, prevention.

Одним из самых серьезных осложнений в абдоминальной хирургии является несостоятельность швов анастомозов после резекции кишечника, которая остается основной причиной повторных хирургических вмешательств. Несостоятельность швов ухудшает прогноз течения болезни, увеличивая летальность и смертность, а также может стать значительным фактором риска рецидива рака.

Риск несостоятельности швов в желудочно-кишечном тракте сильно варьируется и зависит не только от уровня и объема резекции, но также и от состояния пациента, заболевания и вида хирургического вмешательства, а также от навыков хирурга. Определение потенциального риска несостоятельности может быть важным для проведения некоторых профилактических мероприятий. Часть из них носит характер общих рекомендаций, таких как коррекция нутритивной недостаточности у пациента в периоперационном периоде, тогда как другая группа профилактических мероприятий напрямую связана с хирургическим вмешательством. Она включает в себя

выведение превентивной стомы, использование тканевых клеев, введение трансректального дренажа для декомпрессии ректального анастомоза, использование стентов или коллагенового матрикса, покрытого фибриногеном и тромбином.

Несмотря на большое количество различных исследований (ретроспективных, проспективных, мета-анализов), чрезвычайно трудно найти факторы риска, влияющие на несостоятельность швов анастомоза. В крупномасштабных мета-анализах в колоректальной хирургии было установлено, что только три фактора имеют прогностическую ценность в развитии несостоятельности анастомоза: ASA ≥ 3 , продолжительность операции более 180 минут и локализация процесса в прямой кишке [19]. Для верхних отделов желудочно-кишечного тракта были выявлены четыре подтвержденных фактора риска: гликированный гемоглобин $\geq 7,0\%$, хроническое заболевание почек, проксимальная гастрэктомия, технические сложности формирования желудочно-кишечного анастомоза [12,26].

Факторами риска, которые напрямую зависят от пациента, являются курение, избыточная масса тела и низкая физическая активность.

Из факторов риска, упомянутых выше, курение является предиктором несостоятельности как для верхних [28], так и для нижних [27] отделов пищеварительного тракта. В последнее время большую роль приписывают факторам, зависящим от хирургической бригады, где важна роль анестезиологического сопровождения оперативного лечения. Неадекватное периоперационное ведение пациента (температура тела, показатели гемодинамики, волюмическая нагрузка) [2,3,4] может являться фактором развития осложнений, в том числе и несостоятельности швов межкишечных анастомозов.

Продолжается поиск оптимальной модели анализа риска несостоятельности анастомоза. Для этого создаются различные виды прогностических показателей. Одним из таких инструментов является индекс PROCOLE, который можно применять в колоректальной хирургии [23]. Этот индекс основан на метаанализе предыдущих исследований. Он включает в себя следующие предикторы: уровень альбуминов <35 г/л, наличие сопутствующих заболеваний (например, заболевания почек, печени и периферических сосудов), лейкоцитоз, прием стероидных препаратов, уровень поражения/планируемый объем резекции, экстренность операции, ASA \geq 3 баллов, время операции, адьювантная терапия до операции, сахарный диабет, анемия (Hgb < 11 мл/дл), хроническая почечная недостаточность, мужской пол, курение.

Потенциальные методы профилактики несостоятельности кишечных анастомозов заключаются в довольно рутинных мероприятиях, которые могут показаться обыденными, однако их учет положительно влияет на результаты лечения. В настоящее время в литературе подчеркивается важность профилактики несостоятельности и периоперационного лечения в соответствии с протоколом ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Благодаря введению правил ERAS удалось добиться снижения частоты послеоперационных осложнений, включая уменьшение количества несостоятельности анастомоза [18].

Если это, возможно, рекомендуется для информирования пациента о том, что его поведение может повлиять на общие результаты. В онкологической хирургии обычно мало времени между диагностикой, подготовкой и самим хирургическим вмешательством. Однако существуют определенные ситуации в онкологии (например, предоперационная ра-

диохимиотерапия рака прямой кишки – 7-8 недель) и ситуации, не связанные с онкологией (например, восстановление непрерывности кишки после операции Гартмана), когда перед операцией имеется продолжительное время для отказа от курения.

В дополнение к перечисленным вариантам существуют некоторые более специализированные способы, которые могут значительно снизить риск несостоятельности анастомоза. Выбранные потенциальные профилактические методы представлены ниже.

Превентивное наложение стомы

Формирование превентивной (декомпрессионной) стомы – хорошо известная стратегия в колоректальной хирургии [15]. Долгое время обсуждалась тема влияния превентивной стомы на состоятельность анастомоза. В настоящее время известно, что стомирование не только минимизирует последствия дисфункции анастомоза, но и снижает частоту несостоятельности анастомоза [31].

Коррекция нутритивной недостаточности

Влияние адекватного питания на исход заболевания, включая нормальное заживление кишечных анастомозов, является общеизвестным фактом, который был подтвержден многочисленными исследованиями [20]. Предоперационный уровень альбумина является одним из наиболее важных факторов, влияющих на развитие несостоятельности анастомоза [24]. Правильная нутритивная поддержка является неотъемлемой частью профилактики осложнений в общей хирургии [1,7].

Применение медицинских клеев

Публикации, касающиеся эффективности медицинских клеев при несостоятельности кишечного анастомоза, ориентированы на раннее их применение. Имеются данные о том, что это может быть эффективным вариантом в эндоскопических операциях [6], в которых как цианоакрилатный так и фибриновый клей являются эффективными [10]. Эти клеи также используются в открытой хирургии, например при операциях на печени или поджелудочной железе [22]. В колоректальной хирургии были отмечены хорошие результаты применения цианоакрилатного клея к анастомозам с повышенным риском несостоятельности [9,25]. Кроме того, применение фибринового клея было эффективной стратегией в колоректальной и бариатрической хирургии или при операциях на поджелудочной железе (хотя и в меньшей степени) [30].

Однако результаты исследований, касающихся эффективности медицинских клеев,

в целом кажутся сомнительными, и в недавних обзорах подчеркивалась неоднозначность их эффективности и практической пользы; положительный эффект можно объяснить укреплением анастомоза, а не влиянием на заживление, что было подтверждено экспериментальными исследованиями патологии анастомозов. В литературе имеются сообщения о повышенном риске формирования стриктуры анастомоза после применения акриловых клеев, что может сильно повлиять на результаты лечения [17].

Декомпрессионный дренаж прямой кишки в колоректальной хирургии и желудочный зонд

Эта стратегия связана со снижением давления в пищеварительном тракте, что приводит к уменьшению натяжения тканей и потенциально способствует заживлению. Тем не менее данные, подтверждающие эффективность этого лечения, основаны на небольшом количестве исследований и данных, чтобы рекомендовать введение ректального декомпрессионного дренажа [14], хотя преимущества данной стратегии в безопасности, простоте и низкой стоимости этого метода.

Смысл механической декомпрессии пищеварительного тракта желудочным зондом заключается в том, что его наличие связано с эвакуацией оставшегося желудочного и кишечного содержимого. Согласно современным представлениям, применение желудочного зонда больше не обосновано в качестве профилактики несостоятельности анастомоза [5]. Пациенты, у которых не использовали желудочный зонд после абдоминальной операции, характеризовались более быстрым возвращением перистальтики, более низкой частотой респираторных осложнений.

Применение анастомотических стентов

В желудочно-кишечной хирургии стенты в основном используются для раннего лечения симптоматической несостоятельности анастомоза [11]. Эта эффективная стратегия применима как в верхних, так и в нижних [21] отделах пищеварительного тракта, а также в гепатобилиарной хирургии [8]. Результаты последних исследований не только подтверждают положительное влияние применения стентов на раннее лечение несостоятельности желудочно-кишечного анастомоза [16] и их

значение в эндоскопических вмешательствах, но и указывают на потенциальные перспективы данного метода как средства профилактики. В настоящее время нет рекомендаций относительно профилактического использования стентов для снижения риска несостоятельности кишечных анастомозов.

Стоит отметить, что в качестве альтернативы стентированию используется эндоскопическая вакуумная терапия, которая, в частности, используется в хирургии пищевода и толстой кишки. Эндоскопическая вакуумная терапия на ранних этапах лечения характеризуется большей эффективностью и меньшей частотой осложнений по сравнению со стентированием [29]. По-видимому, эндоскопическая вакуумная терапия может быть успешно использована для предотвращения несостоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта, поскольку предварительные опубликованные результаты очень многообещающие.

В дополнение к методам, упомянутым выше, имеется много отдельных сообщений об использовании различных методов или концепций «уплотнения» анастомоза, которые могут иметь большое значение в снижении риска развития несостоятельности анастомоза, например применение плодных оболочек для покрытия анастомоза у пациентов с высоким риском несостоятельности швов [13].

Таким образом, поиск эффективных средств профилактики несостоятельности анастомозов в желудочно-кишечной хирургии только начался, хотя следует подчеркнуть, что в случае колоректальной хирургии, формирование превентивной стомы является общепринятым и наиболее распространенным приемом. Потенциально эффективные меры профилактики могут быть как общеврачебными (периоперационное питание, отказ от курения и др.), так и хирургическими (тканевые клеи, коллагеновая матрица, покрытая фибриногеном и тромбином и др.). Следующим важным аспектом является рост количества возможных методов или средств, способствующих укреплению анастомозов, что приведет не только к снижению уровня осложнений и повышению качества жизни и безопасности пациентов, но и к улучшению условий работы хирурга.

Сведения об авторах статьи:

Хасанов Анвар Гиниятович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hasanovag@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1102-4908.

Суфияров Ильдар Фанусович – д.м.н., профессор, доцент кафедры хирургических болезней, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8 (3472)272-36-09. E-mail: ildars74@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8688-8458.

Бакиров Эльдар Рифович – аспирант кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rifuly@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3692-2598.

Ямалова Гузель Ришатовна – аспирант кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: guzon78@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1205-1409

ЛИТЕРАТУРА

1. Высокий уровень гликозаминогликанов сыворотки крови как независимый предиктор развития спаечной болезни брюшины / И.Ф. Суфияров [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, №2. – С. 48-53.
2. Золотухин, К.Н. Мониторинг энергозатрат у пациентов с печеночной недостаточностью после абдоминальных оперативных вмешательств в условиях ОРИТ / К.Н. Золотухин, И.В. Поляков, А.В. Самородов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2013. – № 1-2. – С. 15-18.
3. Золотухин, К.Н. Сравнительный анализ мониторинга центральной гемодинамики монитором МПР 6-03 "Тритон" и "PiccoPlus" / К.Н. Золотухин, И.В. Поляков, А.В. Самородов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 3-4. – С. 19-23.
4. Уровень эндотоксина крови у пациентов с сепсисом как ранний предиктор летальности / А.Л. Ураков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 79-80.
5. Bauer, V.P. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction / V.P. Bauer // Clin. Colon Rectal.Surg. – 2013. – Vol. 3. – P. 182–185. DOI: 10.1055/s-0033-1351136.
6. Bhayani, N.H. Endoscopic therapies for leaks and fistulas after bariatric surgery / N.H. Bhayani, L.L. Swanström // Surg. Innov. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 90-97. DOI: 10.1177/1553350613497270.
7. Clinical nutrition in oncology / Klek S. [et al.] // Oncol. Clin.Pract. – 2015. – Vol. 11. – P. 172–188.
8. Covered metal stents in endoscopic therapy of biliary complications after liver transplantation / Cantù P. [et al.] // Dig. Liver.Dis. – 2016. – Vol. 48, № 8. – P. 836-842.
9. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectalanastomosis / Wu Z. [et al.] // J. Biomed. Mater Res. B. Appl. Biomater. – 2014. – Vol. 3. – P. 635-642.
10. Dray, X. Endoscopic management of complications in digestive surgery / X. Dray, M. Camus, U. Chaput // J. Visc Surg. – 2013. – №3. – P. 3-9.
11. Dray, X. Endoscopic management of complications in digestive surgery / X. Dray, M. Camus, U. Chaput // J. Visc. Surg. – 2013. – Suppl. 3. – P. 3-9.
12. Early and late outcome after supersonic excision of infected mesh implants after hernioplasty / Panteleev V.S. [et al.] // Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. - 2018. - Vol. 19, № 3. - P. 205-210.
13. Effect of human amniotic membrane on prevention of colorectal anastomosis leakage in cases with neoadjuvant radiotherapy: an experimental animal study / Moslemi S. [et al.] // Iran. J. ed..Sci. – 2016. – Vol. 6. – P. 501–506.
14. Efficacy of transanal tube placement after anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / Wang S. [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 14. – P. 92.
15. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage / Chadi S.A. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 12. – P. 2035–2051.
16. Endoscopic closure for full-thickness gastrointestinal defects: available applications and emerging innovations / N. Takeshita, K.Y. Ho // Clin. Endosc. – 2016. – Vol. 49, № 5. – P. 438–443.
17. Fibrin glue does not improve healing of gastrointestinal anastomoses: a systematic review / Nordentoft T. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 1-13.
18. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations / Gustafsson U.O. [et al.] // World J. Surg. – 2013. – Vol. 37. – P. 259-305.
19. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study / Buchs N.C. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2008. – Vol. 23. – P. 265–270.
20. Kingham, T.P. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment / T.P. Kingham, H.L. Pachter // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, № 2. – P. 269–278.
21. Minimally invasive management of anastomotic leaks in colorectal surgery / Sevim Y. [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 8, № 9. – P. 621–626.
22. Poon, R.T. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy / R.T. Poon, S.T. Fan // Adv. Surg. – 2008. – Vol. 42. – P. 33-48.
23. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors / Rojas-Machado S.A. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 197-210.
24. Preoperative hypoalbuminemia associated with worse outcomes in colon cancer patients / Haskins I.N. [et al.] // Clin. Nutr. - 2016. – S. 0261-5614. – P. 30222-30229.
25. Reducing anastomotic leakage by reinforcement of colorectal anastomosis with cyanoacrylate glue / Wu Z. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2013. – Vol. 50. – P. 255-261.
26. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer / Migita K. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 16. – P. 1659–1665.
27. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer / Jannasch O. [et al.] // Oncotarget. - 2015. – Vol. 6, № 34. – P. 36884–36893.
28. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor-Lewis esophagectomy / van Daele E. [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2016, Vol. 22, № 1. – P. 32–37.
29. Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (EVT): a prospective cohort study / Laukoetter M.G. [et al.] // Surg.Endosc. – 2016. – Vol. 5. – P. 65-71.
30. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review / Vakalopoulos K.A. [et al.] // J. Surg. Res. – 2013. – Vol. 180, № 2. – P. 290–300.
31. Wu, S.W. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis / S.W. Wu, C.C. Ma, Y. Yang // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 47. – P. 18031–18037.

REFERENCES

1. High level of glycosaminoglycans of blood serum as an independent predictor of the developing peritoneum adhesive disease / Sufiyarov I.F. [et al.] // Creative Surgery and Oncology. - 2017. - Vol. 7, № 2. - P. 48-53. (in Russ.) DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-2-48-53.
2. Zolotukhin, K.N. Monitoring energozatrat u patsientov s pechenochnoi nedostatochnost'yu u posleabdominal'nykh operativnykh vmeshatel'stv v usloviyakh OРИТ / K.N. Zolotukhin, I.V. Polyakov, A.V. Samorodov // Tol'yattinskii meditsinskii konsilium. - 2013. № 1-2. - S. 15-18. (in Russ.)
3. Zolotukhin, K.N. Sravnitel'nyi analiz monitoring tsentral'noi gemodinamik i monitorom MPR 6-03 "Triton" i "Picco Plus" / K.N. Zolotukhin, I.V. Polyakov, A.V. Samorodov // Tol'yattinskii meditsinskii konsilium. - 2012. - № 3-4. - S. 19-23. (in Russ.)
4. Uroven' endotoksina krvi u patsientov s sepsisom kak rannii predictor letal'nosti / Urakov A.L. [i dr.] // Vestnik anesteziologii i ireanimatologii. - 2018. - T. 15, № 3. - S. 79-80. (in Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-79-80.

5. Bauer, V.P. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction / V.P. Bauer // Clin. Colon Rectal.Surg. – 2013. – Vol. 3. – P. 182–185. DOI: 10.1055/s-0033-1351136.
6. Bhayani, N.H. Endoscopic therapies for leaks and fistulas after bariatric surgery / N.H. Bhayani, L.L. Swanström // Surg. Innov. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 90–97. DOI: 10.1177/1553350613497270.
7. Clinical nutrition in oncology / Klek S. [et al.] // Oncol. Clin.Pract. – 2015. – Vol. 11. – P. 172–188.
8. Covered metal stents in endoscopic therapy of biliary complications after liver transplantation / Cantù P. [et al.] // Dig. Liver.Dis. – 2016. – Vol. 48, № 8. – P. 836–842. DOI: 10.1016/j.dld.2016.04.007.
9. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectalanastomosis / Wu Z. [et al.] // J. Biomed. Mater Res. B. Appl. Biomater. – 2014. – Vol. 3. – P. 635–642. DOI: 10.1002/jbm.b.33039.
10. Dray, X. Endoscopic management of complications in digestive surgery / X. Dray, M. Camus, U. Chaput // J. Vis.c Surg. – 2013. – №3. – P. 3–9. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.005.
11. Dray, X. Endoscopic management of complications in digestive surgery / X. Dray, M. Camus, U. Chaput // J. Visc. Surg. – 2013. – Suppl. 3. – P. 3–9. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2013.04.005.
12. Early and late outcome after supersonic excision of infected mesh implants after hernioplasty / Pantelev V.S. [et al.] // Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. - 2018. - Vol. 19, № 3. - P. 205–210. DOI: 10.2478/SJECR2018-0054.
13. Effect of human amniotic membrane on prevention of colorectal anastomosis leakage in cases with neoadjuvant radiotherapy: an experimental animal study / Moslemi S. [et al.] // Iran. J. ed.Sci. – 2016. – Vol. 6. – P. 501–506.
14. Efficacy of transanal tube placement after anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis / Wang S. [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 14. – P. 92. DOI: 10.1186/s12957-016-0854-0.
15. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage / Chadi S.A. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 12. – P. 2035–2051. DOI: 10.1007/s11605-016-3255-3.
16. Endoscopic closure for full-thickness gastrointestinal defects: available applications and emerging innovations / N. Takeshita, K.Y. Ho // Clin. Endosc. – 2016. – Vol. 49, № 5. – P. 438–443. DOI: 10.5946/ce.2016.104.
17. Fibrin glue does not improve healing of gastrointestinal anastomoses: a systematic review / Nordentoft T. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2015. – Vol. 54, № 1. – P. 1–13. DOI: 10.1159/000366418.
18. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations / Gustafsson U.O. [et al.] // World J. Surg. – 2013. – Vol. 37. – P. 259–305. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0.
19. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study / Buchs N.C. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2008. – Vol. 23. – P. 265–270. DOI 10.1007/s00384-007-0399-3.
20. Kingham, T.P. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment / T.P. Kingham, H.L. Pachter // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, № 2. – P. 269–278. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015.
21. Minimally invasive management of anastomotic leaks in colorectal surgery / Sevim Y. [et al.] // World J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 8, № 9. – P. 621–626. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i9.621.
22. Poon, R.T. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy / R.T. Poon, S.T. Fan // Adv. Surg. – 2008. – Vol. 42. – P. 33–48. DOI: 10.1016/j.yasu.2008.03.013.
23. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors / Rojas-Machado S.A. [et al.] // Int. J. Colorectal. Dis. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 197–210. DOI: 10.1007/s00384-015-2422-4.
24. Preoperative hypoalbuminemia associated with worse outcomes in colon cancer patients / Haskins I.N. [et al.] // Clin. Nutr. - 2016. – S. 0261–5614. – P. 30222–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.08.023.
25. Reducing anastomotic leakage by reinforcement of colorectal anastomosis with cyanoacrylate glue / Wu Z. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2013. – Vol. 50. – P. 255–261. DOI: 10.1159/000350383.
26. Risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after elective gastrectomy for gastric cancer / Migita K. [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 16. – P. 1659–1665. DOI 10.1007/s11605-012-1932-4.
27. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer / Jannasch O. [et al.] // Oncotarget. - 2015. – Vol. 6, № 34. – P. 36884–36893. DOI: 10.18632/oncotarget.5170.
28. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor-Lewis esophagectomy / van Daele E. [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2016, Vol. 22, № 1. – P. 32–37. DOI: 10.1093/icvts/ivv276.
29. Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (EVT): a prospective cohort study / Laukoetter M.G. [et al.] // Surg. Endosc. – 2016. – Vol. 5. – P. 65–71. DOI: 10.1007/s00464-016-5265-3.
30. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review / Vakalopoulos K.A. [et al.] // J. Surg. Res. – 2013. – Vol. 180, № 2. – P. 290–300. DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.043.
31. Wu, S.W. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis / S.W. Wu, C.C. Ma, Y. Yang // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 47. – P. 18031–18037. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18031.

УДК 616-006

© Коллектив авторов, 2020

Е.Р. Якупова¹, Г.М. Тугузбаева¹, И.Р. Кабиров^{1,2}, М.Ф. Урманцев^{1,2},
И.М. Насибуллин¹, Э.Г. Усманов¹, О.А. Заболотный¹

РОЛЬ ОПУХОЛЬ АССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАКА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Строма новообразования играет важную роль в патогенезе злокачественных опухолей. Одними из главных элементов опухолевой стромы являются макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО), которые могут стимулировать неконтролируемую пролиферацию клеток и разрастание сосудистой сети, а также ингибировать противоопухолевый иммунитет, что ведет к прогрессии опухоли [1]. Злокачественный потенциал МАО выражается в секреции факторов роста, соединений внеклеточного матрикса, индукции синтеза определенных цитокинов [8]. Количественный учет МАО активно используется в качестве прогностического маркера, однако проведение исследования с помощью различных маркеров М1- и М2-

макрофагов позволят более уверенно определить концепцию терапии, направленную на ингибирование проонкогенной активности МАО [1]. Целью нашего исследования является изучение новейших маркеров МАО, которые будут полезны в качестве как прогностических, так и диагностических маркеров новообразований или будут применимы в области создания новых таргетных противоопухолевых препаратов [8].

Ключевые слова: макрофаги, ассоциированные с опухолью, строма новообразования, рак простаты, рак почки, колоректальный рак, рак молочной железы.

E.R. Yakupova, G.M. Tuguzbaeva, I.R. Kabirov, M.F. Urmantsev,
I.M. Nasibullin, E.G. Usmanov, O.A. Zabolotnyi
**ROLE OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES
IN THE PATHOGENESIS OF VARIOUS CANCER SPECIES**

The stroma of the neoplasm plays an important role in the pathogenesis of malignant tumors. One of the main elements of the tumor stroma are tumor associated macrophages (TAMs), which can stimulate uncontrolled cell proliferation and vascular network growth, as well as inhibit antitumor immunity, which leads to tumor progression [1]. The malignant potential of TAMs is expressed in the secretion of growth factors, extracellular matrix compounds, and the induction of the synthesis of certain cytokines [8]. Quantitative accounting of TAMs is actively used as a prognostic marker, however, the study using various markers of M1 and M2 macrophages will more confidently determine the concept of therapy aimed at inhibiting the pro-oncogenic activity of TAMs [1]. The aim of the work is to study the latest markers of TAMs, which will be useful as both prognostic and diagnostic markers of tumors or will be applicable in the field of creating new targeted antitumor drugs [8].

Key words: macrophages associated with the tumor (TAMs), stroma of the neoplasm, prostate cancer, kidney cancer, colorectal cancer, breast cancer.

Строма опухоли состоит из фибробластов, клеток эндотелия, воспалительных клеток, макрофагов. Эти виды клеток влияют на опухолевое микроокружение, стимулируя быстрый рост и инвазию опухолевой ткани. В упрощенном виде существуют два основных состояния активации, которые представляют собой парадигму для понимания противоположных функций, которые могут выполнять эти макрофагальные клетки: классический M1- и альтернативный M2-фенотипы макрофагов, классификация, которая отражает поляризацию Th1 /Th2 Т-клеток. Реакции макрофагов, которые формируются этими режимами активации, характеризуются двумя противоположными действиями: уничтожением и восстановлением. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α или ИФН- γ , а также компоненты микробной клеточной стенки служат сигналами, которые запускают провоспалительную, антибактериальную и антиангиогенную (M1-подобную) программу, тем самым вооружая макрофаги важными эффекторными молекулами, которые позволяют распознавать патоген и убивать, а также направлять другие иммунные клетки к месту инфекции. Генерация NO и экспрессия высоких количеств IL-12 и низких уровней IL-10, как правило, связаны с реакцией макрофагов M1. Напротив, такие цитокины, как IL-4, IL-13 и IL-10, индуцируют макрофаги к приобретению способности выполнять противовоспалительные, протуморальные и проангиогенные (M2-подобные) функции.

Известно, что клетки МАО относятся к макрофагам 2-го типа активации (M2). M2, которые появляются при воздействии на них Th2-ассоциированных цитокинов – интерлейкин 4 (IL-4), IL-10, IL-13, трансформирующего фактора роста β , противовоспалительных фак-

торов, например глюкокортикоидов и ретиноидов. Сами макрофаги 2-го типа секретируют противовоспалительные цитокины и хемокины IL-1Ra, IL-10, CCL18, экспрессируют различные белки внеклеточного матрикса и поверхностные скавенджер-рецепторы, такие как макрофагальный маннозный рецептор и стаблин 1 [1]. Главная роль данного типа клеток, участвующих в патогенезе новообразований, заключается в снижении иммунного ответа на опухолевый процесс, перестройке внеклеточного матрикса и стимуляции развития ангиогенеза [2]. Удивительно, но эти макрофаги могут составлять до 50% опухолевой массы, образуя основной компонент иммунного клеточного инфильтрата в микроокружении опухоли. [3].

По данным литературы рак почки находится на 10-м месте по встречаемости среди всей онкологической патологии [4]. Рак предстательной железы является второй наиболее часто диагностируемой злокачественной патологией. Ежегодно в мире диагностируется более 899 000 новых случаев, что составляет 14% всех случаев рака [5]. Примерно 90% повторно выявленного рака относится к эпителиальным формам рака, среди которых одним из самых распространенных является рак молочной железы, в 25% случаев выявляемый у женщин в возрасте до 50 лет [6]. Стоит отметить, что в настоящее время колоректальный рак по частоте находится на третьем месте среди всех онкологических заболеваний у мужчин и на втором у женщин [7].

Целью исследования является изучение новейших маркеров МАО, которые будут полезны в качестве как прогностических, так и диагностических маркеров новообразований или будут применимы в области создания новых таргетных противоопухолевых препаратов [8].

Материал и методы

Произведен анализ научной литературы за последние 10 лет по изучению опухоль-ассоциированных макрофагов, используя зарубежные источники: MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

Результаты и обсуждение

Роль MAO в процессе канцерогенеза

Макрофаги считаются в первую очередь важными медиаторами иммунной защиты. Предполагается, что они могут способствовать противоопухолевому иммунному ответу в борьбе с ростом опухоли. Однако все больше данных, свидетельствующих о том, что макрофаги способствуют злокачественности и прогрессии опухоли. Расхождение между этими противоположными наблюдениями может быть связано с тем, что в целом макрофаги являются исключительно пластичными клетками, которые адаптируются к микроокружению, в которое они встроены.

В состоянии хронического воспаления, сформировавшегося под влиянием персистирующей инфекции или нарушений процессов воспаления, активность главных элементов воспалительного инфильтрата и макрофагов не подавляется и клетки находятся в состоянии провоспалительной активности, что означает повышенную секрецию соединений азота и кислорода. Эти соединения высокоактивны и способны приводить к образованию пероксонитрита, который является сильным мутагеном. На фоне высоких концентраций этого вещества стимулируется активная неконтролируемая пролиферация эпителиальных клеток [8], что в конечном итоге способствует появлению опухолевых клеток.

Наиболее широко используемым маркером макрофагов человека является CD68. Однако он иногда может быть в стромальных клетках, а также в самих раковых клетках. Поэтому его использование требует тщательной оценки. Во многих исследованиях маркер CD163, ассоциированный с M2-подобной поляризацией, и CD204 и CD206 также использовались в качестве биомаркеров. Ряд молекул были использованы для того, чтобы характеризовать микроокружение опухоли. К ним относятся мембранные молекулы (например стабилен-1, экспрессируемый в M2-поляризованных макрофагах и MAO), хемокины, а также хемокиновые рецепторы (CCL17), цитокины и цитокиновые рецепторы (IL-10 Ил-12). M1-подобные макрофаги и поляризованные ИФН-гамма с противоопухолевой активностью обычно характеризуются высокими уровнями HLA-DR 51, хотя этот

маркер широко экспрессируется в других популяциях лейкоцитов.

MAO и рак почки

Было изучено, что выделенные из опухоли клетки MAO секретируют большое количество CCL-2 – CC-хемокина, являющегося мощным хемоаттрактантом новых моноцитов в опухоль. Также клетки MAO продуцируют значительное количество ИЛ-10. В своем исследовании Daurkin I. с соавт. показали, что макрофаги, выделенные из опухоли светлоклеточного рака почки, продуцируют большое количество эйкозаноидов посредством активации зависимого сигнального пути 15-липоксигеназы-2 [9,10]. Противоречивой является находка, что MAO, выделенные из опухоли почки экспрессируют CCR8 посредством активации Stat3-зависимого сигнального пути, что характерно для воспалительного фенотипа макрофагов. Известно, что эти клетки могут активировать экспрессию FoxP3 T-клетками и имеют способность стимулировать ангиогенез [11].

ИЛ-1 β – важнейший фактор опухолевого ангиогенеза и инвазивности, который индуцирует активность матриксной металлопротеиназы 1 (ММП-1), ММП-3, ММП-10 и ММП мембранного типа 1 в клеточных линиях рака почки, повышая инвазивность опухоли [12]. Также ИЛ-1R-зависимый механизм является одним из ключевых элементов в развитии проопухолевых макрофагов [13]. Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) – провоспалительный цитокин, производимый макрофагами, играет главную роль в гиперэкспрессии маркера стволовых клеток опухоли CD44 опухолевыми клетками [14]. Стоит отдельно отметить, что имеется набор маркеров M2-макрофагов, который не принадлежит к M1-или M2-фенотипу. Один из таких примеров – это TIM-3 (T-клеточный иммуноглобулинмucin 3). К сожалению, значительное количество в MAO TIM-3+ в опухолях светлоклеточного рака почки ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [15]. В то же время CD11c и CD206 могут служить фактором хорошего прогноза [16], что является стимулом для комплексного подхода к изучению фенотипа макрофагов в опухолях с использованием M1- и M2-маркеров.

MAO и рак молочной железы

Сигнальный путь STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) играет важную роль при раке молочной железы [17]. Ингибирование активности STAT3 может усиливать противоопухолевое действие в экспериментах in vitro [18].

Макрофаги синтезируют эпирегулин (эпидермальный фактор роста) и онкостатин М (плейотропный цитокин, относящийся к интерлейкиновой 6-й группе цитокинов). При этом МАО также секретируют EGF-подобный фактор роста (НВ-EGF). Экспрессия вышеуказанных соединений у больных раком молочной железы была тесно связана с высоким уровнем лигандов STAT3. Это в свою очередь связано с прогрессирующей инвазией опухоли и ее быстрым ростом.

Кроме факторов роста МАО синтезируют белки, которые стимулируют ангиогенез. Урокиназный активатор плазминогена (УАП) активируется в процессе стимуляции макрофагов макрофагальным колониестимулирующим фактором (М-КСФ) и/или TGF- β 1. Экспрессия УАП и его ингибитора АПИ-1 (ингибитор активатора плазминогена типа 1) имеет большое прогностическое значение. Синтезируемые макрофагами УАП и его рецептор в опухоли молочной железы принимают активное участие в дистрофическом remodelировании внеклеточного матрикса, что приводит к облегчению прорастания сосудов в опухоль. Факт экспрессии рецептора УАП, который прямо коррелирует с увеличенной плотностью сосудов в опухоли и неблагоприятным прогнозом заболевания, служит подтверждением этой гипотезы. Достоверная корреляция экспрессии АПИ-1 с ростом сосудов и стадией опухолевого процесса указывает на важность системы УАП, регулируемой МАО, в ангиогенезе.

Известно, что клетки МАО являются основным источником EGF в опухолях и в комбинации с повышенной экспрессией EGFR, указывающим на плохой прогноз заболевания. Выяснено, что EGF привлекают клетки опухоли молочной железы [8].

β -хемокин CCL2 также может привлекать воспалительные моноциты для облегчения метастазирования рака молочной железы. Повышенная экспрессия макрофагами CCL2 коррелирует с плохим прогнозом и способствует метастазированию при раке молочной железы [17]. Также возрастает продукция М-КСФ, который прямо коррелирует с неблагоприятным исходом заболевания [8].

Аспарагиновая эндопептидаза (АЕР, mammalian legumain) высоко экспрессируется МАО при раке молочной железы. Высокая экспрессия этого соединения является независимым фактором риска для прогноза рака молочной железы [19]. Известно, что ДНК-вакцина на основе АЕР индуцировала сильный CD8+Т-клеточный ответ против МАО,

что привело к заметному снижению проангиогенных факторов, выделяемых МАО и, несомненно, ингибировало рост опухоли, приведя к снижению метастазирования [20].

При раке молочной железы повышенные уровни YKL-40 хитиназоподобного белка в сыворотке крови используются в качестве прогностического биомаркера. При раке молочной железы уровень YKL-40 обратно коррелирует с экспрессией GATA3 и Е-кадгерина, которые регулируют межклеточные контакты и действуют как ингибиторы опухоли [33].

МАО и колоректальный рак

Наличие мембранно-связанного хемокина CXCL16 имеет прогностическую ценность у пациентов с колоректальным раком. Экспрессия CXCL16 усиливает ФНО- α -индуцированную запрограммированную клеточную гибель путем активации PARP и каспазо-3-опосредованного пути апоптоза и посредством инактивации NF- κ B-опосредованного пути. Синергический эффект CXCL16 и M1-макрофагов может эффективно ингибировать процесс метастазирования и инвазии колоректального рака в печень. Если доля M1-макрофагов в микроокружении опухоли преобладает над количеством клеток M2, то экспрессия CXCL16 может быть новой стратегией для лечения метастатического колоректального рака [21].

Кроме того, известно, что IL-1, секретруемый клетками МАО, может не только способствовать пролиферации клеток рака толстой кишки через сигнальные пути GSK3 и Wnt, но и напрямую блокировать апоптоз канцерогенных клеток [22,23].

Высокий уровень экспрессии YKL-39 в макрофагах у больных раком толстого кишечника без предоперационного лечения ассоциирован с отсутствием лимфогенных метастазов и низким риском отдаленного метастазирования. В то же время высокая экспрессия YKL-39 в общем инфильтрате опухоли и высокая экспрессия стабиллина-1 в нежноволокнистой строме у больных раком толстого кишечника связаны с объективным ответом на неoadьювантную химиотерапию [33].

МАО и рак предстательной железы

Макрофагальный скавенджер-рецептор (MSR1, известный также как CD204 и SR-A), являясь маркером альтернативно-активированных макрофагов, участвует в иммунных реакциях организма [24]. Последние клинические исследования показывают, что повышенная экспрессия MSR1 коррелирует с хорошим прогнозом при раке простаты [25]. К сожалению,

многие исследования показали, что эти макрофаги часто способствуют прогрессированию опухоли и устойчивы к терапии.

Gollapugi K. показал, что количество клеток МАО при раке простаты было достоверно выше, чем при простатической интраэпителиальной неоплазии и доброкачественных опухолях [26]. Кроме того, Hu W. с соавт. (2015) сообщили, что инфильтрация МАО опухоли предстательной железы увеличивалась у пациентов с метастазами в другие органы по сравнению с пациентами, у которых опухоли не метастазировали [27]. Также количество МАО значительно увеличилось у пациентов, получавших терапию андрогенной депривацией (АДТ), по сравнению с пациентами без АДТ [28].

Увеличение М-КСФ цитокина всегда коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Экспрессия колониестимулирующего фактора (КСФ1) в клетках рака может быть индуцирована АДТ и лучевой терапией, что приводит к значительному увеличению инфильтрации МАО в опухоли.

Fang L.Y. с соавт. (2013) показали, что макрофаги могут индуцировать опухолевый процесс простаты через активацию сигнальной оси AR-CCL4-STAT3 (AR рецептора андрогена) [28]. Comito G. с соавт. (2014) продемонстрировали связь между опухольассоциированными фибробластами (CAFs), клетками МАО и раком простаты. Простатические фибробласты, ассоциированные с опухолью, индуцируют трансформирование моноцитов в макрофаги и дифференцировку МАО через стромальный фактор роста-1. В совокупности CAFs и М2-макрофаги способствуют увеличенной подвижности опухолевых клеток и метастазированию, а также ангиогенезу de novo за счет активации эндотелиальных клеток [29].

Доклинические исследования показали, что повышенная экспрессия CCL2-хемокина в клетках рака простаты индуцирует превращение М1 в М2 для «защиты» клеток рака простаты от доцетакселиндуцированной цитотоксичности [29]. Известно, что CCL2 также ингибирует рост рака простаты и метастазирование в кости [31].

Клетки МАО различных фенотипов (CD68+, CD163+, CD204+, CD206+) могут быть использованы в качестве прогностических маркеров онкопатологии. Например, для рака простаты показана обратная корреляция, чем больше количество названных выше маркеров, тем лучше прогноз. Количество крупных фагоцитирующих CD68+ клеток по отношению к маленьким CD68+ клеткам было

значительно выше в образцах тканей первичной опухоли предстательной железы пациентов с метастазами в лимфатические узлы, конкурирующих с неметастатическими образцами у пациентов. Этот маркер может быть полезен для диагностики метастатического рака предстательной железы, а также для прогнозирования метастазирования в лимфатические узлы во время биопсии у пациентов с первичным раком предстательной железы после обширных исследований [32]. Правильная идентификация фенотипа МАО и соответствующих молекулярных биомаркеров может предсказать агрессивность рака предстательной железы, реакцию на химиотерапию и развитие послеоперационного метастазирования [33].

МАО и противоопухолевая терапия

Канцерогенные клетки, расположенные в гипоксических зонах опухоли, проходят процесс отбора, чтобы выжить в неблагоприятных условиях роста. В результате они приобретают более агрессивный фенотип и могут сформировать устойчивость к радиотерапии. Специфический подвид макрофагов М2-типа (MRC1⁺, TIE₂^{hi}, CXCR4^{hi}) накапливается в периваскулярных областях после химиотерапии и составляет высокую экспрессию факторов роста эндотелия сосудов (VEGFA) в этих областях. Таким образом, можно предположить, что эти макрофаги могут инициировать ангиогенный ответ, который восстанавливает васкуляризацию опухоли. Однако облучение низкими дозами стимулирует Т-клетки к противоопухолевому ответу, что достигается за счет высвобождения антигена погибающими опухолевыми клетками, а также за счет увеличения количества М1.

Однако это утверждение не может быть применено повсеместно, так как в ряде случаев важно выделить конкретную опухолевую нишу, в которой накапливаются МАО или оценить конкретные подтипы макрофагов. Например, накопление CD204⁺ М2-макрофагов коррелировало с худшим исходом заболевания при раке толстой кишки, тогда как общее количество CD68⁺ макрофагов не коррелировало с прогрессированием заболевания. Поэтому клондронат-опосредованное уничтожение макрофагов, которое нацелено на все подтипы макрофагов, а также на другие фагоцитарные клетки, в нескольких моделях опухоли является полезным. Ряд доказательств показывает, что цитотоксическая способность макрофагов на самом деле очень важна для подавления роста опухоли. Исход заболевания определяется функционально-

стью макрофагов, а не наличием или отсутствием макрофагов. Этот вывод подтверждается исследованием, показывающим, что обогащенный гистицином гликопротеин (HRG) ингибирует рост опухоли и метастазирование в различных моделях опухоли мышей, индуцируя поляризацию макрофагов от M2 до фенотипа M1.

Исходя из описанных выше исследований, реполяризация макрофагов до противоопухолевого фенотипа может служить новым витком в терапии опухоли.

Лечение IL-12 *ex vivo* вызывало внутриклеточную макрофагальную инфильтрацию и T-клеточный и NK-клеточно-независимый противоопухолевый ответ.

Из-за ограниченного успеха традиционной химиотерапии, которая в основном направлена против раковых клеток, другие терапевтические вмешательства, такие как антиангиогенные агенты или иммунотерапия, сместили фокус на клетки в строме. Комбинированные подходы, использующие как обычные химиотерапевтические средства, так и строма-таргетные агенты, по-видимому, превосходят монотерапию.

Механизмы, посредством которых макрофаги участвуют в резистентности к терапии, до конца не изучены. Секреция цитокинов, таких как IL-6, активирует сигнализацию STAT3 в соседних опухолевых клетках и может способствовать выживанию. Однако связь между MAO, секрецией IL-6 и резистентностью к терапии *in vivo* не была исследована. Кроме того, химиотерапия может вызвать высвобождение хемоаттрактантов макрофагов из опухолевых клеток, тем самым вовлекая в опухоль больше моноцитов/макрофагов, которые способствуют прогрессии опухоли. КСФ1 регулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, а также пролиферацию макрофагов. Агенты нацеленные на КСФ1 или на его рецептора (КСФ1Р), находятся в стадии клинической разработки. Однако в качестве монотерапии таких агентов, скорее всего, будет недостаточно. В моделях рака молочной железы животных анти-КСФ1Р лечение в комбинации с паклитакселом уменьшает рост опухоли и образование метастазов и смещает опухоль от CD4⁺ среды, обогащенной T-клетками, по отношению к среде, обогащенной CD8⁺ T-клетками.

Существует еще несколько примеров успешного сочетания хорошо зарекомендовавших себя схем лечения с иммунотерапией. Многокомпонентная химиотерапия (винкристин, циклофосфамид и доксорубин) в со-

четании с иммунотерапией (анти-CD40 и цитозин-фосфат-гуанозинсодержащий олигонуклеотид 1826) усиливала секрецию NO, ИФН- γ и IL-12p40 макрофагами, приводя к сильному противоопухолевому ответу.

Другие варианты лечения возникли из наблюдения за тем, что метаболическое перепрограммирование может способствовать пластичности макрофагов. Увеличение гликолиза, перепрограммирование цикла трикарбоновых кислот и снижение окислительного фосфорилирования могут в конечном счете усилить образование NO, чтобы стимулировать провоспалительную реакцию макрофагов. Кроме того, усиленный цикл аргиносуццината / цитруллина / аргинина дополнительно способствует провоспалительному ответу. В мышинной модели рака молочной железы лечение золедроновой кислотой и последующая реполяризация макрофагов до M1-подобного фенотипа дополнительно подчеркивают, что изменение состояния поляризации может быть достигнуто с помощью разных механизмов.

В карциноме простаты ИЛ-1 β , продуцируемый макрофагами, преобразует модуляторы рецепторов андрогенов от тормозящих до стимулирующих. Увеличение MAO было отмечено у больных раком предстательной железы, которые были пролечены блокаторами андрогена. В доклинической модели, андрогенблокирующая терапия индуцировала продукцию макрофагов, привлекающих цитокины, КСФ – 1, в частности. Ингибирующее действие КСФ-1Р тирозинкиназа обладала синергической противоопухолевой активностью с ингибированием андрогенов. Таким образом, таргетинг MAO заключается в усилении восприимчивости к гормонам.

Стратегии, нацеленные на VEGF, являются частью нынешнего терапевтического потенциала. В дополнение к выявлению ангиогенеза VEGF является мощным аттрактантом для моноцитов. Он действует на моноциты через рецептор VEGFR1 / FLT1. Макрофаги, включая MAO, являются основным источником ангиогенных факторов роста, воздействуя на кровеносные и лимфатические сосуды. Резистентность к текущей анти-VEGF терапии часто связана с высоким уровнем миелоидной клеточной инфильтрации. Доклинические данные свидетельствуют о том, что гипоксия вслед за разрушением сосудистого русла путем антиангиогенных препаратов запускает компенсаторный набор миелоидных клеток, которые содействуют ангиогенезу через альтернативные маршруты.

Ангиопоэтин-2 является регулятором функции сосудистой стенки, который функционально связан с ангиогенезом и функцией МАО. Ангиопоэтин-2 может вызвать проангиогенный фенотип внутри макрофагов. В доклинических моделях двойное биспецифическое антитело (ангиопоэтин-2 / VEGF) обладало заметной противоопухолевой активностью и перепрограммировало МАО из М2 к противоопухолевому фенотипу М1. Таким образом, таргетинг МАО может дополнять текущую антиангиогенную терапию.

Выводы

Функции опухоляссоциированных макрофагов в патогенезе ракового процесса достаточно хорошо определены, однако в настоящее время встает вопрос о необходимости использования наиболее современных и эффективных маркеров прогноза, диагностики заболевания, а также поиска мишеней

для таргетной терапии онкологической патологии. На данный момент для изучения фенотипа макрофагов и их количества используют, например при раке почки, либо традиционные маркеры М2 (CD206, CD163), либо общий макрофагальный маркер CD68, что на современном этапе недостаточно для эффективного прогнозирования течения заболевания. Известно, что кроме общепринятых маркеров М2 существует огромное количество и других маркеров М2, которым нужно уделить наибольшее внимание в последующих научных исследованиях. Использование новых наборов маркеров позволит в будущем определить прогностические и диагностические критерии опухолевого процесса. Известно, что в зависимости от того, в какой части опухоли располагаются макрофаги, они могут экспрессировать различные маркеры и иметь разную прогностическую ценность [8].

Сведения об авторах статьи:

Якупова Екатерина Ришатовна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: katu.yakupova1@yandex.ru

Тугузбаева Гульнара Маратовна – аспирант кафедры патологической физиологии, ассистент кафедры стоматологии общей практики и челюстно-лицевой хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ortho.gulnaritta@mail.ru.

Кабилов Ильдар Раифович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.

Урманцев Марат Фаязович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nim_76@mail.ru.

Усманов Эльвир Галимович – старший преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elvir1987@inbox.ru.

Заболотный Олег Александрович – преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: yagalsa@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в патогенезе почечно-клеточного рака/ Ковалева О.В. [и др.]//Онкоурология. – 2017. – Т.13, №1. – С. 20-26.
2. Mantovani, A. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions/ A. Mantovani, M. Locati //Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol.33, №7. – P.1478-83.
3. Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallels with other tissues [Электронный ресурс] / E. Van Overmeire [et al.] //Frontiers in Immunology. – 2014.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723924/> (дата обращения: 27.01.2020).
4. Garcia, J.A. Renal cell carcinoma/ J.A. Garcia, C.L. Cowey, P.A. Godley// Curr.Opin. Oncol. – 2009.-Vol.21, №3.-P.266–271.
5. Phagocytic Macrophages of the Primary Tumor are Associated with Lymphogenous Metastasis in Prostate Cancer/ K. Danilko [et al.]// Eur. J. Immunol. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. 156-157.
6. Рак молочной железы: современные подходы к диагностике и лечению / Г. Н. Исмаилова [и др.] // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rak-molochnoy-zhelezy-sovremennye-podhody-diagnostiki-i-lecheniya/> (дата обращения: 27.01.2020).
7. Федоров, В.Э. Эпидемиологические аспекты колоректального рака/ В.Э. Федоров, К.А. Поделякин // Медицинский альманах. – 2017. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-aspekty-kolorektalnogo-raka> (дата обращения: 01.12.2019).
8. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования/А.Н. Грачев [и др.]// Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т.5, №4. – С.20-28.
9. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma/ Y. Komohara [et al.] //Cancer Sci. – 2011. – Vol.102, №7. – P. 1424-1431.
10. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway/I. Daurkin [et al.]//Cancer Res.-2011.-Vol.71, №20.-P.6400–1409.
11. Expansion of CCR8(+) inflammatory myeloid cells in cancer patients with urothelial and renal carcinomas/ Eruslanov E. [et al.]// Clin.Cancer Res.-2013.-Vol.19, №7.-P.1670–1680.
12. Petrella, B.L. Interleukin1beta mediates metalloproteinase-dependent renal cell carcinoma tumor cell invasionthrough the activation of CCAAT enhancer binding protein beta/B.L Petrella, M.P Vincenti //Cancer Med.- 2012.-Vol.1, №1.-P.17–27.
13. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression/ Chittezhath M. [et al.]// Immunity.- 2014.-Vol.41, №5.-P.815-829.
14. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma/ C. Ma[et al.]// Cancer Sci.- 2016.-Vol.107, №5.-P.700–707.
15. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renalcell carcinomas/Y. Komohara [et al.]// Cancer Immunol Res.- 2015.-Vol.3, №9.-P.999–1007.

16. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma/ L. Xu [et al.]// *Ann Surg Oncol*.-2014.-Vol.21, №9. – P.3142–3150.
17. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis/ L. Bonapace [et al.]// *Nature*. -2014.-Vol.515, №7525. -P.130–133.
18. Adenosine augments IL-10-induced STAT3 signaling in M2c macrophages/B. Koscsó [et al.]// *J Leukoc Biol*.-2013.-Vol.94, №6.-P.1309–1315.
19. TBX2 represses CST6 resulting in uncontrolled legumain activity to sustain breast cancer proliferation: a novel cancer-selective target pathway with therapeutic opportunities/ ZC. D'Costa [et al.]// *Oncotarget*.-2014.-Vol.5, № 6.-P.1609–1620.
20. Tumor-associated macrophages in cancers/ W. Hu [et al.]// *Clinical and Translational Oncology*.-2015.-Vol. 18, №3.-P. 251–258.
21. CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF-alpha-induced apoptosis by tumor-associated macrophages/ JY Kee [et al.]// *BMCCancer*.-2014.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495942/> (дата обращения: 27.01.2020)
22. Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1betadependent stabilization of Snail in tumor cells/ P. Kaler [et al.]// *PLoSOne*.-2010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661477/> (дата обращения: 27.01.2020)
23. Prognostic role of tumour-associated macrophages and macrophage scavenger receptor 1 in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis/ Cao [et al.]// *Oncotarget*.-2017.-Vol.8, №47.-P.83261–83269.
24. Canton, J. Scavenger receptors in homeostasis and immunity/ J. Canton, D Neculai, S. Grinstein// *Nat Rev Immunol*.-2013.-URL: <https://www.pubfacts.com/detail/23928573/Scavenger-receptors-in-homeostasis-and-immunity/> (дата обращения: 27.01.2020)
25. Decreased infiltration of macrophage scavenger receptor-positive cells in initial negative biopsy specimens is correlated with positive repeat biopsies of the prostate / N. Nonomura [et al.]// *CancerSci*.-2010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384632> (дата обращения: 27.01.2020)
26. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy / K. Gollapudi [et al.]// *Am J Cancer Res*.-2013.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224130> (дата обращения: 27.01.2020)
27. Alternatively activated macrophages are associated with metastasis and poor prognosis in prostate adenocarcinoma/ W. Hu [et al.]// *OncolLett*. – 2015- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26622679/> (дата обращения: 27.01.2020)
28. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling / LY. Fang [et al.]// *Cancer Res*. -2013.- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878190/> (дата обращения: 27.01.2020)
29. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression/ G. Comito [et al.] // *Oncogene*. -2014.- URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728338/> (дата обращения: 27.01.2020)
30. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation/K. Izumi[et al.]// *EMBO Mol Med*.-2013.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982944/>(дата обращения: 27.01.2020)
31. Inhibition of CCL2 signaling in combination with docetaxel treatment has profound inhibitory effects on prostate cancer growth in bone/ PS. Kirk[et al.]// *Int J Mol Sci*.-2013.- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23698775/> (дата обращения: 27.01.2020)
32. Phenotype of tumor-associated macrophages can be used in predictions of metastasis of prostate cancer/ G. Gaisina [et al.] // *Eur. J. Immunol*.-2019.-Vol.49, № 1. – P.168.
33. Ларионова, И. В. Фенотип опухолюассоциированных макрофагов рака молочной железы и рака толстого кишечника при опухолевой прогрессии и химиотерапии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Томск, 2019. – 22 с.

REFERENCES

1. Kovaleva O.V., Efremov G.D., Mikhaylenko D.S., Alekseev B. Ya., Grachev A.N. Role of tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma pathogenesis. *Onkourologija*. 2017;13(1):20-26. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-20-26>. (In Russ).
2. Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1478–83. DOI: 10.1161/Atvbaha.113.300168. (in English).
3. Van Overmeire E., Laoui D., Keirse J., Van Ginderachter J. A., Sarukhan A. Mechanisms driving macrophage diversity and specialization in distinct tumor microenvironments and parallels with other tissues. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(127) doi: 10.3389/fimmu.2014.00127. (in English).
4. Garcia J.A., Cowey C.L., Godley P.A. Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21(3):266–71. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832a05c8. (in English).
5. Danilko K., Gaysina G., Vishnyakov D., Izmailov A., Pavlov V., Kzhyshkowska J. Phagocytic Macrophages of the Primary Tumor are Associated with Lymphogenous Metastasis in Prostate Cancer. *Eur. J. Immunol*. 2019; 49(1): 156-157 DOI: 10.1002/eji.201970300. (in English).
6. Ismailova G., Yermekbayeva B., Zhussupova B., Iskakova A., Esmagambetov Zh, Shaimardanova G., Kumisbekova R. Breast cancer: Modern approaches of diagnostics and treatments // *Clinical medicine of Kazakhstan*. 2014. 4(34):10-19. (In Russ).
7. Fedorov V.E., Podelyakin K.A. Epidemiological aspects of colorectal cancer// *Medical Almanac*. 2017. 4(49):145-148. (In Russ).
8. Grachev A.N., Samoilova D.V., Rashidova M.A., Petrenko A.A., Kovaleva O.V. Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use. *Advances in molecular oncology* 2018;5(4):20–8. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28. (In Russ).
9. Komohara Y., Hasita H., Ohnishi K. [et al.]. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2011;102(7):1424–31. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01945.x. (in English).
10. Daurkin I., Eruslanov E., Stoffs T. [et al.]. Tumor-associated macrophages mediate immunosuppression in the renal cancer microenvironment by activating the 15-lipoxygenase-2 pathway. *Cancer Res* 2011;71(20):6400–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1261. (in English).
11. Eruslanov E., Stoffs T., Kim W.J. [et al.]. Expansion of CCR8(+) inflammatory myeloid cells in cancer patients with urothelial and renal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1670–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2091. (in English)
12. Petrella B.L., Vincenti M.P. Interleukin1beta mediates metalloproteinase-dependent renal cell carcinoma tumor cell invasion through the activation of CCAAT enhancer binding protein beta. *Cancer Med* 2012;1(1):17–27. DOI: 10.1002/cam4.7. (in English).
13. Chittechath M., Dhillon M.K., Lim J.Y. [et al.]. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression. *Immunity* 2014;41(5):815–29. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.014. (in English).
14. Ma C., Komohara Y., Ohnishi K. [et al.]. Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2016;107(5):700–7. DOI: 10.1111/cas.12917. (in English).
15. Komohara Y., Morita T., Annan D.A. [et al.]. The coordinated actions of TIM-3 on cancer and myeloid cells in the regulation of tumorigenicity and clinical prognosis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Immunol Res* 2015;3(9):999–1007. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0156. (in English).
16. Xu L., Zhu Y., Chen L. [et al.]. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3142–50. DOI: 10.1245/s10434-014-3601-1. (in English).
17. Bonapace L., Coissieux MM, Wyckoff J, Mertz KD, Varga Z, Junt T, [et al.]. Cessation of CCL2 inhibition accelerates breast cancer metastasis by promoting angiogenesis. *Nature*. 2014;515(7525):130–3. doi:10.1038/nature13862. (in English).

18. Kosco B, Csoka B, Kokai E, Nemeth ZH, Pacher P, Virag L, [et al.]. Adenosine augments IL-10-induced STAT3 signaling in M2c macrophages. *J Leukoc Biol.* 2013;94(6):1309–15. doi:10.1189/jlb.0113043. (in English).
19. D'Costa ZC, Higgins C, Ong CW, Irwin GW, Boyle D, McArt DG, [et al.]. TBX2 represses CST6 resulting in uncontrolled legumain activity to sustain breast cancer proliferation: a novel cancer-selective target pathway with therapeutic opportunities. *Oncotarget.* 2014;5(6):1609–20. (in English).
20. Hu, W., Li, X., Zhang, C., Yang, Y., Jiang, J., & Wu, C. (2015). Tumor-associated macrophages in cancers. *Clinical and Translational Oncology*, 18(3), 251–258. doi:10.1007/s12094-015-1373-0. (in English).
21. Kee JY, Ito A, Hojo S, Hashimoto I, Igarashi Y, Tsuneyama K, [et al.]. CXCL16 suppresses liver metastasis of colorectal cancer by promoting TNF-alpha-induced apoptosis by tumor-associated macrophages. *BMC Cancer.* 2014;14:949. doi:10.1186/1471-2407-14-949. (in English).
22. Kaler P, Galea V, Augenlicht L, Klampfer L. Tumor associated macrophages protect colon cancer cells from TRAIL-induced apoptosis through IL-1betadependent stabilization of Snail in tumor cells. *PLoS One.* 2010;5(7):e11700. doi:10.1371/journal.pone.0011700. (in English).
23. Cao, Liu, Xu, Zhu, Zhao, Qian (2017) Prognostic role of tumour-associated macrophages and macrophage scavenger receptor 1 in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* Jun 27;8(47):83261-83269. doi: 10.18632/oncotarget.18743. eCollection 2017 Oct 10. (in English).
24. Canton J, Neculai D, Grinstein S. Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:621–34. doi: 10.1038/nri3515. (in English).
25. Nonomura N, Takayama H, Kawashima A, Mukai M, Nagahara A, Nakai Y, Nakayama M, Tsujimura A, Nishimura K, Aozasa K, Okuyama A. Decreased infiltration of macrophage scavenger receptor-positive cells in initial negative biopsy specimens is correlated with positive repeat biopsies of the prostate. *Cancer Sci.* 2010;101:1570–3. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01563.x. (in English).
26. Gollapudi K, Galet C, Grogan T, Zhang H, Said JW, Huang J, Elashoff D, Freedland SJ, Rettig M, Aronson WJ. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Am J Cancer Res.* 2013; 3: 523-9. (in English).
27. Hu W, Qian Y, Yu F, Liu W, Wu Y, Fang X, Hao W. Alternatively activated macrophages are associated with metastasis and poor prognosis in prostate adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2015;10:1390–6. doi: 10.3892/ol.2015.3400. (in English).
28. Fang LY, Izumi K, Lai KP, Liang L, Li L, Miyamoto H, Lin WJ, Chang C. Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling. *Cancer Res.* 2013;73:5633–46. doi: 10.1158/0008-5472. (in English).
29. Comito G, Giannoni E, Segura CP, Barcellos-de-Souza P, Raspollini MR, Baroni G, Lanciotti M, Serni S, Chiarugi P. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression. *Oncogene.* 2014;33:2423–31. doi: 10.1038/onc.2013.191. (in English).
30. Izumi K, Fang LY, Mizokami A, Namiki M, Li L, Lin WJ, Chang C. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO Mol Med.* 2013;5:1383–401. doi: 10.1002/emmm.201202367. (in English).
31. Kirk P.S., Koreckij T, Nguyen HM, Brown LG, Snyder LA, Vessella RL, Corey E. Inhibition of CCL2 signaling in combination with docetaxel treatment has profound inhibitory effects on prostate cancer growth in bone. *Int J Mol Sci.* 2013;14:10483–96. doi: 10.3390/ijms140510483. (in English).
32. Gaisina G., Danilko K., Kzhyshkowska J., Pavlov V. Phenotype of tumor-associated macrophages can be used in predictions of metastasis of prostate cancer *Eur. J. Immunol.* 2019. 49 (Suppl. 1): 168 DOI: 10.1002/eji.201970300. (in English).
33. Larionova I. V. Fenotip opuholeassociirovannyh makrofagov raka molochnoj zhelezy i raka tolstogo kishhechnika pri opuholevoj progressii i himioterapii: avtoref. dis. na soiskanie uchenoj stepeni k-ta med. nauk. – Tomsk, 2019. – 22 s. (In Russ).

ЮБИЛЕЙ

ВАГИФ БИЛАС ОГЛЫ ШАДЛИНСКИЙ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



24 января 2020 года исполнилось 80 лет известному анатому, заведующему кафедрой анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского медицинского университета, академику РАН, заслуженному деятелю науки Азербайджанской Республики, доктору медицинских наук, профессору Вагифу Билас оглы Шадлинскому.

В.Б. Шадлинский родился в горном селении в многодетной семье сельского учителя. Отец его был директором средней школы, кавалером ордена Ленина, Заслуженным учителем Азербайджанской ССР.

Вагиф Билас оглы после окончания средней школы служил в рядах Советской армии. В 1968 г. он с отличием окончил стоматологический факультет Азербайджанского медицинского института и был оставлен в институте, работал сначала старшим лаборантом на кафедре терапевтической стоматологии, а в 1974 г. по приглашению завкафедрой анатомии человека проф. К.А. Балакишиева перешел на его кафедру. В 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию и был избран доцентом, а в 1995 г. – заведующим кафедрой анатомии человека. В 1999 г. В.Б. Шадлинский защитил докторскую диссертацию.

Будучи заведующим кафедрой, В.Б. Шадлинский сохранил лучшие традиции своего учителя, основателя анатомической школы Азербайджана профессора К.А. Балакишиева, и обеспечил ее дальнейшее развитие. Под руководством В.Б. Шадлинского созданы все условия для работы сотрудников кафедры и успешной учебы студентов. Расширилась площадь (до 4600 кв.м) и увеличился штат кафедры. В образовательном процессе с большим успехом стали применяться традиционные и внедряться современные методы и демонстративные материалы. Все преподаватели кафедры имеют ученые степени и звания.

Фундаментальные и научные исследования академика В.Б. Шадлинского внесли большой вклад в морфологическую науку. Он является автором более 450 научных публикаций, в том числе 14 монографий, 15 учебников и атласов по анатомии. Результаты его работы по изучению морфологии щитовидной железы и малых желез половых органов человека нашли отражение в таких фундаментальных монографиях, как «Структурная организация и морфофункциональные особенности щитовидной железы в норме и при струмогенном воздействии» (Москва, 1998) и «Малые железы пищеварительной и дыхательной систем» (Москва, 2001). В.Б. Шадлинский также является автором уникального атласа по анатомии человека, под его руководством издана «Анатомическая терминология» на пяти языках (латинском, азербайджанском, русском, турецком и английском). В 2004 г. в соавторстве с академиком М.Р. Сапиным им издан 2-томный учебник «Анатомия человека» на русском языке. Любовь к искусству и поэзии вдохновили его к созданию уникальной книги «Анатомия в живописи и поэзии» (Баку, 2001). Под руководством В.Б. Шадлинского выполнены 7 докторских и 22 кандидатские диссертации.

Более 50 лет Вагиф Билас оглы поддерживает с российскими, в том числе и с башкирскими, учеными-морфологами тесные научные контакты. Он и его ученики – постоянные участники научных форумов различных уровней, проводимых в России и в других странах (Турции, США, Германии, Израиле, Румынии). Морфологи Азербайджана принимали активное участие на VI Конгрессе Международной ассоциации морфологов, проведенном в 2002 г. в Уфе и Российской, а также в научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения проф. С.З. Лукманова.

В.Б. Шадлинский является членом многих научных сообществ. Он – академик Российской академии наук, член Координационного Совета международной ассоциации морфологов, Международной академии наук исследователей Тюркского мира, председатель Научного общества морфологов Азербайджанской Республики, председатель диссертационного совета при Азербайджанском медицинском университете. Вагиф Билас оглы член редакционных советов

научных журналов: «Морфология» (Санкт-Петербург), «Клинико-экспериментальный журнал» (Тбилиси), «Здоровье» (Баку) и «Медицинский вестник Башкортостана» (Уфа).

Научная и педагогическая деятельность проф. В.Б. Шадлинского высоко оценена на его родине и за ее пределами. Ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Азербайджанской Республики», он удостоен ордена Гиппократы I степени, медали Роберта Коха; Европейским научным обществом награжден дипломом «Почетный ученый Европы».

Морфологи Республики Башкортостан, коллеги и друзья горячо поздравляют Вагифа Билас оглы с его славным юбилеем и желают ему долгих лет творческой жизни, здоровья и благополучия.

*Председатель Башкирского отделения
Научного медицинского общества
анатомов, гистологов, эмбриологов
профессор В.Ш. Вагапова*

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

ПАМЯТЬ – ЭТО НАША ИСТОРИЯ



19 февраля этого года исполнилось бы 90 лет Раиле Нигметзяновне Абдуллиной, заслуженному деятелю науки Республики Башкортостан, профессору, доктору медицинских наук. Уже 18 лет нет с нами Раили Нигметзяновны, но благодарная память о ней жива. Ее бывшие студенты, особенно педиатрического и фармацевтического факультетов, вспоминают ее яркие лекции и интересные практические занятия, а аспиранты – ее советы, постоянную помощь в подготовке диссертационных работ, коллеги – ее требовательность к себе и другим, отзывчивость, дар научного предвидения, способности ученого-экспериментатора.

Р.Н. Абдуллина родилась 19 февраля 1930 года в пос. Аргаяш Челябинской области. В 1952 году с отличием окончила Башкирский медицинский институт и как лучшая студентка была принята в аспирантуру при кафедре фармакологии. Под руководством заведующего этой кафедрой профессора И.А. Лермана в 1955 году она успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Влияние длительного медикаментозного сна на функции желудка» и была оставлена на кафедре в должности ассистента, с 1966 года – доцент кафедры фармакологии. В 1974 году Р.Н. Абдуллина защитила докторскую диссертацию на тему «Особенности комбинированного действия различных гипотензивных средств на регионарное кровообращение». В 1978 году Раиля Нигметзяновна получила звание профессора и до 1982 года работала в должности профессора кафедры.

Осенью 1981 года в БГМИ был открыт фармацевтический факультет, в организации которого Раиля Нигметзяновна приняла самое активное участие. В 1982 году она становится деканом фармацевтического факультета и одновременно после разделения кафедры фармакологии на две заведующей кафедрой фармакологии педиатрического и санитарно-гигиенического факультетов, впоследствии – это кафедра фармакологии №2, на которой обучались также студенты фармацевтического и высшего сестринского факультетов.

Благодаря своему авторитету, энергии и организаторским способностям Раиле Нигметзяновне удалось привлечь для работы в БГМИ высококвалифицированные кадры из разных городов страны (Запорожье, Львов, Хабаровск, Южно-Сахалинск), а также из других институтов Уфы (БГУ, Институт им. И.Е. Мечникова). Сегодня всем известные преподаватели, ветераны фармацевтического факультета профессор В.А. Лиходед и доцент Т.А. Лиходед, профессора Ю.В. Строкин, Г.Ф. Лозовая и безвременно ушедшие из жизни профессор Б.В. Лозовой и Т.И. Плеханова, доценты А.И. Браженко, В.В. Наркевич, В.С. Мухаметшина были приглашены руководством института и лично Р.Н. Абдуллиной для работы в БГМИ.

Кроме подбора научно-педагогических кадров по специальности «Фармация», Раиля Нигметзяновна проделала огромную работу по открытию новых кафедр и курсов, оснащению профильных кафедр факультета оборудованием и учебной литературой, проработав в должности декана до 1985 года. Параллельно с этим до 1987 года она заведовала кафедрой фармакологии №2, а затем до 1993 года работала в должности профессора этой кафедры. Она читала весь курс лекций по фармакологии, к которым всегда тщательно и ответственно готовилась, уделяла большое внимание постановке учебно-методической работы, научным исследованиям и работе в СНО.

Раиля Нигметзяновна создала и возглавила научное направление по вопросам изучения калликреин-кининовой системы (ККС), обладающей активным вазорегуляторным действием на сосудистый тонус и процессы гомеостаза. Под руководством Раили Нигметзяновны изучено влияние различных групп лекарственных средств (нейротропные, миотропные и мочегонные препараты) на активность ККС крови на моделях вазоренальной, цереброишемической и спонтанной гипертензии у животных и у людей при гипертонической болезни. Результаты исследований легли в основу рекомендаций по применению антигипертензивных препаратов в клинике, которые были внедрены в практику работы лечебных учреждений РБ, а также в учебный

процесс БГМИ, педиатрического института Санкт-Петербурга, мединститутов Актюбинска и Барнаула. Много времени Раиля Нигметзяновна уделяла поиску бронхолитических средств среди новых химических соединений. Сотрудничество с Институтом органического синтеза АН Латвии. Изучение кремнеорганических производных 4-оксиминометилпиридина привело к созданию «Пироксила», нового потенциального бронхолитика с антидотными свойствами, эффективного при отравлениях фосфорорганическими соединениями, успешно прошедшего доклинические испытания. При изучении производных этинилциклогексанола, синтезированных в Институте химических наук АН Казахстана было выявлено соединение «Цикланол», обладающее бронхолитической активностью у животных на фоне введения всех известных бронхоконстрикторов. У пиперазинотиазолино-ксантинов, их структурных аналогов, производных пиримидина, содержащих алкилпиперазиновую группу также было обнаружено бронхолитическое действие, сочетающееся с противовоспалительным, спазмолитическим и иммуностропными эффектами. Эти соединения были синтезированы на кафедре фармхимии БГМИ. Было доказано также преимущество отечественного лекарственного препарата «Изадрин» по сравнению с зарубежным препаратом «Новодрин». За работу в области изыскания бронхолитических средств профессором Р.Н. Абдуллиной получено три авторских свидетельства.

Под руководством Р.Н. Абдуллиной защищено 5 кандидатских диссертаций, опубликовано и издано 2 монографии, 106 научных работ, 7 методических указаний и пособий, 2 лекции для студентов.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
Деканат фармацевтического факультета,
Коллектив кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии,
Редакция научно-практического журнала
«Медицинский вестник Башкортостана»*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

- ✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 28.02.2020 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,93. Тираж 500 экз. Заказ № 29.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России