

с е т е в о й н а у ч н ы й ж у р н а л ISSN 2658-6533

НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

R E S E A R C H R E S U L T

Том 5 | № 2
Volume 5 | 2019

НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
БИОМЕДИЦИНСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

RESEARCH RESULTS
IN BIOMEDICINE

Сайт журнала:
rrmedicine.ru

сетевой научный рецензируемый журнал
online scholarly peer-reviewed journal



Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл. № ФС 77-74739 от 29 декабря 2018 г.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
Mass media registration certificate El. № FS 77-74739 of December 29, 2018



Том 5, №2. 2019

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Издается с 2014 г.
ISSN 2658-6533



Volume 5, № 2. 2019

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL
First published online: 2014
ISSN 2658-6533

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: **Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: **Юров И.Ю.**, доктор биологических наук, профессор Российской академии наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФ
РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ: **Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: **Малютин А.Ю.**, кандидат фармацевтических наук, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
ТЕХНИЧЕСКИЙ СЕКРЕТАРЬ: **Рудых Н.А.**, кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Александровский Ю.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского», Москва, РФ
Ван Т.С.К., PhD, профессор, госпиталь принца Уэльса Китайского университета Гонконга, Гонконг, Китай
Ворсанова С.Г., доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, РФ
Галенко-Ярошевский П.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, РФ
Жернакова Н.И., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Иллиг Т., доктор естественных наук, профессор, Ганноверский объединенный биобанк, институт генетики человека, Ганновер, Германия
Кубешова Х.М., MD, PhD, профессор, Масариков университет, Брно, Чехия
Малерба Дж., PhD, профессор медицинской генетики, Университет Вероны, Верона, Италия
Милкович Б., PhD, профессор, Белградский университет, Белград, Сербия
Нкенке Э., MD, DMD, MA, доктор медицинских наук, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия
Покровский М.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ

EDITORIAL TEAM:

EDITOR-IN-CHIEF: **M.I. Churnosov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF: **I.Yu. Iourov**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Center, Moscow, Russia
ENGLISH TEXT EDITOR: **I.V. Lyashenko**, Candidate of Philological Sciences, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
EXECUTIVE SECRETARY: **A.Yu. Malyutina**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
TECHNICAL SECRETARY: **N.A. Rudykh**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

EDITORIAL BOARD:

Yu.A. Aleksandrovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia
T.S.K. Wan, PhD, Professor, Prince of Wales Hospital of the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China
S.G. Vorsanova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
P.A. Galenko-Yaroshevsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
N.I. Zhernakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
T. Illig, Doctor Rerum Naturalium, Professor, Hanover Unified Biobank, Institute of Human Genetics, Hannover, Germany
H.M. Kubeshova, MD, PhD, Professor, Masaryk University, Brno, Czech Republic
G. Malerba, PhD, Professor of Medical Genetics, University of Verona, Verona, Italy
B. Miljkovic, PhD, Professor, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
E. Nkenke, MD, DMD, MA, Doctor Rerum Medicarum, Full Professor, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
M.V. Pokrovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
A.V. Polonikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kursk State Medical University, Kursk, Russia
K.I. Proshchayev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Medical Center "Gerontology", Moscow, Russia
V.E. Radzinsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Peoples' Friendship

Полониов А.В., доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, РФ
Прощаев К.И., доктор медицинских наук, профессор, АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «ГЕРОНТОЛОГИЯ», Москва, РФ
Радзинский В.Е., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ
Руженков В.А., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, РФ
Сорокин А.В., кандидат медицинских наук, Национальный институт сердца, легких и крови, Бетесда, США
Степанов В.А., член-корреспондент Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор, НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, РФ
Стояновска Л., MSc, PhD, профессор, Университет Виктории, Мельбурн, Австралия
Фрейдин М.Б., доктор биологических наук, Королевский колледж Лондона, Лондон, Великобритания
Хамошина М.Б., доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ
Хуснутдинова Э.К., член-корреспондент Российской академии образования, доктор биологических наук, профессор, Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, РФ
Цыганков Б.Д., член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, РФ
Эберт А.Д., PhD, доктор медицинских наук, профессор, Клиника женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

University of Russia, Moscow, Russia
V.A. Ruzhenkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia
A.V. Sorokin, PhD, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, USA
V.A. Stepanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Research Institute of Medical Genetics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
L. Stojanovska, MSc, PhD, Emeritus Professor, Victoria University, Melbourne, Australia
M.B. Freydin, Doctor of Biological Sciences, King's College London, London, UK
M.B. Khamoshina, Doctor of Medical Sciences, Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
E.K. Khusnutdinova, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Doctor of Biological Sciences, Professor, Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia
B.D. Tsygankov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
A.D. Ebert, PhD, Doctor Medicinæ Habilitatus, Professor, Practice for Women's Health, Gynecology & Obstetrics, Berlin, Germany

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА

GENETICS

Thomas Liehr, Leon B. Liehr An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC)	4	Thomas Liehr, Leon B. Liehr An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC)	4
С.С. Амелина, Е.В. Дегтерева, Р.А. Зинченко Эпидемиология наследственных заболеваний кожи у населения Ростовской области	7	Svetlana S. Amelina, Elena V. Degtereva, Rena A. Zinchenko Epidemiology of hereditary skin diseases in the population of the Rostov region	7
О.В. Кочетова, Г.Ф. Кoryтина, Л.З. Ахмадишина, Т.В. Викторова, О.Е. Мустафина Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах республики Башкортостан	22	Olga V. Kochetova, Gulnaz F. Korytina, Leysan Z. Akhmadishina, Tatyana V. Viktorova, Olga E. Mustafina Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan	22
А.В. Русанов, Я.Д. Чумаченко, Е.И. Дубовик, В.Ю. Гарбузова, А.В. Атаман Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена <i>VEGFA</i> с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции	34	Alexandr V. Rusanov, Yaroslav D. Chumachenko, Yevhen I. Dubovyk, Victoriia Yu. Harbuzova, Alexandr V. Ataman Analysis of the association between C936T <i>VEGFA</i> gene polymorphism and diabetic foot syndrome in the Ukrainian population	34

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

А.А. Ижагаев, К.С. Бакулин, М.А. Огай, Е.В. Ковтун, С.Г. Ижагаева, Н.Л. Нам, А.С. Беленова Разработка состава, технологии получения, биологические исследования лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом для профилактики и лечения гипоксических состояний	43	Arthur A. Izhagayev, Konstantin S. Bakulin, Marina A. Ogay, Elena V. Kovtun, Suriyat G. Izhagaeva, Natalia L. Nam, Alena S. Belenova Development of the composition, production technology, biological studies of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate for the prevention and treatment of hypoxic conditions	43
Л.Н. Сернов, Е.А. Левкова Коррекция ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки у крыс с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов I, II типов	52	Lev N. Sernov, Elena A. Levkova Correction of ischemic and reperfusion damage in the retina by using imidazoline receptors agonists of types I, II in rats	52
О.В. Шаповалова, Н.П. Неугодова, О.В. Гунар Практические аспекты анализа фармацевтических субстанций по показателю «бактериальные эндотоксины»	62	Olga V. Shapovalova, Natalia P. Neugodova, Olga V. Gunar Practical aspects of the analysis of pharmaceutical substances by the indicator «bacterial endotoxins»	62

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

К.Н. Швец, И.С. Хамская Факторы социальной дезадаптации больных шизофренией и подходы к психосоциальной терапии и реабилитации (обзор)	72	Ksenia N. Shvets, Inna S. Khamaskaya Factors of social disadaptation of patients with schizophrenia and approaches to psychosocial therapy and rehabilitation (review)	72
Е.В. Енькова, Д.А. Атыкшин, В.А. Вукколова, Ю.С. Рыжиков Прогнозирование несостоятельности рубца на матке путем оценки популяции тучных клеток	86	Elena V. Enkova, Dmitry A. Atyakshin, Vera A. Vukolova, Yuriy S. Ryzhikov Forecasting a uterine scar failure through the assessment of mast cells	86
Л.В. Шевченко, Ю.И. Журавлев, А.В. ИONOва, В.Н. Шамборский, А.Ю. Шевченко, Д.А. Ложкин, С.Г. Пахлеваян, С.С. Беляева Хронический остеомиелит челюсти как проявление онкогематологической патологии в пожилом возрасте	96	Lina V. Shevchenko, Yuriy I. Zhuravlev, Anastasiya V. Ionova, Victor N. Shamborskiy, Aleksandra Yu. Shevchenko, Denis A. Lozhkin, Smbat G. Pakhlevanyan, Svetlana S. Belyaeva Chronic osteomyelitis of the jaw as a manifestation of oncohematological pathology in old age	96

ГЕНЕТИКА GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

Thomas Liehr,
Leon B. Liehr

An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC)

Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics,
Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, 07737, Germany
Corresponding author: Thomas Liehr (Thomas.Liehr@med.uni-jena.de)

Abstract

Background: Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) are a clinical problem in prenatal and postnatal diagnostic cases. They include few well-defined clinical syndromes, like cat eye syndrome or Emanuel syndrome. However, they are also a unique model to do research on numerical as well as structural aberrations in the human karyotype. **Aim of the study:** Here we provide an update on the present knowledge on sSMC formation, shape, content and clinical consequences. **Materials and methods:** All relevant underlying data was taken from a free data-collection on sSMCs set up by Thomas Liehr (<http://ssmc-tl.com/sSMC.html> or <http://markerchromosomes.wg.am/>). **Results:** A comprehensive genotype-phenotype correlation for sSMCs is still not available and has been recently complicated by the detection of so-called discontinuous sSMCs, most likely based on formation by chromothripsis. Factors like presence of uniparental disomy of sSMC's sister chromosomes, the latter also influenced by the shape of the sSMC, mosaicism, genetic content (they may be formed by material derived from one or more chromosomes), and if they are parentally derived or de novo may have influence on the phenotype of its carrier. **Conclusions:** Here we summarize the present knowledge on sSMCs, and stress that for reasonable genetic counselling sSMCs must be comprehensively characterized for their potential parental and chromosomal origin, genetic content, potential influence of imprinting and mosaicism. **Keywords:** small supernumerary marker chromosomes (sSMCs); chromothripsis; infertile; prenatal diagnostics; uniparental disomy

For citation: Liehr T, Liehr LB. An update on small supernumerary marker chromosomes (sSMC). Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):4-6. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

Introduction. Small supernumerary marker chromosomes (sSMCs) are observed in an otherwise normal (or numerically abnormal) karyotype as extra structurally abnormal chromosomes. In a world population of about 8 billion people there are ~3.2 million carriers of an sSMC. ~70% of these sSMC carriers are without any clinical symptoms while the remainder ~30% has mild to severe clinical abnormalities. Only a small subset of those sSMC patients can be attributed to a clear clinical syndrome, e.g.

cat eye syndrome, Emanuel syndrome or Pallister Killian syndrome. For the vast majority of sSMCs associated with clinical problems a well elaborated genotype phenotype correlation is still pending [1-4].

The aim of the study. Here we intend to summarize the present knowledge on sSMCs, discuss how they may be best characterized and how they may be formed.

Material and methods. Besides the (molecular) cytogenetic study of >1500 sSMC cas-

es in my lab and the references mentioned in this paper, the database accessible at <http://ssmc-tl.com/sSMC.html> or <http://markerchromosomes.wg.am/> is the main source for all data provided here [3].

Results and discussion

Basic knowledge:

sSMCs were first reported in 1961 [1]. Since then >6,100 cases were published in [3] and for sure 10-50 times more cases characterized in pre- or postnatal diagnostics without publishing or including in any databases. sSMCs may have 3 different shapes – they can have a ring shape, a centric-minute shape and an inverted duplication shape (<https://www.youtube.com/watch?v=H2kNU8zyKbc>)¹ and may include hetero- and euchromatic material. The vast majority of sSMCs include centromeric material and are derived from the pericentric region of any of the 24 human chromosomes; less than 2.5% of sSMCs have a so-called neocentromere. The chromosomal origin is unequally distributed among the human chromosomes. A reason therefore is not known and sSMCs derived from chromosome 15 are most frequently observed [1-3].

How to characterize an sSMC:

sSMCs may be characterized for their frequency per tissue of a patient – up to 50% of sSMC cases are mosaic – this can just be done by banding cytogenetics; however cryptic mosaics may only be identified by molecular cytogenetic approaches. In most cases mosaic status is not important for clinical outcome – however, there are few exceptions, which also spoil seemingly clear genotype-phenotype correlations even for established sSMC-related syndromes in individual cases [1, 5].

Also, parental cytogenetic studies are indicated to clarify if and sSMC is inherited or de novo. Furthermore, it is necessary to find out the chromosomal origin and content of an sSMC. This can be done by microdissection of the sSMC and reverse FISH (= fluorescence in

situ hybridization), multicolor-FISH either based in whole chromosome painting or centromeric probes. To find out about the presence or absence of small parts of centromere-near euchromatin locus specific probes may be used [1]. Molecular karyotyping (= array comparative genomic hybridization, aCGH) is nowadays used a lot for characterization of euchromatic sSMC-content – as recently shown, this approach is not really suited to study sSMCs, especially if they are not found in infertile patients [6]. aCGH is perfect to determine an exact euchromatic size of an sSMC, however, one can only get to a full picture how an sSMC really looks like when combining with (molecular) cytogenetic results.

Another important aspect in de novo sSMC is to check if a uniparental disomy (UPD) of the sSMC's sister chromosomes is present. This is the case in up to 5% of the cases and may be accompanied by clinical problems due to imprinting or activation of a recessive gene in case of isodisomy. The underlying mechanism here is trisomic rescue, which may be accompanied by formation of an sSMC of any of the three shapes mentioned above [1, 7].

How about a genotype phenotype correlation for sSMC?

The main thing to be considered for a genotype phenotype correlation is the genetic content of the sSMC and the thus induced genetic imbalance [1, 3]. Here it matters especially if the involved regions contain dosage-dependent genes or not. The second most important thing is if there is a UPD of the sSMC's sister chromosomes [1, 7]. Finally, mosaicism may have some influence [1, 3].

However, due to the recent finding that trisomic rescue and sSMC formation may be achieved by chromothripsis, the genetic content-based genotype-phenotype correlation for sSMC became more complicated [8-10]. At present, it seems that most sSMCs are the so-called continuous derivatives – however, a systematic study in sSMC is still lacking, which would clarify the real percentage of discontinuous, chromothripsis-derived sSMCs [9]. Additionally, the potential influence of epigenetic factors driven by altered nuclear architecture due to sSMC-presence is far from being understood [11-12].

¹ Film summarizing the content of this paper; it was first shown on 27 March 2019 on a congress in St. Petersburg dedicated to the memory of Prof. Yuri Yurov, (Moscow, Russia, 26-29 March 2019; “Medical genomics: multidisciplinary aspects”).

Conclusion. A genotype-phenotype correlation for sSMCs was never simple. Due to the recent detection of continuous versus discontinuous sSMCs this correlation became more difficult once again. Nonetheless, for genetic counselling it is imperative to do the best possible molecular cytogenetic characterization of each sSMC.

No conflict of interest was recorded with respect to this article.

References

1. Liehr T. Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC) A Guide for Human Geneticists and Clinicians. 1st ed. New York, Springer 2012.
2. Liehr T. Benign & Pathological Chromosomal Imbalances, Microscopic and Submicroscopic Copy Number Variations (CNVs) in Genetics and Counseling. 1st ed. New York, Academic Press. 2014.
3. Liehr T. 2019. Small supernumerary marker chromosomes. <http://ssmc-tl.com/sSMC.html> [accessed 10/04/2019] or <http://markerchromosomes.wg.am/>
4. Liehr T, Acquarola N, Pyle K, et al. Next generation phenotyping in Emanuel and Pallister-Killian syndrome using computer-aided facial dysmorphology analysis of 2D photos. Clin Genet. 2018;93(2):378-381. DOI: 10.1111/cge.13087
5. Liehr T, Klein E, Mrasek K, et al. Clinical impact of somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes. Cytogenet Genome Res. 2013;139(3):158-163. DOI: 10.1159/000346026
6. Liehr T, Hamid Al-Rikabi AB. Impaired Spermatogenesis due to Small Supernumerary Marker Chromosomes: The reason for infertility is only reliably ascertainable by cytogenetics. Sex Dev. 2018;12(6):281-287. DOI: 10.1159/000491870
7. Liehr T, Ewers E, Hamid AB, et al. Small supernumerary marker chromosomes and uniparental disomy have a story to tell. J Histochem Cytochem. 2011;59(9):842-848. DOI: 10.1369/0022155411412780
8. Liehr T. Chromothripsis detectable in small supernumerary marker chromosomes (sSMC) using fluorescence in situ hybridization (FISH). Methods Mol Biol. 2018;1769:79-84. DOI: 10.1007/978-1-4939-7780-2_6
9. Al-Rikabi ABH, Pekova S, Fan X, Jančušková T, Liehr T. Small supernumerary marker chromosome may provide information on dosage-insensitive pericentric regions in human. Curr Genomics. 2018;19(3):192-199. DOI: 10.2174/1389202918666170717163830
10. Kurtas NE, Xumerle L, Leonardelli L, et al. Small supernumerary marker chromosomes: A legacy of trisomy rescue? Hum Mutat. 2019;40(2):193-200. DOI: 10.1002/humu.23683
11. Klein E, Manvelyan M, Simonyan I, et al. Centromeric association of small supernumerary marker chromosomes with their sister-chromosomes detected by three dimensional molecular cytogenetics. Mol Cytogenet. 2012;5:15. DOI: 10.1186/1755-8166-5-15
12. Karamysheva T, Kosyakova N, Guediche N, Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes and the nuclear architecture of sperm – a study in a fertile and an infertile brother. Syst Biol Reprod Med. 2015;61(1):32-6. DOI: 10.3109/19396368.2014.979956

Information about the authors

Thomas Liehr, PhD, PD, Head of Lab, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany, E-mail: Thomas.Liehr@med.uni-jena.de, ORCID: 0000-0003-1672-3054.

Leon B. Liehr, academic degree/titles: none, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Institute of Human Genetics, Jena, Germany, E-mail: lxeohl@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 2 апреля 2019 г.
Receipt date 2019 April 2.

Статья принята к публикации 6 мая 2019 г.
Accepted for publication 2019 May 6.



УДК 575:599.9

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-2

С.С. Амелина¹,
Е.В. Дегтерева¹,
Р.А. Зинченко²

Эпидемиология наследственных заболеваний кожи у населения
Ростовской области

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр»,
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация
Автор для переписки: Р.А. Зинченко (renazinchenko@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Наследственные заболевания кожи (НЗК) – группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах, ответственных за формирование и функционирование кожного покрова. Данные литературы о распространенности НЗК в различных регионах показали, что значения распространенности НЗК варьируют в широких пределах и трудно сопоставимы между собой. Использование генетико-эпидемиологического метода для оценки груза и нозологического спектра НЗК у населения в Ростовской области является актуальным. **Цель исследования:** Определить значения груза и нозологический спектр НЗК у населения в 12 районах Ростовской области. **Материалы и методы:** Проведено комплексное генетико-эпидемиологическое обследование населения. Молекулярно-генетическое исследование – для расчёта частоты мутации 2282del4 в гене FLG у больных вульгарным ихтиозом. **Результаты:** Анализ полученных результатов показал, что значения суммарного груза НЗК у «сельского» населения в два раза выше, чем у «городского»: $7,87 \pm 0,51$ (1:1270) и $2,78 \pm 0,37$ (1:3595), соответственно. Значения груза НЗК у населения РО составили: с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования – $5,15 \pm 0,32$ (1:1943), аутосомно-рецессивным (АР) – $0,28 \pm 0,08$ (1:35533), Х-сцепленным – $0,84 \pm 0,18$ (1:23689) и суммарного – $5,85 \pm 0,34$ (1:1709). Корреляционный анализ выявил значимую роль генетической подразделенности и генетического дрейфа на формирование показателей груза НЗК у населения Ростовской области. Разнообразие НЗК обеспечено за счет 20 нозологических форм, из них 13 с АД типом наследования, 5 с АР типом наследования и 2 с Х-сцепленным. «Ядро» нозологического спектра НЗК у населения в Ростовской области сформировано 7 заболеваниями, из них 5 с аутосомно-доминантным АД типом наследования – вульгарный ихтиоз (1:5025), нейрофиброматоз, тип I (1:8577), ладонно-подошвенная кератодермия (1:13818), множественный липоматоз (1:31091) и туберозный склероз (1:33164) и 2 с Х-сцепленным – ихтиоз Х-сцепленный (1:15546), эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (1:49746). **Заключение:** Таким образом, в данной работе, определены значения груза и нозологический спектр НЗК у населения Ростовской области, выявленные различия в значениях груза НЗК «сельского» и «городского» населения обусловлены влиянием генетического дрейфа и подразделенностью субпопуляций. **Ключевые слова:** наследственные заболевания кожи; эпидемиология; груз и спектр

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-015-00090, и в рамках государственного задания ФАНО России.

Для цитирования: Амелина СС, Дегтерева ЕВ, Зинченко РА. Эпидемиология наследственных заболеваний кожи у населения Ростовской области. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):7-21. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-2

Svetlana S. Amelina¹,
Elena V. Degtereva¹,
Rena A. Zinchenko²

Epidemiology of hereditary skin diseases in the population of the Rostov region

¹ Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Ln., Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Research Centre for Medical Genetics,
1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia
Corresponding author: Rena A. Zinchenko (renazinchenko@mail.ru)

Abstract

Background: Hereditary skin diseases (HSD) – a group of diseases, mediated by mutations in the genes, responsible for the formation and function of the skin. Literature data on the spread of HSD in different regions showed that the prevalence of HSD varies in wide ranges and is hardly comparable to each other. The use of the genetic and epidemiological method for assessing the burden and nosological spectrum of the HSD in population in the Rostov region is important. **The aim of the study:** To determine the values of the burden and the nosological spectrum of HSD in population in 12 districts of the Rostov region. **Materials and methods:** A complex genetic and epidemiological survey of the population was conducted. Molecular genetic study – for calculating the frequency of 2282del4 mutation in the FLG gene in patients with viral ichthyosis. **Results:** The analysis of the results obtained showed that the values of the total burden of HSD in the "rural" population are twice as high as those of the "urban" population: 7.87 ± 0.51 (1:1270) and 2.78 ± 0.37 (1:3595) respectively. The values of the HSD burden in the population of the Rostov region were: with the autosomal dominant (AD) type of inheritance – 5.15 ± 0.32 (1:1943), autosomal recessive (AR) – 0.28 ± 0.08 (1:35533), X-linked – 0.84 ± 0.18 (1:23689), and the average – 5.85 ± 0.34 (1:1709). Correlation analysis revealed a significant role of genetic subdivision and genetic drift on the formation of prevalence indicators of HSD in the population of the Rostov region. A variety of HSD is provided due to 20 nosological forms, including 13 with AD type of inheritance, 5 with AR type of inheritance, and 2 with X-linked inheritance. The "nucleus" of the nosological spectrum of HSD of the population in the Rostov region is formed by 7 diseases, including 5 with autosomal dominant type of inheritance – vinyar ichthyosis (1:5025), neurofibromatosis, type I (1:8577), palmar-plantar keratoderma (1:13818), multiple lipomatosis (1:31091) and tiberic sclerosis (1:33164), and 2 with X-linked inheritance – X-linked ichthyosis (1:15546), ectodermal dysplasia, and an anhydrite form (1:49746). **Conclusion:** Thus, in this work, the values of the burden and the nosological spectrum of HSD in the population of the Rostov region were determined, the differences in the values of the HSD burden of "rural" and "urban" populations were determined by the influence of the genetic drift and the subdivision of the syposypes.

Keywords: hereditary skin diseases; epidemiology; prevalence rate

Acknowledgements: The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 18-015-00090, and as part of the state task of the Federal Agency for Scientific Organizations of Russia.

For citation: Amelina SS, Degtereva EV, Zinchenko RA. Epidemiology of hereditary skin diseases in the population of the Rostov region. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):7-21. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

Введение. Наследственные заболевания кожи (НЗК) – группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах, приводящих к морфо-функциональным нарушениям кожи и проявляющихся нарушением процессов ороговения, пигментации и др. В большинстве случаев НЗК имеют благоприятное, стабильное течение, но оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов, приводя к социальной дезадаптации. Редкие нозологические формы НЗК имеют тяжелое прогрессирующее течение, с высоким риском инвалидизации и ранней смертности [1-4]. В настоящее время описано большое число разнообразных нозологических форм НЗК, для которых характерны генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм.

Данные литературы о распространенности НЗК в различных регионах варьируют в широких пределах и трудно сопоставимы между собой вследствие существенных различий в методах получения и оценки данных. Одним из первых проведено исследование по изучению распространенности ихтиоза в Англии, частота ихтиоза составила 1:3665, в том числе вульгарного ихтиоза – 1:5300, Х-сцепленного – 1:6190 мужского населения, аутосомно-рецессивных форм ихтиоза – 1:300000 [5]. Наибольшее число исследований в мире по изучению распространенности отдельных или относительно немногих форм НЗК проведено с применением госпитальных регистров [6-11].

Комплексный подход или «обзорный» метод является наиболее полноценным методом проведения генетико-эпидемиологических исследований. Данный метод, разработанный в ФГБНУ «МГНЦ» (научный руководитель: академик РАН, д.м.н., профессор Гинтер Е.К.), позволяет оценить показатели груза и провести анализ нозологического спектра наследственных заболеваний,

охарактеризовать частые формы заболеваний и определить роль факторов популяционной динамики и популяционно-генетической структуры в распространении наследственных болезней в регионе [12, 13].

Изучение груза и спектра наследственных болезней у населения (обследовано более 3000000 человек в 11 регионах Европейской части России) с использованием «обзорного» метода показало, что чаще выявляются аутосомно-доминантные формы НЗК. Значения груза аутосомно-доминантных НЗК (на 100000 населения) составили – ладонно-подошвенная кератодермия (6,38), вульгарный ихтиоз (22,32), нейрофиброматоз тип I (5,12), аутосомно-рецессивных (на 100 000 населения) – ихтиозиформная эритродермия (2,75) и глазокожный альбинизм (1,4), распространенность Х-сцепленного ихтиоза (на 100 000 мужского населения) – 6,6. Популяционно-генетические исследования в этих же регионах выявили отличия генетической структуры популяций в регионах, что обусловило выявление территориальных особенностей в значениях груза и разнообразии наследственной патологии, а также в спектре мутаций в генах, ответственных за появление частых заболеваний [12, 14, 15].

Изучение показателей груза НЗК, нозологического спектра и распространенности отдельных форм НЗК, определение зависимости показателей груза НЗК от популяционно-генетической структуры и факторов популяционной динамики с использованием методов генетической эпидемиологии в Ростовской области и России не осуществлялось, поэтому данное исследование является актуальным.

Цель исследования: определить показатели груза, нозологический спектр и распространенность наследственных заболева-

ний кожи у населения в 12 районах Ростовской области.

Материалы и методы исследования.

В Ростовской области в период 2001-2015гг. с целью изучения показателей груза и спектра наследственных болезней проведено комплексное медико- и популяционно-

генетическое обследование населения 12 районов Ростовской области (табл. 1), общая численность обследованного населения – 497460 человек (11,72% от общей численности населения РО), в том числе городского 197740 (39,75%) и сельского 299720 (60,25%).

Таблица 1

Численность обследованного населения и взаимное расположение 12 районов Ростовской области

Table 1

The size of the population surveyed and the relative location of 12 districts of the Rostov Region

№	Название районов	всего
Северные		
1	Миллеровский	75201
2	Тарасовский	33319
Западные		
3	Красносулийский	77847
4	Матвеево-Курганский	45575
5	Родионово-Несветайский	23542
6	Мясниковский	37432
Южные		
7	Егорлыкский	37600
8	Целинский	38830
Восточные		
9	Цимлянский	36098
10	Волгодонской	30760
11	Дубовский	23185
12	Зимовниковский	38071
	Всего по РО	497460



При проведении исследования в общей сложности осмотрен 7541 больной из 5574 семей, из которых выявлено с моногенной наследственной патологией 1481 пациент из 1008 семей. Из общей группы выявленных больных с моногенными наследственными заболеваниями отобран 291 пациент из 156 семей с НЗК, что составило от общего числа 19,65% и 15,48% соответственно, из них в «городах» обследованных районов проживает значительно меньшее число больных (55 (18,90%) из 33 семей), чем в «селах» (239 больных (81,10%) из 123 семей). Средний возраст больных составил $32,46 \pm 9,7$, средний возраст больных женского пола выше мужского и составляет $35,86 \pm 8,3$ и $29,20 \pm 5,5$, соответственно. Гендерное соотношение больных Ж:М с НЗК составило

1:0,89, что соответствует данным по области в целом 1:0,86. Этнический состав населения Ростовской области по данным Всероссийской переписи населения 2010 года, представлен в основном русскими – 90,34% (www.miacrost.ru/), в исследуемой выборке русские составили 88,32%, другие национальности представлены единичными больными [16].

В качестве объектов исследования выбраны следующие группы моногенных НЗК: наследственные нарушения кератинизации (ихтиоз, ладонно-подошвенная кератодермия); наследственный буллезный эпидермолиз; эктодермальные дисплазии (ангидротические); наследственные болезни волос и ногтей (монилетрикс, пахионихия); наследственные расстройства пигментации (аль-

бинизм,); наследственные метаболические болезни кожи (энтеропатический акродерматит); факоматозы (нейрофиброматоз, туберозный склероз, синдром Гиппеля-Линдау); прочие [17, 18, 19].

В ходе исследования для решения поставленных задач использовались следующие методы: генетико-эпидемиологический, молекулярно-генетический и статистические методы.

Сбор материала проводился в соответствии с протоколом комплексного генетико-эпидемиологического изучения отягощенности населения наследственными заболеваниями в регионе, разработанным в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ» под руководством академика Е.К. Гинтера более 40 лет назад. Использование данного подхода позволяет проводить сравнительный анализ показателей груза, полученных в различных популяциях. Оригинальный протокол обследования изучаемой популяции описан в большом числе публикаций [13].

Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ» (зав. лабораторией д.м.н, проф. Зинченко Р.А.) для двух заболеваний: монилетрикс – проведен поиск мутаций в генах *KRT86* и *KRT81* с целью идентификации гена ответственного за развитие заболевания у выявленных больных; вульгарный ихтиоз – анализ мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG*, с целью оценки частоты встречаемости мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* у больных и в популяции РО.

Для определения популяционной частоты мутаций R501X и 2282del4 в гене *FLG* в Ростовской области проведен скрининг здоровых неродственных индивидов из районов РО с использованием ранее созданной базы ДНК, полученной в ходе генетико-эпидемиологического исследования [20]. Группа здоровых индивидов в основном представлена старшеклассниками общеобразовательных школ и колледжей (88%) и взрослыми донорами крови (12%), которые выбраны с учетом проживания на территории района не менее 3-х поколений. При обследовании, все пациенты подписали пись-

менное информированное согласие (в случае несовершеннолетних детей информированное согласие получено у их родителей). Материалом для молекулярно-генетического исследования служили бланки с кровью или венозная кровь.

Сегрегационный анализ, отягощенных НЗК семей, проводился для подтверждения наследственного характера заболевания, отдельно для семей с предположительно аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типами наследования.

Показатели груза НЗК рассчитывались для аутосомной патологии на 10000 населения и X-сцепленными формами на 10000 мужского населения как для «городского» и «сельского» населения каждого района, так и для районов и области в целом. Сравнение полученных результатов проводилось с использованием метода χ^2 -квадрат и t-критерия Стьюдента [21].

Корреляционный анализ проведен с использованием данных, полученных при изучении генетической структуры популяций в Ростовской области: значения случайной составляющей коэффициента инбридинга F_{st} (рассчитанный через частоты встречаемости фамилий), индекса эндогамии ИЭ (рассчитанный по брачным записям бюро ЗАГС) [20, 22, 23].

Все необходимые вычисления выполнены с использованием пакета программ Statistica 10 for Windows 10.0, программа Excel. Все применяемые статистические методы представлены в современной литературе [24].

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Результаты и их обсуждение. Проведенный сегрегационный анализ показал, что значения сегрегационных частот соответствует ожидаемым (0,25 и 0,5, соответственно), в семьях с предположительно аутосомно-рецессивной патологией ($p_0=0,27\pm0,02$) и аутосомно-доминантной ($p_0=0,50\pm0,05$).

Показатели груза НЗК с различными типами наследования у населения в 12 районах РО для «городского», «сельского» населения, средневзвешенные значения гру-

за, а также суммарные значения НЗК у населения в изученных районах и в Ростов-

ской области в целом представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели груза НЗК у населения в 12 районах РО (на 10000)

Table 2

Indicators of the HSD burden in the population in 12 districts of the Rostov Region (per 10000)

Обследованная территория	НЗК по типу наследования			Все НЗК	
	АД	АР	Х-сц.	Суммарные значения	Распространенность
«Сельское» население					
Волгодонской	3,90±1,13	0,33±0,33	0	4,23±1,17	1: 2366
Дубовский	14,67±3,12	0	2,67±1,89	16,00±3,26	1:625
Егорлыкский	8,41±2,10	0	0	8,41±2,10	1:1188
Зимовниковский	1,97±0,99	0	0	1,97±0,99	1:5074
Красносулийский	3,15±0,95	0,29±0,29	0	3,44±0,99	1:2909
Матвеево-Курганский	6,74±1,47	0,32±0,32	0,64±0,64	7,38±1,54	1:1355
Миллеровский	12,39±1,85	0,83±0,48	1,10±0,78	13,76±1,95	1:727
Мясниковский	10,58±2,16	0,88±0,62	0	11,46±2,25	1:873
Родионово-Несветайский	3,46±1,41	0	8,08±3,05	7,50±2,08	1:1333
Тарасовский	11,05±2,12	0,82±0,58	0,82±0,82	12,27±2,24	1:815
Целинский	6,30±1,53	0,74±0,52	0	7,04±1,62	1:1420
Цимлянский	2,88±1,18	0	0	2,88±1,18	1:3467
Средневзвешенные значения	7,04±0,48	0,40±0,12	0,87±0,24	7,87±0,51	1:1270
«Городское» население					
с. Дубовское	2,44±1,73	0	0	2,44±1,73	1:4093
ст. Егорлыкская	3,23±1,32	0	0	3,23±1,32	1:3098
п. Зимовники	0,56±0,56	0	0	0,56±0,56	1:17776
г. Красный Сулин	1,16±0,52	0	0	1,16±0,52	1:8587
п. Матвеев Курган	2,08±1,20	0	0	2,08±1,20	1:4803
г. Миллерово	3,60±0,96	0,26±0,26	1,54±0,89	4,63±1,09	1:2160
с. Чалтырь	2,04±1,18	0	4,07±2,35	4,07±1,66	1:2456
сл. Родионово-Несветайская	0	0	0	0	0
п. Тарасовский	3,38±1,95	0	0	3,38±1,95	1:2959
п. Целина	5,06±2,07	0,84±0,84	3,38±2,39	7,59±2,53	1:1317
г. Цимлянск	1,31±0,92	0	0	1,31±0,92	1:7649
Средневзвешенные значения	2,28±0,34	0,10±0,07	0,81±0,29	2,78±0,37	1:3595
Суммарный груз					
Волгодонской	3,90±1,13	0,33±0,33	0	4,23±1,17	1:2366
Дубовский	10,35±2,11	0	1,73±1,22	11,21±2,20	1:892
Егорлыкский	5,85±1,25	0	0	5,85±1,25	1:1709
Зимовниковский	1,31±0,59	0	0	1,31±0,59	1:7614
Красносулийский	2,06±0,51	0,13±0,13	0	2,18±0,53	1:4579
Матвеево-Курганский	5,27±1,07	0,22±0,22	0,44±0,44	5,70±1,12	1:1753
Миллеровский	7,85±1,02	0,53±0,27	1,33±0,59	9,04±1,10	1:1106
Мясниковский	7,21±1,39	0,53±0,38	1,60±0,93	8,55±1,51	1:1170

Обследованная территория	НЗК по типу наследования			Все НЗК	
	АД	АР	Х-сц.	Суммарные значения	Распространенность
Род-Несветайский	2,55±1,04	0	5,95±2,25	5,52±1,53	1:1811
Тарасовский	9,00±1,64	0,60±0,42	0,60±0,60	9,90±1,72	1:1010
Целинский	5,92±1,23	0,77±0,45	1,03±0,73	7,21±1,36	1:1387
Цимлянский	2,22±0,78	0	0	2,22±0,78	1:4512
Средневзвешенные значения	5,15±0,32	0,28±0,08	0,84±0,18	5,85±0,34	1:1709

Анализ полученных результатов выявил существенные вариации значений груза НЗК с различными типами наследования у «сельского» и «городского» населения как внутри района, так и между обследованными районами РО. Значения груза НЗК с АД типом наследования у «сельского» населения в три раза выше, чем у «городского» и составляют $7,04 \pm 0,48$ и $2,28 \pm 0,34$, соответственно, различия достоверны ($t=8,21$; $p<0,001$; $\chi^2=52,52$; $p<0,05$, D.f.=1). Показатели груза АР НЗК у «сельского» населения в четыре раза превышает показатели у «городского» и составляют $0,40 \pm 0,12$ и $0,10 \pm 0,07$, соответственно, различия достоверны ($t=2,14$, $p<0,05$). Значения груза Х-сцепленных НЗК у «сельского» и «городского» населения сопоставимы и составили $0,87 \pm 0,24$ и $0,81 \pm 0,29$, соответственно, выявленные различия не достоверны ($t=0,16$, $p>0,05$; $\chi^2=0,02$; $p>0,05$, D.f.=1). Суммарный груз НЗК у «сельского» населения – $7,87 \pm 0,51$ (1:1270) и в два раза превышает показатели у «городского» $2,78 \pm 0,37$ (1:3595), выявленные различия высоко достоверны ($t=8,0$, $p<0,001$). Достоверность различий показателей суммарной отягощенности НЗК между «сельским» и «городским» населением обследованных районов РО также доказана с использованием критерия χ^2 ($\chi^2=9,24$; $p<0,05$, D.f.=11).

Средневзвешенные значения суммарного груза НЗК у населения РО составили: с АД типом наследования – $5,15 \pm 0,32$ (1:1943), АР типом наследования – $0,28 \pm 0,08$ (1:35533), Х-сцепленным – $0,84 \pm 0,18$ (1:23689) и суммарного $5,85 \pm 0,34$ (1:1709). Анализ показал, что в большинстве обследованных районов РО суммарная отя-

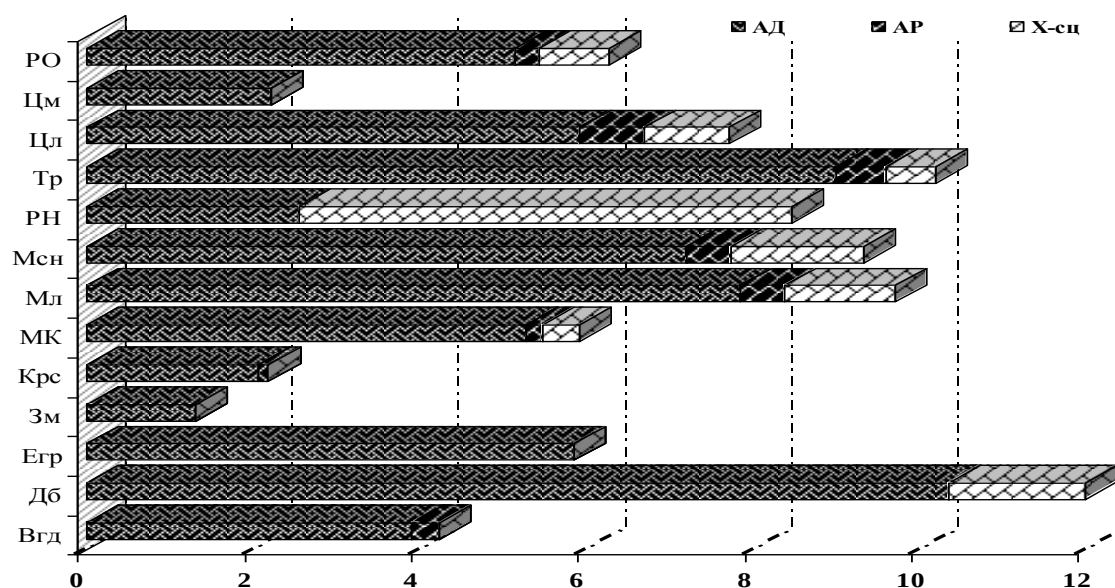
гощенность НЗК обеспечена за счет ауто-сомно-доминантных форм. Диаграмма отчетливо показывает вклад заболеваний с различными типами наследования в суммарную отягощенность НЗК и выраженные отличия значений суммарного груза НЗК между районами (рис. 1).

Высокие показатели отягощенности НЗК с ауто-сомно-доминантным типом наследования обусловлены как высокой распространенностью, так и относительно доброкачественным течением заболеваний, которые в большинстве случаев не приводят к нарушению репродуктивной функции и их приспособленность стремится к 1. В то время как болезни с ауто-сомно-рецессивным и Х-сцепленным типом наследования встречаются значительно реже и имеют более тяжелое течение [8, 13, 25].

Корреляционный анализ проведен с целью оценки влияния факторов популяционной динамики, таких как коэффициент случайного инбридинга и индекс эндогамии, на дифференциацию груза наследственных болезней кожи по субпопуляциям (табл. 3).

Получены высокие коэффициенты корреляции при сопоставлении показателей суммарного груза НЗК и болезней кожи с АД типом наследования с показателем случайного инбридинга ($r=0,76 \pm 0,16$ и $r=0,75 \pm 0,16$, соответственно). Коэффициенты корреляции между показателями суммарной отягощенности населения НЗК и заболеваниями кожи с АД типом наследования с индексом эндогамии составили $r=0,63 \pm 0,19$ и $r=0,62 \pm 0,19$ соответственно. Корреляционный анализ между значениями случайного инбридинга F_{ST} и отягощенностью населения НЗК с АР типом наследова-

ния не проводился в виду малочисленности выборки.



Примечание: Ад и Ар – аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная патология, Х-сц. – Х-сцепленная патология.

Note: Ад and Ар – autosomal dominant and autosomal recessive pathology, Х-сц. – X-linked pathology.

Рис. 1. Суммарный груз НЗК с различными типами наследования у населения в 12 районах РО

Fig. 1. Total burden of HSD with different types of inheritance in the population in 12 districts of the Rostov Region

Таблица 3

Значения случайной составляющей инбридинга (F_{st}), индекса эндогамии и отягощенности НЗК у населения Ростовской области

Table 3

The values of the random component of inbreeding (F_{st}), the endogamy index, and the HSD burden in the population of the Rostov Region

Субпопуляция	Численность	F_{ST}	ИЭ	Отягощенность (на 10 000)	
				АД	суммарная
Волгодонской	30760	0,00045	0,16	3,90	4,23
Дубовский	15000	0,00139	0,35	14,67	16,00
Егорлыкский	19014	0,00125	0,38	8,41	8,41
Зимовниковский	20295	0,00104	0,43	1,97	1,97
Матвеево-Курганский	31167	0,00092	0,36	6,74	7,38
Миллеровский	36327	0,00130	0,49	12,39	13,76
Родионово-Несветайский	17330	0,00121	0,35	3,46	7,50
Тарасовский	24441	0,00104	0,34	11,05	12,27
Целинский	26980	0,00102	0,38	6,30	7,04
Цимлянский	20800	0,00057	0,31	2,88	2,88
с. Дубовское	8185	0,00039	0,15	2,44	2,44
ст. Егорлыкская	18586	0,00020	0,25	3,23	3,23
п. Зимовники	17776	0,00022	0,28	0,56	0,56
п. Матвеево-Курган	14408	0,00023	0,16	2,08	2,08

Субпопуляция	Численность	F _{ST}	ИЭ	Отягощенность (на 10 000)	
				АД	суммарная
г. Миллерово	38874	0,00023	0,29	3,38	3,38
сл. Родионово-Несветайская	6212	0,00042	0,1	0,00	0,00
п. Тарасовский	8878	0,00036	0,21	3,60	4,63
п. Целина	11850	0,00027	0,21	5,06	7,59
г. Цимлянск	15298	0,00016	0,13	1,31	1,31

Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли генетической под-разделенности и генетического дрейфа на формирование показателей груза НЗК у населения Ростовской области. Индекс эндогамии, демонстрирующий уровень миграции, в меньшей степени определяет значения груза НЗК, но тоже весьма значим.

Для сравнительного анализа показателей отягощенности НЗК у населения РО с другими ранее обследованными регионами Европейской части России рассчитаны показатели груза и распространенность отдельных форм НЗК по данным лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «МГНЦ», полученных в ходе комплексных генетико-эпидемиологических исследований (области: Архангельская, Брянская, Кировская, Костромская, Тверская, Краснодарский край, Республики: Адыгея, Башкортостан, Марий Эл, Татарстан, Удмуртская, Чувашская) [13, 14], общая численность обследованного населения составляет 3 млн. человек.

В большинстве регионов России так же, как и в Ростовской области, показатели суммарной отягощенности НЗК сформированы за счет существенного преобладания АД форм заболеваний (рис. 2). Показатели груза НЗК с АР типом наследования в Ростовской области достоверно ниже, чем в большинстве регионов и России. Значения груза НЗК с Х-сцепленным типом наследования в Ростовской области существенно не отличаются от таковых в большинстве регионов. Однако в Ростовской области получены достоверные различия между значениями суммарного груза НЗК с Х-сцепленным и АР типом наследования.

Сравнительный анализ груза НЗК в РО с таковыми в других популяциях европейской части РФ показал, что вклад заболевания с различными типами менделевского наследования в структуру груза НЗК в регионах неоднозначен, что можно объяснить, как особенностями генетической структуры, влиянием различных факторов популяционной динамики на формирование груза в определенном регионе, так и различным вкладом в структуру груза НЗК заболеваний с различным типом наследования в различных регионах России.

Проведен анализ нозологического спектра и территориального распределения отдельных нозологических форм НЗК, выявленных у населения в 12 районах Ростовской области. Разнообразие НЗК обеспечено за счет 20 нозологических форм, из них 13 с АД типом наследования, 5 с АР типом наследования и 2 с Х-сцепленным.

В публикациях по результатам генетико-эпидемиологических обследований регионов России отмечено, что заболевания распространены, которых составляет 1:50000 и чаще, образуют «ядро» нозологического спектра заболеваний в обследуемом регионе [13, 14]. «Ядро» нозологического спектра НЗК у населения в Ростовской области сформировано 7 заболеваниями, из них 5 с аутосомно-доминантным типом наследования – ладонно-подошвенная кератодермия (1:13818), вульгарный ихтиоз (1:5025), нейрофиброматоз, тип I (1:8577), множественный липоматоз (1:31091) и туберозный склероз (1:33164) и 2 с Х-сцепленным – эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (1:49746), ихтиоз Х-сцепленный (1:15546).

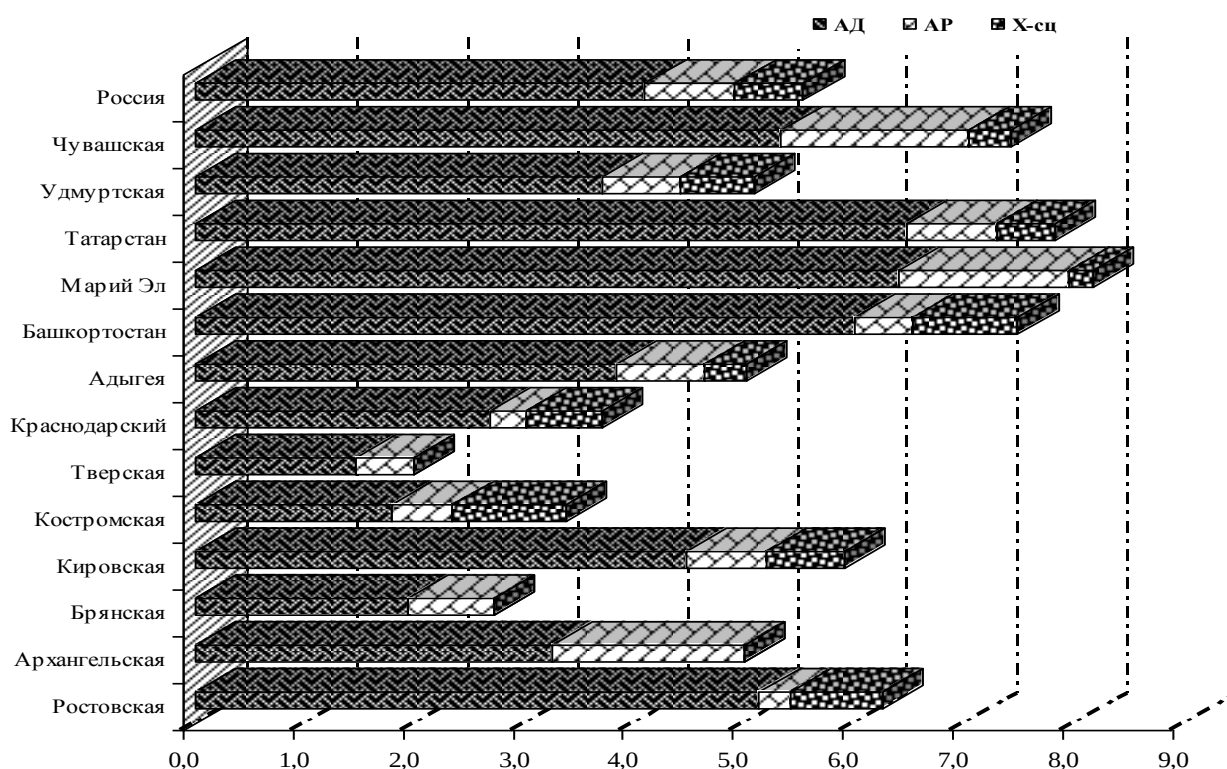


Рис. 2. Груз НЗК с различными типами наследования у населения в обследованных популяциях России

Fig. 2. The HSD burden with different types of inheritance in the population in the surveyed populations of Russia

Группу умеренно частых (1:50001-1:100000) составили 5 нозологических форм: ихтиозиформная эритродермия, буллезная форма аутосомно-доминантный тип наследования (1:55273), гипотрихоз врожденный (1:62183), буллезный эпидермолиз, тип Кобнера (1:99492), монилетрикс (1:99492) и ихтиозиформная эритродермия, аутосомно-рецессивный тип (1:99492).

Редкие НЗК (1:100001-1:200000) представлены единственной формой – альбинизм глазо-кожный (1:124365).

Очень редкие НЗК (1:200001 и реже) выявлены у единичных больных: АД формы – альбинизм глазо-кожный (1:248730), алопеция (1:497460), пахионихия (1:497460), синдром Гиппель-Линдау (1:497460), АР формы – алопеция (1:248730), кератодермия ладонно-подошвенная (1:248730) и энтеропатический акродерматит (1:497460).

Анализ равномерности распределения отдельных форм НЗК у населения в 12 районах Ростовской области, с использованием F-распределения, уровень значимости $\alpha < 0,001$ [21], выявил очаги накопления

вульгарного ихтиоза в Целинском и Миллеровском районах (F-распределение – 2,56 и 2,44, соответственно, $\alpha < 0,001$). В Родионово-Несветайском районе выявленная семья с 7 пораженными X-сцепленным ихтиозом обусловила высокую отягощенность X-сцепленной патологией и очаг локального накопления данного заболевания в районе (F=8,70; $\alpha < 0,001$). В Дубовском и Тарасовском районах выявлены очаги накопления нейрофиброматоза тип I (F-распределения – 3,90 и 3,52, соответственно, $\alpha < 0,001$).

Сравнительный анализ нозологического спектра и распространенности отдельных форм НЗК позволил определить частые нозологические формы НЗК в регионах и России в целом (табл. 4), оценить распространенность отдельных нозологических форм НЗК у населения в различных регионах России. Анализ показал, что «ядро» частых нозологических форм НЗК в РО схоже с большинством популяций европейской части России, однако характеризуется отличиями в частоте встречаемости.

Таблица 4

Распространенность частых НЗК, выявленных у населения в обследованных регионах России (1:на)

Table 4

The prevalence of frequent HSD, detected in the population in the surveyed regions of Russia (1:to)

№	Регион РФ Диагноз	Рост. обл.	Арх. обл.	Брян. обл.	Киров. обл.	Костр. обл.	Тверс. обл.	Красн. край	Адыгея	Башк.	Марий Эл	Татарс.	Удмур.	Чуваш.	Россия
	Численность	497460	40000	88210	286616	444476	76000	426700	101800	250000	276900	268894	267655	264490	2791741
<i>Аутосомно-доминантные</i>															
1	Ихтиоз вульгарный	5025	6667	88210	3675	8386	12667	8534	5358	6944	2130	7469	6225	3149	5151
2	Ладонно- подошвенная кера- тодермия	13818	20000	29403	47769	74079	38000	42670	33933	3425	18460	4636	12745	13921	12806
3	Нейрофиброматоз, тип I	8577	10000	88210	16860	44448		28447	11311	22727	12039	15817	24332	11500	19800
4	Множественный липоматоз	31091		22053	35827	222238	76000	16412	12725	35714		33612	24332	66123	35338
	<i>Среднее значение</i>	1943	3077	5189	2239	5626	6909	3743	2610	1667	1564	1545	2704	1876	2445
<i>Аутосомно-рецессивные</i>															
1	Ихтиозиформная эритродермия	99492	8000	29403	28662	27780	25333	35558	50900	250000	25173	268894	267655	20345	35792
2	Альбинизм глазо- кожный	124365	40000	22053	47769	88895	76000	426700	16967	62500	30767	15817	22305	37784	38243
	<i>Среднее значение</i>	35533	5714	12601	13648	17779	19000	30479	12725	19231	6440	12222	14087	5878	12244
<i>X-сцепленные</i>															
1	Ихтиоз	15546			11024		3800	9276	25450	10417	46150	22408	19118	26449	17233
	<i>Среднее значение</i>	11844	0	0	9554	0	3800	9276	25450	10417	46150	19207	14870	26449	16231
	<i>Суммарная</i>	1709	2000	3675	1748	4274	3040	2826	2078	1429	1242	1325	2108	1385	1917

Сокращения: Рост.обл. – Ростовская область, Арх.обл. – Архангельская область, Брян.обл. – Брянская область, Киров. обл. – Кировская область, Костр. обл. – Костромская область, Тверс. обл. – Тверская область, Краснод. край – Краснодарский край, Адыгея – Республика Адыгея, Башк. – Республика Башкортостан, Марий Эл – Республика Марий Эл, Татарс. – Республика Татарстан, Удмур. – Удмуртская Республика, Чуваш. – Чувашская Республика.
Abbreviations: Рост.обл. – Rostov region, Арх.обл. – Arkhangelsk region, Брян.обл. – Bryansk region, Киров. обл. – Kirov region, Костр. обл. – Kostroma region, Тверс. обл. – Tver region, Краснод. край – Krasnodar Territory, Адыгея – Adygea Republic, Башк. – Bashkortostan Republic, Марий Эл – Mari El Republic, Татарс. – Tatarstan Republic, Удмур. – Udmurt Republic, Чуваш. – Chuvash Republic.

В большинстве регионов и в России в целом «ядро» составляют 4 заболевания с АД типом наследования (вульгарный ихтиоз, ладонно-подошвенная кератодермия, нейрофиброматоз, тип I, множественный липоматоз), 2 заболевания с АР типом наследования (ихтиозиформная эритродермия, альбинизм глазо-кожный) и 1 заболевание с Х-сцепленным типом (Х-сцепленный ихтиоз).

Анализ распространенности НЗК в Ростовской области при сравнении с ранее обследованными регионами Европейской части России показал накопление ($\alpha < 0,001$) ряда нозологических форм с АД типом наследования (различия достоверны): нейрофиброматоз I типа (в РО 1:8577, средняя по РФ 1:19800; $F=2,29$); туберозный склероз (в РО 1:33164, средняя по РФ 1:93058; $F=1,83$); врожденный гипотрихоз (в РО 1:62183, средняя по РФ 1:2791741; $F=19,5$); монилетрикс (в РО 1:99492, средняя по РФ 1:1395871; $F=4,01$); ихтиозиформная эритродермия, буллезная форма АД (в РО 1:55273, средняя по РФ 1:2791741; $F=18,5$); буллезный эпидермолиз, тип Кобнера (в РО 1:99492, средняя по РФ 1:1395871; $F=4,01$).

При проведении данного исследования впервые выявлены у больных в РО следующие формы НЗК: с аутосомно-доминантным типом наследования – гипотрихоз врожденный, пахионихия, синдром Гиппель-Линдау, с аутосомно-рецессивным типом наследования – алопеция универсальная врожденная, ладонно-подошвенная кератодермия.

Молекулярно-генетические исследования, выполненные больным вульгарным ихтиозом, показали, что частота встречаемости мутации 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии составила 48,28%, мутация R501X не выявлена. При обследовании популяционной группы частота встречаемости мутации 2282del4 в гене *FLG* в гетерозиготном состоянии составила 1,56%, мутация R501X также не выявлена. Частота мутации 2282del4 в гене *FLG* у больных, доверительный интервал которой составил $0,36892 < 0,48276 < 0,59797$ и частоту в популяции – доверительный интервал

$0,00281 < 0,01575 < 0,04874$, различия $P=99,9\%$, что соответствуют европейским и российским данным [26, 27, 28].

Выводы:

Показатели груза НЗК у населения Ростовской области составили: с аутосомно-доминантным типом наследования – $5,15 \pm 0,32$ (1:1 943), аутосомно-рецессивным – $0,28 \pm 0,08$ (1:35 533), Х-сцепленным – $0,84 \pm 0,18$ (1:23 689) и суммарный – $5,85 \pm 0,34$ (1:1 709). В структуре груза больные НЗК с аутосомно-доминантным типом наследования составили наибольший процент (87,97%), по сравнению с аутосомно-рецессивным (4,81%) и с Х-сцепленным (7,22%).

Различия в значениях груза НЗК «сельского» и «городского» населения обусловлены влиянием генетического дрейфа и подразделенностью субпопуляций. Коэффициенты корреляции между показателями суммарного груза НЗК и с аутосомно-доминантным типом наследования и значениями случайного инбридинга F_{st} и индексом эндогамии составили ($r=0,76 \pm 0,16$ и $r=0,75 \pm 0,16$) и ($r=0,63 \pm 0,19$ и $r=0,62 \pm 0,19$), соответственно.

Нозологический спектр НЗК у населения в Ростовской области включает 20 нозологических форм, из них 13 с АД типом наследования, 5 с АР типом наследования и 2 с Х-сцепленным. «Ядро» нозологического спектра НЗК сформировано 7 заболеваниями: вульгарный ихтиоз (1:5 025), нейрофиброматоз, тип I (1:8 577), ладонно-подошвенная кератодермия (1:13 818), множественный липоматоз (1:31 091) и туберозный склероз (1:33 164), ихтиоз Х-сцепленный (1:15 546), эктодермальная дисплазия, ангидротическая форма (1:49 746). «Ядро» частых нозологических форм НЗК в РО схоже с большинством популяций европейской части России.

Анализ распространенности НЗК в Ростовской области при сравнении с ранее обследованными регионами Европейской части России показал накопление ($\alpha < 0,001$) ряда нозологических форм с АД типом наследования: нейрофиброматоз I типа ($F=2,29$); туберозный склероз ($F=1,83$); врожденный гипотрихоз ($F=19,5$); мониле-

трикс (F=4,01); ихтиозиформная эритродермия, буллезная форма АД (F=18,5); буллезный эпидермолиз, тип Кобнера (F=4,01).

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Суворова К.Н., Антоньев А.А., Гребенников В.А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону: Издательство Рост. ун-та, 1990. 336 с.
2. Суворова К.Н., Куклин В.Т., Рукавишникова В.М. Детская дерматовенерология. Казань, 1996. 441 с.
3. Суколин Г.И. Клиника наследственных дерматозов. Атлас-справочник. Москва, 2014. 311 с.
4. Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients / M.H. Pigg [et al.] // Acta Dermato Venereologica. 2016. Vol. 96(7). P. 932-937. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>
5. Wells R.S., Kerr C.B. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population // British Medical Journal. 1966. Vol. 1(5493). P. 947-950.
6. Вульгарный ихтиоз и другие ихтиозиформные генодерматозы, распространённость, патофизиологические особенности, трудности в диагностике / Ю.В. Максимова [и др.] // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. 2001. N 1. С. 16-18.
7. Карасев Е.А. Оценка роли некоторых экзогенных и эндогенных факторов в формировании моногенных дерматозов в условиях индустриального мегаполиса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 24 с.
8. Ляшенко Н.В. Клинико-эпидемиологические особенности генодерматозов в Удмуртской Республике: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 120 с.
9. Максимова Ю.В. Патофизиологические особенности и структура наследственных заболеваний с кожными проявлениями в Новосибирске: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998. 20 с.
10. Burden of inherited ichthyosis: A French national survey / I. Dreyfus [et al.] // Acta Dermato Venereologica. 2015. Vol. 95(3). P. 326-368.
11. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method / I. Dreyfus [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014. Vol. 9. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-1>
12. Гинтер Е.К. Наследственные болезни в Российских популяциях // Российские медицинские вести. 2009. Т. 14, N 1. С. 89-90.
13. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека. «Национальное руководство. Наследственные болезни» / под. ред. Н.П. Бочков, Е.К. Гинтер, В.П. Пузырев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 661-703.
14. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Гинтер Е.К. Факторы, определяющие распространение наследственных болезней в российских популяциях // Медицинская генетика. 2009. Т. 8, N 12. С. 7-23.
15. Суколин Г.И. Эпидемиология, клинический полиморфизм наследственных и наиболее распространенных дерматозов в различных климатогеографических зонах: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1986. 268 с.
16. Национальный состав населения области [http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/] / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Ростовской области. [Электронный ресурс]. URL: http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/statistics/population/ (дата обращения 01.12.2017).
17. Бутов Ю.С. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
18. Куклин В.Т., Суворова К.Н. Моногенные дерматозы: Учебное пособие. Йошкар-Ола: Всерос. учеб.-науч. метод. центр по непрерыв. мед. и фармацевт. образованию, 1993. 158 с.
19. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. Москва: Наука, 2004. 174 с.
20. Амелина С.С. Эпидемиология моногенной наследственной патологии и врожденных пороков развития у населения Ростовской области: дисс. ... док. мед. наук. Москва, 2006. 270 с.
21. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. Москва: Наука, 1991. 271 с.
22. Анализ популяционно-генетической структуры десяти районов Ростовской области через расширение изонимного метода, предложенное Барраи с коллегами / Г.И. Ельчинова [и др.] // Генетика. 2007. Т.43, N 12. С. 1690-1693.
23. Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В. Распределение фамилий в Ростовской области // Антропология. 2009. N 2. С. 51-64.

24. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. Москва: МИА, 2007. 480 с.

25. Осипова Е.В. Медико- и популяционно-генетическое изучение населения Республики Удмуртия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 24 с.

26. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В.Н. Максимов [и др.] // Медицинская генетика. 2007. N 8. С. 21-24.

27. Мутации в гене филаггрина у больных с вульгарным ихтиозом в популяции Новосибирска / В.Н. Максимов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2008. N 1. С. 172-175.

28. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F.J.D. Smith [et al.] // Nature Genetics. 2006. Vol. 38(3). P. 337-342. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1743>

References

1. Suvorova KN, Antonyev AA, Grebennikov VA. [Genetically determined skin pathology]. Rostov-na-Donu: Izdatelstvo Rost. un-ta; 1990. Russian.

2. Suvorova KN, Kuklin VT, Rukavishnikova VM. [Children's dermatovenereology]. Kazan; 1996. Russian.

3. Sukolin GI. Klinika nasledstvennykh dermatozov. [Clinic of hereditary dermatoses. Atlas-reference book]. Moscow; 2014. Russian.

4. Pigg MH, Bygum A, Ganemo A, et al. Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients. Acta Dermato Venereologica. 2016;96(7):932-937. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-2418>

5. Wells RS, Kerr CB. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population. British Medical Journal. 1966;1(5493):947-950.

6. Maksimova YuV, Efremov AV, Lykova SG, et al. [Vulgar ichthyosis and other ichthyosiform genodermatosis, prevalence, pathophysiological features, difficulties in diagnosis]. Sibirskiy zhurnal dermatologii i venerologii. 2001;1:16-18. Russian.

7. Karasev EA. [Evaluation of the role of some exogenous and endogenous factors in the formation of monogenic dermatoses in the conditions of an industrial megalopolis] [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

8. Lyashenko NV. [Clinical and epidemiological features of genodermatosis in the Udmurt Republic]. Moscow; 2010. Russian.

9. Maksimova YuV. [Pathophysiological features and structure of hereditary diseases with cutaneous manifestations in Novosibirsk]. Novosibirsk; 1998. Russian.

10. Dreyfus I, Pauwels C, Bourrat E, et al. Burden of inherited ichthyosis: A French national survey. Acta Dermato Venereologica. 2015;95(3):326-368.

11. Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, et al. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9:1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-1>

12. Ginter E.K. [Hereditary diseases in Russian populations]. Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2009;14(1):89-90. Russian.

13. Zinchenko RA, Ginter EK. [Hereditary diseases in human populations]. In: Bochkov NP, Ginter EK, Puzyrev VP, editors. [National leadership. Hereditary diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013:661-703. Russian.

14. Zinchenko RA, Elchinova GI, Ginter EK. [Factors determining the spread of hereditary diseases in Russian populations]. Meditsinskaya genetika. 2009;8(12):7-23. Russian.

15. Sukolin GI. [Epidemiology, clinical polymorphism of hereditary and most common dermatoses in various climatogeographical zones] [dissertation]. Moscow; 1986. Russian.

16. [National composition of the population of the region [http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/] / [The territorial body of the Federal State Statistics Service for the Rostov Region] [Internet] [Accessed 01 December 2017]. Available from: http://rostov.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/rostov/ru/statistics/population/ Russian.

17. Butov YuS. [Dermatovenereology. National leadership. Short edition] / Butova YuS, Skripkina YuK, Ivanova OL, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Russian.

18. Kuklin VT, Suvorova KN. [Monogenic dermatoses: a textbook]. Yoshkar-Ola: Vseros. ucheb.-nauch. metod. tsentr po nepreryv. med. i farmatsevt. obrazovaniyu; 1993. Russian.

19. Mordovtsev VN, Mordovtseva VV. [Hereditary diseases and malformations of the skin. Atlas]. Moscow: Nauka; 2004. Russian.

20. Amelina SS. [Epidemiology of monogenic hereditary pathology and congenital malformations in the population of the Rostov region] [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

21. Zhivotovskiy L.A. [Populyatsionnaya biometriya]. Moscow: Nauka; 1991. Russian.

22. Elchinova GI, Kriventsova NV, Terekhovskaya IG, et al. [Analysis of the population-genetic structure of ten districts of the Rostov Region through the extension of the isonymic method proposed by Barrai and colleagues]. *Genet-ics*. 2007;43(12):1690-1693. Russian.

23. Elchinova GI, Kriventsova NV. [Distribution of family names in the Rostov region]. *Antropologiya*. 2009;2:51-64. Russian.

24. Gerasimov AN. [Medical Statistics: a textbook]. Moscow: MIA; 2007. Russian.

25. Osipova EV. [Medico-and population-genetic study of the population of the Republic of Udmurtia] [dissertation]. Moscow; 2006. Russian.

26. Maksimov VN, Kulikov IV, Semaev SE, et al. [Deletion of 2282del4 in the filaggrin gene in the population of Novosibirsk residents and in patients with vulgar ichthyosis]. *Meditinskaya genetika*. 2007;8:21-24. Russian.

27. Maksimov VN, Kulikov IV, Semaev SE, et al. [Mutations in the filaggrin gene in patients with vulgar ichthyosis in the Novosibirsk population]. *Byulleten sibirskoy meditsiny*. 2008;1:172-175. Russian.

28. Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics*. 2006;38(3):337-342. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1743>

Информация об авторах

Светлана Сергеевна Амелина, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Елена Владимировна Дегтерева, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Рена Абульфазована Зинченко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», E-mail: renazinchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3586-3458, Researcher ID (WoS): A-9554-2016, Author ID (SCOPUS): 6603422100, Author ID (РИНЦ): 93625.

Information about the authors

Svetlana S. Amelina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology of ATF and HETP with the course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University.

Elena V. Degtereva, Assistance Lecturer of the Department of Hematology and Transfusiology of ATF and HETP with the course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University.

Rena A. Zinchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Molecular and Cell Genetics, Deputy Director for Scientific Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Centre for Medical Genetics, E-mail: renazinchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3586-3458, Researcher ID (WoS): A-9554-2016, Author ID (SCOPUS): 6603422100, Author ID (РИНЦ): 93625.

Статья поступила в редакцию 20 ноября 2018 г.
Receipt date 2018 November 20.

Статья принята к публикации 25 февраля 2019 г.
Accepted for publication 2019 February 25.



УДК: 575:599.9

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3

О.В. Кочетова¹,
Г.Ф. Корытина¹,
Л.З. Ахмадишина¹,
Т.В. Викторова²,
О.Е. Мустафина¹

**Анализ полиморфных локусов генов ферментов
антиоксидантной защиты в этнических группах
республики Башкортостан**

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,

просп. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Башкирский государственный медицинский университет»,

ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

Автор для переписки: О.В. Кочетова (Olga_mk78@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: На сегодняшний день актуальным является проведение фармакогенетического тестирования для определения индивидуальной чувствительности пациентов к лекарственным препаратам. Внедрению же в клиническую практику фармакогенетического тестирования в определенном регионе должны предшествовать популяционно-генетические исследования. **Цель исследования:** Цель исследования состояла в анализе популяционно-генетической структуры популяций русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, по аллельным вариантам генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1*. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы ДНК русских (N=640), татар (N=462) и башкир (N=192), проживающих в Республике Башкортостан. ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили с помощью ПЦР, ПЦР-ПДРФ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ MS Office Excel 2003, STATISTICA v.6.0. и программы Harpview 4.2. **Результаты:** Выявлены существенные межэтнические различия по распределению частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTM1* (Del), *GSTP1* (rs1695) и *NQO1* (rs1800566). Установлено сходство популяций русских, татар и башкир по распределению частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTT1* (Del), *CAT* (rs1001179). Анализ данных с привлечением литературных сведений показал сходство изученных популяций с населением Европы по спектру частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *GSTM1* (Del), *GSTT1* (Del), *NQO1* (rs1131341), с населением Азии по спектру частот аллелей и генотипов гена *GSTP1* (rs1695). **Заключение:** Распределение частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTM1* (del), *GSTP1* (rs1695l) и *NQO1* (rs1800566) имеет существенные межэтнические различия. Распределение частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTT1*, *CAT*, *GPX1* в популяциях русских, татар и башкир сходно.

Ключевые слова: полиморфные маркеры; гены ферментов антиоксидантной защиты; этнические группы; фармакогенетика

Благодарности: Исследование частично поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (проекты №17-44-020735, №18-015-00050); биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Для цитирования: Кочетова ОВ, Корытина ГФ, Ахмадишина ЛЗ, и др. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах республики Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):22-33. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3

Olga V. Kochetova¹,
Gulnaz F. Korytina¹,
Leysan Z. Akhmadishina¹,
Tatyana V. Viktorova²,
Olga E. Mustafina¹

Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, 71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,
3 Leni St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Olga V. Kochetova (Olga_mk78@mail.ru)

Abstract

Background: The ideal dose of drugs varies widely among patients, mainly due to genetic factors. Introduction to clinical practice of pharmacogenetic testing in a certain region should be preceded by population-genetic studies. **The aim of the study:** To determine the prevalence of the most common allelic variants of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1* in a representative sample of the three ethnic groups (Russians, Tatars, and Bashkirs) from the Republic of Bashkortostan (Russia), and to compare the results with existing data for other populations. **Materials and methods:** The genotypes were determined in 1294 DNA samples of healthy unrelated individuals, representatives of three ethnic groups (Russians (N=640), Tatars (N=462) and Bashkirs (N=192)). The gene polymorphisms were examined using PCR and PCR-RLFP methods. **Results:** The analysis of the *GSTM1* (Del), *GSTP1* (rs1695), and *NQO1* (rs1800566) allele and genotype frequencies revealed significant differences among healthy residents of the Republic of Bashkortostan of different ethnicities. Distribution of allele and genotype frequencies of the *GSTT1* (Del), *CAT* (rs1001179) genes were similar in Russians, Tatars, and Bashkirs. The analysis of literature data showed similarity of ethnic groups with the population of Europe in alleles and genotypes of polymorphic markers of the *GSTM1* (Del), *GSTT1* (Del), *NQO1* (rs1131341) genes. The distribution of alleles and genotypes of the *GSTP1* (rs1695l) gene were similar of the studied ethnic groups with the population of Asia are shown. **Conclusion:** The frequency distribution of the alleles of polymorphic markers of the *GSTM1* (del), *GSTP1* (rs1695l) and *NQO1* (rs1800566) genes has significant interethnic differences. The frequency distribution of the alleles of the polymorphic markers of the *GSTT1*, *CAT*, *GPX1* genes in the populations of Russians, Tatars and Bashkirs is similar.

Keywords: genes of antioxidant protection; polymorphic markers; ethnic group; ecological genetics; metabolism

Acknowledgements: The study was partially supported by the Russian Foundation for Basic Research (projects No. 17-44-020735, No. 18-015-00050); biological material (DNA) for research is taken from the collection of human biological materials of the Federal State Budgetary Institution of Science, The Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, The Russian Academy of Sciences, supported by the program of bioresource collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (agreement No. 007-030164/2); the work was done using the equipment of the Center for collective use «Biomika» and the unique scientific installation «KODINK» (Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences).

For citation: Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, et al. Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):22-33. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3

Введение. Среди причин инвалидизации, снижения продолжительности жизни, смертности нежелательные эффекты применения фармакологических препаратов занимают одну из лидирующих позиций. Генетические факторы детерминируют от 20 до 95% вариабельности эффективности применения лекарственных средств. Поэтому сведения о популяционно-генетической структуре населения являются важной информацией для обоснования выбора лекарств, которые целесообразно применять в конкретных регионах. Внедрению в клиническую практику фармакогенетического тестирования в определенном регионе должны предшествовать популяционно-генетические исследования. Очевидно, что в Российской Федерации, где проживают люди разной этнической и расовой принадлежности, такие исследования актуальны и имеют большое социальное и экономическое значение. Среди населения Российской Федерации сведения о частотах аллельных вариантов генов «фармакологического ответа» ограничены результатами единичных работ [1, 2].

Цель исследования. Цель исследования состояла в анализе популяционно-генетической структуры русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, по аллельным вариантам генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1*.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили образцы ДНК (N=1294) неродственных индивидуумов, входящих в случайную выборку

жителей Республики Башкортостан (РБ): русских (N=640), татар (N=462) и башкир (N=192). ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных локусов генов *GSTP1* (g.67585218A>G, p.Ile105Val, rs1695; g.7514C>T, p.Ala114Val, rs1138272), *CAT* (c.-262C>T, g.4760C>T, rs1001179; c.1167C>T, g.27437C>T, p.Asp389, rs769217), *GPX1* (g.5958C>T, p.Pro200Leu, rs1050450), *NQO1* (c.465C>T, g.16665C>T, p.Arg139Trp, rs1131341; c.609C>T, g.20389C>T, p.Pro187Ser, rs1800566) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией соответствующими ферментами (*BsoMAI*, *BstFNI*, *SmaI*, *BstXI*, *BstDEI*, *MspI*, *HinfI*) производства "Сибэнзим" (Россия) и "Fermentas". Делеционный полиморфизм генов *GSTM1* (del), *GSTT1* (del) исследовали в стандартных условиях по ранее описанной методике [3, 4]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы идентификации полиморфных аллелей изученных полиморфизмов были приведены ранее в работах [3-11].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ: MS Office Excel 2003, STATISTICA v.6.0. [12]. Неравновесие по сцеплению для локусов и равновесие Харди-Вайнберга рассчитывали с использованием программы Haploview 4.2 [13]. Различия считались значимыми, если соответствующие Р-значения

были меньше, чем 0,05. Коэффициент отклонения фактической гетерозиготности от теоретически ожидаемой рассчитывали по формуле: $F=h-g/h$, где: h – ожидаемый, а g – наблюдаемый уровень гетерозиготности.

Результаты и их обсуждение. В популяциях русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1*.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1050450 (p.Pro200Leu) гена *GPX1* выявил отклонение от равновесия Харди-Вайнберга во всех трех анализируемых популяциях, поэтому мы не включили его в дальнейший обсуждение.

При анализе распределения частот генотипов гена *GSTM1* выявлены статистически значимые различия между популяциями русских, татар и башкир ($\chi^2=41,387$, $p=0,0001$). Попарное сравнение популяций русских и татар показало сходство в распределении частот генотипов гена *GSTM1* ($\chi^2=1,069$, $p=0,301$). Однако, попарное сравнение популяции башкир с популяциями татар и русских показало,

что по распределению частот генотипов башкиры достоверно отличаются как от татар ($\chi^2=36,022$, $p=0,0001$), так и от русских ($\chi^2=29,398$, $p=0,0001$). Делеция гена *GSTM1* в группе башкир встречалась с частотой 63,37%, тогда как у татар и русских частота генотипа *GSTM1*Del/Del* составляла 40,91% и 44,22%, соответственно (табл. 1). Анализ литературных данных показывает, что частота делеционного варианта гена *GSTM1* сходна у европеоидов и монголоидов и составляет в среднем 53,1% среди европеоидов, 52,9% у монголоидов [14]. В тоже время, самая низкая частота делеции выявлена в популяции саудовских арабов (15,35%), индийцев из Южной Индии (22,4%), индийцев из Северной Индии (33,0%) и у африканцев (26,7%). Частота делеции в этнической группе башкир сходна с таковой в популяции португальцев (58,3%), англичан (57,8%) и шведов (55,9%). Более низкая частота делеции гена *GSTM1*, характерная для татар и русских выявлена также у бразильцев (42,0%), турок (45,0%), финнов (46,9%) и мексиканцев (42,6%) [15].

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов глутатион S-трансфераз M1, T1, P1 и глутатионпероксидазы 1 в популяциях русских, татар и башкир

Table 1

Frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci of glutathione S-transferase M1, T1, P1 and glutathione peroxidase 1 in populations of Russians, Tatars and Bashkirs

Генотипы и аллели	Русские	Татары	Башкиры
делеционный полиморфизм гена <i>GSTM1</i> , n (%)			
норма	357 (55,78)	273 (59,09)	111 (36,63)
делеция	283 (44,22)	189 (40,91)	192 (63,37)
делеционный полиморфизм гена <i>GSTT1</i> , n (%)			
норма	378 (77,46)	286 (75,86)	150 (78,13)
делеция	110 (22,54)	91 (24,14)	42 (21,88)
rs1050450 (p.Pro200Leu) гена <i>GPX1</i> , n (%)			
Pro/Pro	270 (57,94)	173 (51,64)	82 (49,40)
Pro/Leu	188 (40,34)	157 (46,87)	81 (48,80)
Leu/Leu	8 (1,72)	5 (1,49)	3 (1,81)
Pro	728 (78,11)	503 (75,07)	245 (73,80)
Leu	204 (21,89)	167 (24,93)	87 (26,20)
rs1695 (p.Ile105Val) гена <i>GSTP1</i> , n (%)			

Генотипы и аллели	Русские	Татары	Башкиры
Ile/Ile	413 (64,53)	314 (67,97)	112 (58,33)
Ile/Val	218 (34,06)	134 (29,00)	78 (40,63)
Val/Val	9 (1,41)	14 (3,03)	2 (1,04)
Ile	1044 (81,56)	762 (82,47)	302 (78,65)
Val	236 (18,44)	162 (17,53)	82 (21,35)
rs1138272 (p.Ala114Val) гена <i>GSTP1</i> , n (%)			
Ala/Ala	496 (80,26)	347 (82,62)	142 (85,54)
Ala/Val	113 (18,28)	68 (16,19)	22 (13,25)
Val/Val	9 (1,46)	5 (1,19)	2 (1,20)
Ala	1105 (89,40)	762 (90,71)	306 (92,17)
Val	131 (10,60)	78 (9,29)	26 (7,83)
гаплотипы гена <i>GSTP1</i> , n (%)			
*A	923 (74,68)	639 (76,07)	240 (73,17)
*D	79 (6,39)	45 (5,36)	12 (3,66)
*B	182 (14,72)	123 (14,64)	66 (20,12)
*C	52 (4,21)	33 (3,93)	10 (3,05)

Примечание: номенклатура гаплотипов гена *GSTP1* (маркеры rs1695l и rs1138272): *A – (105) Ile/(114)Ala; *B – (105) Val/(114)Ala; *C – (105) Val / (114)Val; *D – (105) Ile / (114)Val

Note: the nomenclature of haplotypes of the *GSTP1* gene (markers rs1695l and rs1138272): *A – (105) Ile/(114)Ala; *B – (105) Val/(114)Ala; *C – (105) Val / (114)Val; *D – (105) Ile / (114)Val

При анализе частоты делеции гена *GSTT1* статистически значимых различий между популяциями русских, татар и башкир выявлено не было ($\chi^2=0,47$, $p=0,79$). Частота делеции варьировала от 21,88% у башкир до 22,54% у русских и 24,14% у татар (табл. 1). Частота делеционного генотипа гена *GSTT1* в среднем у европейцев составляет 20%, в популяциях Восточной Азии (у жителей Кореи, Китая) она достигает 40% [16]. Сравнительный анализ делеционного полиморфизма гена *GSTT1* в анализируемых популяциях с представителями различных рас мира показал, что частота генотипов у русских, татар и башкир сходна с распространенностью делеции среди представителей белой расы ($\chi^2=1,32$, $p=0,25$, $\chi^2=2,90$, $p=0,09$ и $\chi^2=0,007$, $p=0,93$ соответственно). По распределению генотипов гена *GSTT1* и русские и татары и башкиры достоверно отличаются от монголоидов, среди которых

частота делеции составляет 38,4% ($\chi^2=14,77$, $p=0,0001$; $\chi^2=4,98$, $p=0,03$ и $\chi^2=5,31$, $p=0,02$ соответственно). Самая низкая частота делеции гена *GSTT1* выявлена у Саудовских арабов (9,0%) [17], мексиканцев (9,3%) и индийцев (9,7%) [15].

В таблице 1 представлены данные анализа полиморфных локусов rs1695 (p.Ile105Val) и rs1138272 (p.Ala114Val) гена *GSTP1*. В этнических группах русских и башкир выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по распределению частот генотипов полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* (табл. 2), что было обусловлено увеличением доли гетерозигот (34,06% и 40,63%, соответственно) и одновременным снижением частоты гомозигот Val/Val. Повышение гетерозиготности до 0,503 против ожидаемой 0,424 наблюдалось также среди индийцев Северной Индии [18].

Таблица 2

Показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности по частотам аллелей генов *GSTP* и *GPX1* в популяциях русских, татар и башкир

Table 2

The parameters of the observed and expected heterozygosity in frequencies of alleles of the *GSTP* and *GPX1* genes in the populations of Russians, Tatars and Bashkirs

Полиморфизм	Популяции	n_i	Hobs	Hexp	F	Харди-Вайнберга χ^2 (P)
rs1695* <i>GSTP1</i>	Русские	640	0,3406	0,3008	-0,1325	6,522 (0,038)*
	Татары	462	0,29	0,2892	-0,003	0,0003 (1,000)
	Башкиры	192	0,4062	0,3359	-0,2092	6,047 (0,049)*
rs1050450* <i>GPX1</i>	Русские	466	0,4034	0,3419	-0,1798	10,035 (0,007)*
	Татары	335	0,5095	0,400	-0,2736	14,185 (0,001)*
	Башкиры	166	0,488	0,3868	-0,2616	6,697 (0,035)*

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* в популяциях русских, татар и башкир показал статистически достоверные различия между всеми тремя группами ($\chi^2=12,323$, $p=0,015$). Популяция татар по распределению частот генотипов данного полиморфного маркера статистически значимо отличалась как от популяции русских ($\chi^2=6,02$, $p=0,049$), так и от популяции башкир ($\chi^2=9,775$, $p=0,008$). Полученные различия связаны с более низкой частотой гетерозиготного генотипа (29,00%) и высокой частотой генотипа *Pe/Pe* (67,97%) в популяции татар. С другой стороны было выявлено сходство популяциями русских и башкир ($\chi^2=2,835$, $p=0,245$).

Анализ опубликованных данных показал, что распределение частот генотипов полиморфного маркера rs1695 гена *GSTP1* в популяциях русских, татар и башкир было сходным с таковым в популяции южных индийцев, японцев и китайцев [19, 20]. В тоже время распределение частот генотипов в популяциях русских, татар и башкир значительно отличалось от такового в популяциях северных индийцев, американцев европейского происхождения и бразильцев [15, 18, 21, 22].

Анализ частот генотипов и аллелей полиморфного маркера rs1138272 гена *GSTP1* в трех этнических группах, проживающих в Республике Башкортостан (см. табл. 1) показал отсутствие достоверных различий между русскими, татарами и башкирами ($\chi^2=2,79$, $p=0,594$ и $\chi^2=2,604$, $p=0,272$). Частота генотипа *Ala/Ala* варьиро-

вала от 80,26% у русских, 82,62% у татар до 85,54% у башкир. Максимальное число гетерозигот по данному маркеру было в этнической группе русских (18,28%). Согласно литературным данным, частота данного генотипа среди японцев составляет 100% [19].

Нами были рассчитаны частоты комбинаций генотипов и проведен анализ гаплотипов по полиморфным маркерам rs1695 и rs1138272 гена *GSTP1* в популяциях русских, татар и башкир (см. табл. 1). Выявлены статистически достоверные различия между ними по распределению частот гаплотипов ($\chi^2=10,216$, $p=0,037$). Парное сравнение показало сходство между русскими и татарами ($\chi^2=1,122$, $p=1,00$) башкирами и татарами ($\chi^2=6,531$, $p=0,116$). Популяция башкир достоверно отличалась от популяции русских ($\chi^2=9,046$, $p=0,037$), что обусловлено сравнительно высокой частотой гаплотипа *GSTP1* B* (20,12%) и низкой гаплотипа *GSTP1*D* (3,66%) у башкир.

В таблице 3 представлены данные анализа полиморфных маркеров – rs1001179 и rs769217 гена *CAT* в популяциях русских, татар и башкир. Не выявлено различий между популяциями по распределению частот генотипов и аллелей по маркеру rs1001179 ($\chi^2=3,268$, $p=0,514$ и $\chi^2=2,165$, $p=0,339$). Наиболее часто встречающимся генотипом во всех трёх популяциях был генотип *CC*, частота которого составила 57,51% у русских, 61,19% у татар и 60,61% у башкир. Наибольший уровень гетерозиготности наблюдался в группе башкир (33,33%).

Таблица 3

Распределение частот генотипов, аллелей и гаплотипов полиморфных маркеров гена каталазы и НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы 1 в популяциях русских, татар и башкир

Table 3

Frequency distribution of genotypes, alleles and haplotypes of polymorphic markers of the catalase gene and NAD (F) H-quinone oxidoreductase 1 in populations of Russians, Tatars and Bashkirs

Генотипы и аллели	Русские	Татары	Башкиры
rs1001179 (с.-262C>T) гена CAT, n (%)			
CC	268 (57,51)	205 (61,19)	100 (60,61)
CT	151 (32,40)	100 (29,85)	55 (33,33)
TT	47 (10,09)	30 (8,96)	10 (6,06)
C	687 (73,71)	510 (76,12)	255 (77,27)
T	245 (26,29)	160 (23,88)	75 (22,73)
rs769217 (с.1167 C>T) гена CAT, n (%)			
CC	317 (68,03)	227 (67,76)	96 (57,83)
CT	139 (29,83)	97 (28,96)	66 (39,76)
TT	10 (2,15)	11 (3,28)	4 (2,41)
C	773 (82,94)	551 (82,24)	258 (77,71)
T	159 (17,06)	119 (17,76)	74 (22,29)
гаплотипы гена CAT, n (%)			
(-262)C/ (1167)C	558 (59,87)	412 (61,49)	192 (57,83)
(-262)C/ (1167)T	129 (13,84)	98 (14,63)	63 (18,98)
(-262)T/ (1167)C	215 (23,07)	139 (20,75)	66 (19,88)
(-262)T/ (1167)T	30 (3,22)	21 (3,13)	11 (3,31)
rs1131341 (с. 465 C>T) гена NQO1, n (%)			
CC	484 (78,32)	335 (79,76)	132 (79,52)
CT	132 (21,36)	80 (19,05)	34 (20,48)
TT	2 (0,32)	5 (1,19)	0
C	1100 (89,00)	750 (89,29)	298 (89,76)
T	136 (11,00)	90 (10,71)	34 (10,24)
rs1800566(с.609 C>T) гена NQO1, n (%)			
CC	431 (69,74)	270 (64,29)	99 (59,64)
CT	173 (27,99)	132 (31,43)	56 (33,73)
TT	14 (2,27)	18 (4,29)	11 (6,63)
C	1035 (83,74)	672 (80,00)	254 (76,51)
T	201 (16,26)	168 (20,00)	78 (23,49)
гаплотипы гена NQO1 n (%)			
465C/609C	921 (74,64)	601 (71,55)	230 (9,28)
465C/ 609T	178 (14,42)	149 (17,74)	68 (20,48)
465T/ 609C	114 (9,24)	71 (8,45)	24 (7,23)
465T/ 609T	21 (1,70)	19 (2,26)	10 (3,01)

Сравнительный анализ этнических групп Республики Башкортостан с популяциями других народов мира выявил достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1001179 гена *CAT* между популяциями русских и татар и популяциями европеоидов (датчане и американцы) ($\chi^2=9,55$, $p=0,008$ и $\chi^2=12,84$, $p=0,002$, для русских; $\chi^2=7,57$, $p=0,023$ и $\chi^2=6,59$, $p=0,037$, для татар), популяциями монголоидов (тайванцы и корейцы) ($\chi^2=82,19$, $p=0,00001$ и $\chi^2=147,61$, $p=0,00001$, для русских; $\chi^2=69,15$, $p=0,00001$ и $\chi^2=116,62$, $p=0,00001$, для татар). Данные различия обусловлены высокой частотой редкого генотипа ТТ у русских (10,09%) и татар (8,96%), тогда как у европеоидов частота его составила не более 6%, а у монголоидов – 0,25%. В то же время, этническая группа башкир по распределению частот генотипов полиморфного маркера rs1001179 гена *CAT* была сходна с популяциями датчан и американцев ($\chi^2=0,71$, $p=0,701$ и $\chi^2=3,64$, $p=0,162$), но достоверно отличалась от популяций тайванцев и пакистанцев ($\chi^2=55,99$, $p=0,00001$ и $\chi^2=95,83$, $p=0,0001$) [23].

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs769217 гена *CAT* в популяциях русских, татар и башкир достоверных различий между ними не выявил ($\chi^2=7,829$, $p=0,098$ и $\chi^2=4,629$, $p=0,099$, соответственно). Попарное сравнение показало, что башкиры достоверно отличаются от русских по распределению частот аллелей ($\chi^2=4,111$, $p=0,043$), что связано с высокой частотой аллеля Т в группе башкир. Частота гомозиготного генотипа СС довольно широко варьировала: от 68,03% у русских и 67,76% у татар до 57,83% у башкир. В популяции башкир также наблюдался самый высокий уровень гетерозиготности (39,76%), тогда как в популяциях русских и татар доля гетерозигот по данному локусу не превышала 30% (29,83% и 28,96%, соответственно).

Данные о частотах гаплотипов гена *CAT* показаны в табл. 3. Анализ распределения гаплотипов в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан не выявил межэтнических различий ($\chi^2=6,52$,

$p=0,164$). С высокой частотой во всех этнических группах встречается гаплотип *CAT* (-262)С/(1167)С представляющий собой сочетание аллелей по обоим локусам. Частота гаплотипа *CAT* (-262)Т/(1167)С колебалась от 19,88% у башкир, 20,75% у татар, до 23,07% у русских.

В таблице 3 представлены данные анализа полиморфных маркеров rs1131341 и rs1800566 гена *NQO1* в популяциях русских, татар и башкир. Для всех изученных групп выявлено сходство по распределению частот генотипов и аллелей локуса rs1131341 ($\chi^2=5,37$, $p=0,251$ и $\chi^2=0,167$, $p=0,92$, соответственно). В этнической группе башкир гомозиготный генотип ТТ не был выявлен, в то время как у русских и татар частота этого генотипа составила 0,32% и 1,19%, соответственно. С другой стороны при анализе полиморфизма rs1800566 гена *NQO1* показаны существенные межэтнические различия ($\chi^2=12,24$, $p=0,016$ и $\chi^2=10,816$, $p=0,004$, соответственно). Попарное сравнение этнических групп выявило достоверные отличия по распределению частот генотипов и аллелей между русскими и башкирами ($\chi^2=11,257$, $p=0,004$ и $\chi^2=8,869$, $p=0,003$, соответственно), обусловленное высокой частотой генотипа СС и аллеля С в популяции русских. Также были выявлены достоверные различия по распределению частот аллелей между группами русских и татар ($\chi^2=4,529$, $p=0,033$).

По данным Park S.-J. с соавт. (2003) частота генотипов полиморфного маркера rs1800566 гена *NQO1* среди европеоидов составляет 68,2%, 27,6%, 4,2%, соответственно для генотипов СС, СТ, ТТ. Подобное распределение частот генотипов наблюдается и в популяциях русских и татар ($\chi^2=0,75$, $p=0,69$ и $\chi^2=0,75$, $p=0,69$). В популяции башкир несколько повышена частота гетерозиготного генотипа СТ и понижена частота генотипа СС по сравнению с европеоидами в целом ($\chi^2=13,49$, $p=0,001$). В тоже время у представителей монголоидной расы наблюдается иное, отличное от европеоидов, распределение частот генотипов полиморфизма rs1800566 гена *NQO1*, с достаточно высоким уровнем гетерозиготности (49,7% у китайцев и 50,7% у японцев) и повышением доли го-

мозмигот по ТТ (16,35 и 15,1%, соответственно) [24-26].

Анализ распределения частот гаплотипов по локусам rs1131341 и rs1800566 гена *NQO1* выявил существенные межэтнические различия ($\chi^2=12,204$, $p=0,016$). Популяция башкир достоверно отличалась по распределению частот гаплотипов гена *NQO1* от популяции русских ($\chi^2=10,60$, $p=0,018$). Полученные различия связаны с большей частотой гаплотипа *NQO1** 465C/ 609T у башкир (20,48% против 14,42% у русских).

Заключение. Таким образом, выявлены существенные межэтнические различия по распределению частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTM1* (del), *GSTP1* (rs16951) и *NQO1* (rs1800566). Вместе с тем определено сходство в распределении частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTT1*, *CAT*, *GPX1* в популяциях русских, татар и башкир. Анализ данных литературы показал наличие сходства изученных популяций с населением Европы по полиморфным маркерам генов *GSTM1* (башкиры), *GSTT1*, *NQO1*. Показано сходство в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1695 гена *GSTP1* изученных популяций с населением Азии, в отношении полиморфных маркеров генов *GSTP1* (rs1138272) и *CAT* rs1001179) установлено промежуточное распределение между популяциями европеоидов и монголоидов.

Ранее проведенный анализ полиморфных маркеров Y хромосомы, митохондриальной ДНК и аутосомных маркеров демонстрируют влияние на популяции народов, населяющих Республику Башкортостан, двух рас, что проявляется в усредненной частоте встречаемости полиморфных вариантов многих маркеров генов в разных этносах. Данный аспект особенно свойственен популяции башкир, в которой наблюдается увеличение частоты мутантных аллелей и редких гаплотипов, более характерных для монголоидных популяций. Каждая популяция или этническая группа характеризуется своим набором аллелей каждого гена и частотами их встречаемости. Полученные оригинальные результаты о популяционно-генетической структуре населения (с учетом

этнической принадлежности) по полиморфным маркерам генов, детерминирующих ответ организма на воздействие лекарственных средств, являются основой для осуществления фармакогенетического тестирования в клинической практике в будущем.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Shabaruddin F.H., Fleeman N.D., Payne K. Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments // *Pharmgenomics Pers Med.* 2015. N 8. P. 115-126. DOI: 10.2147 / PGPM.S35063
3. Detection of *CYP1A1* and *GSTP1* gene polymorphisms in bladder cancer patients in a Turkish population using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method / A. Altunkol [et al.] // *Turk J Urol.* 2018. Vol. 44(2). P. 125-131. DOI: 10.5152 / tud.2018.23571
4. A study of the association of glutathione S-transferase M1/T1 polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Egyptian patients / D.G. Aly [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia.* 2018. Vol. 93(1). P. 54-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185796>
5. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с развитием диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 / Е.В. Зотова [и др.] // *Мол. Биол.* 2004. Т. 38, N 2. С.244-249.
6. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Low yield of polymorphisms from EST blast searching: analysis of genes related to oxidative stress and verification of the P197L polymorphism in *GPX1* // *Hum Mutat.* 1999. Vol. 13(4). P. 294-300. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5)
7. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels / L. Forsberg [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* 2001. Vol. 30(5). P. 500-505. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00487-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00487-1)
8. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Baranov V.S. Glutathione- S-transferase micro and theta

gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80(1). P. 39-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001090100274>

9. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer / S.-J. Park, [et al.] // *Mutation Research.* 2003. N 536. P.131-137. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(03\)00041-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(03)00041-X)

10. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer / S. Sanyal [et al.] // *Carcinogenesis.* 2004. N 25. P. 729-734. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh058>

11. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1 / R. Thier [et al.] // *Arch Toxicol.* 1999. Vol. 73(4-5). P. 197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002040050606>

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 305 с.

13. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps / J.C. Barrett [et al.] // *Bioinformatics.* 2005. Vol. 21(2). P. 263-265. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>

14. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations / S. Garte [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2001. N 10. P. 1239-1248.

15. Pharmacogenomic assessment of Mexican and Peruvian populations / S. Marsh [et al.] // *Pharmacogenomics.* 2015. Vol. 16(5). P. 441-448. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.15.10>

16. Joos L., Pare P., Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med. Wkly.* 2002. N 132. P. 27-37.

17. T null and M null genotypes of the glutathione S-transferase gene are risk factor for CAD independent of smoking / K.K. Abu-Amro [et al.] // *BMC Medical Genetics.* 2006. Vol. 7(38). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-38>

18. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations / S. Piacentini [et al.] // *Mol Biol Rep.* 2011. Vol. 38(2). P. 1225-1230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0221-0>

19. Mansoori A.A., Jain S.K. ADH1B, ALDH2, GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphic Frequencies among Alcoholics and Controls in the Arcadian Population of Central India Asian // *Pac J Cancer Prev.* 2018. Vol. 19(3). P. 725-731. DOI: [10.22034/APJCP.2018.19.3.725](https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.725)

20. Lack of associations between genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and pancreatic cancer risk: a multi-institutional case-control study in Japan / I. Yamada [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014. Vol. 15(1). P. 391-395.

21. Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study / M.L. Cote [et al.] // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26(4). P. 811-819. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi023>

22. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese / S.L. Zhong [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* 2006. Vol. 28(1-2). P. 77-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.01.002>

23. A Study on Catalase Gene Promoter Polymorphism -21 A/T (rs7943316) in Healthy Pakistani population / S.N. Nawab [et al.] // *Pak J Med Sci.* 2017. Vol. 33(6). P. 1521-1524. DOI: [10.12669/pjms.336.13188](https://doi.org/10.12669/pjms.336.13188)

24. Associations of NQO1 C609T and NQO1 C465T polymorphisms with acute leukemia risk: a PRISMA-compliant meta-analysis / H. He [et al.] // *Onco Targets Ther.* 2017. N 10. P. 1793-1801. DOI: [10.2147/OTT.S132503](https://doi.org/10.2147/OTT.S132503)

25. Genetic association of the NQO1 rs1800566 (609C>T) variant with risk of preeclampsia in the Chinese Han population / L. Zhao [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* 2017. N 10. P. 42-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.05.004>

26. Association of NAD(P)H:quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population / J. Zhang [et al.] // *Carcinogenesis.* 2003. Vol. 24(5). P. 905-909. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg019>

References

1. Kukes VG, Sychev DF, editors. [Clinical pharmacology: a textbook]. 5th edition amended and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian.

2. Shabaruddin FH, Fleeman ND, Payne K. Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015;8:115-126. DOI: [10.2147/PGPM.S35063](https://doi.org/10.2147/PGPM.S35063)

3. Altunkol A, Savaş M, Dilmeç F, et al. Detection of CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms in bladder cancer patients in a Turkish population using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

Turk J Urol. 2018;44(2):125-131. DOI: 10.5152 / tud.2018.23571

4. Aly DG, Salem SA, Amr KS, et al. A study of the association of glutathione S-transferase M1/T1 polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Egyptian patients. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93(1):54-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185796>

5. Zotova EV, Savostyanov KV, Chistyakov DA, et al. [Search for the association of polymorphic markers of genes encoding antioxidant defense enzymes, with the development of diabetic polyneuropathy in type 1 diabetes]. *Mol. Biol.* 2004;38(2):244-249. Russian.

6. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Low yield of polymorphisms from EST blast searching: analysis of genes related to oxidative stress and verification of the P197L polymorphism in GPX1. *Hum Mutat*. 1999;13(4):294-300. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5)

7. Forsberg L, Lyrenas L, de Faire U, et al. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;30(5):500-505. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00487-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00487-1)

8. Ivaschenko TE, Sideleva OG, Baranov VS, et al. Glutathione- S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma. *J. Mol. Med.* 2002;80(1):39-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001090100274>

9. Park SJ, Zhao H, Spitz MR, et al. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutation Research*. 2003; 536:131-137. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(03\)00041-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(03)00041-X)

10. Sanyal S, Festa F, Sakano S, et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis*. 2004;25:729-734. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh058>

11. Thier R, Lewalter J, Kempkes M, et al. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. *Arch Toxicol*. 1999;73(4-5):197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002040050606>

12. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera; 2002. 305 p. Russian.

13. Barrett JC, Fry B, Maller JD, et al. Haploview: analysis and visualization of LD and

haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-265. DOI:

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>

14. Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, et al. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001;10:1239-1248.

15. Marsh S, King CR, Van Booven DJ, et al. Pharmacogenomic assessment of Mexican and Peruvian populations. *Pharmacogenomics*. 2015;16(5):441-448. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.15.10>

16. Joos L, Pare P, Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med. Wkly*. 2002;132:27-37.

17. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, et al. Null and M null genotypes of the glutathione S-transferase gene are risk factor for CAD independent of smoking. *BMC Medical Genetics*. 2006;7(38). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-38>

18. Piacentini S, Polimanti R, Porreca F, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep*. 2011;38(2):1225-1230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0221-0>

19. Mansoori AA, Jain SK. ADH1B, ALDH2, GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphic Frequencies among Alcoholics and Controls in the Arcadian Population of Central India Asian. *Pac J Cancer Prev*. 2018;19(3):725-731. DOI: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.725>

20. Yamada I, Matsuyama M, Ozaka M, et al. Lack of associations between genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSP1 and pancreatic cancer risk: a multi-institutional case-control study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):391-395.

21. Cote ML, Kardia SLR, Wenzlaff AS, et al. Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Carcinogenesis*. 2005;26(4):811-819. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi023>

22. Zhong SL, Zhou SF, Chen X, et al. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese. *Eur J Pharm Sci*. 2006;28(1-2):77-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.01.002>

23. Nawab SN, Zehra S, Fawwad A, et al. Study on Catalase Gene Promoter Polymorphism – 21 A/T (rs7943316) in Healthy Pakistani population. *Pak J Med Sci*. 2017;33(6):1521-1524. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.336.13188>

24.He H, Zhai X, Liu X, et al. Associations of NQO1 C609T and NQO1 C465T polymorphisms with acute leukemia risk: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1793-1801. DOI: 10.2147/OTT.S132503

25.Zhao L, Liu J, Tan P, et al. Genetic association of the NQO1 rs1800566 (609C>T) variant with risk of preeclampsia in the Chinese Han population. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:42-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.05.004>

26.Zhang J, Schulz WA, Li Y, et al. Association of NAD(P)H:quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. *Carcinogenesis.* 2003;24(5):905-909. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg019>

Информация об авторах

Ольга Владимировна Кочетова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: Olga_mk78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2944-4428.

Гульназ Фаритовна Корытина, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0002-1695-5173.

Лейсан Зиннуровна Ахмадишина, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0003-0043-5090.

Татьяна Викторовна Викторова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Ольга Евгеньевна Мустафина, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологической генетики, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Information about the authors

Olga V. Kochetova, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: Olga_mk78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2944-4428.

Gulnaz F. Korytina, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1695-5173.

Leysan Z. Ahmadishina, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0043-5090.

Tatyana V. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Olga E. Mustafina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Статья поступила в редакцию 8 декабря 2018 г.
Receipt date 2018 December 8.

Статья принята к публикации 6 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 6.



УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4

А.В. Русанов¹,
Я.Д. Чумаченко²,
Е.И. Дубовик²,
В.Ю. Гарбузова³,
А.В. Атаман³

**Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена VEGFA
с развитием синдрома диабетической стопы
в украинской популяции**

¹ Коммунальное учреждение «Сумская городская клиническая больница №5»,
ул. Марко Вовчок, д. 2, г. Сумы, 40000, Украина,

² Научная лаборатория молекулярно-генетических исследований Сумского государственного
университета,

ул. Санаторная, д. 31/4, г. Сумы, 40007, Украина

³ Сумский государственный университет,

ул. Санаторная, д. 31/1, г. Сумы, 40007, Украина

Автор для переписки: Е.И. Дубовик (janitor@ukr.net)

Аннотация

Актуальность: Нарушение функционирования сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA) является одним из факторов наступления макро- и микроангиопатий при синдроме диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом. В последнее время в разных популяциях мира выполнен ряд экспериментальных работ по изучению связи генетического полиморфизма VEGFA с развитием сосудистых осложнений хронической гипергликемии. При этом в украинской популяции такие работы отсутствуют. **Цель исследования:** Целью данной работы стало изучение возможной связи C936T-полиморфизма гена VEGFA с развитием СДС у украинских пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). **Материалы и методы:** В работе была использована венозная кровь 154 больных с СД2, осложненного СДС, и 124 лиц без сахарного диабета и нарушений толерантности к глюкозе. Для определения полиморфизма C936T (rs3025039) гена VEGFA была проведена полимеразная цепная реакция с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Статистический анализ был выполнен с использованием программы SPSS-17. **Результаты:** Было установлено, что у больных с СДС соотношение гомозигот С/С, гетерозигот С/Т и гомозигот Т/Т по C936T-сайту гена VEGFA составило 47,4%, 41,6% и 11,0%, а в контрольной группе – соответственно 50,0%, 43,5%, 6,5%. Сравнение частот указанных генотипов между пациентами с СДС и представителями группы контроля методом χ^2 -критерия Пирсона показало отсутствие значимой разницы ($P = 0,413$). Результаты регрессионного анализа в рамках доминантной, рецессивной, супердоминантной и аддитивной моделей наследования также не установили связи генотипов по C936T-полиморфизму гена VEGFA с развитием СДС ($P > 0,05$). **Заключение:** У украинских пациентов с СД2 отсутствует связь между C936T-полиморфизмом гена VEGFA и риском развития СДС.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; генетический полиморфизм; VEGFA

Благодарности: Работа является составной частью научно-исследовательской темы «Молекулярно-генетические и морфологические особенности регенерации

тканей нижней конечности в условиях хронической гипергликемии» (номер государственной регистрации 0117U003926).

Для цитирования: Русанов АВ, Чумаченко ЯД, Дубовик ЕИ, и др. Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена *VEGFA* с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):34-43. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4

Alexandr V. Rusanov¹,
Yaroslav D. Chumachenko²,
Yevhen I. Dubovyk²,
Victoriia Yu. Harbuzova³,
Alexandr V. Ataman³

Analysis of the association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and diabetic foot syndrome in the Ukrainian population

¹ Sumy City Clinical Hospital № 5,

2 Marco Vovchok St., Sumy, 40000, Ukraine

² Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research, Sumy State University,

31/4 Sanatornaya St., Sumy, 40007, Ukraine

³ Sumy State University,

31/1 Sanatornaya St., Sumy, 40007, Ukraine

Corresponding author: Yevhen I. Dubovyk (janitor@ukr.net)

Abstract

Background: The dysfunction of vascular endothelial growth factor A (*VEGFA*) is one of the leading factors of macro- and microangiopathy development in diabetic foot syndrome (DFS) patients. Recently, a number of experimental studies in various populations have been carried out to test the association between *VEGFA* gene polymorphisms and development of chronic hyperglycemia vascular complications. At the same time, there are no such studies in Ukrainian population. **The aim of the study:** The aim of this work was to check the possible association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and DFS development in Ukrainian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods:** Venous blood of 154 patients with T2DM complicated by DFS and 124 individuals without diabetes and glucose intolerance was used. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method (PCR-RFLP) was performed for *VEGFA* C936T (rs3025039) polymorphism genotyping. SPSS-17 was used for most statistical analyses. **Results:** It was found that ratio of C/C-homozygotes, C/T-heterozygotes and T/T-homozygotes (C936T *VEGFA* gene polymorphism) in patients with DFS was 47.4%, 41.6% and 11.0%; in the control group – 50.0%, 43.5%, 6.5%, respectively. Comparison of these genotypes frequencies between DFS patients and control subjects using χ^2 -Pearson criterion showed no significant difference ($P = 0.413$). The results of regression analysis under the dominant, recessive, superdominant and additive inheritance models also revealed no association between *VEGFA* C936T genotypes and DFS development ($P > 0.05$). **Conclusion:** There is no link between *VEGFA* C936T polymorphism and risk of DFS development in Ukrainian patients with T2DM.

Keywords: diabetic foot syndrome; gene polymorphism; *VEGFA*

Acknowledgements: The work is an integral part of the research theme «Molecular genetic and morphological features of the regeneration of lower limb tissues under chronic hyperglycemia» (state registration number 0117U003926).

For citation: Rusanov AV, Chumachenko YaD, Dubovyk YI, et al. Analysis of the association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and diabetic foot syndrome in the Ukrainian population. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):34-43. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

Введение. Сахарный диабет, осложненный синдромом диабетической стопы (СДС), получил в последнее время значительную актуальность в высокоразвитых странах мира, о чем свидетельствует высокий уровень фатальных последствий, ампутаций нижних конечностей и место, которое занимает СДС среди сложных медико-социальных проблем, требующих для своего решения значительных интеллектуальных, организационных и экономических ресурсов [1, 2].

Исследовательской группой ВОЗ по сахарному диабету в Женеве в 1987 году СДС впервые был отделен как самостоятельное заболевание. Данный синдром осложняет течение сахарного диабета у 4-25 % пациентов. При этом риск возникновения гангрены нижних конечностей у больных в 20 раз выше, чем в общей популяции. Практически каждую минуту в мире выполняется ампутация по поводу СДС. Процент послеоперационных осложнений у таких больных достигает 37, а послеоперационная летальность составляет 9-26% [3].

Идентификация генетических компонентов СД2 является наиболее важной частью исследований в изучении этой патологии, поскольку выявление генов-кандидатов развития диабета позволяет влиять на все усилия, направленные в сторону понимания патогенеза болезни, ее осложнений, диагностики, лечения и профилактики [4].

Как известно, в патогенезе СДС важную роль играет нарушение функций эндотелия. Считается, что одним из факторов наступления макро- и микроангиопатий при СДС может быть дисфункция сосудистого эндотелиального фактора роста А (*VEGFA*), который является мощным митогеном клеток эндотелия сосудов и протеином, что обеспечивает миграцию эндотелиоцитов, их инвазию в коллагеновый гель и образования новых сосудов. Кроме того *VEGFA* необходим не только для формирования нормальных сосудов, но и для их созревания и ви-

живания [5]. Показано, что длительное снижение концентрации или блокада *VEGFA* приводит к ухудшению выживания эндотелиальных клеток, уменьшению в тканях терминальных артериол и капилляров, повышению артериального давления [6].

Ген *VEGFA* находится на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами [7]. На сегодня, по данным сайта ncbi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=VEGFA>), в гене *VEGFA* насчитывается 4578 полиморфных сайтов. Одним из наиболее клинически значимых считается однонуклеотидный полиморфизм С936Т, находящийся в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) указанного гена. В различных популяциях мира показано, что этот полиморфный locus ассоциирован с развитием СД2 и его осложнений [8, 9, 10]. При этом данных касательно связи этого однонуклеотидного полиморфизма с развитием СДС нет.

Цель данной работы стало изучение возможной связи С936Т-полиморфизма гена *VEGF-A* с развитием СДС у украинских пациентов с СД2.

Материалы и методы исследования. В работе была использована кровь 154 больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), осложненного синдромом диабетической стопы (СДС), которые находились на стационарном лечении в КУ «Сумская городская клиническая больница №5» в отделениях сосудистой хирургии и отделении хирургии №3 в течение 2011-2013 годов. Диагноз СДС выставлялся на основании приказа МЗ Украины от 21.12.2012 № 1118 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при сахарном диабете 2 типа». Оценка состояния конечностей включала выявление язв или ампутации стопы в анамнезе, симптомов заболевания периферических артерий; выявление изменения цвета кожи на нижних конечностях; выявление деформаций стопы и

осмотр обуви, выявление видимых признаков нейропатии, начальных стадий ишемии, деформации или поражения ногтей. Неврологический статус оценивался согласно оценке диабетической нейропатии. Определялись нарушения чувствительности стопы. Оценка состояния артериального кровотока включала пальпаторное определение его уровня и оценку симметричности пульсации на сосудах нижних конечностей. Недостаточность артериального кровотока нижних конечностей оценивалась по классификации Фонштейн-Лериша-Покровского. Из инструментальных методов исследования использовались дуплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей, реовазография и ангиографическое исследование. Также проводилось бактериологическое исследование язвенного экссудата для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, определение глюкозы крови, гликемического профиля, гликозилированного гемоглобина.

Контрольная группа представлена 124 лицами без сахарного диабета и нарушений толерантности к глюкозе. Отсутствие других мультифакториальных болезней подтверждалась путем сбора анамнестических данных, снятия электрокардиограммы, измерения артериального давления, проведения биохимических исследований. Исследование проводилось с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, Хельсинский декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964, с последующими дополнениями, включая версию 2000) и Приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Все пациенты перед забором венозной крови на генетический анализ подписали информированное согласие. Забор образцов крови для генотипирования проводили в стерильных условиях в S-моноветы объемом 2,7 мл (Sarstedt, Германия), содержащих калиевую соль EDTA в качестве антикоагулянта. Образцы замораживали и хранили при температуре -20 °C.

ДНК для генотипирования выделяли из периферических лейкоцитов с помощью коммерчески доступных комплектов GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Для определения полиморфизма C936T (rs3025039) гена *VEGFA* была проведена полимеразная цепная реакция с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Участок гена *VEGFA*, содержащий нужный полиморфный локус, амплифицировали с помощью пары специфических праймеров: прямой (sense) – 5'-AAGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC-3' и обратный (antisense) – 5'-TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTC TACAGG-3'. Праймеры были синтезированы фирмой Metabion (Германия). Для проведения ПЦР брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного ПЦР-буфера, 1,5 ммоль/л сульфата магния, 200 мкмоль/л смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 пмоль/л каждого из праймеров и 1 ЕД Taq-полимеразы (ThermoFisher Scientific, США), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. ПЦР проводили в термоциклере GeneAmpPCR System 2700 (ThermoFisher Scientific, США). Амплификация состояла из 33 циклов: денатурация – 94 °C (50 с), гибридизация – 59 °C (60 с) и элонгация – 72 °C (60 с). Для рестрикционного анализа 6 мкл продукта амплификации (208 п.н.) инкубировали при 37° C в течение 18 ч с 5 ЕД рестриктазы *Hin1II* (*NlaIII*) (ThermoFisher Scientific, США). Если в +936-м положении 3'-нетранслируемой области (3'UTR) гена *VEGFA* находился цитозин, эндонуклеаза не находила сайта рестрикции и исходный фрагмент 208 п.н. оставался без изменений. В случае замены цитозина на тимин рестриктаза *Hin1II* расщепляла амплификат на два фрагмента – 122 п.н. и 86 п.н. Фрагменты рестрикции разделяли с помощью электрофореза в 2,0% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора («Биоком», Россия).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17. Непрерывные данные показаны в виде среднего значения $\pm$ SD (стандартное отклонение), номинальные данные представлены в виде количественных и процентных значений. Проверку непрерывных данных на нормальность распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения распределения генотипов в экспериментальной и контрольной группах а также соответствия этого распределения равновесию Харди-Вайнберга применяли χ^2 -критерий Пирсона. Для установления риска развития СДС рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI) для доминантной, рецессивной, супердоминантной и аддитивной моделей наследования. Такие факторы риска СД2, как возраст, пол, ИМТ, курение, наличие ожирения и артериальной гипертензии (АГ) были применены в качестве ковариат во время мультивариабельного логистического регрессионного анализа. Все тесты были двусторонними, значения $P < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика 154 пациентов с СДС и 124 лиц группы контроля представлена в таблице 1. Не найдено значимой разницы между группами сравнения в показателях средних значений диастолического АД ($P = 0,109$), а также в соотношении курильщиков ($P = 0,173$), лиц с ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ ($P = 0,060$) и с АГ ($P = 0,121$). При этом показатели ИМТ ($P = 0,007$) и концентрации глюкозы крови ($P < 0,001$) у больных были существенно выше, чем в группе контроля ($P < 0,001$), а значение систолического АД ($P < 0,001$), наоборот, было выше у пациентов без СДС. Также группы сравнения отличались по соотношению особей разного пола ($P = 0,038$) и наличию лиц с ожирением ($P = 0,027$). Кроме этого, отдельно следует указать, что средний возраст представителей контроля ($76,6 \pm 10,2$ года) был существенно выше, чем у пациентов с СДС ($P < 0,001$). Последнее обстоятельство увеличивало надежность контроля, поскольку уменьшалась вероятность развития СД2 и его осложнений у этих людей в будущем.

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов с синдромом диабетической стопы
и лиц группы контроля**

Table 1

General characteristics of patients with diabetic foot syndrome and control subjects

Показатель	СДС (n = 154)	Контроль (n = 124)	P
Возраст, лет	64,7 $\pm$ 8,2	76,6 $\pm$ 10,2	<0,001
Пол, женщины/мужчины	75/79	45/79	0,038
ИМТ, кг/м ²	29,3 $\pm$ 4,9	27,7 $\pm$ 4,9	0,007
АД сист., мм рт.ст.	144,1 $\pm$ 17,6	152,8 $\pm$ 23,2	<0,001
АД диас., мм рт.ст.	88,5 $\pm$ 9,6	86,4 $\pm$ 12,3	0,109
Глюкоза натощак, ммоль/л	10,2 $\pm$ 3,5	5,29 $\pm$ 0,7	<0,001
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$, n (%)	122 (79,2)	86 (69,4)	0,060
Ожирение, n (%)	59 (38,3)	32 (25,8)	0,027
Курильщики, n (%)	50 (32,5)	31 (25,0)	0,173
Артериальная гипертензия, n (%)	108 (70,1)	76 (61,3)	0,121

Примечание: n – количество пациентов, СДС – синдром диабетической стопы, ИМТ – индекс массы тела, АД сист. – систолическое артериальное давление, АД диаст. – диастолическое артериальное давление. Сравнение категориальных переменных реализовано с использованием χ^2 -теста, непрерывных переменных – t-теста.

Note: n – number of patients, СДС – diabetic foot syndrome, ИМТ – body mass index, АД сист. – systolic blood pressure, АД диаст. – diastolic blood pressure. Comparison of categorical variables is implemented using the χ^2 -test, continuous variables – t-test.

В таблице 2 представлены частоты основного (С) и минорного (Т) аллелей и приведены распределение генотипов по С936Т-полиморфному сайту 3'UTR гена *VEGFA* у больных с СДС и представителей группы контроля. Показано, что частоты указанных генотипов в контрольной и опытной группах находились в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Сравнение частот трех возможных вариантов генотипов, образованных полиморфным локусом С936Т гена *VEGFA*, между пациентами с СДС и представителями группы контроля методом χ^2 -критерий Пирсона показало отсутствие значимой разницы ($P = 0,413$).

Результаты регрессионного анализа ассоциации генотипов по С936Т-

полиморфизму гена *VEGFA* с развитием СДС в рамках доминантной, рецессивной, наддоминантной и аддитивной моделей наследования показаны в таблице 3. Применение бинарной логистической регрессии не выявило достоверной связи исследуемого локуса с развитием СДС в рамках ни одной из моделей ($P > 0,05$). После этого была использована мультиварианбельная логистическая регрессия. Однако, и после поправки на возраст, пол, ИМТ, наличие ожирения, АГ и привычку курить значимой ассоциации различных генотипов по полиморфному локусу 3'UTR гена *VEGFA* с развитием СДС установить не удалось ($P > 0,05$).

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов по С936Т-полиморфизму гена *VEGFA* в группах сравнения

Table 2

The frequency of *VEGFA* C936T alleles and genotypes in comparison groups

	СДС (n = 154)	Контроль (n = 124)
Гомозиготы С/С, n (%)	73 (47,4)	62 (50,0)
Гетерозиготы С/Т, n (%)	64 (41,6)	54 (43,5)
Гомозиготы Т/Т, n (%)	17 (11,0)	8 (6,5)
С-аллель	0,68	0,72
Т-аллель	0,32	0,28
χ^2	0,27	0,69
P	> 0,05	> 0,05

Примечание: n – количество пациентов; СДС – синдром диабетической стопы; χ^2 и P отражают отклонения в каждой группе от равновесия Харди-Вайнберга

Note: n – number of patients; СДС – diabetic foot syndrome; χ^2 and P reflect the deviations in each group from Hardy-Weinberg equilibrium

Таблица 3

Анализ связи С936Т-полиморфизма гена *VEGFA* с СДС
в рамках разных моделей наследования

Table 3

Analysis of association between *VEGFA* C936T polymorphism and DFS under different inheritance models

Модель	$P_{\text{набл}}$	OR _{набл} (95% CI)	$P_{\text{попр}}$	OR _{попр} (95% CI)
Доминантная	0,667	1,110 (0,691-1,781)	0,743	1,085 (0,667-1,765)
Рецессивная	0,189	1,799 (0,749-4,320)	0,218	1,761 (0,716-4,333)

Супердоминантная	0,739	0,922 (0,571-1,487)	0,701	0,908 (0,556-1,484)
Аддитивная ^a	0,979	1,007 (0,613-1,653)	0,962	0,988 (0,594-1,643)
	0,201	1,805 (0,729-4,466)	0,239	1,751 (0,690-4,447)

Примечание: 95% CI – 95% доверительный интервал; $P_{набл}$ – наблюдаемое значение P (без поправки на ковариаты); $OR_{набл}$ – наблюдаемое отношение шансов; $P_{попр}$ – значение P после поправки на возраст, пол, привычку к курению, ИМТ, наличие ожирения и АГ; $OR_{попр}$ – отношение шансов после поправки на ковариаты.

^a Первая строка в аддитивной модели отражает сравнения C/T-генотипа с C/C-генотипом, вторая строка – сравнение T/T-генотипа с генотипом C/C.

Note: 95% CI – 95% confidence interval; $P_{набл}$ – observed value of P (without correction for covariates); $OR_{набл}$ – observed odds ratio; $P_{попр}$ – P value after adjusting for age, gender, smoking habit, BMI, presence of obesity and hypertension; $OR_{попр}$ – odds ratio after correction for covariates.

^a The first line in the additive model reflects comparisons of the C/T genotype with the C/C genotype, the second line shows the comparison of the T/T genotype with the C / C genotype.

Однонуклеотидный полиморфизм rs3025039 представляет собой замену цитозина на тимин в +936 положении 3'-нетранслируемой области гена *VEGFA*. Такая точечная замена может предотвращать присоединение транскрипционного фактора AP-4 (transcription factor activating enhancer binding protein 4), что, в свою очередь, может влиять на качественные и количественные характеристики будущей мРНК [11]. В соответствии этому, на сегодня показана связь 936T-аллеля гена *VEGFA* со снижением уровня его экспрессии и плазмовой концентрации его белка [11, 12].

За последние годы выполнено ряд работ, посвященных изучению влияние rs3025039-полиморфизма гена *VEGFA* на развитием СД2 и его осложнений. Так, коллективом Sellami et al. показана связь этого локуса с развитием и длительностью течения СД2 среди населения Туниса [9]. Группой российских авторов Klimontov et al. установлена связь С936Т-сайта с концентрацией *VEGFA* в плазме крови и развитием ишемической болезни сердца у пациентов с СД2 [8]. А результаты недавнего мета-анализа, выполненного Han et al., продемонстрировали сильную связь С936Т-полиморфизма гена *VEGFA* с риском развития диабетической ретинопатии среди населения Китая [10].

В нашей работе впервые был проведен анализ связи С936Т-полиморфного сайта гена *VEGFA* с риском развития СДС среди украинских пациентов с СД2. Сравнение

частот генотипов по указанному локусу между пациентами экспериментальной и контрольной групп, а также регрессионный анализ без и с поправкой на различные факторы риска сахарного диабета не позволили установить связи полиморфного сайта С936Т гена *VEGFA* с развитием СДС в украинской популяции.

Однако, работами нескольких коллективов на сегодня уже доказана связь других полиморфных локусов гена *VEGFA* с развитием СДС. Группой Xiaolei et al. продемонстрирована протективная роль rs699947-локуса гена *VEGFA* относительно развития СДС у китайских пациентов [13]. Подобный защитный эффект касательно развития СДС, а также связь с содержанием белка в плазме крови был выявлен Li et al. для полиморфного сайта G-634C гена *VEGFA* [14]. А среди населения Ирана связь с риском развития СДС была установлена для полиморфизма C-2578A промотора гена *VEGFA* [15].

Следует отметить, что существенным ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество пациентов, включенных в группы сравнения. Таким образом, возможная ассоциация между С936Т-сайтом и риском развития СДС могла быть упущена из-за небольшой статистической мощности. Другим ограничением является исследование связи только между полиморфным локусом и фенотипом без оценки их влияния на содержание мРНК *VEGFA* и концентрацию его белка в плазме крови. Таким образом, дальнейшие исследе-

дования с участием большего числа пациентов а также исследования функциональных эффектов С936Т-полиморфизма необходимы, чтобы сделать окончательный вывод о его роли в развитии СД2 и его хронических осложнений.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у представителей украинской популяции отсутствует связь между полиморфизмом С936Т гена *VEGFA* и развитием СДС. Как до, так и после поправки на возраст, пол, привычку курения, индекс массы тела, наличие ожирения и артериальной гипертензией ни один из генотипов не был ассоциирован с риском развития СДС у пациентов с СД2.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome // Int J Mol Sci. 2016. Vol. 17(6). P. 917. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
2. Updated Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of diabetes mellitus Yehuda H. American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2015. Diabetes. Adiposity // Metabolic syndrome. 2015. N 4. P. 17-21.
3. Amin N., Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities // World J Diabetes. 2016. Vol. 7(7). P. 153-164. DOI: 10.4239/wjd.v7.i7.153
4. Permutt M., Wasson J., Cox N. Genetic epidemiology of diabetes // J Clin Invest. 2005. Vol. 115(6). P. 1431-1439. DOI: 10.1172/JCI24758
5. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF / I. Zachary [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20(6). P. 1512-1520. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1512>
6. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti VEGF therapy for cancer // Br. J. Cancer. 2007. Vol. 96. P.1788-1795. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813>
7. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of neovascular age-related macular degeneration in a Chinese cohort / Y. Qu [et al.] // Ophthalmic Res. 2011. Vol. 45(3). P. 142-148. DOI: 10.1159/000319543

8. Association of Serum Levels and Gene Polymorphism of Vascular Endothelium Growth Factor with Ischemic Heart Disease in Type 2 Diabetic Patients / V. Klimontov [et al.] // Kardiologiya. 2017. Vol. 57(5). P. 17-22.

9. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study / N. Sellami [et al.] // Cytokine. 2018. Vol. 106. P. 29-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.003>

10. The Associations between VEGF Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies / L. Han [et al.] // Journal of Diabetes Research. 2014. Vol. 2014. Article ID 805801. 10 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805801>

11. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner [et al.] // J Vasc Res. 2000. Vol. 37(6). P. 443-448. DOI: 10.1159 / 000054076

12. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk / P. Krippel [et al.] // Int J Cancer. 2003. Vol. 106. P. 468-471. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.11238>

13. Li X., Lu Y., Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97(20). e10672. DOI: 10.1097 / MD.00000000000010672

14. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97(24). e10959. DOI: 10.1097 / MD.00000000000010959

15. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer / M. Amoli [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. 2011. Vol. 93(2). P. 215-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.016>

References

1. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. Int J Mol Sci. 2016 Jun;17(6):917. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
2. Yehuda H. Updated Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of diabetes mellitus American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2015. Diabetes. Adiposity. Metabolic syndrome. 2015 Feb 12;4(6):17-21.
3. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the nov-

el diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016 Apr 10;7(7):153-164. DOI: 10.4239/wjd.v7.i7.153

4. Permutt M, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest*. 2005 Jun 1;115(6):1431-1439. DOI: 10.1172/JCI24758

5. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, et al. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1512-20. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1512>

6. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007 Jun 18;96(12):1788-95. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813>

7. Qu Y, Dai H, Zhou F, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of neovascular age-related macular degeneration in a Chinese cohort. *Ophthalmic Res*. 2011;45(3):142-8. DOI: 10.1159/000319543

8. Klimontov VV, Tyan NV, Orlov NB, et al. Association of Serum Levels and Gene Polymorphism of Vascular Endothelium Growth Factor with Ischemic Heart Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Kardiologiya*. 2017 May;57(5):17-22.

9. Sellami N, Lamine LB, Turki A, et al. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine*. 2018 Jun;106:29-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.003>

10. Han L, Zhang L, Xing W, et al. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. *J Diabetes Res*. 2014;2014:805801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805801>

11. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, et al. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res*. 2000 Nov-Dec;37(6):443-8. DOI: 10.1159 / 000054076

12. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2003 Sep 10;106(4):468-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.11238>

13. Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10672. DOI: 10.1097 / MD.00000000000010672

14. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(24):e10959. DOI: 10.1097 / MD.00000000000010959

15. Amoli MM, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, et al. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Aug;93(2):215-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.016>

Информация об авторах

Александр Викторович Русанов, врач-хирург, коммунальное учреждение «Сумская городская клиническая больница №5», E-mail: rusanov_ol@ukr.net.

Ярослав Дмитриевич Чумаченко, лаборант, научная лаборатория молекулярно-генетических исследований Сумского государственного университета, E-mail: yaroslavus.dm@gmail.com.

Евгений Иванович Дубовик, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярно-генетических исследований Сумского государственного университета, E-mail: janitor@ukr.net.

Виктория Юрьевна Гарбузова, профессор, кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, E-mail: v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua.

Александр Васильевич Атаман, заведующий кафедрой физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, E-mail: olex0101@gmail.com.

Information about the authors

Alexandr V. Rusanov, Surgeon, Sumy City Clinical Hospital № 5, E-mail: rusanov_ol@ukr.net.

Yaroslav D. Chumachenko, Laboratory Assistant, Sumy City Clinical Hospital № 5, E-mail: yaroslavus.dm@gmail.com.

Yevhen I. Dubovyk, Senior Researcher, Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research, Sumy State University, E-mail: janitor@ukr.net.

Victoriia Yu. Harbuzova, Professor, Department of Physiology, Pathophysiology and Medical Biology, Sumy State University, E-mail: v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua.

Alexandr V. Ataman, Head of the Department of Physiology, Pathophysiology and Medical Biology, Sumy State University, E-mail: olex0101@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 6 ноября 2018 г.
Receipt date 2018 November 6.

Статья принята к публикации 12 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 12.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



УДК 615.451

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-5

А.А. Ижагаев¹,
К.С. Бакулин¹,
М.А. Огай¹,
Е.В. Ковтун¹,
С.Г. Ижагаева²,
Н.Л. Нам³,
А.С. Беленова⁴

Разработка состава, технологии получения, биологические исследования лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом для профилактики и лечения гипоксических состояний

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»,
пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»,
пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Государственный Аграрный Университет – МСХА имени К.А. Тимирязева»,
ул. Тимирязевская, д. 49, г. Москва, 127550, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»,
Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.В. Ковтун (elena.f.73@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Важными фармацевтическими факторами, определяющими конечный фармакологический эффект препарата, являются и его лекарственная форма, и комплекс вспомогательных веществ. Тщательный подбор различных групп вспомогательных веществ является актуальным вопросом при конструировании лекарственных препаратов в широком использовании, для обеспечения в совокупности удобства и комфортности лечения и приема. Не является исключением из правил такая лекарственная форма – как сиропы, которая относится к группе жидких лекарственных форм. Перечень используемых сиропов с антиоксидантами и антигипоксантами достаточно ограничен. Из отечественных разработок – это только сироп с гипоксеном (натрия поли (дигидроксифенилен) тиосульфатом (Максименкова К.И., 2017 г.). **Цель исследования:** Технологические исследования по разработке состава и технологии лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, а также оценке его биологической активности. **Материалы и методы:** Лекарственные сиропы получали варкой в сироповарочном котле, по общепринятой методике. Оценку качества проводили согласно требованиям ГФ XIII, по таким показателям, как: определение рН-потенциометрически, при помощи настольного рН-метра компании Hanna Instruments с автоматической калибровкой, плотность- с помощью пикнометра.

Антиоксидантную, мембраностабилизирующую активность разработанных сиропов изучали на биологических моделях, с помощью экспресс анализа, используя методику на парамециях. **Результаты:** Были разработаны сиропы с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом) на основе сорбита и фруктозы. Проведены технологические и биологические исследования разработанной лекарственной формы. Сироп с мексидолом представляет собой однородную вязкую жидкость малинового и вишневого цвета с кислосладким вкусом, pH 4,9-5,1, плотностью 1,23-25. Количество этилметилгидроксипиридина сукцината в сиропе должно быть от 12,0 до 13,0 г в 100 г. Биологические исследования на парамециях подтвердили наличие антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности разработанной жидкой лекарственной формы. **Заключение:** Экспериментальный экспресс анализ на парамециях подтвердил наличие антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности, что может предполагать антигипоксикантную и нейротропную активность.

Ключевые слова: антиоксидант; антигипоксикант; мексидол; нейротропная активность; фруктоза; сорбит; парамеции

Для цитирования: Ижагаев АА, Бакулин КС, Огай МА, и др. Разработка состава, технологии получения, биологические исследования лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом для профилактики и лечения гипоксических состояний. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):43-51. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-5

Arthur A. Izhagayev¹,
Konstantin S. Bakulin¹,
Marina A. Ogay¹,
Elena V. Kovtun¹,
Suriyat G. Izhagaeva²,
Natalia L. Nam³,
Alena S. Belenova⁴

Development of the composition, production technology, biological studies of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate for the prevention and treatment of hypoxic conditions

¹ Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

² Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

³ Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy
49 Timiryazevskaya St., Moscow, 127550, Russia

⁴ Voronezh State University,
1 Universitetskaya Sq., Voronezh, 394018, Russia
Corresponding author: Elena V. Kovtun (elena.f.73@mail.ru)

Abstract

Background: Both the dosage form and the complex of auxiliary substances are important pharmaceutical factors determining the final pharmacological effect. It is important to carefully select different groups of auxiliary substances in the design of drugs, providing a combination of convenience, comfort of treatment and administration. Syrup as a liquid dosage form is no exception to the rule. The list of syrups with antioxidants and antihypoxants is limited. The domestic developments include just a syrup with lipoxinol (sodium poly (dihydroxyphenyl) thiosulfonate (K.I. Maksimenkova,

2017). **The aim of the study:** Technological research on the development of the composition and technology of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate, as well as the assessment of its biological activity. **Materials and methods:** Medicinal syrups were prepared by boiling in a syrup boiler. Quality assessment was carried out according to GPh XIII, pH determination potentiometrically using a desktop pH meter of Hanna Instruments with automatic calibration; density was assessed with a pycnometer. Antioxidant, membrane-stabilizing activity of the developed syrups was studied using the method on *Paramecia*. **Results:** Syrups with mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) based on sorbitol and fructose were developed. Technological and biological researches of the developed dosage form were carried out. Syrup with Mexidol is a homogeneous viscous liquid of raspberry and cherry color with a sour taste, pH 4.9-5.1, density 1.23-25. The amount of ethyl methyl hydroxypyridine succinate in the syrup should be from 12.0 to 13.0 g per 100 g. Biological studies on *Paramecia* confirmed the presence of the antioxidant and membrane stabilizing activity of the developed liquid dosage form. **Conclusion:** Experiments on *Paramecia* have confirmed the presence of antioxidant and membrane stabilizing activity, which may suggest antihypoxant and neurotropic activity.

Keywords: antioxidant; antihypoxant; Mexidol; neurotropic activity; fructose; sorbitol; *Paramecia*

For citation: Izhagayev AA, Bakulin KS, Ogay MA, et al. Development of the composition, production technology, biological studies of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate for the prevention and treatment of hypoxic conditions. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):43-51. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-5

Введение. Успехи биофармации, как науки, дают возможность для любой лекарственной формы при конструировании, основываясь на ее базовых положениях. Одними из факторов фармацевтических, напрямую связанными с конечным фармакологическим эффектом, являются лекарственная форма и комплекс вспомогательных веществ. Не исключение из правила, такая лекарственная форма жидкая – как сиропы. Технологические исследования разработки лекарственной формы предусматривают решение вопросов и биодоступности, и стабильности, создания комфортных условий приема и в т.ч. приемлемых органолептических признаков. В конечном результате, все выше перечисленное обеспечивает необходимые потребительские свойства: внешний вид лекарственной формы, её органолептические показатели, которые имеют определённое психологическое воздействие, способствующее повышению эффективности лекарственной терапии для групп больных всех возрастных категорий.

Поэтому, немаловажным, является тщательный подбор разных групп веществ вспомогательных при конструировании лекарственных препаратов, обеспечивающих в совокупности удобство, комфортность лечения [1, 2, 3].

Основные исследования технологии получения сиропов призваны оптимизировать уже имеющиеся составы и расширить номенклатуру сиропов за счет использующихся уже лекарственных веществ [4].

По данным Синевой Т.Д. 30,3% среди сиропов, присутствующих в Государственном реестре, на долю секретолитиков приходится, Н₁-антигистаминных – 13,8%, противокашлевых – 6,2%, витаминных и витаминоподобных средств – 5,5%, слабительных, стимуляторов гемопоза – по 4,1%, общетонизирующих и адаптогенов – 3,4%, макро- и микроэлементов – 2,7%. Зарегистрированы также сиропы гомеопатические [5].

Анализируя выше изложенное, пришли к выводу, что отдельной группы сиро-

пов, содержащих антиоксиданты и антигипоксанты нет [6].

На сегодняшний день, имеются только работы по разработке состава сиропа с гипоксеном (натрия поли(дигидрокси-фенилен)тиосульфатом. Гипоксен не столь широко применяется в медицинской практике, возможно, это связано с тем, что капсулируемая форма – это его единственная зарегистрированная форма выпуска (Максименкова К.И., 2017 г.).

Достаточно разнообразны вспомогательные вещества, входящие в состав выпускаемых сиропов с синтетическими лекарственными веществами, в соответствии с данными РЛС и «Видаль» [7, 8, 9].

Наиболее часто, из подсластителей, применяют сахарозу, декстрозу, глицерол, сорбит, сироп мальтитный, сахарный, сироп инвертный, солода экстракт, аспартам, натрия сахаринат, натрия цикламат и некоторые другие.

Как ароматизаторы широко используются – масла эфирные: апельсина, корицы, аниса; ароматизаторы грейпфрутовый, абрикосовый, апельсиновый, карамельно-ванильный, вишневый, малиновый, персиковый, сливочный, кремовый, ананасовый, ромовый; апельсиновая, мандариновая, вишневая эссенции, фруктовая смешанная, ментол, ванилин натуральный. Стабилизаторы (химические) – это прежде всего кислоты: лимонная, аскорбиновая, молочная, винная и хлористоводородная, натрия ЭДТА, цитрат и метабисульфит.

Как консерванты рекомендовали себя – бензоат натрия, бензойная кислота, калия сорбат, нипагин, спирт этиловый.

Известно, что использование вспомогательных веществ, может сказаться на качестве лекарственной формы как положительно, так и отрицательно. Поэтому, корректируя цвет, вкус и запах, предпочтительно использовать натуральные осветленные соки фруктов и ягод.

Среди обширного перечня антиоксидантов и антигипоксантов препаратом выбора зачастую выступает этилметилгидроксипиридина сукцинат, который блокирует свободно-радикальное окисление, защищает мембраны клеток от повреждения и, вместе

с тем, обладает ноотропным и выраженным антигипоксическим действием.

Кроме того, если рассматривать с этиопатогенетической точки зрения панкреатит как заболевание, основой которого является агрессия ферментативной природы [10], то применение сиропа с мексидолом может быть оправданным и при таких заболеваниях как сахарный диабет и метаболический синдром. Внутриацинарная активация панкреатических ферментов и развитие феномена "уклонения ферментов в кровь" сопровождается снижением энергетической эффективности окислительных процессов, повышением скорости перекисного окисления липидов и недостаточностью антиоксидантной защиты (АОЗ) [11, 12].

Целью исследования явились технологические исследования по разработке состава и технологии сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, на основе сорбита и фруктозы, что позволит существенно расширить возможности применения данного препарата в детской практике и в такой обширной, к сожалению, нозологической группе – как больные сахарным диабетом, так как последний, существенно снижает гипоксические эффекты в паренхиме поджелудочной железы, а также оценке биологической активности предлагаемой лекарственной формы.

Материалы и методы исследования.

Технологическая схема получения сиропов следующая:

1. Получение осветленных соков.
2. Приготовление сиропов.
3. Смешивание.
4. Добавление мексидола, консерванта.

Для маскировки вкуса, цвета и запаха мы использовали натуральные продукты – малину и вишню.

Сорбитный, фруктозный сиропы получали в соответствии со стандартной методикой получения сиропа (ГФ-ХII), оценку качества полученных сиропов проводили согласно ОФС 1.4.1.0012.15 (ГФ-ХIII).

Получали вишневый сироп (Sirupus Cerasi) и малиновый сироп (Sirupus Rubi idaei). Вишневый и малиновый сиропы готовили путем растворения 67 частей сахара в 32,5 частях перебродившего прозрачного

ягодного сока, 0,5 частей натрия бензоата. Далее использовали 12,5% мексидола и 87,5% полученного сиропа.

При получении осветленных соков использовали следующую методику.

Малины и вишни свежие ягоды содержат воды до 82% и в числе веществ растворенных сахара до 10% (сахароза и инвертный сахар), органические кислоты (1,3-2,7% в пересчете на кислоту яблочную), пектины, дубильные вещества, красящие вещества и аскорбиновую кислоту (примерно 25 мг). Процесс приготовления сиропов ягодных начинали с сортировки сырья, для чего отбирали неповрежденные и зрелые плоды, удаляли попавшие в качестве примеси веточки и листья, плодоножки. Отсортированные ягоды далее превращали в кашцеобразную массу, с помощью дробилки.

Для получения стабильных сиропов из ягодных соков удаляли пектиновые вещества. В противном случае при кипячении с сахаром они могут вызвать желеобразование.

Измельченную ягодную массу помещали в широкогорлые стеклянные баллоны, наполняя их примерно на 2/3 емкости, сверху посыпали небольшим количеством фруктозы (сорбита), закрывали баллоны пробками с двумя отверстиями и оставляли бродить при температуре 20-25 °С в течении нескольких дней. В одно отверстие пробки вставляли стеклянную трубку, нижний конец которой опускали до дна сосуда. В другое отверстие вставляли изогнутую стеклянную трубку, нижний конец которой под пробкой, а верхний опускали в сосуд с водой (чтобы можно было следить за выделением CO₂). Смесь время от времени перемешивали покачиванием. Брожение считается законченным тогда, когда прекратилось выделение CO₂. От прибавления спирта в пробе профильтрованного сока не появляется осадок.

Перебродившую ягодную массу процеживали, а остаток отжимали и присоединяли к первой порции сока.

Собранный сок ягодный отстаивали в течение 2-3 дней, после чего его осторожно сливали с осадка, фильтруя и немедленно готовя сироп [11].

Для этого сок в сироповарочном котле, нагревали до 70 °С, растворяли фруктозу (сорбит) в соответствующей пропорции и давали сиропу вскипеть (снимая пену), после чего сливали его в стеклянную посуду, при необходимости фильтруя через тройной слой марли. Далее добавляли мексидол и натрия бензоат [4].

У готовой лекарственной формы pH определяли потенциометрически при помощи HI 2210 – настольного pH-метр компании Hanna Instruments с автоматической калибровкой.

Плотность разработанных сиропов определяли при помощи стеклянного пикнометра.

Антиоксидантную и мембраностабилизирующую активность разработанных сиропов изучали используя методику на парameциях.

Биологическая характеристика продукта проводилась на *Paramecium caudatum*, образцы которых были отобраны из естественных мест обитания отдельных клонов (от одной особи бесполым путем). Культура инфузорий находилась в среде Л.К. Лозина-Лозинского [13, 14].

Пищей для парameций являлись *Rhodotorula gracilis* – живые дрожжи с пшеничной мукой.

С помощью пероксида водорода (1%) и спирта этилового (14%) воспроизводили патологическую модель повреждения мембраны клетки, в последствии проводили на этой модели изучение протективной активности по отношению к клеточным ядам. При добавлении спирта этилового происходит повреждении белковой части биомембраны, а при добавлении пероксида водорода – перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембраны. Соответственно, удлинение жизни парameций, при добавлении разработанных лекарственных препаратов, может характеризовать наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффектов [14, 15].

Результаты и их обсуждение.

Нами были получены четыре фруктовых сиропа с мексидолом:

1. Сироп малиновый на фруктозе с мексидолом;

2. Сироп малиновый на сорбите с мексидолом;

3. Сироп вишневый на фруктозе с мексидолом;

4. Сироп вишневый на сорбите с мексидолом.

По органолептическим свойствам сиропы представляет собой:

- Сироп вишневый, темно-вишневого цвета, с приятным характерным запахом (от присутствия бензальдегида, образовавшегося в результате расщепления амигдалина, находившегося в косточках) и кисло-сладким вкусом, прозрачный.

- Сироп малиновый ярко-малинового цвета, с приятным запахом и кисло-сладким вкусом, прозрачный.

Определение pH сиропа с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом). Показатель pH всех четырех лекарственных сиропов с мексидолом находится в диапазоне от 4,9 до 5,1.

Определение плотности сиропа с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сук-

цинатом). Плотности в диапазоне от 1,23 до 1,25.

Следующим этапом наших исследований было определение антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности разработанных сиропов на парameциях.

Разработанные сиропы существенно увеличивали время остановки парameций под воздействием клеточных ядов – пероксида водорода и спирта этилового.

Мембраностабилизирующую активность разработанных сиропов характеризует увеличение времени движения парameций до полной остановки, под воздействием спирта этилового, компоненты которого препятствуют повреждению белковой части биомембраны.

Повышение времени движения парameций при добавлении 1% раствора пероксида водорода свидетельствует о наличии антиоксидантной активности. Это связано со способностью мексидола тормозить перекисное окисление липидов мембраны.

Таблица

Влияние клеточных ядов спирта этилового 14% и пероксида водорода 1% на срок жизни парameций

Table

Effect of cellular poisons of 14% ethyl alcohol and 1% hydrogen peroxide on the lifetime of Paramecia

Парameции	Время жизни, мин	
	спирт этиловый 14%	перекись водорода 1%
Интakтные	живут бесконечно	
Контроль	2,43±0,02	1,50±0,02
Сироп малиновый на фруктозе с мексидолом	3,45±0,02	2,52±0,02
Сироп малиновый на сорбите с мексидолом	3,21±0,02	2,15±0,02
Сироп вишневый на фруктозе с мексидолом	3,55±0,02	2,62±0,02
Сироп вишневый на сорбите с мексидолом	3,17±0,02	2,07±0,02

Полученный экстракт продлевает срок жизни парameций под действием ядов клеточных, спирта этилового и перекиси водорода на 1.0 и 1.03 минуты, соответственно, в среднем. Данный тест подтверждает наличие мембрано-стабилизирующего и антиоксидантного эффекта у разработанных сиропов.

Выводы:

1. Разработан состав лекарственного сиропа с мексидолом, который представляет собой однородную вязкую жидкость малинового и вишневого цвета с кисло-сладким вкусом, pH 4,9-5,1, плотностью 1,23-25. Количество этилметилгидроксипиридина сукцината в сиропе должно быть от 12,0 до 13,0 г в 100 г.

2. Разработаны технологическая схема производства сиропов с использованием осветленных соков малины и вишни, на фруктозе и сорбите.

3. Проведены биологические исследования на парамециях, которые подтвердили наличие антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности разработанной жидкой лекарственной формы – сиропов, что может быть залогом антигипоксанта и нейротропной активности.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Андреева И.Н., Степанова Э.Ф., Шевченко А.М. Основные направления и перспективы развития технологии скорректированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве // Успехи современного естествознания. 2004. N 1. С. 99-100.

2. Андреева И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания скорректированных и трансдермальных лекарственных парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: дис. ... доктора фарм. наук. Пятигорск, 2000. 345 с.

3. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек / Т.Г. Ярных [и др.] // Провизор. 2010. N 3. С. 56-58.

4. Бондаренко А.И. К вопросу массового изготовления вкусовых и лекарственных сиропов // Фармация. 1984. Т. 33, N 6. С. 70-71.

5. Синева Т.Д. Сиро́пы: классификация, ассортимент, производители // Новая аптека. 2008. N 2. С. 64-70.

6. Лосенкова С.О., Максименкова К.И., Крикова А.В. Экспериментальные фармакодинамические исследования новых лекарственных форм с антигипоксантом натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10, N 1. С. 39-44.

7. Клифар. Internet-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. 2012. URL: <http://www.drugreg.ru> (дата обращения: 01.10.2018).

8. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. М.: Астра Фарм. Сервис, 2011. 1488 с.

9. Справочник лекарств ЛРС. [Электронный ресурс]. 2014. URL: <http://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 01.10.2018).

10. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом / А.П. Чадаев [и др.] // Хирургия. 2004. N 7. С. 15-19.

11. Промышленная технология лекарств: учебник, в 2 томах. Том 2 / В.И. Чуешов [и др.]; Под редакцией профессора В.И. Чуешова. Х.: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. 716 с.

12. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Якимов С.В. Прогнозирование течения и исхода острого панкреатита с помощью нейронных сетей // Материалы 9-ого Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 20-22 сентября 2000). Волгоград, 2000. С. 23-24.

13. Ким В.Э., Степанова Э.Ф. Экспресс-анализ биологической активности комплексного фитоизвлечения и разработка микрокапсул на его основе // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2015. N 4. С. 122-125.

14. Кудрин А.Н., Ананин В.В., Балабьян В.Ю. Система экспресс – методов интегральной оценки биологической активности индивидуальных и комплексных препаратов на биологических объектах // Рос. Хим. журн. 1997. Т. 41, N 5. С. 114-123.

15. Пузырева И.Н., Огай М.А., Петров А.Ю. Экспресс-анализ биологической активности композиции из спиртового извлечения расторопши, астрагала и таурина // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер.: медицина, фармация. 2016. Вып. 34, N 12(233). С. 131-134.

References

1. Andreeva IN, Stepanova EF, Shevchenko AM. [The main directions and prospects of development of the technology of corrected drugs in the domestic pharmaceutical production]. Advances in modern science. 2004;1:99-100. Russian.

2. Andreeva IN. [Theoretical and experimental rationale for the creation of corrected and transdermal parapharmaceutical medicinal systems for the correction of adaptation processes in the body] [dissertation]. Pyatigorsk; 2000. Russian.

3. Yarnykh TG, Tikhonov AI, Garkavtseva OA, et al. [Principles of preparation of drugs in pharmacies]. Pharmacist. 2010;3:56-58. Russian.

4. Bondarenko AI. [On the issue of mass-volume production of taste and medicinal syrups]. Pharmacy. 1984;33(6):70-71. Russian.

5. Sineva TD. [Syrups: classification, assortment, manufacturers]. New pharmacy. 2008;2:64-70. Russian.

6. Losenkova SO, Maksimenkova KI, Krikova AV. [Experimental pharmacodynamic studies of new dosage forms with sodium antihy-

poxic agent poly (dihydroxyphenylene) thiosulfonate]. Biopharmaceutical journal. 2018;10(1):39-44. Russian.

7. Clifar. [Internet version of the State Register of Medicinal Products]; 2012. [cited 2018 Jan 10]. Russian. Available from: <http://www.drugreg.ru>

8. [Reference VIDAL. Medications in Russia]. Moscow: Astra Farm. Servis, 2011. Russian.

9. [Handbook of drugs Register of Medicines]; 2014. [cited 2018 Jan 10]. Russian. Available from: <http://www.rlsnet.ru/>

10. Chadaev AP, Butkevich ATs, Sviridov SV, et al. [Blood plasma proteins in patients with pancreatonecrosis]. Surgery. 2004;7:15-19. Russian.

11. Chueshov VI, Chernov NE, Khokhlova LN, et al. [Industrial technology of drugs: a textbook, in 2 volumes]. Vol. 2. Kharkov: MTK-Kniga; Izdatel'stvo NFAU; 2002. Russian.

12. Vinnik YuS, Petrushko SI, Yakimov SV. [Prediction of the course and outcome of acute pancreatitis using neural networks]. Proceedings of the 9th All-Russian Congress of Surgeons. Volgograd; 2000 Sept 20-22. Volgograd; 2000. Russian.

13. Kim VE, Stepanova EF. [Express analysis of the biological activity of complex phytoextraction and development of microcapsules based on it]. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy. 2015;4:122-125. Russian.

14. Kudrin AN, Ananin VV, Balabyan VYu. [The system of express-methods of integrated assessment of the biological activity of individual and complex preparations on biological objects]. Rus. Chem. Journal. 1997;41(5):114-123. Russian.

15. Puzyreva IN, Ogay MA, Petrov AYu. [Rapid analysis of the biological activity of the composition of the alcohol extract of milk Thistle, astragalus and taurine]. State University Scientific Bulletin (Medicine. Pharmacy). 2016;34(12(233)):131-134. Russian.

Информация об авторах

Артур Абакаргаджиевич Ижагаев, заочный аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru.

Константин Сергеевич Бакулин, заочный аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-

филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: bakulinks@yandex.ru.

Марина Алексеевна Огай, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: marinfarm@yandex.ru.

Елена Владимировна Ковтун, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: elena.f.73@mail.ru.

Сурият Гаджиевна Ижагаева, ассистент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Наталья Леонидовна Нам, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Российский Государственный Аграрный Университет-МСХА имени К.А. Тимирязева», E-mail: namnl@rambler.ru.

Алена Сергеевна Беленова, кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», E-mail: alenca198322@mail.ru.

Information about the authors

Arthur A. Izhagayev, Extramural Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru.

Konstantin S. Bakulin, Extramural Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: bakulinks@yandex.ru.

Marina A. Ogay, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: marinfarm@yandex.ru.

Elena V. Kovtun, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: elena.f.73@mail.ru.

Suriyat G. Izhagaeva, Assistance Lecturer of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Volgograd State Medical University, E-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Natalia L. Nam, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of

Chemistry, Russian State Agrarian University Moscow Timiryazev Agriculturar Academy, E-mail: namnl@rambler.ru.

Alena S. Belenova, Candidate of Biological Sciences, Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University, E-mail: alen-ca198322@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 7 октября 2018 г.
Receipt date 2018 October 7.

Статья принята к публикации 18 февраля 2019 г.
Accepted for publication 2019 February 18.



УДК 57.084.1

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-6

Л.Н. Сернов,
Е.А. Левкова

Коррекция ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки
у крыс с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов
I, II типов

Общество с ограниченной ответственностью «Фармконсалтинг»,
ул. Кирова, д. 19, г. Старая Купавна, 142450, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.А. Левкова (last_81@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: В литературных источниках отмечено отсутствие средств для направленной, специфической коррекции ишемии сетчатки, в связи с чем, актуальным явилось изучение возможностей фармакологической коррекции ишемических – реперфузионных повреждений сетчатки в эксперименте. **Цель исследования:** Повышение эффективности фармакологической коррекции ишемических – реперфузионных повреждений сетчатки с применением агонистов имидазолиновых рецепторов I, II типов. **Материалы и методы:** Оценку протективных свойств агонистов имидазолиновых рецепторов на модели ишемии-реперфузии сетчатки у крыс линии Wistar с использованием субстанции С7070 (3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты) в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг и калиевой соли С7070 в дозе 10 мг/кг проводили по динамике морфометрических показателей толщины слоев сетчатки. **Результаты:** На модели ишемии-реперфузии сетчатки показано, что калиевая соль С7070 обладает более выраженным ретинопротективным действием, чем С7070. На фоне коррекции С7070 в дозе 10 мг/кг толщина фоторецепторного слоя больше на 10,9% ($p>0,05$) по сравнению со значением в группе с моделью патологии и достоверно не отличается от него; толщина внутреннего ядерного слоя на 21,6% больше, чем в группе с моделью ($p<0,05$); толщина ганглионарного слоя и нервных волокон достоверно не отличается от значения в группе с моделью патологии. На фоне коррекции С7070 в дозе 50 мг/кг калиевой солью С7070 в дозе 10 мг/кг толщина фоторецепторного слоя, внутреннего ядерного слоя, ганглионарного слоя и нервных волокон достоверно не отличаются от соответствующих значений нормы. **Заключение:** В эксперименте выявлено, что субстанция калиевой соли С7070 в дозе 10 мг/кг обладает ретинопротективным действием, заключающимся в сохранении структуры ядерных слоев сетчатки и слоя фоторецепторов, уменьшении ишемических повреждений сетчатки. **Ключевые слова:** калиевая соль 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты; ишемия-реперфузия сетчатки; агонисты имидазолиновых рецепторов I, II типов

Для цитирования: Сернов ЛН, Левкова ЕА. Коррекция ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки у крыс с использованием агонистов имидазолиновых рецепторов I, II типов. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):52-61. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-6

Lev N. Sernov,
Elena A. Levkova

Correction of ischemic and reperfusion damage in the retina by using imidazoline receptors agonists of types I, II in rats

ООО "Pharmconsulting",
19 Kirov St., Staraya Kupavna, 142450, Russia
Corresponding author: Elena A. Levkova (last_81@mail.ru)

Abstract

Background: The authors note that special literature does not make mention of drugs for targeted, specific correction of retinal ischemia. That is why the study of the possibilities of pharmacological correction of ischemic and reperfusion injuries of the retina in the experiment is urgent. **The aim of the study:** To increase the effectiveness of pharmacological correction of ischemic and reperfusion injuries of the retina by using types I, II agonists of imidazoline receptors. **Materials and methods:** Evaluation of the protective properties of imidazoline receptor agonists in a retinal ischemia-reperfusion model in Wistar rats by using C7070 substance (3- (1H-benzimidazol-2-yl) -1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid) in doses of 10 mg/kg and 50 mg/kg and potassium salt of C7070 in a dose of 10 mg/kg were performed according to the dynamics of morphometric parameters of the thickness of retinal layers. **Results:** On the model of retinal ischemia-reperfusion, it was shown that the potassium salt of C7070 has a more pronounced retinoprotective effect than C7070. With correction by C7070 in a dose of 10 mg/kg, the photoreceptor layer is 10.9% ($p>0.05$) thicker compared with the value in the group with the pathology model and does not differ significantly from it; the inner nuclear layer is 21.6% thicker than in the group with the model ($p<0.05$); the thickness of the ganglionic layer and nerve fibers is not significantly different from the value in the group with the pathology model. With correction by C7070 in a dose of 50 mg/kg with potassium salt of C7070 in a dose of 10 mg/kg, the thickness of the photoreceptor layer, inner nuclear layer, ganglionic layer and nerve fibers does not differ significantly from the corresponding values of the norm. **Conclusion:** The experiment has revealed that the substance of potassium salt of C7070 in a dose of 10 mg/kg has a retinoprotective effect, which consists in preserving the structure of the nuclear layers of the retina and the layer of photoreceptors, and reducing the ischemic damage to the retina.

Keywords: potassium salt of 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid; retinal ischemia-reperfusion; imidazoline receptor agonists types I, II

For citation: Sernov LN, Levkova EA. Correction of ischemic and reperfusion damage in the retina by using imidazoline receptors agonists of types I, II in rats. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):52-61. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-6

Введение. Патологические изменения ретинальных сосудов ведут к формированию ретинальной ишемии, что, в свою очередь, приводит к развитию ретинопатии, слепоте и инвалидности по зрению [1]. Примерно 100 миллионов людей в мире страдают ишемическими изменениями в сетчатке [2, 3, 4]. Рост заболеваемости ги-

пертонической болезнью, атеросклерозом приводят к увеличению ишемических повреждений сетчатки. Ишемия сетчатки возникает в 35 % случаев у пациентов с атеросклеротическими изменениями сердечно-сосудистой системы, в 25 % случаев – у пациентов с гипертонической болезнью [5, 6]. Ишемия формируется на фоне нехватки

кислорода, приводящей к угнетению метаболических процессов в тканях глаза с апоптозом нейронов сетчатки [7]. Ишемическая нейропатия является глазным симптомом различных системных заболеваний. Патология сосудистой системы глаза является одной из ведущих причин слабости зрения и слепоты у различных возрастных групп населения [8].

Существует тесная взаимосвязь между поражением различных звеньев системы кровообращения и механизмом развития ишемии. В основе ишемии лежат как общие ангиоспастические заболевания, так и острая ишемия заднего отрезка глаза, проявляющаяся нарушениями кровообращения центральной артерии сетчатки, центральной вены сетчатки, нейропатии [9]. Клиническая картина характеризуется внезапным и стойким снижением зрения, дефектами в поле зрения, слепотой. Прогноз всегда серьезный, но не безнадежный. Под влиянием лечения может наступить улучшение или стабилизация процесса. Часто требуются повторные курсы лечения.

В настоящее время нет эффективного метода терапии ишемической нейропатии, несмотря на то, что она является ведущей патологией в системе заболеваний зрительного нерва и приводит к потере остроты зрения [10].

Коррекцию ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки возможно проводить с применением агонистов имидазолиновых рецепторов [11], поэтому актуальным явилось изучение возможностей коррекции ишемии сетчатки новым представителем лигандов имидазолиновых рецепторов I, II типа с более высокой биодоступностью – калиевой солью C7070.

Цель исследования: повышение эффективности фармакологической коррекции ишемических-реперфузионных повреждений сетчатки с применением агонистов имидазолиновых рецепторов I, II типов.

Материалы и методы исследования. В экспериментах участвовало 50 крыс линии Wistar, самцов и самок, массой 225-275 г. В каждой группе было по 10 крыс. Первая группа – интактные животные, вторая – модель ишемии-реперфузии (кон-

троль), третья – с коррекцией патологии субстанцией C7070 в дозе 10 мг/кг, четвертая – с коррекцией C7070 в дозе 50 мг/кг, пятая – с коррекцией калиевой солью C7070 в дозе 10 мг/кг. Все манипуляции и операции на животных проводились в условиях общего обезболивания путем внутрибрюшинного введения раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы крысы.

Моделирование ишемии-реперфузии проводили путем однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм.рт.ст. в течение 30 мин [5, 12, 13, 14].

В третьей группе вводили субстанцию C7070 интрагастрально через зонд однократно в дозе 10 мг/кг за 60 мин до повышения ВГД.

В четвертой группе за 60 мин до повышения ВГД вводили субстанцию C7070 интрагастрально однократно в дозе 50 мг/кг [11].

Калиевую соль C7070 в дозе 10 мг/кг вводили интрагастрально через зонд за 60 мин до ишемии.

Через 72 часа реперфузии производили полное извлечение глазного яблока с прилежащими структурами для гистологического исследования и фиксировали иммерсионным способом в 10% растворе формалина [15]. После фиксации глазное яблоко строго через центр разрезали в меридианном направлении на две части и обе половины заливали по стандартной методике в парафин. Серийные срезы 5-7 мкм толщиной изготавливали в меридианном направлении, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическая обработка на всех этапах выполнена с использованием оборудования фирмы «Leica» (Германия). Готовые препараты для микроскопического исследования и архивирования сканировали с помощью компьютерной системы архивирования и анализа изображений «Mirax Desk». Анализ изображений выполнен с помощью программы «Pannoramic Viewer» 1.15.4.

Результаты и их обсуждение. В эксперименте с введением C7070 в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг, калиевой соли C7070 в дозе 10 мг/кг выявлены морфометрические изменения в толщине слоев сетчатки, которые

свидетельствуют о различной степени коррекции повреждений при ишемии-реперфузии.

Гистологическая структура сетчатки крыс линии Wistar из группы интактных животных представлена на рисунке 1.

Сетчатка представлена четко упорядоченной структурой с хорошо дифференцируемыми основными слоями, которые образованы перикарионами нейронов (ядерные и ганглионарный слой) и их отростками (сетчатые слои и слой нервных волокон). Фоторецепторный слой в норме относительно однородный, характеризуется слабо выраженным радиальным рисунком. Ядерные слои образованы плотно расположенными ядрами со средней интенсивностью базофильной окраски. Сетчатые слои и слой нервных волокон имеют мелкозернистый вид, гомогенную эозинофильную окраску. Ганглионарный слой образован среднего и крупного размера нейронами с крупными эухроматиновой структуры ядрами.

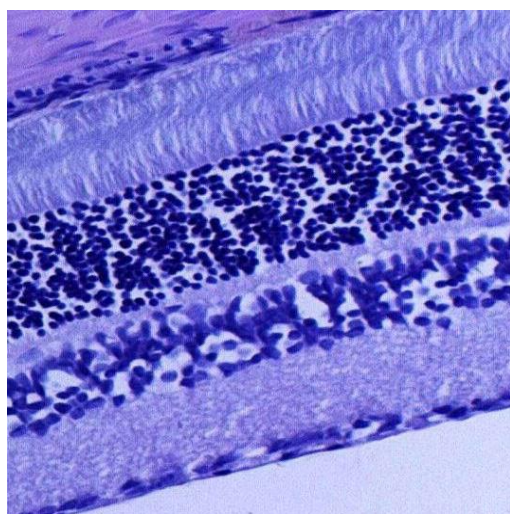


Рис. 1. Гистологическая структура сетчатки крысы интактной группы. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. x200

Fig.1. Histological structure of the retina in a rat from the intact group. Stained with haematoxylin and eosin. Microphoto. x200

Результаты гистологического исследования подтвердили формирование ишемии через 72 ч реперфузии в сетчатке в группе с моделированием патологии (рис. 2).

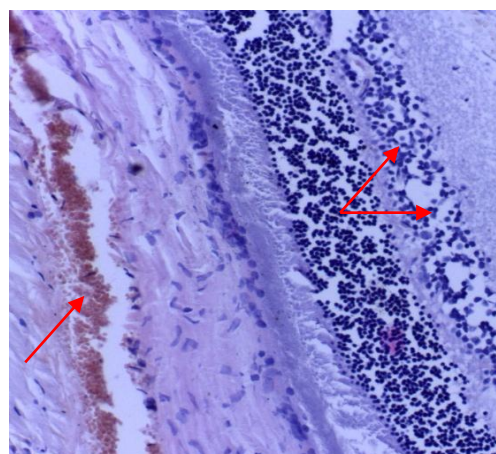


Рис. 2. Морфология сетчатки крыс с экспериментальной ретиальной ишемией-реперфузией. Выраженные дегенеративные изменения через 72 часа реперфузии. Дилатация вен и венул на уровне хориоидеи (стрелка). Структурные изменения сетчатки в виде отечных изменений и разрыхления внутреннего ядерного слоя (двойная стрелка). Окр. гематоксилином и эозином.

Микрофото. x200

Fig. 2. Retinal morphology of rats with experimental retinal ischemia-reperfusion. Pronounced degenerative changes after 72 hours of reperfusion. Dilation of veins and venules at the level of the choroidal (arrow). Structural retinal changes in the form of edematous changes and loosening of the inner nuclear layer (double arrow). Stained with haematoxylin and eosin. Microphoto. x200

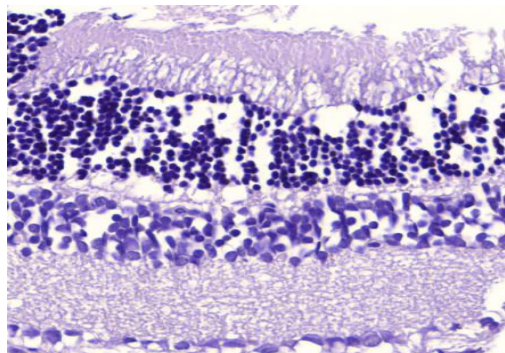
В группе с моделью патологии у всех животных выявлены выраженные морфологические изменения нейронов. В слое фоторецепторов выявлена структурная дискомплексация. Слой терял радиальную исчерченность, создаваемую за счет компактного расположения отростков нейронов, принимал разрыхленный вид. Присутствуют признаки деструкции дендритов по типу глыбчатого распада. В ядерных слоях сетчатки наблюдались сходные изменения в виде декомпактизации расположения ядер, формирования спонгиозных пустот.

Морфология сетчатки крыс с коррекцией ишемии-реперфузии С7070 в дозе 10 мг/кг представлена на рисунке 3 А.

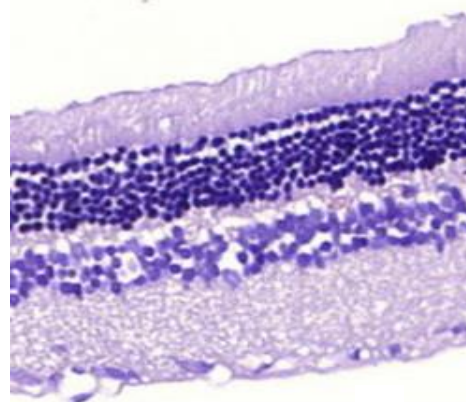
Результаты гистологических исследований подтвердили наличие выраженных

протективных свойств у С7070 в дозе 50 мг/кг на модели ишемии-реперфузии сетчатки. Наблюдаемая картина почти не

отличается от нормы и представлена на рисунке 3 Б.



А



Б

Рис. 3. А – Морфология сетчатки крыс с коррекцией ретинальной ишемии-реперфузии С7070 в дозе 10 мг/кг. Выраженные отечные изменения во внутреннем ядерном и наружном ядерном слоях. Дискомплексация структуры фоторецепторного слоя. Перинейрональный отек в ганглионарном слое. Б – Морфология сетчатки крысы с коррекцией ретинальной ишемии-реперфузии С7070 в дозе 50 мг/кг. Сохранность структуры слоев. Редкие отечные изменения во внутреннем ядерном слое. Небольшой перинейрональный отек в ганглионарном слое. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. x200

Fig. 3. A – Retinal morphology of rats with retinal ischemia-reperfusion correction with C7070 at a dose of 10 mg/kg. Pronounced edematous changes in the inner nuclear and outer nuclear layers. Structure discomplexation of the photoreceptor layer. Perineuronal edema in the ganglionic layer. B – Retinal morphology of rats with retinal ischemia-reperfusion correction with C7070 at a dose of 50 mg/kg. Preservation of the layers structure. Rare edematous changes in the inner nuclear layer. Slight perineuronal edema in the ganglion layer. Stained with haematoxylin and eosin. Microphoto. x200

В группе с введением калиевой соли С7070 в меньшей степени были выражены повреждения в фоторецепторном слое и проявлялись в виде умеренной гомогенизации за счет более плотного расположения дендритов фоторецепторных нейронов. Незначительные изменения были в наружном ядерном слое: во-первых, качественные свето-микроскопические признаки нейрональных потерь в виде пикноморфных изменений нейронов, разрежения слоя с расширением межклеточных пространств (рис. 4), во-вторых, уменьшение плотности клеточного состава сопровождалось изменениями

дистрофического и отечного типов в виде спонгиоза и вакуолизации межклеточных пространств, количественным отражением чего служит увеличение толщины слоя (рис. 5). При этом наружный сетчатый и внутренний ядерный слои оказались наименее измененными.

Сравнительная картина структуры сетчатки в группах с введением С7070 в дозе 50 мг/кг и калиевой соли С7070 в дозе 10 мг/кг представлена на рисунке 5.

Результаты морфометрии слоев сетчатки в экспериментальных группах представлены в таблице.

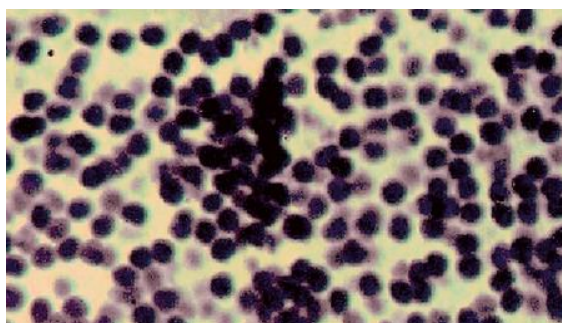
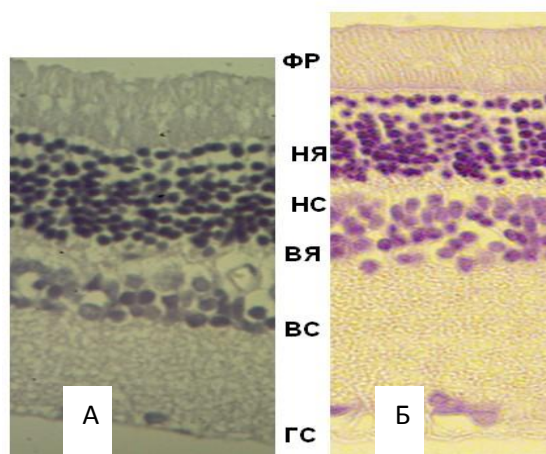


Рис. 4. Изменения в наружном ядерном слое в группе с введением калиевой соли С7070 (умеренные пикноморфные изменения нейронов, расширение межклеточных пространств).

Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. х400

Fig. 4. Changes in the outer nuclear layer in the group with the injection of potassium salt C7070 (moderate picnomorphic changes of neurons, expansion of intercellular spaces).

Stained with haematoxylin and eosin. Microphoto. x400



Примечания: ФР – слой фоторецепторов; НЯ – наружный ядерный слой; НС – наружный сетчатый слой; ВЯ – внутренний ядерный слой; ВС – внутренний сетчатый слой; ГС – ганглионарный слой

Notes: ФР – a layer of photoreceptors; НЯ – the outer nuclear layer; НС – the outer mesh layer; ВЯ – inner nuclear layer; ВС – the inner mesh layer; ГС – ganglion layer

Рис.5. Сравнительная картина структуры сетчатки крыс при коррекции ретинальной ишемии-реперфузии субстанцией С7070 в дозе 50 мг/кг (А) и калиевой солью С7070 в дозе 10 мг/кг (Б).

Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. х200

Fig. 5. A comparative picture of the retinal structure of rats in the correction of retinal ischemia-reperfusion with substance C7070 at a dose of 50 mg/kg (A) and potassium salt C7070 at a dose of 10 mg/kg (B). Stained with haematoxylin and eosin. Microphoto. x200

Таблица 1

Влияние C7070 в дозах 10 мг/кг, 50мг/кг, калиевой соли C7070 в дозе 10 мг/кг на толщину слоев сетчатки через 72 ч реперфузии при коррекции ретинальной ишемии-реперфузии ($M \pm m$; $n=10$), мкм

Table 1

Effect of C7070 at doses of 10 mg/kg, 50 mg/kg, potassium salt C7070 at a dose of 10 mg/kg on the thickness of retinal layers after 72 hours of reperfusion in the correction of retinal ischemia-reperfusion ($M \pm m$; $n=10$), microns

№ п/п	Экспериментальные группы	Слои сетчатки		
		Фоторецепторный	Внутренний ядерный	Ганглионарный и нервных волокон
1	Интактные	$52,6 \pm 1,7$	$26,4 \pm 1,3$	$17,8 \pm 1,0$
2	Ишемия-реперфузия сетчатки	$36,6 \pm 0,7^*$	$20,4 \pm 0,8^*$	$21,3 \pm 0,9^*$
3	Коррекция C7070, 10 мг/кг	$40,6 \pm 1,5^*$	$24,8 \pm 1,4^y$	$19,6 \pm 1,3^*$
4	Коррекция C7070, 50 мг/кг	$50,1 \pm 1,2^y$	$25,4 \pm 1,4^y$	$18,2 \pm 1,3^y$
5	Коррекция калиевой солью C7070, 10 мг/кг	$52,3 \pm 1,5^y$	$26,0 \pm 1,2^y$	$18,7 \pm 1,4^y$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными; y – $p < 0,05$ в сравнении с ишемией-реперфузией сетчатки.

Note: * – $p < 0.05$ compared to intact rats; y – $p < 0.05$ compared to retinal ischemia-reperfusion.

При моделировании патологии толщина фоторецепторного слоя уменьшается на 30,4%, внутреннего ядерного – на 22,7%, ганглионарного и нервных волокон – увеличивается на 19,7% по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Увеличение толщины нервных волокон ганглионарного слоя и наблюдается за счет формирования отека.

На фоне коррекции C7070 в дозе 10 мг/кг толщина фоторецепторного слоя больше на 10,9% ($p > 0,05$) по сравнению со значением в группе с патологией и достоверно не отличается от него; толщина внутреннего ядерного слоя на 21,6% больше, чем в группе с патологией ($p < 0,05$); толщина ганглионарного слоя и нервных волокон достоверно не отличается от значения в группе с моделью патологии.

На фоне коррекции C7070 в дозе 50 мг/кг и калиевой солью C7070 толщина фоторецепторного слоя, внутреннего ядерного слоя, ганглионарного слоя и нервных волокон достоверно не отличаются от соответствующих значений нормы.

Таким образом, при гистологическом и морфометрическом исследовании сетчаток крыс в экспериментальных группах с коррекцией ретинальной ишемии-реперфузии

выявлено наиболее выраженное протективное действие у калиевой соли C7070 в дозе 10 мг/кг и C7070 в дозе 50 мг/кг, заключающееся в сохранении структуры ядерных слоев и слоя фоторецепторов, уменьшении ишемических повреждений в сетчатке, которые отмечались в группе с моделью ишемии-реперфузии.

Результаты исследования позволяют обосновать новые перспективные направления поиска и создания эффективных лекарственных препаратов для специфической коррекции ишемических повреждений сетчатки. В перспективе применения агонистов имидазолиновых рецепторов I, II типов можно отметить их терапевтический потенциал в качестве нейропротектора.

Имидазолиновые рецепторы II типа обнаружены в головном мозге, и лиганды этих рецепторов могут проявлять нейропротекторные эффекты [16, 17]. Имидазолиновые рецепторы II типа – новая биомшень для коррекции неврологических патологий [18]. Активация имидазолиновых рецепторов приводит к ингибированию Na^+/H^+ ионообменных каналов [19]. Опубликованы экспериментальные данные о нейропротекторной активности ингибиторов Na^+/H^+

ионообменных каналов 1 изоформы NHE-1. NHE-1 широко экспрессируются во всех изученных типах нейронов, эпителиальных клетках сосудистой оболочки, глиальных клетках [20].

В клинических рекомендациях по лечению ишемической нейропатии не указаны средства для направленной, специфической коррекции ишемических повреждений сетчатки [21]. Коррекция ишемических повреждений осуществляется за счет раскрытия резервных капилляров, расширения сосудов, развития коллатерального кровообращения [22]. В связи вышеизложенным, является перспективным изучение возможностей фармакологической коррекции, а именно нейропротекции, морфофункциональных повреждений сетчатки на моделях *in vitro* и *in vivo*.

Заключение. В эксперименте выявлено, что калиевая соль C7070 в дозе 10 мг/кг обладает ретинопротективным действием на модели ишемии-реперфузии сетчатки, заключающимся в сохранении структуры ядерных слоев сетчатки и слоя фоторецепторов, уменьшении ишемических повреждений сетчатки.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Angiographic signatures of the predominant form of familial transthyretin amyloidosis (Val30Met mutation) / A. Rousseau [et al.] // Am. J. Ophthalmol. 2018. Vol. 192. P. 169-177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.023>
2. Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения тромбоза ветви центральной вены сетчатки в зависимости от срока проведения операции // Современные технологии в офтальмологии. 2014. N 2. С. 67-69.
3. Animal models for retinal diseases / ed. by I.H. Pang, A.F. Clark // Humana Press, 2010. DOI: 10.1007/978-1-60761-541-5
4. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies / N.N. Osborne [et al.] // Prog. Retin. Eye Res. 2004. Vol. 23(1). P. 91-147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2003.12.001>
5. Pharmacological correction of retinal ischemia/reperfusion by minoxidil / A.A. Peresyppkina [et al.] // Serbian Archives of Medicine. 2018. Vol. 146. P. 530-533. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH170814006P>
6. Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина. 1990. 268 с.
7. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies – where are we now? // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013. Vol. 251(8). P. 1873-1884. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2399-z>
8. Камилов Х.М. Состояние общей и регионарной гемодинамики при глазном ишемическом синдроме // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. 2015. Т. 20, N 3. С. 596-599.
9. Елисеева Т.О. Методы лечения ишемических состояний зрительного нерва и сетчатки // Русский медицинский журнал. Сер. Клиническая офтальмология. 2002. N 3. С. 106-111.
10. Эффекты фармакологического preconditionирования никорандилом и миноксидилом в хирургии / И.М. Колесник [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. N 3(132). С. 86-88.
11. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II / А.А. Пересыпкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81, N 4. С. 12-17. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17>
12. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом preconditionировании эритропоэтином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А.А. Пересыпкина [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2014. Вып. 26/1, N 11(182). С. 113-117.
13. Analysis of the protective properties of erythropoietin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova [et al.] // Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences. 2014. Vol. 5(6). P. 1335-1339.
14. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin – a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion / A.S. Shabelnikova [et al.] // International journal of pharmacy & technology. 2016. Vol. 8(4). P. 26889-26896.
15. Протективное действие эритропоэтина при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки / А.С. Шабельникова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. 2014. Вып. 26/1, N 11(182). С. 109-112.

16. Head G.A., Mayorov D.N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2006. Vol. 4(1). P. 17-32. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152506775268758>

17. Neuroprotective effects of a structurally new family of high affinity Imidazoline I₂ receptor ligands / S. Abás [et al.] // ACS Chem. Neurosci. 2017. Vol. 8(4). P. 737-742. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00426>

18. Li J.X. Imidazoline I₂ receptors: an update // Pharmacol. Ther. 2017. N 178. P. 48-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.03.009>

19. Ernsberger P. The I₁-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways // Ann. NY Acad. Sci. 1999. N 881. P. 35-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09339.x>

20. Нейропротекторные свойства нового ингибитора Na⁺/H⁺-обменника соединения РУ-1355 на модели фокальной ишемии у крыс / А.А. Спасов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79, N 4. С. 3-7. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-4-3-7>

21. Способ лечения и профилактики глазных болезней, связанных с ишемией тканей глаз: пат. 2268722 Рос. Федерация: МПК А61К31/401, А61Р27/00 / авт., заявители и патентообладатели О. А. Кост, Н. Б. Чеснокова, П. В. Макаров [и др.]. № 2004105876/14; заявл. 01.03.2004; опублик. 27.01.2006. Бюл. № 3. 12 с.

22. Елисеева Т.О. Применение вазоактивных препаратов в лечении ишемических заболеваний сетчатки // Русский медицинский журнал. Сер. Офтальмология, педиатрия. 2000. N 1. С. 16-18.

References

1. Rousseau A, Terrada C, Touhami S, et al. Angiographic signatures of the predominant form of familial transthyretin amyloidosis (Val30Met mutation). Am. J. Ophthalmol. 2018;192:169-177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.023>

2. Khudyakov AYu, Sorokin EL. [Comparative analysis of the results of surgical treatment of thrombosis of branches of the central retinal vein, depending on the duration of the operation]. Modern technologies in ophthalmology. 2014;2:67-69. Russian.

3. Pang IH, Clark AF, editors. Animal models for retinal diseases. Humana Press; 2010. DOI: 10.1007/978-1-60761-541-5

4. Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. Prog. Retin. Eye Res.

2004;23(1):91-147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2003.12.001>

5. Peresyphkina AA, Gubareva VO, Levkova EA, et al. Pharmacological correction of retinal ischemia/reperfusion by minoxidil. Serbian Archives of Medicine. 2018;146:530-533. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH170814006P>

6. Katsnelson LA, Farafonova TI, Bunin AY. [Vascular diseases of the eyes]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.

7. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies – where are we now? Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013;251(8):1873-1884. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2399-z>

8. Kamilov HM. [State of general and regional hemodynamics in ocular ischemic syndrome]. Bulletin of Tambov University. Ser. Natural and Technical Sciences. 2015;20(3):596-599. Russian.

9. Eliseeva TO. [Methods of treatment of ischemic states of the optic nerve and retina]. Russian medical journal. Ser. Clinical ophthalmology. 2002;3:106-111. Russian.

10. Kolesnik IM, Pokrovskiy MV, Lazarenko VA, et al. [Effects of pharmacological preconditioning by nicorandil and Minoxidil in surgery]. Kuban state medical journal. 2012;3(132):86-88. Russian.

11. Peresyphkina AA, Pokrovskii MV, Dolzhikov AA, et al. [Correction of experimental ischemic neuropathy of the optic nerve by imidazoline receptor type I and II]. Clinical pharmacology. 2018;81(4):12-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17>

12. Peresyphkina AA, Pokrovskiy MV, Shabelnikova AS, et al. [Electrophysiological and histomorphometric changes in the retina of rats under pharmacological preconditioning erythropoietin, nicorandil on the model of ischemia-reperfusion eyes]. Scientific statement BSU. Ser. Medicine. Pharmacy. 2014;26/1(11(182)):113-117. Russian.

13. Shabelnikova AS, Peresyphkina AA, Pokrovskiy MV, et al. Analysis of the protective properties of erythropoietin and nicorandil on the basis of the model of the retina ischemia/reperfusion. Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences. 2014;5(6):1335-1339.

14. Shabelnikova AS, Peresyphkina AA, Pokrovskii MV, et al. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin – a new way of treatment of retinal ischemia/reperfusion. International journal of pharmacy & technology. 2016;8(4):26889-26896.

15. Shabelnikova AS, Kashuba AS, Peresyphina AA, et al. [Protective effect of erythropoietin in modeling retinal ischemia-reperfusion]. Scientific Bulletin of BSU. Ser. Medicine. Pharmacy. 2014;26/1(11(182)):109-112. Russian.

16. Head GA, Mayorov DN. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2006;4(1):17-32. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152506775268758>

17. Abás S, Erdozain AM, Keller B, et al. Neuroprotective effects of a structurally new family of high affinity Imidazoline I₂ receptor ligands. ACS Chem. Neurosci. 2017;8(4):737-742. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00426>

18. Li JX. Imidazoline I₂ receptors: an update. Pharmacol. Ther. 2017;178:48-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.03.009>

19. Ernsberger P. The I₁-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways. Ann. NY Acad. Sci. 1999;881:35-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09339.x>

20. Spasov AA, Muravyeva VY, Gurov NA, et al. [Neuroprotective properties of a new inhibitor of the Na⁺/H⁺-exchanger connection RU-1355 on the model of focal ischemia in rats]. Experimental and clinical pharmacology. 2016;79(4):3-7. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-4-3-7>

21. [Method of treatment and prevention of eye diseases associated with eye tissue ischemia]:

Pat. 2268722 Grew. Federation: IPC A61K31 / 401, A61P 27/00 / auth., applicants and patent holders O.A. Kost, N. Chesnokova, p. V. Makarov [et al.]. N 2004105876/14 ; Appl. 01.03.2004; publ. 27.01.2006, Byul. N 3. 12 p. Russian.

22. Eliseeva TO. [Application of vasoactive drugs in the treatment of ischemic retinal diseases]. Russian medical journal. Ser. Ophthalmology, Pediatrics. 2000;1:16-18. Russian.

Информация об авторах

Лев Николаевич Сернов, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор, ООО «Фармконсалтинг», E-mail: sernov_ln@mail.ru.

Елена Александровна Левкова, научный сотрудник, ООО «Фармконсалтинг», E-mail: last_81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7633-4678.

Information about the authors

Lev N. Sernov, Honored Worker of Science of RF, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director General, ООО "Pharmconsulting", E-mail: sernov_ln@mail.ru.

Elena A. Levkova, Researcher, "Pharmconsulting", E-mail: last_81@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7633-4678.

Статья поступила в редакцию 4 октября 2018 г.
Receipt date 2018 October 4.

Статья принята к публикации 26 февраля 2019 г.
Accepted for publication 2019 February 26.



УДК 615.076.9

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-7

О.В. Шаповалова,
Н.П. Неугодова,
О.В. Гунар

Практические аспекты анализа фармацевтических субстанций по показателю «бактериальные эндотоксины»

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»,
Петровский б-р, д. 8, г. Москва, 127051, Российская Федерация
Автор для переписки: О.В. Шаповалова (shapovalova@expmed.ru)

Аннотация

Актуальность: Безопасность – это одно из основополагающих требований, предъявляемых к лекарственным средствам. «Бактериальные эндотоксины» – важнейший показатель безопасности лекарственных средств парентерального применения, обеспечивающий их надлежащее качество. Применение ЛАЛ-теста для определения бактериальных эндотоксинов, позволяет нормировать содержание примесей, вызывающих пирогенную реакцию у пациентов. Оценку данного показателя выполняют согласно требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС 1.2.4.0006.15) «Бактериальные эндотоксины» Государственной Фармакопеи ГФ XIII РФ, где приведены общие методические сведения для выполнения анализа лекарственных средств по показателю «Бактериальные эндотоксины». В ОФС 1.2.4.0006.15 отсутствуют подробные рекомендации, включающие условия пробоподготовки образцов, которые значимы при выполнении ЛАЛ-теста, в особенности для фармацевтических субстанций. Это значительно усложняет процедуру определения бактериальных эндотоксинов, особенно в тех случаях, когда субстанции являются водонерастворимыми или обладают мешающими факторами при выполнении ферментативной реакции бактериальных эндотоксинов с ЛАЛ-реактивом. **Цель исследования:** На стадии разработки методик определения бактериальных эндотоксинов в фармацевтических субстанциях рассмотреть основные этапы, способные оказывать влияние на получение достоверной оценки их качества. **Материалы и методы:** Объекты исследования – фармацевтические субстанции даунорубицина гидрохлорида, кальция хлорида гексагидрата, лимонной кислоты (моногидрат), оксалиплатина, рифампицина и стрептомицина сульфата. Для проведения ЛАЛ-теста в модификации гель-тромб использовали ЛАЛ-реактив с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл (где ЕЭ – единицы эндотоксина), контрольный стандарт эндотоксина соответствующий реактиву, вода для ЛАЛ-теста, трис-буфер (трис-гидроксиметиламинометана гидрохлорида), этиловый спирт 96%. **Результаты:** Усовершенствованы методики определения бактериальных эндотоксинов для шести наименований фармацевтических субстанций: теоретически рассчитано и экспериментально апробировано значение нормы предельного содержания бактериальных эндотоксинов. **Заключение:** Оптимизирован процесс пробоподготовки фармацевтических субстанций и разработана процедура устранения влияния мешающих факторов на результаты ЛАЛ-теста. **Ключевые слова:** бактериальные эндотоксины; гель-тромб тест; фармацевтические субстанции; мешающие факторы

Для цитирования: Шаповалова ОВ, Неугодова НП, Гунар ОВ. Практические аспекты анализа фармацевтических субстанций по показателю «бактериальные эндотоксины». Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):62-71. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-7

Olga V. Shapovalova,
Natalia P. Neugodova,
Olga V. Gunar

**Practical aspects of the analysis of pharmaceutical substances
by the indicator «bacterial endotoxins»**

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8 Petrovsky Blvd., Moscow, 127051, Russia
Corresponding author: Olga V. Shapovalova (shapovalova@expmed.ru)

Abstract

Background: Safety is one of the basic medicine requirements. «Bacterial endotoxins» is the most important safety indicator of parenteral drug products, ensuring their proper quality. The use of the LAL test to determine bacterial endotoxins allows us to normalize the content of impurities which cause a pyrogenic reaction for patients. The evaluation of this indicator is carried out according to the requirements of the general pharmacopoeial article (OFS 1.2.4.0006.15) «Bacterial endotoxins» of the State Pharmacopoeia of the GF XIII, where general methodological information is given for performing the analysis of medicines according to the indicator «Bacterial endotoxins». There are no detailed recommendations in the OFS including the conditions for sample preparation, which are significant in the performance of the LAL test, especially for pharmaceutical substances. This greatly complicates the procedure for determining bacterial endotoxins, especially when the substances are water-insoluble or interfere with the enzymatic reaction of bacterial endotoxins with LAL reagents. **The aim of the study:** To consider the main steps that can influence the obtaining of a reliable assessment of their quality at the stage of development of methods for determining bacterial endotoxins in pharmaceutical substances. **Materials and methods:** The study subjects are pharmaceutical substances of daunorubicin hydrochloride, calcium chloride hexahydrate, citric acid (monohydrate), oxaliplatin, rifampicin and streptomycin sulfate. To carry out the LAL test, in the gel-thrombus modification, we used: a LAL reagent with a sensitivity of 0,03 EU / ml (where EU is an endotoxin unit), control standard endotoxin corresponding to the reagent, water for the LAL test, tris buffer (Tris-hydroxymethylaminomethane hydrochloride), ethyl alcohol 96%. **Results:** Methods for the determination of bacterial endotoxins for six pharmaceutical substances have been improved: the theoretical limit value of bacterial endotoxins has been theoretically calculated and experimentally tested. **Conclusion:** The process of sample preparation of pharmaceutical substances has been optimized and the procedure for eliminating the influence of interfering factors on the results of the LAL test has been developed.

Keywords: bacterial endotoxins; gel-clot test; pharmaceutical substances; interfering factors

For citation: Shapovalova OV, Neugodova NP, Gunar OV. Practical aspects of the analysis of pharmaceutical substances by the indicator «bacterial endotoxins». Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):62-71. (In Russian) DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-2-0-7

Введение. В настоящее время проблема использования пирогенных субстанций для производства стерильных лекарственных препаратов представляется актуальной с точки зрения обеспечения безопасности их применения [1]. Основным источником пирогенных примесей являются бактериальные эндотоксины (БЭ), определение которых регламентировано требованиями ГФ действующего издания и зарубежных фармакопей ведущих стран мира [2-5].

Фармацевтические субстанции категории микробиологической чистоты 1.2 Б, используемые для производства инъекционных лекарственных препаратов, обязательно должны контролироваться по показателю «Бактериальные эндотоксины» *in vitro* или «Пирогенность» в опытах на кроликах (*in vivo*) [6, 7, 8].

В настоящее время использование экспериментальных животных в контроле качества лекарственных средств сокращено по этическим соображениям (принцип 3R). Кроме того, не все лекарственные средства возможно оценить в испытаниях на пирогенность из-за их физико-химических свойств и фармакологического действия: например, если образец в необходимой тест-дозе оказывает на животных свое прямое фармакологическое, токсическое действие или практически не растворим в воде, что не позволяет получить раствор, пригодный для внутривенного введения [9]. Поэтому в настоящее время, в большинстве случаев, определение пирогенных примесей осуществляют *in vitro*. Это привело к значительному росту числа фармацевтических субстанций, анализируемых по показателю «Бактериальные эндотоксины», и позволило наиболее эффективно и достоверно оценивать их качество с помощью ЛАЛ-теста.

При выполнении ЛАЛ-теста необходимо учитывать возникновение мешающих факторов таких, как хелатирование, денатурация белка, адсорбция эндотоксина которые могут затруднять проведение теста или оказывать влияние на результаты, искажая их [10, 11].

В испытаниях на наличие БЭ наиболее значимым свойством фармацевтических субстанций является растворимость. Для

оценки истинного содержания БЭ в растворе, как правило, следует полностью растворить образец субстанции [12]. В случае если субстанция нерастворима в воде, то для оценки её качества необходимо подобрать соответствующий растворитель и подтвердить возможность его применения в ЛАЛ-тесте. Обычно для растворения водонерастворимых субстанций используют органические растворители, кислоты или щелочи, но для того, чтобы рекомендовать конкретный растворитель, необходимо выяснить степень его влияния на ферментативную реакцию ЛАЛ-реактива и активность эндотоксинов [13].

Поэтому правильно выбранный подход при анализе фармацевтических субстанций позволяет исключить влияние мешающих факторов на результаты ЛАЛ-теста [14, 15, 16].

Цель исследования: на стадии разработки методик определения БЭ в фармацевтических субстанциях рассмотреть основные этапы, способные оказывать влияние на получение достоверной оценки их качества.

Материалы и методы. Объектами исследования были выбраны фармацевтические субстанции, для анализа которых требовались особые условия для приготовления растворов и оптимизация процедуры пробоподготовки. Все используемые реактивы и материалы соответствовали требованиям ОФС.1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины» [2], то есть не содержали определяемое количество БЭ и не оказывали влияния на реакцию гелеобразования, что подтверждалось сертификатами.

Объекты исследования: фармацевтические субстанции даунорубицина гидрохлорида, кальция хлорида гексагидрата, оксалиплатина, лимонной кислоты (моногидрат), рифампицина, стрептомицина сульфата.

Метод исследования: ЛАЛ-тест в модификации гель-тромб (Методы А и В).

Реактивы: ЛАЛ-реактив с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл (где ЕЭ – единицы эндотоксина), контрольный стандарт эндотоксина соответствующий реактиву, вода для ЛАЛ-теста, трис-буфер (трис-гидроксиметиламинометана гидрохлорида).

Используемое оборудование: Сухо-воздушный нагревательный прибор для инкубации при температуре 37°C, автоматические дозаторы с переменным объемом 20–200 мкл и 100–1000 мкл, встряхиватель (вихревая мешалка), рН – метр, секундомер, штативы для пробирок.

Материалы: Наконечники для автоматических дозаторов, круглодонные пробирки с диаметром 13 мм и 10 мм.

Перед проведением испытания подтверждали пригодность реактивов, условий для проведения анализов и квалификацию экспериментатора. Затем приступали непосредственно к выполнению испытаний.

Результаты и обсуждение. Для каждого наименования фармацевтической субстанции рассчитывали норму предельного содержания БЭ. Расчёт выполняли с учетом международных требований и указаний инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата, для производства которого используется субстанция. Полученные рассчитанные величины сравнивали с нормами предельного содержания БЭ на аналогичные лекарственные средства в ведущих фармакопеех мира [3, 4, 5] (таблица 1).

Для трёх наименований субстанций (даунорубин гидрохлорид, кальция хлорид гексагидрат и стрептомицин сульфат) рассчитанные величины норм предельного содержания БЭ отличались от общепринятых значений зарубежных фармакопей, поэтому были приняты те нормы, которые предъявляют более жёсткие требования к их качеству.

Готовили основные растворы с концентрацией, близкой или равной содержанию исследуемой субстанции в лекарственной форме препарата. При этом особое внимание уделяли образцам субстанций:

— с грациями растворимости «Умеренно растворим», «Мало растворим», «Очень мало растворим», «Практически не растворим»;

— с содержанием влаги более чем 2 %;
с количественным содержанием активного вещества менее 90% (таблица 2).

Для малорастворимых и не растворимых субстанций подбирали оптимальные условия растворения в воде для ЛАЛ-теста или другой растворитель (таблица 3).

Таблица 1

Сравнение рассчитанных величин с нормами зарубежных фармакопей

Table 1

Comparison of the calculated values with the norms of foreign pharmacopoeias

№	Наименование фармацевтической субстанции	Рассчитанное значение предельного содержания БЭ (ЕЭ/мг)	Нормы предельного содержания БЭ в фармакопеех (ЕЭ/мг)
1	Даунорубин гидрохлорид	1,0	4,3
2	Кальция хлорид гексагидрат	0,35	0,2
3	Лимонная кислота моногидрат	0,5	0,5
4	Оксалиплатин	1	1
5	Рифампицин	0,5	0,5
6	Стрептомицин сульфат	0,35	0,25*

Примечание: Жирным шрифтом выделены значения, принятые для дальнейших испытаний
Note: Values for further testing are highlighted in bold.

Таблица 2

Значимые физико-химические свойства субстанций в испытаниях ЛАЛ-теста

Table 2

Significant physical and chemical properties of substances in the LAL test

Наименование фармацевтической субстанции	Максимальное значение потери в массе при высушивании (%)	Количественное содержание активного вещества (%)	Растворимость в воде
Даунорубин гидрохлорид	4	-	-
Кальция хлорид гексагидрат	50	-	-
Лимонная кислота моногидрат	9	-	-
Оксалиплатин	-	-	Малорастворим в воде
Рифампицин	-	-	Не растворим в воде
Стрептомицина сульфат	5	73	-

Таблица 3

Условия растворения в воде труднорастворимых субстанций

Table 3

Conditions for the dissolution of low-solubility substances in water

Наименование фармацевтической субстанции	Условия растворения	Растворитель
Оксалиплатин	В большом объеме воды для ЛАЛ-теста (10 мг в 10 мл воды для ЛАЛ-теста)	Вода для ЛАЛ-теста
Рифампицин	Активное перемешивание	Этиловый спирт 96%

Возможность использования спирта этилового 96% в качестве растворителя для субстанции рифампицина подтверждали в предварительных испытаниях, где оценивали его влияние на активность БЭ, а также ферментативную реакцию ЛАЛ-реактива.

Проводили измерение pH основных водных растворов фармацевтических субстанций. Для двух наименований субстанций отмечены значительные отклонения от оптимального диапазона 6-8 (таблица 4).

Качественный анализ (метод А) выполняли для определения соответствия испытуемых образцов субстанций установленной норме предельного содержания БЭ. Для этого анализировали основные растворы субстанций в максимально допустимом разведении. Затем на основании полученных результатов проводили следующие испытания – «Количественный анализ» (метод В), где оценивали влияние мешающих факторов и истинное содержание БЭ (таблица 5).

Таблица 4

Субстанции со значениями pH основных водных растворов вне рекомендуемого диапазона ферментативной реакции ЛАЛ-реактива

Table 4

Substances with the pH values of the main aqueous solutions outside the recommended range of the enzymatic reaction of the LAL reagent

Наименование фармацевтической субстанции	Концентрация раствора (мг/мл)	Значения pH
Лимонная кислота моногидрат	100	1,5 – 1,8
Стрептомицин сульфат	250	4,5 – 7,0

Таблица 5

Результаты количественного анализа основных растворов фармацевтических субстанций с использованием ЛАЛ-реактива чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл

Table 5

The results of a quantitative analysis of the main solutions of pharmaceutical substances using a LAL reagent with sensitivity 0,03 EU/ml

Наименование и концентрация основного раствора субстанции	МДР	P _м	Установленная норма содержания БЭ (менее, ЕЭ/мг)	Обнаруженное содержание БЭ (менее, ЕЭ/мг)
Даунорубин гидрохлорид, 20 мг/мл	640	16	1,0	0,025
Кальция хлорид гексагидрат, 50 мг/мл	320	4	0,2	0,0025
Лимонная кислота моногидрат, 100 мг/мл	1600	64	0,5	0,02
Оксалиплатин, 1 мг/мл	32	2	1,0	0,06
Рифампицин, 5 мг/мл	80	20	0,5	0,125
Стрептомицин Сульфат, 250 мг/мл	2000	500	0,25	0,06

Примечание: МДР – максимально допустимое разведение; P_м – кратность разведения, в котором не наблюдается влияние мешающих факторов.

Note: МДР – the maximum allowable dilution; P_м – the multiplicity of dilution in which the influence of interfering factors is not observed.

Основные растворы субстанций пяти наименований (все кроме оксалиплатина) обладали мешающими факторами: ингибировали реакцию гелеобразования с ЛАЛ-реактивом.

Устраняли мешающие факторы исследуемых растворов одним из двух способов:

1) приготовлением испытуемых растворов субстанций с большим разведением (но не более 1/2 МДР), где после смешивания с ЛАЛ-реактивом достигался оптимальный диапазон значений pH.

2) использованием растворов для коррекции pH (буферные растворы, кислоты, щелочи) при разведении основного раствора субстанции.

Так, например, основной раствор лимонной кислоты разбавляли буферным раствором трис-гидроксиметиламинометана гидрохлорида, что позволило оценить качество данной субстанции в меньшем разведении образца.

На основании полученных данных количественного анализа выбирали рабочее

разведение для каждого наименования фармацевтической субстанции, предъявляя следующие требования:

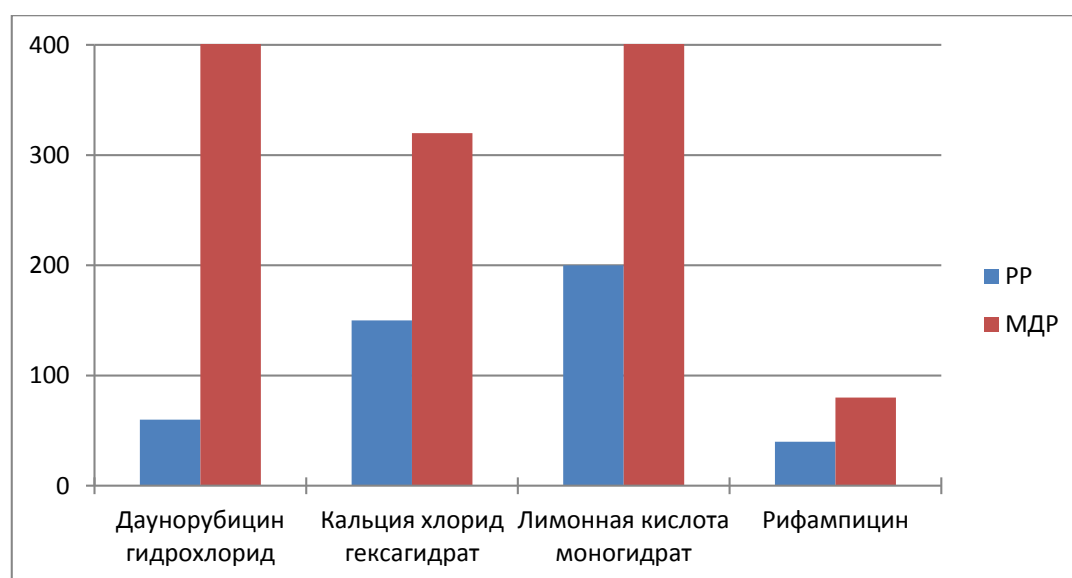
1) по результатам предварительного анализа «Мешающие факторы» (ОФС «Бактериальные эндотоксины») основной раствор субстанции, в выбранном разведении, не должен содержать БЭ и обладать ингибирующим или потенцирующим действием на реакцию гелеобразования с ЛАЛ-реактивом [2];

2) кратность разведения должна быть в 2 раза меньше максимально допустимого

разведения (МДР), то есть равно $\frac{1}{2}$ МДР или менее этой величины.

В результате проведенного анализа «Мешающие факторы» были валидированы рабочие разведения основных растворов субстанций для испытаний по показателю «Бактериальные эндотоксины».

Во всех случаях рабочие разведения были значительно меньше МДР, а для двух наименований кратность разведения основного раствора отличалась от МДР более чем в 10 раз (рисунок).



PP – рабочее разведение;

МДР – максимально допустимое разведение

PP – working dilution;

МДР – the maximum allowable dilution

Рис. Сравнение кратностей разведений для основных растворов фармацевтических субстанций

Fig. Comparison of dilutions for basic solutions of pharmaceutical substances

Благодаря выполненной оптимизации процедуры пробоподготовки испытуемых фармацевтических субстанций, представленной в таблице 6, рекомендованы валидированные рабочие разведения основных

растворов субстанций для определения реального содержания БЭ и оценки прецизионности (повторяемости) результатов испытаний по показателю «Бактериальные эндотоксины».

Таблица 6

Оптимизация процедуры пробоподготовки фармацевтических субстанций

Table 6

Optimization of the procedure for sample preparation of pharmaceutical substances

Наименование фармацевтической субстанции	Учёт содержания в 1 мг субстанции		Особые условия растворения или другой растворитель	Устранение мешающих факторов с помощью разведений	
	влаги	активного вещества		в воде для ЛАЛ-теста	буферного раствора
Даунорубин гид-хлорид	+	–	–	+	–
Кальция хлорид гексагидрат	+	–	–	+	–
Лимонная кислота моногидрат	+	–	–	–	+
Оксалиплатин	–	–	+	–	–
Рифампицин	–	–	+	+	–
Стрептомицин сульфат	+	+	–	+	–

Примечание: «+» – выполняемые действия

Note: «+» – performed actions

Заключение

Основными этапами процесса определения БЭ в фармацевтических субстанциях, влияющими на получение достоверных результатов испытаний являются:

- 1) расчёт и обоснование нормы предельного содержания БЭ;
- 2) приготовление основного раствора субстанции;
- 3) оценка наличия мешающих факторов в испытуемом образце с последующим их устранением.

Для расчета значения предельного содержания БЭ в фармацевтической субстанции используют формулу, приведенную в статье ОФС «Бактериальные эндотоксины», и максимальные дозы, указанные в инструкции по медицинскому применению на лекарственный препарат, для производства которого используется субстанция. Рассчитанное значение сравнивают с нормами, заявленными в монографиях зарубежных фармакопей, и выбирают наименьшую величину содержания БЭ.

На стадии пробоподготовки учитывают содержание влаги и активного вещества.

В случае если образцы субстанции мало растворимы в воде, для приготовления основного раствора подбирают оптимальные условия растворения: нагревание и активное перемешивание, растворение в большом количестве воды для ЛАЛ-теста. Водонерастворимую субстанцию растворяют в соответствующем растворителе, использование которого, изучено в предварительных анализах с оценкой влияния на активность БЭ и реакцию с ЛАЛ-реактивом. Так, например, применение этилового спирта 96% в качестве инертного растворителя для БЭ многократно подтверждено испытаниями и рекомендовано для субстанции рифампицина в фармакопейной статье (ФС.2.10032.15) ГФ XIII [2].

Устранить мешающие факторы позволяет разведение основного раствора фармацевтической субстанции водой для ЛАЛ-теста вплоть до кратности максимально допустимого разведения. В других случаях необходимо использование буферных растворов, щелочей или кислот.

Оптимизация процедуры пробоподготовки субстанций на стадии разработки ме-

тодики определения БЭ позволяет упростить выполнение рутинного контроля. Таким образом, усовершенствованные методики определения БЭ в фармацевтических субстанциях способствуют получению достоверных и надежных результатов, которые в свою очередь, гарантируют безопасное применение лекарственных препаратов пациентами без риска возникновения пирогенной реакции.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Неугодова Н.П., Долгова Г.В., Ситников А.Г. Основные положения общей фармакопейной статьи Бактериальные эндотоксины // ЛАЛ-тест. 2002. N 1. С.1-5.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. Том 1. М.: ФЭМБ, 2015. 1469 с.
3. British Pharmacopoeia. London, 2017.
4. European pharmacopoeia, 9th ed. 2017.
5. The United States Pharmacopoeia, 40th ed. 2017.
6. Лавренчук Р.А., Сакаева И.В., Саканян Е.И. Контроль качества лекарственных форм для парентерального применения: современное состояние // Вестник Научного Центра Экспертизы Средств Медицинского Применения. 2012. N 2. С. 40-42.
7. Правила составления, изложения и оформления нормативной документации на фармацевтические субстанции. Методические рекомендации / А.Н. Миронов [и др.]. М., 2009. 68 с.
8. Митькина Л.И., Шпрах З.С., Ковалева Е.Л. Лекарственные средства для парентерального применения // Фармация. 2011. N 1. С. 3-5.
9. Альтернативные биологические методы оценки качества лекарственных средств / О.В. Шаповалова [и др.] // Фармация. 2017. N 2. С. 7-10.
10. Bioprocess Online [Electronic]: Testing of Parenteral Products: Evolution & Challenges. URL: <https://www.bioprocessonline.com/doc/the-lal-assay-for-pyrogen-testing-of-parenteral-products-evolution-challenges-0001> (дата обращения: 18.01.2018).
11. Dawson M.E. An Interference with the LAL test and how to address it // LALUpdate. 2005. Vol. 22(3). 6 p.
12. Williams K.L. Endotoxins Pyrogens, LAL Testing and Depyrogenation third Edition (Drugs

and the Pharmaceutical Sciences). CRC Press., 2007. 419 p.

13. Использование органических растворителей для определения показателя «Бактериальные эндотоксины» в фармацевтических субстанциях, нерастворимых в воде / О.В. Шаповалова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2013. N 58. С. 41-44.

14. Влияние мешающих факторов и подходы к их устранению при определении бактериальных эндотоксинов в лекарственных средствах / О.В. Шаповалова, Н.П. Неугодова, Г.А. Сапожникова, А.А. Агаширинова, О.В. Гунар // Фармация. 2017. N 6. С. 9-14.

15. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines for Active.

16. Pharmaceutical Ingredients (APIs) GUI-0104. 2013. 95 p.

References

1. Neugodova NP, Dolgova GV, Sitnikov AG. [Main provisions of the general pharmacopoeial article Bacterial endotoxins]. LAL-test. 2002;1:1-5. Russian.
2. [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation III ed. Tom 1]. Moscow: FEMB; 2015. 1469 p. Russian.
3. British Pharmacopoeia. London; 2017.
4. European pharmacopoeia, 9th ed; 2017.
5. The United States Pharmacopoeia, 40th ed; 2017.
6. Lavrenchuk RA, Sakayeva IV, Sakanyan EI. [Quality control of dosage forms for parenteral use: current state]. Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya. 2012;2:40-42. Russian.
7. Mironov AN, Sakayeva IV, Bunyatyan ND, et al. [Rules for the compilation, presentation and processing of regulatory documentation for pharmaceutical substances. Methodical recommendations]. Moscow; 2009. Russian.
8. Mitkina LI, Shprakh ZS, Kovaleva EL. [Medicinal products for parenteral use]. Farmatsiya. 2011;1:3-5. Russian.
9. Shapovalova OV, Neugodova NP, Ryabtseva MS, et al. [Alternative biological methods for assessing the quality of medicines]. Farmatsiya. 2017;2:7-10. Russian.
10. Bioprocess Online. Testing of Parenteral Products: Evolution & Challenges [Internet]. [cited 2018 January 18]. Available from: <https://www.bioprocessonline.com/doc/the-lal-assay-for-pyrogen-testing-of-parenteral-products-evolution-challenges-0001>.

11.Dawson ME. An Interference with the LAL test and how to address it. LALUpdate. 2005;22(3):6.

12.Williams KL. Endotoxins Pyrogens, LAL Testing and Depyrogenation third Edition (Drugs and the Pharmaceutical Sciences). CRC Press; 2007. 419 p.

13.Shapovalova OV, Neugodova NP, Sapozhnikova GA, et al. [Influence of interfering factors and approaches to their elimination in the determination of bacterial endotoxins in medicines]. Farmatsiya. 2017;6:9-14. Russian.

14.Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP, et al. [Use of organic solvents to determine the indicator «Bacterial endotoxins» in pharmaceutical substances that are insoluble in water]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2013;58:41-44. Russian.

15.Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines for Active.

16.Pharmaceutical Ingredients (APIs) GUI-0104; 2013. 95 p.

Информация об авторах

Ольга Владимировна Шаповалова, кандидат фармацевтических наук, ведущий эксперт лаборатории фармакологии, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», E-mail: shapovalova@expmed.ru, ORCID: 0000-0003-0305-7769, Researcher ID: C-5697-2018.

Наталья Петровна Неугодова, кандидат биологических наук, начальник лаборатории фармакологии, ФГБУ «Научный центр экспертизы

средств медицинского применения», ORCID: 0000-0001-8615-952X, Researcher ID: C-1516-2018.

Ольга Викторовна Гунар, доктор фармацевтических наук, начальник лаборатории микробиологии, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», ORCID: 0000-0002-4825-8356, Researcher ID: B-6134-2018.

Information about the authors

Olga V. Shapovalova, Candidare of Pharmaceutical Sciences, leading expert, Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, E-mail: shapovalova@expmed.ru, ORCID: 0000-0003-0305-7769, Researcher ID: C-5697-2018.

Natalia P. Neugodova, Candidare of Biological Sciences, Head of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, ORCID: 0000-0001-8615-952X, Researcher ID: C-1516-2018.

Olga V. Gunar, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of Laboratory of Microbiology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, ORCID: 0000-0002-4825-8356, Researcher ID: B-6134-2018.

Статья поступила в редакцию 23 декабря 2018 г.
Receipt date 2018 December 23.

Статья принята к публикации 12 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 12.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE



УДК 616.895.8-085

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-8

К.Н. Швец,
И.С. Хамская

**Факторы социальной дезадаптации больных шизофренией
и подходы к психосоциальной терапии и реабилитации (обзор)**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

(НИУ «БелГУ»),

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: И.С. Хамская (lukyantseva@bsu.edu.ru)

Аннотация

Актуальность: Шизофрения, как правило, поражает людей в возрасте, на который приходится пик их профессиональной и социальной продуктивности. Поэтому как можно более раннее начало лечения пациента с впервые диагностированной шизофренией имеет большое значение не только для его психического состояния, но и для успешной социальной адаптации в будущем. **Цель исследования:** Анализ литературных данных, посвященных описанию факторов социальной дезадаптации пациентов с шизофренией, а также подходам к их психосоциальной терапии и реабилитации. **Материалы и методы:** Изучены современные литературные данные, представленные в базах данных PubMed, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Scopus, по факторам социальной дезадаптации больных шизофренией и подходам к их психосоциальной терапии и реабилитации. **Результаты:** Среди многочисленных факторов, влияющих на прогноз и адаптацию больных шизофренией, особое значение имеют такие, как: ограничение социальных связей, утрата способности к независимому проживанию, стигматизирующее влияние диагноза, нарушение межличностного общения, снижение качества жизни пациентов. Причиной госпитализации большинства больных в психиатрическую больницу является нарушение социальной адаптации и невозможность самостоятельно решить возникающие жизненные проблемы. Одними из главных факторов, определяющих социальную адаптацию пациента, является наличие критического отношения к заболеванию и достаточная комплаентность, а также поддержка со стороны семьи и микросоциального окружения. **Заключение:** Для большинства пациентов с диагнозом шизофрении, снижение трудовой и социальной адаптации является актуальной проблемой, которая, в первую очередь, связана с возникновением трудностей в решении личностных и межличностных проблем, т.е. проблем, связанных с функционированием в обществе. Таким образом, комплексное лечение пациентов с шизофренией невозможно без соответствующих психотерапевтических и социальных мероприятий по реабилитации. Своевременно начатое лечение, в особенности пациентов с впервые установленной шизофренией, является одной из главных определяющих как психического состояния, так и социальной адаптации пациента в будущем.

Ключевые слова: шизофрения; социальная дезадаптация; первый психотический эпизод; комплаентность; психосоциальная терапия; реабилитация

Для цитирования: Швец КН, Хамская И.С. Факторы социальной дезадаптации больных шизофренией и подходы к психосоциальной терапии и реабилитации (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):72-85. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-8

Ksenia N. Shvets,
Inna S. Khamaskaya

**Factors of social disadaptation of patients with schizophrenia
and approaches to psychosocial therapy and rehabilitation (review)**

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Inna S. Khamaskaya (lukyantseva@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Schizophrenia tends to affect people at the age when they are most active socially and professionally. Therefore, the earliest possible start of treatment of a patient with newly diagnosed schizophrenia is important not only for his mental state, but also for successful social adaptation in the future. **The aim of the study is** the analysis of the literature devoted to the description of the factors of social disability of patients with schizophrenia and approaches to their psychosocial therapy and rehabilitation. **Materials and methods:** Modern literature data presented in the PubMed, Medical-Science, Elibrary, Web of Science, Scopus databases were studied on social maladjustment factors of schizophrenic patients and approaches to their psycho-social therapy and rehabilitation. **Results:** The most significant factors affecting the adaptation of patients with schizophrenia are the limitation of social connections, the loss of ability to live independently, the stigmatizing effect of the diagnosis, the interpersonal communication disorder, the decline in the quality of life of patients. The reason for the hospitalization of the majority of patients in a psychiatric hospital is social maladjustment and the inability to cope with life problems on their own. Critical attitude to the disease, high compliance, and support from the family and micro-social environment are among the main factors influencing the patient's social adaptation. **Conclusion:** The low level of labor and social adaptation is an urgent problem for most patients with schizophrenia. First of all, this problem is associated with difficulties in solving personal and interpersonal problems – the problems associated with functioning in society. Thus, complex treatment of patients with schizophrenia is impossible without appropriate psychotherapeutic and social rehabilitation measures. Early treatment, especially for patients with newly established schizophrenia, is one of the main determinants of the patient's mental state and social adaptation in the future.

Keywords: schizophrenia; social maladjustment; first psychotic episode; compliance; psychosocial therapy; rehabilitation

For citation: Shvets KN, Khamaskaya IS. Factors of social disadaptation of patients with schizophrenia and approaches to psychosocial therapy and rehabilitation (review). Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):72-85. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-8

Введение. Среди всего многообразия различных форм психических расстройств шизофрения по праву занимает особое ме-

сто, что связано не только с особенностями клинических проявлений, но и с высокой инвалидизацией больных (40%) и огромны-

ми экономическими затратами на их лечение и реабилитацию. Все это обуславливает несомненную социальную значимость данного заболевания [1].

Несмотря на прилагаемые усилия со стороны как медицинских работников и социальных служб, так общественности в целом, вопросы, связанные с социально-трудовой реабилитации (адаптации) больных шизофренией, остаются одной из важнейших проблем современной психиатрии, и продолжают приковывать к себе пристальное внимание со стороны различных специалистов [2, 3].

Первый психотический эпизод шизофрении, как правило, является самостоятельной психической травмой и тяжелым биологическим и социальным стрессом для больного и его окружения, затрагивающей значимые стороны его жизни, приводящей к глубоким внутренним переживаниям и во многом определяющей его дальнейшую жизнь [4].

По мнению некоторых авторов, после первого психотического эпизода в патогенезе шизофрении помимо эндогенных ведущее место занимают и реактивно-личностные механизмы [5]. В связи с этим активное психологическое сопровождение пациента в виде психотерапии и психосоциальной терапии представляется наиболее важным [6].

Основная часть.

В связи с этим, первые годы от начала заболевания принято рассматривать как «критический период», в который происходят наиболее значимые изменения во всех сферах жизни пациента [7].

Так у большинства больных страдает способность к налаживанию межличностных взаимоотношений, отмечается снижение интереса к жизни, ослабевает самоуважение и стремление к личностному росту, пропадает интерес к прежним увлечениям и новым видам деятельности [8].

Согласно концепции психопатологического диатеза [9], уже на начальном этапе шизофрении отмечается выраженное снижение личностного ресурса, препятствующее успешной социальной адаптации [10].

На сегодняшний день снижение социальной адаптации западными психиатрами рассматривается как один из диагностических критериев шизофрении [11].

По некоторым данным, снижение социального и психологического функционирования отмечается уже у 14% лиц среди первичных пациентов с шизофренией [12, 13]. В большинстве случаев это связано с госпитализацией в психиатрический стационар, назначением лекарственной терапии, стигматизирующим влиянием диагноза [14], снижением трудоспособности, проблемами в семье, эмоциональным дискомфортом и другими нежелательными проявлениями. По данным [15], только у 40% пациентов после первой госпитализации сохраняется прежний уровень социального функционирования.

Социальная адаптация больных шизофренией, с точки зрения психологии, включает в себя три составляющие: копинг, психологическую защиту и внутреннюю картину болезни [16, 17], и зависит не только от характера самого заболевания и проводимой терапии [18, 19], но и во многом от поддержки со стороны микросоциального окружения пациента [20, 21].

Ханько А.В. [22] указывает на некоторые гендерные особенности характера социальной адаптации пациентов с шизофренией. Так, по мнению автора, для лиц мужского пола определяющим является биологический фактор, включающий в себя длительность заболевания. Также для мужчин характерно болезненное переживания чувства собственной неполноценности, связанное с наличием стигматизирующего заболевания, ожидание пренебрежительного отношения к себе со стороны окружающих, из-за чего они чаще предпочитают избегать общества и замыкаются в себе. Для лиц женского пола, помимо продолжительности заболевания, важным также является возможность достижения социального благополучия. При этом у женщин реакция на болезнь чаще проявляется выраженной растерянностью, неустойчивыми эмоциональными колебаниями, что зачастую дезорганизует их поведения и снижает стрессоустойчивость [22].

Таким образом, для большинства пациентов с диагнозом шизофрении, снижение трудовой и социальной адаптации является актуальной проблемой, которая, в первую очередь, связана с возникновением трудностей в решении личностных и межличностных проблем, т.е. проблем, связанных с функционированием в обществе.

Одними из главных факторов, определяющих социальную адаптацию пациента, является наличие критического отношения к заболеванию и достаточная комплаентность.

Широко известно, что, не смотря на неоспоримую пользу от медикаментозного лечения, для лиц с психическими расстройствами характерен низкий уровень следования режиму назначений.

Уровень комплаентности среди больных шизофренией также зависит от ряда факторов. В первую очередь, по мнению некоторых авторов, высокая комплаентность связана со способностью пациента осознать наличие психического расстройства со всей его психопатологической симптоматикой [23].

Другие авторы [24] полагают, что гораздо большее значение для комплаентности имеет не столько факт осознания наличия заболевания, сколько умение своевременно распознать изменения своего психического состояния, что способствует согласию на терапию со стороны пациента.

В свою очередь у больных шизофренией способность критически воспринимать и оценивать симптомы болезни во многом обусловлена преморбидными личностными особенностями пациента. Установлено также, что меньшая выраженность психотических симптомов способствует большей способности пациента к критическому восприятию своего состояния [25].

Нонкомплаенс в психиатрии колеблется от 11 до 80%, а среди больных шизофренией комплаентность достигает лишь 50-60%. Такой высокий уровень нонкомплаентности при психических расстройствах ведет к тяжелым последствиям для пациентов, что связано, прежде всего, с возрастанием частоты обострений [26]. Так, среди пациентов с первым психотическим эпизодом, которые не соблюдали рекомендации

по приему лекарств, риск обострения увеличивается в 5 раз [26]. Установлено также, что уровень комплаентности у первичных пациентов резко снижается спустя всего 6 месяцев от начала терапии [27].

Недостаточной комплаентностью объясняется тот факт, что у 40% пациентов в течение одного года после первой госпитализации отмечается рецидив заболевания, а при полном отказе от соблюдения рекомендаций по лечению обострения возникают в 70% случаев. Кроме этого, у нонкомплаентных пациентов чаще встречается антисоциальное и суицидальное поведение [28].

Комплаентность при шизофрении зависит от целого ряда факторов. Кроме непосредственно характера самого заболевания, его формы, тяжести и длительности течения, большое значение имеет эффективность проводимой терапии, выраженность побочных эффектов препаратов, взаимоотношения с лечащим врачом, а также наличие сопутствующей патологии, как соматической, так и связанной со злоупотреблением психоактивными веществами [29].

Среди клинических факторов определенное значение имеет выраженность психопродуктивной симптоматики: комплаенс снижается как при очень острой, так и при относительно низкой выраженности симптомов. Также приверженность к лечению ниже на ранних стадиях заболевания и при частых обострениях [30].

Немаловажными представляются и социодемографические характеристики пациента.

Отмечено, что среди пациентов с низким уровнем комплаенса преобладают молодые люди [31], чаще мужского пола [32], не имеющие достаточной поддержки в семье и на работе [24].

Данные о влиянии побочных эффектов терапии на комплаентность больных противоречивы. Многие авторы полагают, что выраженность побочных эффектов значительно ухудшают комплаентность пациентов [32], а упрощение терапевтической схемы и уменьшение тяжести хотя бы неврологических побочных эффектов приводит к существенному улучшению комплаентно-

сти, что отмечается при переводе пациента с типичного нейролептика на атипичный.

Взаимоотношения между врачом и пациентом также отражаются на приверженности последнего к лечению. Зачастую врачом при назначении лечения не учитывается удобство приема препаратов для больного, недостаточно полно разъясняется необходимость проводимой терапии, а также польза от нее и возможные негативные явления, не учитывается стоимость лекарственного средства и возможность его приобретения конкретным пациентом [30]. Все это также отрицательно сказывается на уровне комплаентности.

Кроме непосредственно медицинских проблем выделяются и социальные последствия некомплаентности: семейные и производственные проблемы пациентов, негативно отражающиеся на качестве жизни [28].

Своевременно начатое лечение, в особенности пациентов с впервые установленной шизофренией, является одной из главных определяющих как психического состояния, так и социальной адаптации пациента в будущем. Также раннее лечение позволяет начать психотерапевтические и социальные мероприятия по реабилитации в самом начале заболевания.

Однако сложность в решении данной проблемы заключается в том, что готовность к терапии и приверженность к лечению зависит от множества факторов, в том числе клинических, социально-демографических и личностных особенностей конкретного пациента [33, 34].

У большинства пациентов в самом начале терапии имеет место биологическая чувствительность по отношению к назначаемым препаратам, что обязательно должно быть учтено лечащим врачом при подборе терапевтической дозы и прогнозировании возможных побочных эффектов [35]. Поэтому некоторыми авторами для пациентов с первым психотическим эпизодом рекомендуется применение максимально низких доз препаратов [36].

На сегодняшний день при разработке новых лекарственных средств для лечения шизофрении особое внимание уделяется не

только повышению эффективности воздействия на продуктивную и негативную симптоматику, но и на улучшение переносимости, минимизацию побочных проявлений и способность благоприятно влиять на социальное функционирование пациентов [37].

Все большее число исследователей сходятся во мнении относительно более предпочтительного назначения терапии атипичными нейролептиками по сравнению с классическими антипсихотиками, что позволяет не только добиться положительных результатов в купировании психопродуктивной симптоматики, но и способствует регрессу негативных симптомов, а также благоприятно сказывается на комплаентности пациентов и их социальном функционировании, особенно в течение первых 5 лет заболевания [6, 38-43].

Общеизвестно также, что своевременное начало терапии пациентов с первым психотическим эпизодом позволяет сохранять уровень эмоционального интеллекта на прежнем уровне [44].

Существуют рекомендации относительно более эффективного применения инъекционных форм нейролептиков пролонгированного действия у пациентов с впервые возникшим психотическим состоянием. Такой подход позволяет повысить приверженность пациентов к терапии и снизить частоту обострений [45].

Более того, некоторыми авторами указывается на то, что недостаточная комплаентность и высокий риск развития обострения являются показаниями для назначения терапии инъекционными формами антипсихотиков длительного действия [46, 47]. Такой вывод является неудивительным, поскольку использование препарата пролонгированного действия естественным образом повышает комплаенс, тем самым снижая риск рецидива заболевания, связанный с несоблюдением рекомендаций врача.

Вопрос о продолжительности терапии нейролептиками после первого психотического эпизода является ключевым. В связи с тем, надежные предикторы прогноза или терапевтического ответа отсутствуют, прием антипсихотических препаратов должен

осуществляться в течение не менее 1–2 лет [48].

Конечной целью любого лечения является реабилитация пациента – полное или частичное восстановление (сохранение) личности и социального статуса пациента [49, 50].

Современная психиатрическая помощь представляет собой комплекс мероприятий, включающих в себя клиническую и патофизиохимическую диагностику с медикаментозной и психосоциальной терапией [51–54].

Таким образом, среди многочисленных факторов, влияющих на прогноз и адаптацию больных шизофренией, особое значение имеют такие, как: ограничение социальных связей, утрата способности к независимому проживанию, стигматизирующее влияние диагноза, нарушение межличностного общения, снижение качества жизни пациентов.

В связи с тем, что страдающих шизофренией недостаточно личностных ресурсов для успешного социального функционирования, роль семьи и ближайшего окружения в реабилитации пациента представляется особенно важной [10, 55].

Значительную роль в успешной реабилитации больных и их социальной адаптации играет качество ремиссии заболевания. Общеизвестно, что при качественном купировании психопатологической симптоматики пациенты сохраняют возможность жить и взаимодействовать в обществе, работать [56].

В то же время, сохраняющаяся выраженность позитивной симптоматики, нарушения мышления, общая тяжесть психического состояния, приводящая к частым госпитализациям, существенно препятствуют реабилитации пациентов и их социальной адаптации [57].

В свою очередь, высокий уровень социальной адаптации значительно улучшает субъективную удовлетворенность пациентами качеством жизни и проводимой терапией, даже когда объективные данные свидетельствуют о неудовлетворительном психическом состоянии [58].

При планировании мероприятий по реабилитации больных шизофренией необ-

ходимо учитывать имеющиеся нарушения мотивационного компонента у данной категории пациентов [59]. Нарушения мотивации, как правило, затрагивают все сферы жизни пациента и проявляются в сниженной заинтересованности в налаживании социальных контактов [60], приобретении новых навыков, нежелании приобщаться к различным видам деятельности, в том числе и к собственному лечению [61]. Снижение мотивации приводит к меньшей вовлеченности в лечебный процесс и негативно сказывается на эффективности реабилитационных мероприятий [62].

Процесс психосоциальной реабилитации может быть начат на любом этапе оказания психиатрической помощи вне обострений. Также возможно более раннее начало – после купирования острой симптоматики. Известно, что чем раньше от начала заболевания начаты психосоциальные мероприятия, тем благоприятнее будет их исход.

Психосоциальные вмешательства должны подразумевать достижение конкретной цели или целей, а также быть ограниченными по временному диапазону и приближенными к обычным жизненным требованиям [63].

Выбор методики для конкретного пациента зависит от особенностей состояния и социальной дезадаптации, этапа психиатрической помощи и задач, которые ставятся на данном этапе социального восстановления. Предпочтительным является использование психообразовательного подхода с элементами проблемно-разрешающей техники и тренинга социальных навыков. Психообразование должно являться основной составляющей комплексного лечения шизофрении, что оказывает положительное влияние на психологическую и социальную адаптацию больных, их комплаентность [63].

Известно, что обучение больных шизофренией социальным навыкам способствует повышению их социальной компетентности и более адаптивному функционированию в обществе [49].

В литературе общепринятым является рассмотрение копинг-стратегий как важнейших форм адаптационного поведения

индивида, в том числе и при шизофрении [16]. С психологической точки зрения, на начальных этапах шизофрении у пациентов мужского пола преобладают копинг-стратегии «принятие ответственности», в то время как у женщин чаще встречается копинг-механизм «поиск социальной поддержки» [64].

Ястребова В.В. [65-66] предлагает следующий подход к психосоциальной реабилитации. Пациентам, вследствие когнитивных или иных психопатологических нарушений, которые эпизодически и неумышленно пропускают прием лекарств, может быть полезно проведение поведенческой терапии с использованием напоминаний и специальных знаков. Больным, кто не в полной мере осознает свое заболевание, полезен психообразовательный подход. Для пациентов, амбивалентно настроенных в отношении лекарственной терапии, показано проведение мотивационных собеседований или комбинации психообразовательного и мотивационного подходов.

По мнению ряда авторов, высоко эффективным является сочетание психообразования и метода комплаенс-терапии, базирующейся на принципах мотивационной и когнитивноповеденческой психотерапии [67-68].

По некоторым данным, пациенты, которым проводилась социально-психологическая реабилитация, характеризовались менее выраженными эмоционально-волевыми и когнитивными нарушениями, что способствовало более высокому уровню их социально-трудовой адаптации и улучшению качества жизни [69].

Особое внимание следует уделять психосоциальной терапии больных с впервые возникшим психотическим состоянием, так как факт болезни негативно отражается на эмоциональном состоянии пациента, изменяет его самовосприятие, снижает самооценку, дезорганизует поведение, разлагает взаимоотношения с окружающими, вносит коррективы в планы на будущее. Таким образом, главным в лечении шизофрении является обучение умению полноценно жить в обществе, несмотря на наличие заболевания [70].

Заключение. Для большинства пациентов с диагнозом шизофрении, снижение трудовой и социальной адаптации является актуальной проблемой, которая, в первую очередь, связана с возникновением трудностей в решении личностных и межличностных проблем, т.е. проблем, связанных с функционированием в обществе. Причиной госпитализации большинства больных в психиатрическую больницу является нарушение социальной адаптации и невозможности самостоятельно решить возникающие жизненные проблемы.

Среди многочисленных факторов, влияющих на прогноз и адаптацию больных шизофренией, особое значение имеют такие, как: ограничение социальных связей, утрата способности к независимому проживанию, стигматизирующее влияние диагноза, нарушение межличностного общения, снижение качества жизни пациентов.

Своевременно начатое лечение, в особенности пациентов с впервые установленной шизофренией, является одной из главных определяющих как психического состояния, так и социальной адаптации пациента в будущем. Также раннее лечение позволяет начать психотерапевтические и социальные мероприятия по реабилитации в самом начале заболевания, без которых невозможно оказание полноценной помощи пациентам.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, N 1. С. 33-37.
2. Лебедева В.Ф., Семке В.Я., Якутенок Л.П. Психические расстройства при соматических заболеваниях. Томск: Иван Федоров, 2010. 326 с.
3. Халикова А.Р. Качество жизни больных шизофренией с первым психотическим эпизодом с сопутствующей соматической патологией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. N 6. С. 23-26.

4. Клиническая психология: учебник для вузов / под ред. Б.Д. Карвасарского. СПб. [и др.]: Питер, 2010. 861 с.
5. Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессии при шизофрении и алкоголизме: клиника и лечение. М.: Медпрактика-М, 2009. 216 с.
6. Первый психотический эпизод: проблемы и психиатрическая помощь / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. М.: Медпрактика-М, 2010. 544 с.
7. Шмуклер А.Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2011. 84 с.
8. Антохин Е.Ю. Особенности социальных и когнитивных дисфункций у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и подходы к их коррекции // Вестник СПбГУ. Медицина. 2011. Т. 11, N 1. С. 71-80.
9. Психопатологический диатез: предвестники психических заболеваний / авт.-сост.: А.П. Коцюбинский, Н.С. Шейнина. – СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. 24 с.
10. Куликова О.С. Совладающее поведение как фактор социальной адаптации при параноидной шизофрении [Электронный ресурс] // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика. 2015. N 4 (10). – URL: http://www.medpsy.ru/climp/2015_4_10/article22.php (дата обращения: 28.02.2018).
11. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DCM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 947 p.
12. Петрова Н.Н., Кучер Е.О. Препараты пролонгированного действия в поддерживающей терапии больных с первым психотическим эпизодом // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, N 3. С. 67-72.
13. Фаддеев Д.В., Петрова Н.Н., Разыграева С.Ю. Диагностика и терапия больных с первым эпизодом в условиях психиатрического стационара // Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 14-17 мая 2014 г. / под ред. Н.Г. Незнанова. СПб., 2014. С. 201-203.
14. Руженкова В.В., Руженков В.А. Проблема стигмы в психиатрии и суицидологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. 2012. N 4 (123), вып. 17. С. 5-13.
15. Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез шизофрении и расстройств шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, N 3. С. 102-106.
16. Исаева Е.Р. Совладающее со стрессом и защитное поведение личности при расстройствах психической адаптации различного генеза: дис. ... д-ра психол. наук. СПб., 2010. 367 с.
17. Сравнительный анализ показателей социальной адаптации больных параноидной шизофренией с различной частотой госпитализаций / В.Э. Пашковский [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. N 3. С. 19-25.
18. Pinkham A.E., Harvey P.D., Penn D.L. Paranoid individuals with schizophrenia show greater social cognitive bias and worse social functioning than non-paranoid individuals with schizophrenia // Schizophr. Res. Cogn. 2016. N 3. P. 33-38. DOI: 10.1016/j.scog.2015.11.002
19. «Everyone Needs a Friend Sometimes» – Social Predictors of Long-Term Remission in First Episode Psychosis [Electronic resource] / J. Bjornestad [et al.] // Front Psychol. 2016. Art. 1491. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2016.01491/full> (дата обращения 28.02.2019). DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01491
20. Ривкина Н.М. Психосоциальная работа специалистов полипрофессиональной бригады по «комплаентности» с родственниками больных шизофренией с первым психотическим эпизодом // Бригадное полипрофессиональное (включая психосоциальную терапию и психосоциальную реабилитацию) оказание психиатрической помощи: сб. метод. рекомендаций / под ред. И. Я. Гуровича. М.: Медпрактика-М, 2011. С. 117-133.
21. Казаковцев Б.А., Демчева Н.К., Михайлов В.И. Профилактика – критерий качества организации психиатрической помощи // Психическое здоровье. 2015. Т. 13, N 9. С. 3-10.
22. Ханько А.В. Гендерные особенности адаптации к болезни у пациентов с первыми приступами параноидной шизофрении // Вестник Южно-Уральского университета. Сер. Психология. 2014. Т. 7, N 1. С. 93-101.
23. Bajaj V., Sengupta S., Gupta D.K. Psychopathology, insight and compliance in schizophrenia // Ir J Psych Med. 2009. Vol. 26, N 1. P. 12-15.
24. Динамика качества комплаентности у больных шизофренией в ходе длительного сравнительного исследования атипичных и типичных антипсихотиков / М.А. Морозова [и др.] //

Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 10, N 6. С. 20-25.

25. Correlates, change and 'state or trait' properties of insight in schizophrenia B.D. Wiffen [et al.] // *Schizophr Res.* 2010. Vol. 122, N 1-3. P. 94-103. DOI: 10.1016/j.schres.2010.03.005

26. Medication adherence in schizophrenia / F.J. Acosta [et al.] // *World J Psychiatry.* 2012. Vol. 2, N 5. P. 74-82. DOI: 10.5498/wjp.v2.i5.74

27. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia / M. Kamali [et al.] // *Eur Psychiatry.* 2006. Vol. 21, N 1. P. 29-33. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2005.05.015

28. Treatment adherence and insight in schizophrenia / I. Bitter [et al.] // *Psychiatr Hung.* 2015. Vol. 30, N 1. P. 18-26.

29. Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics / K. Lang [et al.] // *Psychiatr Serv.* 2010. Vol. 61, N 12. P. 1239-1247. DOI: 10.1176/ps.2010.61.12.1239

30. Лутова Н.Б. Оценка факторов комплаентности психически больных и влияние на них коморбидных расстройств: метод. рекомендации. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2012. 23 с.

31. Anti-psychotics adherence among outpatients with schizophrenia in Hong Kong / C.L. Hui [et al.] // *Keio J Med.* 2006. Vol. 55, N 1. P. 9-14.

32. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness / D.I. Velligan [et al.] // *J Clin Psychiatry.* 2009. Vol. 70, suppl. 4. P. 1-46.

33. Kane J.M., Kishimoto T., Correll C.U. Несоблюдение режима лечения пациентами с психотическими расстройствами: эпидемиология, predisполагающие факторы и тактика // *Всемирная психиатрия.* 2013. Т. 12, N 3. С. 208-218.

34. Attitudes toward medication and reasons for non-compliance in patients with schizophrenia / I.S. Chandra [et al.] // *Indian J. Psychol. Med.* 2014. Vol. 36, N 3. P. 294-298. DOI: 10.4103/0253-7176.13538

35. Rodríguez A. El paciente esquizofrénico y su enfermedad como factores determinantes en el cumplimiento terapéutico // *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos* / eds.: F. Cañas [et al.]. Barcelona: Ars Médica, 2007. P. 109-117.

36. The Maudsley prescribing guidelines / eds.: D. Taylor, C. Paton, S. Kapur. London: Informa Healthcare, 2009. 523 p.

37. Tandon R., Nasrallah H., Keshavan M.S. Schizophrenia, «just the facts». Treatment and pre-

vention. Past, present and future // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 122, N 1-3. P. 1-23. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.025

38. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Сравнительная эффективность терапии типичными и атипичными антипсихотиками // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010. Т. 110, N 9. С. 83-86.

39. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010. Т. 20, N 2. С. 80-87.

40. Divergent acute and chronic modulation of glutamatergic postsynaptic density genes expression by the antipsychotics haloperidol and sertindole / F. Iasevoli [et al.] // *J Psychopharmacology.* 2010. Vol. 212, N 3. P. 329-344. DOI: 10.1007/s00213-010-1954-0

41. Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. N 4. С. 24-33.

42. The structure of the psychological adaptation in schizophrenia patients with the first psychotic episode / E.Y. Antokhin [et al.] // *Eur Psychiatr.* 2010. Vol. 25, suppl. 1. P. 1144.

43. Антохин Е.Ю., Козлов Я.С., Будза В.Г. Сертиндол и оланзапин в структуре комплексной терапии больных шизофренией с первым психотическим эпизодом: динамика психического состояния, влияние на социальное функционирование и побочные эффекты // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2012. N 2. С. 82-93.

44. Самойлова Д.Д., Барыльник Ю.Б. Эмоциональный интеллект как показатель когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017. Т. 13, N 4. С. 834-838.

45. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years / M.X. Patel [et al.] // *J Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24, N 10. P. 1473-1482. DOI: 10.1177/0269881109104882

46. Jaeger M., Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 175, N 1-2. P. 58-62. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.11.003

47. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials / C. Leucht [et al.] // *Schizophr Res.* 2011. Vol. 127, N 1-3. P. 83-92. DOI: 10.1016/j.schres.2010.11.020

48. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements / R.W. Buchanan [et al.] // *Schizophr Bull.* 2010. Vol. 36, N 1. P. 71-93. DOI: 10.1093/schbul/sbp116
49. Оруджев Н.Я., Тараканова Е.А. Биопсихосоциальная концепция, качество жизни и реабилитация больных шизофренией // *Казанский медицинский журнал.* 2010. Т. 91, N 2. С. 264-267.
50. Руженков В.А., Минакова Ю.С. Особенности социальной адаптации больных шизофренией, признанных судом недееспособными, и симптомы-мишени для психосоциальной терапии и реабилитации // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2014. N 1. С. 12-20.
51. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., Фурсов Б.Б. Международный опыт реформы психиатрической помощи и дальнейшее развитие психиатрической службы в России // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2012. Т. 22, N 1. С. 5-19.
52. Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г., Еричев А.Н. Тенденции развития внебольничных форм обслуживания психически больных в нашей стране и за рубежом. Обзор психиатрии и медицинской психологии. 2013. N 1. С. 6-15.
53. Штаньков С.И., Рыкова В.Л. Медико-социальные аспекты оказания помощи больным шизофренией // *Фундаментальные исследования.* 2013. N 3, ч. 2. С. 411-414.
54. Проценко И.В., Максимова Н.Е. Комплексное исследование больных параноидной формой шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2018. Т. 28, N 3. С. 105-107.
55. Schizophrenia causes significant burden to patients' and caregivers' lives / M. Szkulicka-Dębek [et al.] // *Psychiatr Danub.* 2016. Vol. 28, N 2. P. 104-110.
56. Султанов М.Г. Ага оглы. Качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией с длительными сроками госпитализации (клинические и социальные аспекты): дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 236 с.
57. Савельева О.В., Петрова Н.Н. Эффективность комплексной реабилитации больных шизофренией // *Вестник СПбГУ. Медицина.* 2017. Т. 12, вып. 3. С. 216-224.
58. Шадрин В.Н. Адаптационные возможности и оценка качества жизни больных шизофренией (клинические и социальные аспекты): дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. 219 с.
59. Таккуева Е.В., Холмогорова А.Б. Эффективность интегративной программы мотивационного тренинга для больных шизофренией // *Международная конференция по консультативной психологии и психотерапии, посвященная памяти Ф.Е. Василюка, Москва, 07-09 ноября 2018 г.: сборник материалов / под ред. В.В. Архангельской, А.А. Голзицкой, Н.В. Кисельниковой, Е.А. Семеновой. Москва, 2018. С. 225-230.*
60. Семенова Н.Д. Методика для мотивирования пациентов к психосоциальной реабилитации // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010. Т. 20, вып. 1. С. 52-63.
61. Фурсов Б.Б. Проблема мотивации и ее нарушений при шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2012. Т. 22, N 4. С. 91-100.
62. Choi J., Mogami T., Medalia T. Intrinsic motivation inventory: an adapted measure for schizophrenia research // *Schizophr Bull.* 2010. Vol. 36, N 5. P. 966-976. DOI: 10.1093/schbul/sbp030
63. Мадорский В.В. Эффективность различных стратегий психореабилитации при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* 2012. N 4. С. 27-35.
64. Ханько А.В. Психологическая адаптация к болезни пациентов с первыми приступами шизофрении: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Санкт-Петербург, 2014. 25 с.
65. Приверженность лечению больных шизофренией и разработка мер по ее повышению / В.В. Ястребова [и др.] // *Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания: материалы всероссийского конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 9-11 июня 2016 г. / под ред. Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. Санкт-Петербург: Альта Астра, 2016. С. 213-217.*
66. Ястребова В.В. Факторные модели комплаентности больных шизофренией // *Психическое здоровье и образование: сборник научных статей по материалам II Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века», Москва, 5-7 октября 2018 г. / Союз охраны психического здоровья; гл. ред. В.И. Бородин. Москва, 2018. С. 224-227.*
67. Шлафер А.М. Метод комплаент-терапии в системе лечения больных шизофренией: автореф. дис. ... канд. мед. Санкт-Петербург, 2012. 26 с.
68. Метод комплаент-терапии при психосоциальном лечении больных шизофренией: метод. рекомендации / Т.А. Солохина [и др.]. Москва: Макс Пресс, 2017. 39 с.

69. Комплексное лечение первого эпизода параноидной шизофрении у пациентов молодого возраста / Е.Н. Альшина [и др.]. // Вестник ЮУрГУ. Сер. Образование, здравоохранение, физическая культура. 2012. N 28. С. 63-66.

70. Нургазина А. Психотерапия и социальная адаптация в комплексном биопсихосоциальном подходе в лечении шизофрении // Теория и практика психотерапии. 2014. N 1(1). С. 94-95.

References

1. Sofronov AG, Spikina AA, Saveliev AP. [Neurocognitive deficit and social functioning in schizophrenia: a comprehensive assessment and possible correction]. *Social'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2012;22(1):33-37. Russian
2. Lebedeva VF, Semke VYa, Yakutenok LP. [Mental disorders with somatic diseases]. Tomsk: Ivan Fedorov; 2010. 326 p. Russian
3. Khalikov AR. [Quality of life of schizophrenic patients with the first psychotic episode with concomitant somatic pathology]. *Sibirskij vestnik psikhatrii i narkologii*. 2012;6:23-26. Russian
4. Karvasarsky BD, editor. [Clinical psychology: studies. for universities]. St. Petersburg [et al.]: Peter; 2010. 861 p. Russian
5. Kinkulkina MA, Ivanets NN, editors. [Depression in schizophrenia and alcoholism: clinic and treatment]. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 216 p. Russian
6. Gurovich I, Shmukler AB, editors. [The first psychotic episode: problems and psychiatric care]. Moscow: Medpraktika-M; 2010. 544 p. Russian
7. Shmukler AB. [The problem of schizophrenia in modern studies: achievements and controversial issues]. Moscow: Medpraktika-M; 2011. 84 p. Russian
8. Antokhin EYu. [Peculiarities of social and cognitive dysfunctions in patients with schizophrenia with the first psychotic episode and approaches to their correction]. *Vestnik Sankt-petersburgskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina*. 2011;11(1):71-80. Russian
9. Kotsyubinsky AP, Sheinina NS. [Psychopathological diathesis: precursors of mental diseases]. St. Petersburg: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psikhonevrologicheskij institut im. VM. Bekhtereva; 2011. 24 p. Russian
10. Kulikova OS. [Coping behavior as a factor of social adaptation in paranoid schizophrenia] [Internet]. *Klinicheskaya i medicinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika*. 2015;4. Available from: http://www.medpsy.ru/climp/2015_4_10/article22.php. [cited 28.02.2018] Russian
11. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DCM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. 947 p.
12. Petrova NN, Kucher EO. [Long-acting drugs in maintenance therapy of patients with the first psychotic episode]. *Social'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2014;24(3):67-72. Russian
13. Faddeev DV, Petrova NN, Razygraeva SYu. [Diagnosis and therapy of patients with the first episode in a psychiatric hospital]. In: [Interdisciplinary approach to understanding and treating mental disorders: myth or reality?: materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation, St. Petersburg, May 14-17, 2014]. St. Petersburg: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psikhonevrologicheskij institut im. VM. Bekhtereva; 2014. P. 201-203. Russian
14. Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA. [The problem of stigma in psychiatry and suicidology]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Medicina. Farmaciya*. 2012;4(17):5-13. Russian
15. Bochkareva OS. [Distant follow-up of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders]. *Social'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2014;24(3):102-106. Russian
16. Isaeva ER. [Combined with stress and protective behavior of a person in case of disorders of mental adaptation of various genesis] [dissertation]. St. Petersburg; 2010. 367 p. Russian
17. Pashkovsky VE, Sofronov AG, Fedorovsky ID, et al. [Comparative analysis of indicators of social adaptation of patients with paranoid schizophrenia with different hospitalization rates]. *Social'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2017;27(3):19-25. Russian
18. Pinkham AE, Harvey PD, Penn DL. Paranoid individuals with schizophrenia show greater social cognitive bias and worse social functioning than non-paranoid individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res. Cogn.* 2016;3:33-38. DOI: 10.1016/j.scog.2015.11.002
19. Bjornestad J, Joa I, Larsen TK, et al. "Everyone Needs a Friend Sometimes" – Social Predictors of Long-Term Remission in First Episode Psychosis. *Front Psychol.* [Internet]. 2016 Oct 04 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2016.01491/full>. [cited 2019 February 28]. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01491

- 20.Rivkina NM. [Psychosocial work of the specialists of the polyprofessional brigade on «compliance therapy» with the relatives of patients with schizophrenia with the first psychotic episode]. In: Gurovich IYa, editor. [Brigade polyprofessional (including psychosocial therapy and psychosocial rehabilitation) rendering of psychiatric assistance: collection of guidelines]. Moscow: Medpraktika-M; 2011. P. 117-133.
- 21.Kazakovtsev BA, Demcheva NK, Mikhailov VI. [Prevention – a criterion for the quality of the organization of mental health care]. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2015;13(9):3-10. Russian
- 22.Hanko AV. [Gender features of adaptation to the disease in patients with the first attacks of paranoid schizophrenia]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo universiteta. Ser. Psikhologiya*. 2014;7(1):93-101. Russian
- 23.Bajaj V, Sengupta S, Gupta DK. Psychopathology, insight and compliance in schizophrenia. *Ir J Psych Med*. 2009;26(1):12-15.
- 24.Morozova MA, Rubashkina VV, Burminsky DS, et al. [Dynamics of the quality of compliance in patients with schizophrenia during a long comparative study of atypical and typical antipsychotics]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2008;10(6): 20-25. Russian.
- 25.Wiffen BD, Rabinowitz J, Lex A, et al. Correlates, change and 'state or trait' properties of insight in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;122(1-3):94-103. DOI: 10.1016/j.schres.2010.03.005
- 26.Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, et al. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012;2(5):74-82. DOI: 10.5498/wjp.v2.i5.74
- 27.Kamali M, Kelly BD, Clarke M, et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006;21(1):29-33. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2005.05.015
- 28.Bitter I, Fehér L, Tényi T, et al. Treatment adherence and insight in schizophrenia. *Psychiatr Hung*. 2015;30(1):18-26.
- 29.Lang K, Meyers JL, Korn JR, et al. Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Psychiatr Serv*. 2010;61(12):1239-1247. DOI: 10.1176/ps.2010.61.12.1239.
- 30.Lutova NB. [Evaluation of the factors of compliance of the mentally ill and the effect of comorbid disorders on them: guidelines]. St. Petersburg: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psikhonevrologicheskij institute im. VM. Bekhtereva; 2012. 23 p. Russian
- 31.Hui CL, Chen EY, Kan C, et al. Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong. *Keio J Med*. 2006;55(1):9-14.
- 32.Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 (suppl 4):1-46.
- 33.Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. [Failure to treat patients with psychotic disorders: epidemiology, predisposing factors and tactics]. *Vsemirnaya psikhiatriya*. 2013;12(3):208-218. Russian.
- 34.Chandra IS, Kumar KL, Reddy MP, et al. Attitudes toward medication and reasons for non-compliance in patients with schizophrenia. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(3):294-298. DOI: 10.4103/0253-7176.13538
- 35.Rodríguez A. El paciente esquizofrénico y su enfermedad como factores determinantes en el cumplimiento terapéutico. In: Cañas de Paz F, Bannasar MR, et al., editors. *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Médica; 2007. P. 109-117. Español
- 36.Taylor D, Paton C, Kapur S, editors. *The Maudsley prescribing guidelines*. London: Informa Healthcare; 2009. 523 p.
- 37.Tandon R, Nasrallah H, Keshavan MS. Schizophrenia, «just the facts». Treatment and prevention. Past, present and future. *Schizophr Res*. 2010;122(1-3):1-23. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.025
- 38.Tsygankov BD, Agasaryan EG. [Comparative efficacy of treatment with typical and atypical antipsychotics]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(9):83-86. Russian
- 39.Drobizhev MY, Ovchinnikov AA. [Anti-psychotics: changing the old generation for a new classification?] *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010;20(2):80-87. Russian
- 40.Iasevoli F, Tomasetti C, Marmo F, et al. Divergent acute and chronic modulation of glutamatergic postsynaptic density genes expression by the antipsychotics haloperidol and sertindole. *J Psychopharmacology*. 2010;212(3):329-344. DOI: 10.1007/s00213-010-1954-0.
- 41.Danilov DS. [60 years of antipsychotic drugs (to the question of their classification)]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;4:24-33. Russian
- 42.Antokhin EY, Budza VG, Kryukova EM, et al. The structure of the psychological adaptation in schizophrenia patients with the first psychotic episode. *Eur Psychiatr*. 2010;25(suppl 1):1144.

43. Antokhin EY, Kozlov YS, Budza VG. [Sertindol and olanzapine in the structure of complex therapy of patients with schizophrenia with the first psychotic episode: the dynamics of the mental state, the impact on social functioning and side effects]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2012;2:82-93. Russian
44. Samoilova DD, Barylnik YB. [Emotional intelligence as an indicator of cognitive functioning in patients with schizophrenia]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2017;13(4):834-838. Russian
45. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, et al. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol*. 2010;24(10):1473-1482. DOI: 10.1177/0269881109104882.
46. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res*. 2010;175(1-2):58-62. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.11.003
47. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. [Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia - a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials]. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):83-92. DOI: 10.1016/j.schres.2010.11.020.
48. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*. 2010;36(1):71-93. DOI: 10.1093/schbul/sbp116
49. Orudzhev NYA, Tarakanova EA. [Biopsychosocial concept, quality of life and rehabilitation of patients with schizophrenia]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2010;91(2):264-267. Russian
50. Ruzhenkov VA, Minakova YUS. [Features of social adaptation of patients with schizophrenia, recognized by the court as incapable, and target symptoms for psychosocial therapy and rehabilitation]. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i nejrohirurgii*. 2014;1:12-20. Russian
51. Gurovich IYA, Storozhakova YAA, Fursov BB. [International experience in the reform of psychiatric care and the further development of the psychiatric service in Russia]. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012;22(1):5-19. Russian
52. Kocyubinskij AP, Butoma BG, Elichev AN. [Development trends of community-based forms of care for the mentally ill in our country and abroad]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psikhologii*. 2013;1:6-15. Russian
53. Shtan'kov SI, Rykova VL. [Medical and social aspects of helping patients with schizophrenia]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;3(2):411-414. Russian
54. Proshchenko IV, Maksimova NE. [Comprehensive study of patients with paranoid schizophrenia]. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2018;28(3):105-107. Russian
55. Szkultecka-Dębek M, Miernik K, Stelmachowski J, et al. Schizophrenia causes significant burden to patients' and caregivers' lives. *Psychiatr Danub*. 2016;28(2):104-110.
56. Sultanov MG Aga ogly. [Quality of life and social functioning of patients with schizophrenia with long hospitalization (clinical and social aspects)]: [dissertation]. Moscow; 2005. 236 p. Russian
57. Savel'eva OV, Petrova NN. [The effectiveness of complex rehabilitation of patients with schizophrenia]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina*. 2017;12(3):216-224. Russian
58. Shadrin VN. [Adaptation opportunities and assessment of the quality of life of schizophrenic patients (clinical and social aspects)]: [dissertation]. Tomsk; 2006. 219 p. Russian
59. Takkueva EV, Holmogorova AB. [Effectiveness of an integrative motivational training program for schizophrenic patients]. In: Arhangel'skoj VV, Golzickoj AA, Kisel'nikovoj NV, Semenovoj EA, editors. [International Conference on Consultative Psychology and Psychotherapy, dedicated to the memory of FE. Vasilyuk, Moscow, 2018, November 7-9: collection of materials. Moscow; 2018. P. 225-230. Russian
60. Semenova ND. [Methodology for motivating patients to psychosocial rehabilitation]. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010;20(1):52-63. Russian
61. Fursov BB. [The problem of motivation and its violations in schizophrenia]. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012;22(4):91-100. Russian
62. Choi J, Mogami T, Medalia T. Intrinsic motivation inventory: an adapted measure for schizophrenia research. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):966-976. DOI: 10.1093/schbul/sbp030
63. Madorskij VV. i [Effectiveness of various psycho-rehabilitation strategies in schizophrenia]. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2012;4:27-35. Russian
64. Han'ko AV. [Psychological adaptation to the disease of patients with the first attacks of schizophrenia]: [dissertation]. St Petersburg; 2014. 25 p. Russian

65.Yastrebova VV, Solohina TA, Mitihina VG, et al. [Adherence to treatment of patients with schizophrenia and the development of measures to improve it] In: Neznanova NG, Limankina OV, editors. [Modern concepts of rehabilitation in psychoneurology: denial of denial: materials of the All-Russian Congress with international participation, St. Petersburg, 2016, June 9-11. St. Petersburg; 2016. P. 213-217. Russian

66.Yastrebova VV. [Factor models of compliance of patients with schizophrenia]. In: Borodin VI, editor. [Mental health and education: a collection of scientific articles on the materials of the II Congress "Mental health of the person of the XXI century", , 2018, October 5-7. Moscow; 2018. P. 224-227. Russian

67.Shlafer AM. [The method of compliance therapy in the treatment of patients with schizophrenia]: [dissertation]. St. Petersburg; 2012. 26 p. Russian

68.Solohina TA, Yastrebova VV, Alieva LM, et al. [The method of compliance therapy in the psychosocial treatment of patients with schizophrenia: guidelines]. Moscow: Maks Press; 2017. 39 s. Russian

69.Al'shina AH, Shadrina EN, Mamin IV, et al. [Comprehensive treatment of the first episode of paranoid schizophrenia in young patients]. Vestnik Yuzhno-ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaya kul'tura. 2012;28:63-66. Russian

70.Nurgazina A. [Psychotherapy and social adaptation in a comprehensive biopsychosocial approach to the treatment of schizophrenia]. Teoriya i praktika psikhoterapii. 2014;1(1):94-95. Russian

Информация об авторах

Ксения Николаевна Шве́ц, аспирант кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0003-4753-4846, Researcher ID: F-1343-2019.

Инна Сергеевна Хамская, старший преподаватель кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: lukyantseva@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0001-8753-1805, SPIN: 3898-6511, Researcher ID: O-3883-2018.

Information about the authors

Ksenia N. Shvets, Post-graduate Student, Department of Psychiatry, Narcology and Clinical Psychology, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0003-4753-4846, Researcher ID: F-1343-2019.

Inna S. Khamaskaya, Senior Lecturer, Department of Psychiatry, Narcology and Clinical Psychology Department, Belgorod State National Research University, E-mail: lukyantseva@bsu.edu.ru, ORCID: 0000-0003-4753-4846, Researcher ID: F-1343-2019.

Статья поступила в редакцию 4 февраля 2019 г.
Receipt date 2019 February 4.

Статья принята к публикации 26 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 26.



УДК: 618.14-089-003.92-037- 018

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-9

Е.В. Енькова¹,
Д.А. Атякшин¹,
В.А. Вуколова²,
Ю.С. Рыжиков²

**Прогнозирование несостоятельности рубца на матке
путем оценки популяции тучных клеток**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация

² Бюджетное учреждение здравоохранения «Воронежский родильный дом №3», пр. Труда, д. 38, г. Воронеж, 394026, Российская Федерация

Автор для переписки: В.А. Вуколова (vuk-vera@yandex.ru)

Аннотация

Актуальность: Основа формирования состоятельного рубца – адекватность репаративных процессов в стенке матки. Одним из резервов снижения частоты кесарева сечения – беременные с рубцом на матке. Данное обстоятельство является причиной дальнейшего совершенствования диагностики состояния послеоперационного рубца на матке у женщин, с кесаревым сечением в анамнезе, для расширения возможностей завершения беременности у них самостоятельными родами. **Цель исследования:** провести иммуногистохимическую оценку послеоперационных изменений миометрия для выявления женщин с высоким риском несостоятельности рубца стенки матки и развития гипотонического кровотечения в последующую беременность. **Материалы и методы:** В рамках исследования у 47 беременных проводилось морфологическое и иммуногистохимическое изучение миометрия ниже- маточного сегмента. 27 исследуемых образцов представляли собой рубцово- измененную ткань нижнего сегмента матки, после предыдущего кесарева сечения, а 20 образцов – были представлены «здоровым» миометрием из области разреза на матке во время первой операции кесарева сечения. **Результаты:** Образование рубца на матке сопровождается разобщением функциональной активности гладких миоцитов, что формирует структурную основу для ослабления эффективности их сократительной деятельности как единого пласта. Одновременно, происходит возрастание содержания и секреторной активности тучных клеток. В интактном миометрии, выявлено в 2 раза больше тучных клеток, не склонных к дегрануляции, тогда как в рубце на матке более чем в 2,4 раза увеличивается количество дегранулирующих тучных клеток. Кроме того, тучные клетки в рубце большего размера, с высоким содержанием триптазы, что позволяет нам думать об их активном участии в патогенезе формирующихся рубцовых изменений. Полученные данные позволяют рассматривать тучные клетки как таргетную мишень и управлять их деятельностью в раннем послеоперационном периоде. **Заключение:** Увеличение количества тучных клеток свидетельствует об их участии в патогенезе формирования рубцовой ткани, что способствует снижению полноценной сократительной активности миометрия.

Ключевые слова: тучные клетки; триптазо-позитивные тучные клетки; миоциты; иммуногистохимия

Для цитирования: Енькова ЕВ, Атякшин ДА, Вуколова ВА, и др. Прогнозирование несостоятельности рубца на матке путем оценки популяции тучных клеток. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):86-95. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-9

Elena V. Enkova¹,
Dmitry A. Atyakshin¹,
Vera A. Vukolova²,
Yuriy S. Ryzhikov²

Forecasting a uterine scar failure through the assessment of mast cells

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² Voronezh Birth Centre №3,
38, Trud Ave, Voronezh, 394026, Russian
Corresponding author: Vera A. Vukolova (vuk-vera@yandex.ru)

Abstract

Background: The formation of a solid uterine scar depends on how adequate reparative process is in the uterine wall. The majority of researchers observe a decrease in the number of maternity patients with a uterine scar having to undergo caesarean section. This requires necessity to improve diagnostics of the condition of the postoperative uterine scar after the caesarean section, thus giving more opportunities for natural vaginal delivery. **The aim of the study:** To provide the assessment of immunohistochemical characteristics of post-surgical changes in the myometrium in order to identify a high risk group of maternity patients, who do not have a solid uterine scar and thus risk developing hypotonic bleeding during the next pregnancy. **Materials and methods:** The research involved 47 pregnant patients undergoing morphological and immunohistochemical examination of the myometrium of the lower uterine segment. Out of these, 27 studied samples were taken from the lower uterine segment, affected by the scar after the earlier caesarean section. The other 20 samples have unaffected myometrium taken in the section area during the first caesarean section. **Results:** The conducted morphological research demonstrates the decrease in the function of the myometrium of the lower uterine segment after the earlier caesarean section. It is accounted for the fact of its shrinking in relation to the amount of tissue and the level of the expression of non-striated actine in smooth myocytes. What is equally important is the presence of the fibrous component of extra-cellular matrix of connective tissues between preserved clusters of smooth myocytes, which combines with local loss of reticular fibers contacting their basic membrane. As a result, the formation of the uterine scar goes along with interruption in the functional activity of smooth myocytes, which becomes the basis for the decrease in their shrinking ability as a whole layer. Simultaneously, we could observe an increase in the number of mast cells and their secretory capacity. The intact myometrium demonstrates doubling of non-degranulated mast cells, whereas the uterine scar shows that the number of degranulated mast cells increases as much as 2.4. Moreover, mast cells in the scar become bigger in size and contain more tryptase, which proves their active role in pathogenesis of the formation of the cicatrical tissue. **Conclusion:** The increase in the number of mast cells shows that they are involved in pathogenesis of the formation of the cicatrical tissue, which leads to the decrease in the normal shrinking activity of myometrium.

Keywords: mast cells; tryptase positive mast cells; myocytes; immunohistochemistry

For citation: Enkova EV, Atyakshin DA, Vukolova VA, et al. Forecasting a uterine scar failure through the assessment of mast cells. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):86-95. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-9

Введение. В последние годы интерес ученых к проблеме кесарева сечения не потерял. В большей степени, это можно объяснить неуклонным ростом частоты абдоминального родоразрешения [1, 2]. Подобная ситуация поддерживается изменением акушерской стратегии в сторону расширения показаний к оперативному родоразрешению, преимущественно в связи с активной перинатальной позицией, а также возрастанием удельного веса беременных с рубцом на матке [2-5]. Рост частоты кесарева сечения дает акушерам новую проблему – ведения беременности и родоразрешение женщин группы высокого риска [6].

В настоящее время, по-прежнему отсутствуют достоверные методы оценки состоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения обеспечивает целесообразность проведения исследований по изучению возможности использования морфологических и иммуногистохимических методов, в качестве диагностических критериев состоятельности рубца на матке [4, 7].

Цель исследования. Провести иммуногистохимическую оценку послеоперационных изменений миометрия для выявления женщин с высоким риском несостоятельности рубца стенки матки и развития гипотонического кровотечения в последующую беременность.

Материалы и методы исследования. В рамках исследования 47 беременным проводилось иммуногистохимическое изучение ткани миометрия ниже-маточного сегмента. 27 представленных препаратов являются тканью нижнего сегмента матки, измененную рубцом, после предыдущего кесарева сечения, а 20 изучаемых образцов представлены неизмененным миометрием из области разреза на матке во время первого кесарева сечения [8, 9]. Проводился сбор анамнестических дан-

ных, особенностей течения настоящей беременности, родов, предшествующих кесареву сечению. Подвергались анализу такие данные как, ультразвуковое исследование нижнего сегмента матки во время настоящей беременности, анализировались выписки из историй предыдущего кесарева сечения [10]. Беременность всех пациенток завершилась абдоминальным родоразрешением, с последующим иммуногистохимическим исследованием области ниже-маточного сегмента, полученного во время кесарева сечения [11]. У каждой пациентки было взято информированное согласие на проведение исследования. Ткань нижнего сегмента матки фиксировалась в 10% забуференном формалине и в течение 24 ч образцы доставлялись в лабораторию [12].

Результаты и их обсуждение. Одним из малоизученных и перспективных направлений является изучение поведения тучных клеток в рубцовой ткани, их воздействие на процессы фиброза и выбора в связи с этим наиболее эффективного способа профилактики гипотонического кровотечения у беременных женщин с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения [13].

Тучные клетки – постоянный компонент ткани миометрия и необходимы не только для регуляции местного гомеостаза, но и для выполнения сократительной функции. Биологические эффекты секреторной жидкости тучных клеток по отношению к внеклеточному матриксу и миоцитам дают возможность рассматривать их как важный диагностический критерий во время оценки функционального состояния ниже-маточного сегмента [12, 14, 15].

Очевидно, что в контрольной группе популяция тучных клеток миометрия ниже-маточного сегмента немногочисленна (табл. 1).

Таблица 1

Содержание тучных клеток в миометрии нижнего сегмента матки (на п/з)

Table 1

The number of mast cells in the myometrium of the lower uterine segment

Группа	Метод идентификации	
	Метахромазия	Триптаза
Норма	2,75±0,25	3,08±0,42
Рубец	4,4±0,41*	5,38±0,47*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Note: * – $p < 0.05$ as compared with the control group

На фотографии представлены тучные клетки, расположенные в структурах эндомизия, они небольшие, располагаются в непосредственной близости от гладкомышечных элементов, концентрируются преимущественно в соединительной ткани, которая разделяет пласты миоцитов (рис. 1-А), а также локализуются периваскулярно (рис. 1-Б) [12, 16].

Здесь представлены дегранулирующие тучные клетки, становится очевидно, что

интенсивность видимой дегрануляции крайне мала. Можно сделать вывод, что для того, чтобы регулировать сократительную деятельность гладких миоцитов, тучные клетки используют такие способы секреторных путей, как экзоцитоз (рис. 2-А), или трансгрануляцию (рис. 2-Б), которая происходит, во время контакта тучной клетки с гладким миоцитом [17, 18, 19].

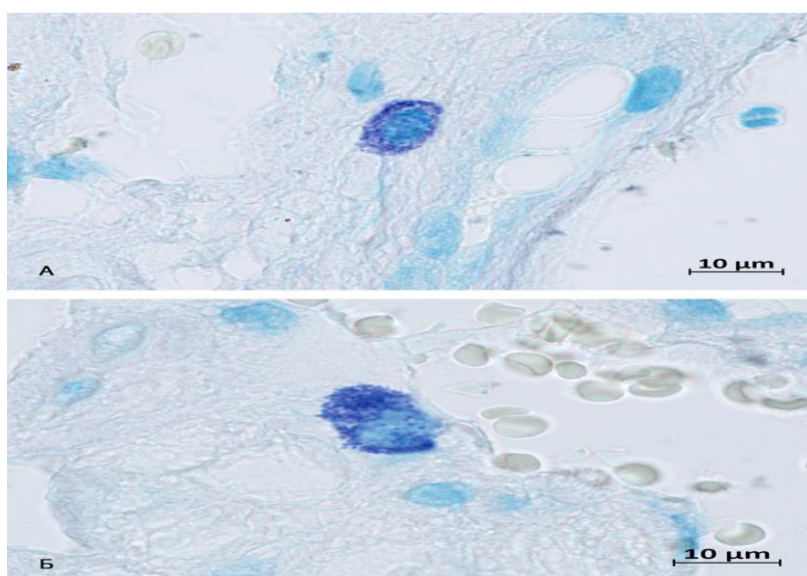


Рис.1. Тучные клетки нижнего сегмента матки. Группа контроля. Фиксация – 10% нейтральный формалин. Методика: окрашивание толуидиновым синим.

А – недегранулированная тучная клетка в контакте с гладким миоцитом;

Б – тучная клетка в периваскулярном пространстве.

Fig. 1. Mast cells of the lower uterine segment. The control group. Fixation – 10% of neutral formalin.

The method used: staining with toluidine blue.

А – a non-degranulated mast cell in contact with a smooth myocyte;

Б – a mast cell in the perivascular space.

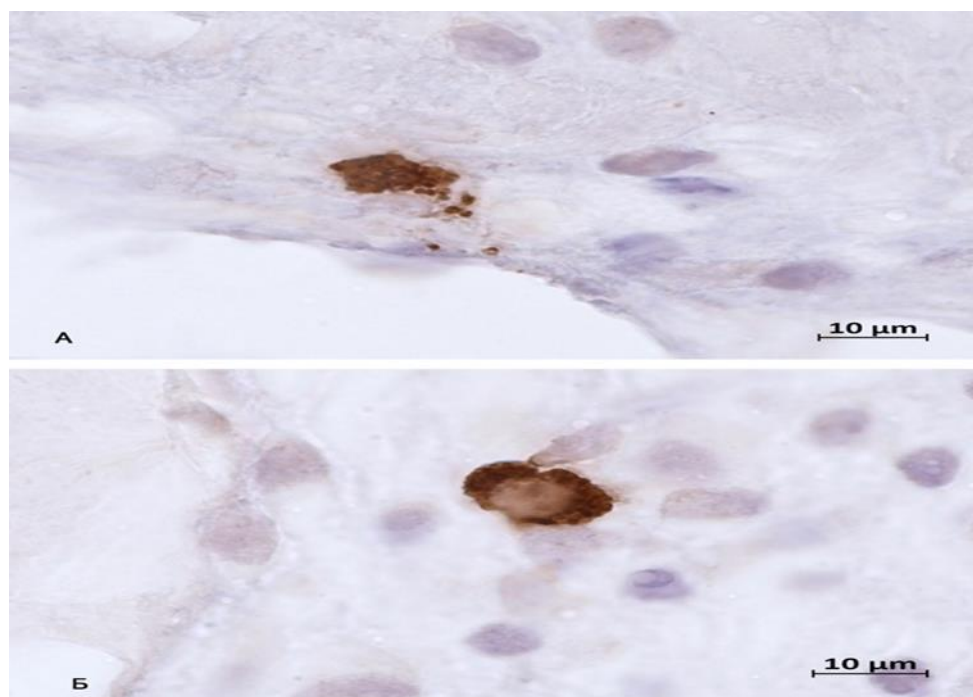


Рис. 2. Тучные клетки нижнего сегмента матки. Группа контроля. Фиксация – 10% нейтральный формалин. Методика: ИГХ-окрашивание триптазы тучных клеток

А – секрция триптаза-позитивных гранул в экстрацеллюлярный матрикс. Прилегание гранул к эндотелию;

Б – тучная клетка локализована среди гладких миоцитов.

Fig. 2. Mast cells of the lower uterine segment. The control group. Fixation – 10% of neutral formalin. The method used: IHC-staining of tryptase mast cells.

А – secretion of tryptase positive granules into extracellular matrix. The adjacent of the granules to the endothelium;

Б – a mast cell is located in smooth myocytes.

После окрашивания толуидиновым синим, популяция тучных клеток оказалась меньшей, в сравнении с использованием в качестве идентификации иммуногистохимической детекции триптазы [12] (табл. 2). Очевидно, что это может быть связано с незначительным содержанием гепарина в тучных клетках миометрия, или же других гликозаминогликанов, которые необходимы для формирования эффекта метахромазии [9, 14, 16]. Поэтому для изучения тучных клеток миометрия эффективнее и показательнее использование иммуногистохимического окрашивания триптазы тучных клеток [19].

В образовании и эволюционировании рубца на матке необходимы тучные клетки, а также интенсивность их дегрануляции. Она оказалась несравненно более высокой в группе с рубцом на матке, нежели, чем в контрольной группе (табл. 2).

Однако, в группе с рубцом на матке интенсивность, а также способность тучных клеток к дегрануляции значительно возрастает (табл. 2), это дает основания полагать, что влияние биополимеров тучных клеток на внеклеточный матрикс является определяющим [9]. В ткани, измененной рубцом, возрастает численность тучных клеток, а также и их секреторная активность (рис. 3, 4).

Таблица 2

**Морфофункциональные типы тучных клеток в нижнем сегменте матки
(после окрашивания толуидиновым синим) (%)**

Table 2

**Morphofunctional types of mast cells in the lower segment of the uterine scar
(after staining it with toluidine blue) (%)**

Тип тучной клетки	Норма	Рубец
Недегранулированные	68,3±3,2	34,7±3,6*
Лизис гранул	12,4±0,8	19,8±1,7*
Экзоцитоз	15,1±1,1	36,8±2,3*
Формирование макровезикул	4,2±0,3	8,7±0,4*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Note: * – $p < 0.05$ as compared with the control group

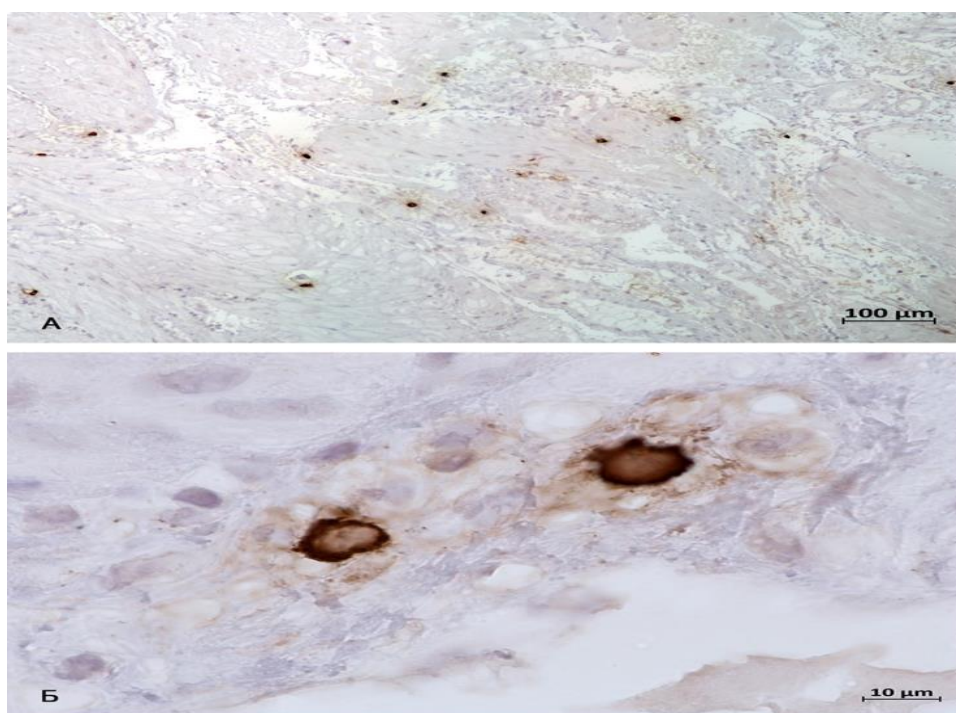


Рис. 3. Тучные клетки нижнего сегмента матки. Группа с рубцом. Фиксация – 10% нейтральный формалин. Методика: ИГХ-окрашивание триптазы тучных клеток

А – высокое количество ТК в стенке матки;

Б – активная секреция триптаза-позитивных гранул во внеклеточный матрикс.

Fig. 3. Mast cells of the lower uterine segment. The group of patients with a scar. Fixation – 10% of neutral formalin. The method used: IHC-staining of tryptase mast cells.

A – a high amount of mast cells in the uterine wall;

Б – active secretion of tryptase positive granules into extracellular matrix.

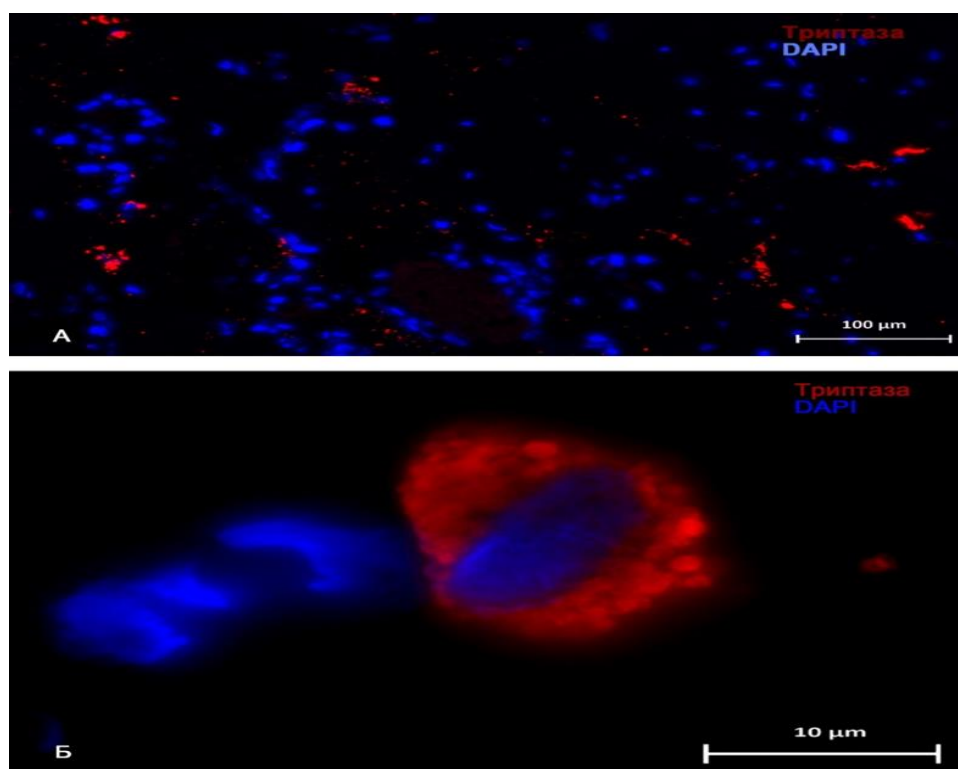


Рис. 4. Тучные клетки нижнего сегмента матки. Группа с рубцом. Фиксация – 10% нейтральный формалин. Методика: ИГХ-окрашивание триптазы тучных клеток, флуоресцентная детекция
А – высокое содержание триптаза-положительных тучных клеток в строме стенки матки, активная дегрануляция триптаза-положительных гранул;
Б – тучная клетка с высоким содержанием триптаза-положительных гранул, триптаза-положительная гранула в перичеллюлярном пространстве.

Fig. 4. Mast cells of the lower uterine segment. The group of patients with a scar. Fixation – 10% of neutral formalin. The method used: IHC-staining of tryptase mast cells.

А – a high amount of tryptase positive mast cells in the uterine wall, active degranulation of tryptase positive granules;
Б – a mast cell with a high amount of tryptase positive granules; a tryptase positive granule in the pericellular space

Это обстоятельство необходимо учесть как фактор риска для чрезмерного образования соединительной ткани в миометрии с дальнейшим прогрессированием процессов склерозирования в нижнем сегменте матки.

Чрезмерное увеличение численности тучных клеток в рубцовой ткани можно связать, во-первых, с излишним образованием соединительной ткани в области нижнего сегмента [9]. Очевидно, что это является послеоперационной индукцией. Необходимо учитывать эту особенность тучных клеток участвовать в remodelировании внеклеточного матрикса. В ситуации с рубцом на матке, это может быть расценено как причина формирования большого количества рубцовой ткани, а также компонентов вне-

клеточного матрикса, что является пусковым моментом в снижении функциональной активности миоцитов [15].

Кроме того, если говорить о способности тучных клеток к дегрануляции, прослеживается прямая зависимость высокой способности к дегрануляции в рубцовой ткани (рис. 3, 4-А). Тучные клетки обнаруживаются между веществом соединительной ткани и секретируют биологически активные вещества преимущественно в строму органа [9, 15].

Более того, тучные клетки в рубцовой ткани очевидно крупнее, с высоким содержанием триптазы, что говорит об их активном влиянии на патогенез образования рубцовых изменений (рис. 4-Б).

Необходимо обратить внимание на сохранение контакта между триптаза-позитивными клетками и гладкими миоцитами ткани миометрия. Становится очевидно, что это может быть связано с провоцированием триптазы тучных клеток на митоз гладких миоцитов на данном участке матки при формировании рубцовой ткани, потенциальная возможность которой была показана целым рядом авторов в соответствующих экспериментах [5, 20].

Таким образом, корректировка регенерационной активности стенки матки после оперативного родоразрешения должна учитывать такую особенность как разрастание соединительной ткани, апоптоз гладких миоцитов и происходящие в них атрофические изменения. В этом случае, тучные клетки могут представлять собой одну из возможных таргетных мишеней в послеоперационном ведении пациенток, с целью профилактики формирования процессов склероза в рубце на матке [9].

Выводы:

1. При изучении ткани миометрия с имеющимся рубцом выявляется следующее: возрастает численность тучных клеток и их секреторная активность. Во время иммуногистохимического метода идентификации триптазы, при окрашивании препаратов толудиновым синим, становится очевидно, что более интенсивная дегрануляция тучных клеток прослеживается в рубцово-измененной ткани. В интактном миометрии, обнаруживается в 2 раза больше недегранулированных тучных клеток, тогда как в препаратах с рубцом на матке более чем в 2,4 раза возрастает содержание тучных клеток, которые способны к дегрануляции.

2. Полученные, в результате исследования, данные об увеличении численности тучных клеток в миометрии, который изменен рубцовой тканью, а также их влияние на процессы склерозирования, позволяют персонализировать алгоритмы для оказания медицинской помощи беременным женщинам, имеющим рубец на матке, после предыдущего кесарева сечения, прогнозировать возможности развития гипотонического кровотечения и выбрать наиболее эффективный в

сложившихся условиях способ его профилактики.

3. Пациентки, перенесшие кесарево сечение, должны получать в стационаре подробную информацию об особенностях оперативного вмешательства, его технике, способе восстановления нижнего сегмента матки, качестве шовного материала, о течении раннего послеоперационного периода.

4. Детальное изучение поведения тучных клеток, особенностей дегрануляции во время формирования рубца в интраоперационной зоне, позволит рационально воздействовать на регенерацию тканей, препятствовать избыточному склерозу и как следствие, получить «состоятельный» рубец на матке, который может стать резервом в снижении частоты абдоминального родоразрешения и улучшить репродуктивную функцию женщины в последующем.

Список литературы

1. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: «Миклош», 2006.
2. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная // Акушерство и гинекология. 2013. N 6. С. 28-33.
3. Серов В.Н. Современное акушерство и кесарево сечение // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, N 13. С. 749-751.
4. Опыт ведения влагилицных родов у пациенток с оперированной маткой / Л.Н. Мазуренко [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т. 20, N 1. С. 129-134.
5. Назаренко Л.Г. Актуальные вопросы выбора метода родоразрешения женщин с кесаревым сечением в анамнезе // Health of woman. 2018;7(133):10-15. DOI: 10.15574/HW.2018.133.10
6. Колчина В.В. Факторы, влияющие на неблагоприятное течение беременности у пациенток с низкой плацентацией // Современные проблемы науки и образования. 2014. N 3. С. 550.
7. Жуковский Я.Г., Кукарская И.И. Управление риском: режим тотального контроля [Электронный ресурс] // Баллонная тампонада Жуковского и новая акушерская практика. URL:

www.tamponada.ru/ubt13.pdf (дата обращения: 20.05.2019).

8. Вуколова В.А., Енькова Е.В. Оценка состояния послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения при различных методиках ушивания // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. X, N 3. С. 241-245. DOI: <http://dx.doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-2-145-149>

9. Вуколова В.А. Профилактика гипотонического кровотечения при повторном кесаревом сечении у беременных с низким расположением плаценты: дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2018. 133 с.

10. Улучшение пери- и послеоперационных исходов у беременных из группы высокого риска по развитию гипотонического кровотечения / В.А. Вуколова [и др.] // Wiadomosci Lekarskie Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2018. Т. 71, N 5. С. 1121.

11. Вуколова В.А. Профилактика гипотонического кровотечения у беременных с рубцом на матке и низким расположением плаценты // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. X, N 4. С. 310-314. DOI: [10.18499/2070-478X-2017-10-4-310-314](http://dx.doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-4-310-314)

12. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification / D. Atiakshin [et al.] // Histochemistry and Cell Biology. 2017. Vol. 147(6). P. 683-694. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1547-7>

13. Вуколова В.А., Енькова Е.В. Рациональное ведение послеоперационного периода при кесаревом сечении // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. 10, N 2. С. 145-149. DOI: [10.18499/2070-478X-2017-10-2-145-149](http://dx.doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-2-145-149).

14. Атякшин Д.А., Бухвалов И.Б., Тиманн М. Гистохимии ферментов. Воронеж: Научная книга, 2016. 120 с.

15. Клинические значимые морфологические и иммуногистохимические особенности интактного и рубцово-измененного миометрия [Электронный ресурс] / Д.А. Атякшин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2018. N 4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E> 2018-4/1-9.pdf (дата обращения: 20.05.2019).

16. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells / D. Atiakshin [et al.] // Histochem Cell Biol. 2018. Vol. 149(5). P. 461-477. DOI: [10.1007/s00418-018-1659-8](https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8).

17. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.

18. Buchwalow I.B., Böcker W. Immunohistochemistry: basics and methods. Springer, 2010. 153 p.

19. Romeis Mikroskopische Technik / edited by M. Mulisch, U. Welsch. Spektrum Akademischer Verlag, 2010. DOI: [10.1007/978-3-8274-2254-5](https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5)

20. Буштырев А.В. Предикция и профилактика акушерских кровотечений при аномалиях плацентации: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 149 с.

References

1. Krasnopol'sky VI, Logutova LS, Buyanova SN. [Postsurgical reproductive problems of the uterine]. M.: «Miklosh»; 2006. Russian.

2. Krasnopol'sky VI, Logutova LS, Buyanova SN. [Unsustainable uterine scar after the caesarean section: reasons for its formation and treatment strategy]. Obstetrics and gynaecology. 2013;6:28-33. Russian.

3. Serov VN. [Modern obstetrics and caesarean section]. Russian medical journal. 2004;12(13):749-751. Russian.

4. Mazurenko LN, Starokozheva NA, Brigadirova VYu, et al. [Track record in vaginal delivery control of patients with a surgically operated uterus]. Applied Medicine. 2017;20(1):129-134. Russian.

5. Nazarenko LG. [Key considerations for choosing the method of birth delivery after cesarean section]. Health of woman. 2018;7(133):10-15. Russian. DOI: [10.15574/HW.2018.133.10](https://doi.org/10.15574/HW.2018.133.10)

6. Kolchina VV. [Factors causing unfavorable course of pregnancy for patients with low placenta]. Modern issues of science and education. 2014;3:550. Russian.

7. Zhukovsky YaG, Kukarskaya II. [Risk control: total control]. Balloon tamponade (according to Zhukovsky) and new obstetrics practices [cited 2019 May 20] [Internet]. Available from: www.tamponada.ru/ubt13.pdf. Russian.

8. Vukolova VA, Yen'kova EV. Effect of Different Suturing Methods on Uterus Postsurgical Cicatrix after Cesarean Section. Journal of experimental and clinical surgery 2017;10(3):241-245. DOI: [10.18499/2070-478X-2017-10-3-241-245](https://doi.org/10.18499/2070-478X-2017-10-3-241-245)

9. Vukolova VA. [The prophylaxis of hypotonic hemorrhage during the second pregnancy for patients having a low placenta] [dissertation]. Voronezh; 2018. Russian.

10. Vukolova VA, Yen'kova YeV, Polyakova YeK, et al. [The improvement of the perioperative

and post-operative outcome for maternity patients with a high risk of hypotonic hemorrhage]. *Wiadomości Lekarskie Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2018;71(5):1121. Russian.

11.Vukolova VA. Obstetrics Patients with the Uterus Scar and Low Insertion of Placenta: Prophylaxis of Hypotonic Hemorrhage. *Journal of experimental and clinical surgery* 2017;10(4): 310-314. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-310-314

12.Atiakshin D, Samoilova V, Buchwalow I, et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. *Histochemistry and Cell Biology*. 2017;147(6):683-694. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00418-017-1547-7>

13.Vukolova VA, Yenikova YeV. Sustainable Postoperative Care After Cesarean Section. *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2017;10(2):145-149. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-145-149

14.Atiakshin DA, Bukhvalov IB, Tiemann M. [Histochemistry of ferments]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2016. Russian.

15.Atiakshin DA, Enkova EV, Vukolov VA, et al. [Clinically relevant morphological and immunohistochemical characteristics of the intact and scarred myometrium]. *Journal of new medical technologies [Internet]*. 2018[cited 2019 May 20];4. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E> 2018-4/1-9.pdf. Russian.

16.Atiakshin D, Buchwalow I, Samoilova V, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol*. 2018;149(5):461-477. DOI: 10.1007/s00418-018-1659-8.

17.Avtandilov GG. [Medical morphometry guide]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.

18.Buchwalow IB, Böcker W. Immunohistochemistry: basics and methods. Springer; 2010.

19.Mulisch M, Welsch U, editors. *Romeis Mikroskopische Technik*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; 2010. DOI: 10.1007/978-3-8274-2254-5

20.Bushtyrev AV. [Prediction and prophylaxis of obstetric hemorrhage accompanied by placenta anomalies] [dissertation]. St. Petersburg; 2017. Russian.

Информация об авторах

Елена Владимировна Енькова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: 0000-0001-8885-1587.

Дмитрий Андреевич Атякшин, доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института экспериментальной медицины, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», E-mail: earthmars38@yandex.ru.

Вера Александровна Вуколова, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части БУЗ ВО «Воронежский родильный дом №3», E-mail: vuk-vera@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8313-5116.

Юрий Сергеевич Рыжиков, главный врач БУЗ ВО «Воронежский родильный дом №3», E-mail: mail@rd3.zdrav36.ru.

Information about the authors

Elena V. Enkova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Studies, Institute of Supplementary, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, E-mail: enkova@bk.ru, ORCID: 0000-0001-8885-1587.

Dmitry A. Atiakshin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Experimental Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, E-mail: earthmars38@yandex.ru.

Vera A. Vukolova, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Medical Officer for the medical unit, Voronezh Birth Centre №3, E-mail: vuk-vera@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8313-5116.

Yuriy S. Ryzhikov, Chief Physician, Voronezh Birth Centre №3, E-mail: mail@rd3.zdrav36.ru.

Статья поступила в редакцию 13 января 2019 г.
Receipt date 2019 January 13.

Статья принята к публикации 28 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 28.



DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-10

Л.В. Шевченко,
Ю.И. Журавлев,
А.В. Ионов,
В.Н. Шамборский,
А.Ю. Шевченко,
Д.А. Ложкин,
С.Г. Пахлевanian,
С.С. Беляева

**Хронический остеомиелит челюсти как проявление
онкогематологической патологии в пожилом возрасте**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

(НИУ «БелГУ»),

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

Автор для переписки: Ю.И. Журавлев (zhuravlev@bsu.edu.ru)

Аннотация

Онкогематологические заболевания нередко дебютируют различными воспалительными процессами, локализующимися, в том числе, – в челюстно-лицевой области. Миелодиспластический синдром у пациентки 77 лет, длительно проявлявшийся кровоизлияниями на коже, был распознан лишь специалистами хирургического стационара после появления остеомиелита нижней челюсти. Пациентка поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии с жалобами на острую боль и подвижность зубов в нижней челюсти справа, наличие свища там же, головокружение, тошноту и общую слабость. Заболела за 10 дней до поступления. Отмечалась асимметрия лица в связи с отеком тканей справа. Там же определялся свищ и болезненность при пальпации. Выявлена патологическая подвижность 43-46 зубов 4 степени. Слизистая оболочка альвеолярного отростка нижней челюсти справа некротизирована. На рентгенограмме – разрежение костных структур в области корней 4.4-4.6 зубов. В крови – лейкопения, анемия, ускорение СОЭ; пунктат костного мозга крайне беден клеточными элементами. Тип кроветворения нормобластический, большое количество каплевидных эритроцитов. Гранулоцитарный росток сужен. Мегакариоцитарный росток представлен единичными свободно лежащими тромбоцитами. Мегакариоциты в препарате отсутствуют. Увеличено количество бластных клеток (10,4%). Назначена комплексная антибактериальная терапия, в том числе – местно. Переведена в гематологическое отделение, где поставлен диагноз: Миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия с избытком бластов. Хронический остеомиелит нижней челюсти справа, обострение. На фоне симптоматической терапии отмечена некоторая клинико-лабораторная положительная динамика: число бластных клеток снизилось до 1%. Состояние пациентки оставалось тяжелым из-за интоксикации, явлений сердечной недостаточности, анемии. На девятые сутки пребывания от предложенной специфической терапии отказалась, выписана на амбулаторное наблюдение. Врачам всех специальностей, особенно практикующим в условиях первичной медицинской помощи, необходимо сохранять высокую настороженность в

отношении онкогематологических заболеваний среди пожилых пациентов и своевременно направлять их на лабораторные исследования.

Ключевые слова: остеомиелит челюсти; онкогематологические заболевания, пожилой возраст

Для цитирования: Шевченко ЛВ, Журавлев ЮИ, Ионова АВ, и др. Хронический остеомиелит челюсти как проявление онкогематологической патологии в пожилом возрасте. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):96-103. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-10

Lina V. Shevchenko,
Yuriy I. Zhuravlev,
Anastasiya V. Ionova,
Victor N. Shamborskiy,
Aleksandra Yu. Shevchenko,
Denis A. Lozhkin,
Smbat G. Pakhlevanyan,
Svetlana S. Belyaeva

**Chronic osteomyelitis of the jaw as a manifestation
of oncohematological pathology in old age**

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
Corresponding author: Yuri I. Zhuravlev (zhuravlev@bsu.edu.ru)

Abstract

Oncohematological diseases often debut with various inflammatory processes localized in different regions, including the maxillofacial region. Myelodysplastic syndrome in a 77-year-old patient with long-lasting hemorrhaging on the skin was recognized only by specialists of the surgical hospital after the onset of osteomyelitis of the mandible. The patient was admitted to the department of maxillofacial surgery with complaints of acute pain and mobility of the teeth in the mandible on the right, the presence of a fistula there, dizziness, nausea and general weakness. The symptoms appeared 10 days before admission. There was asymmetry of the face due to swelling of the tissues on the right. The fistula and tenderness on palpation were also determined there. There was identified pathological mobility of 43-46 teeth of the 4th degree. The mucous membrane of the alveolar process of the mandible was necrotized on the right. Radiography showed rarefaction of bone structures in the root area of teeth 4.4-4.6. The blood test revealed leukopenia, anemia, accelerated ESR; the bone marrow punctate was extremely poor in cellular elements. The type of hematopoiesis was normoblastic with a large number of drop-shaped erythrocytes. The granulocyte lineage was narrowed. The megakaryocytic lineage was represented by single loose platelets. Megakaryocytes in the preparation were negative. The number of blast cells was increased (10.4%). The patient was prescribed a complex antibiotic therapy, including topical. The patient was transferred to the hematology department, where the following diagnosis was made: myelodysplastic syndrome, refractory anemia with excessive blasts. Acute chronic osteomyelitis of the mandible on the right. Against the background of symptomatic therapy, some clinical and laboratory positive dynamics were noted: the number of blast cells decreased to 1%. The patient's condition remained severe due to intoxication, symptoms of heart failure, anemia. On the ninth day of hospital stay, the patient refused the proposed specific therapy, and was discharged for outpatient follow-up care. Doctors

of all specialties, especially practitioners specialized in primary medical care, need to maintain high alertness regarding oncohematological diseases in elderly patients and refer them to laboratory tests in a timely manner.

Keywords: osteomyelitis of the jaw; oncohematological diseases; old age

For citation: Shevchenko LV, Zhuravlev YuI, Ionova AV, et al. Chronic osteomyelitis of the jaw as a manifestation of oncohematological pathology in old age. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):96-103. (In Russian) DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-2-0-10

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) представляют в настоящее время крупную медико-социальную проблему в связи с высокой заболеваемостью, снижением качества жизни, утратой трудоспособности, высокими затратами на лечение и реабилитацию и летальностью населения всех возрастов и обоих полов [1, 2].

ОГЗ отличаются высокой территориальной неравномерностью распространения [3, 4, 5] и широким клиническим и морфологическим разнообразием [6], нередко затрудняющим своевременную диагностику и лечение. Своевременное выявление ОГЗ во многом зависит от раннего обращения за медицинской помощью и постоянная онкологическая настороженность врачей, в том числе и первичного звена. Между тем, даже своевременное обращение пациента к врачу не всегда завершается правильным диагнозом в связи с тем, что злокачественный процесс на ранних этапах может нивелироваться масками самых разных заболеваний [7].

Одной из масок ОГЗ являются гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) различной локализации. При этом ОГЗ могут, как дебютировать, так и осложниться ими в процессе лечения [8, 9]. Среди ГВЗ, которыми могут дебютировать ОГЗ, встречаются деструктивная пневмония [10], различные поражения стенки анального канала [11], флегмоны и абсцессы различной локализации, маститы [12].

Порой ОГЗ дебютируют лихорадкой неясного генеза приводящей пациента на койку инфекционного стационара, что существенно затрудняет постановку правильного диагноза [13]. Сочетание лихорадки с болями в костях, необъяснимой гепато- и/или спленомегалией, лимфадено-

патией, изменением клеточного состава крови, повышением концентрации ЛДГ должно служить поводом для исключения злокачественного заболевания [14].

Встречаются офтальмологические проявления лейкоза, выражающиеся в лейкоемической инфильтрации оболочек глаза и гемодинамических нарушениях в сосудах сетчатки. При этом лейкоемическую инфильтрацию сетчатки необходимо отличать от воспалительного процесса – ретинита, хориоретинита вирусной или грибковой этиологии, также, нередко, развивающихся у гематологических больных [15].

Описан гемофагоцитарный синдром (ГФС), представляющий собой опасный гипервоспалительный синдром, причиной которого наиболее часто служит инфекция. Он является следствием избыточной активации клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров, что проявляется цитопенией, системной воспалительной реакцией, повреждением печени, селезенки. В связи с редкостью заболевания, сложностью диагностики этот синдром является малоизученным и часто остается нераспознанным. Потапенко В.Г. с соавт. (2015) описано 15 случаев ГФС, среди которых вторичные ГФС были диагностированы у больных злокачественными лимфопролиферативными и инфекционными заболеваниями, в том числе – при аллогенной трансплантации стволовых клеток крови, остром лейкозе, множественной миеломе [16].

Стоматологические и оториноларингологические маски ОГЗ не редки. Для них характерно появление на слизистой оболочке полости рта и миндалин афт, в дальнейшем превращающихся в язвы [17].

Кроме того пародонтопатия может быть ранним проявлением не только ОГЗ, но и

циклической нейтропении, наследующейся по аутосомно-доминантному типу. Для нее не характерна злокачественная трансформация в миелодиспластический синдром и/или острый миелобластный лейкоз. Тем не менее, это заболевание требует осуществления серьезных мероприятий по дифференциально-диагностическому поиску [18].

В то же время доказано, что поддержание высокого уровня гигиены у больных с острыми и хроническими лейкозами позволяет предотвратить развитие осложнений в полости рта, благодаря чему облегчается течение основного заболевания и улучшается общее состояние пациентов [19].

В практической деятельности диагноз ОГЗ, порой, ставится специалистами, не связанными непосредственно со злокачественными заболеваниями крови, что иллюстрирует следующий клинический случай.

Больная Т., 77 лет поступила в отделение челюстно-лицевой хирургии (ОЧЛХ) с жалобами на острую боль и подвижность зубов в области нижней челюсти справа, наличие свища в подчелюстной области справа, головокружение, тошноту и общую слабость. morbi. Заболела за 10 дней до поступления, когда появились и стали нарастать вышеперечисленные симптомы. Обратилась в ОЧЛХ, осмотрена лечащим врачом совместно с зав. отделением и госпитализирована для определения дальнейшей тактики.

vitae. Росла и развивалась, не отставая от сверстников. В анамнезе хронический панкреатит. Гемотрансфузий не получала. Вирусный гепатит, туберкулез, заболевания передающиеся половым путем, ВИЧ отрицает. Аллергический анамнез спокоен. Наследственный анамнез не отягощен. За последние полгода никуда не выезжала.

praesens. Общее состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные, сухие, отмечаются множественные мелкие кровоизлияния на верхних и нижних конечностях, существующие, по словам пациентки, длительное время. Температура тела $37,8^{\circ}\text{C}$. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД в покое – 28 в 1 мин. Перкуторно – легочный звук. Относительные

границы сердца расширены влево на 1,5 см, тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС 86 в 1 мин. АД 90/60 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Край ее сложен, умеренно уплотнен. Стул и диурез не нарушены.

localis. Лицо асимметрично за счет воспалительного отека мягких тканей в области нижней челюсти справа. Там же определяется свищ. Пальпация нижней челюсти справа резко болезненна. Открывание рта не ограничено. В полости рта наблюдается патологическая подвижность 4 степени 43, 44, 45, 46 зубов. Слизистая оболочка в области альвеолярного отростка нижней челюсти справа некротизирована.

На основании жалоб и клинических данных поставлен диагноз: Хронический остеомиелит нижней челюсти справа, обострение? Хронический лейкоз?

В анализе крови: Эр. – $1,78 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит – 0,176; Hb – 62 г/л; СОЭ – 75 мм/час; тромбоциты – $26 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты – $1,9 \times 10^9/\text{л}$; миелоциты – 1%; палочкоядерные нейтрофилы – 1%; сегментоядерные нейтрофилы – 73%; лимфоциты – 22%; моноциты – 3%; палочкоядерные нейтрофилы – $0,02 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерные нейтрофилы – $1,39 \times 10^9/\text{л}$; лимф. – $0,42 \times 10^9/\text{л}$; моноциты – $0,06 \times 10^9/\text{л}$.

БАК: Общий белок – 58,6 г/л; мочевины – 30,3 ммоль/л; креатинин – 188 мкмоль/л; АСТ – 24,7 Ед/л; АЛТ – 18,8 – Ед/л; креатинфосфокиназа общ. – 54,2 Ед/л.

Коагулологический анализ: ПТИ – 83%; МНО – 1,24; АЧТВ – 31 сек; тромбиновое время – 15 сек; фибриноген – 5,2 г/л.

В день поступления выполнена миелограмма: миелокариоциты – $4 \times 10^9/\text{л}$; мегакариоциты – $0 \times 10^9/\text{л}$; бласты – $10,4 \times 10^9/\text{л}$; промиелоциты $0 \times 10^9/\text{л}$; миелоциты нейтрофильные – 1%; метамиелоциты нейтрофильные – 1,4%; палочкоядерные нейтрофилы – 0,2%; сегментоядерные нейтрофилы – 33%; миелоциты эозинофильные – 0%; метамиелоциты эозинофильные – 0%; эозинофилы палочкоядерные – 0%; эозинофилы сегментоядерные – 0%; базофилы – 0%; сумма гранулоцитов – 35,6%; индекс

созревания нейтрофилов – 0,07; моноциты – 4%; пролимфоциты – 0%; лимфоциты – 26%; лимфоидные клетки – 0%; волосатоклеточные лимфоциты – 0%; плазматические клетки – 3,8%; пронормобласты – 0%; нормобласты – 20,2%; мегалобласты – 0%; бластные клетки – 10,4%; сумма клеток эритроидного ряда –

Пунктат костного мозга крайне беден клеточными элементами. Тип кроветворения нормобластический, отмечается большое количество каплевидных эритроцитов. Гранулоцитарный росток сужен.

Мегакариоцитарный росток представлен единичными свободно лежащими тромбоцитами. Мегакариоциты в препарате отсутствуют. Увеличено количество бластных клеток (10,4%).

В моче в динамике определялась протеинурия (0,1-0,3-0,5 г/л), умеренное количество плоского эпителия, лейкоциты – 10-20 в п/з, эритроциты – 2-4-6 в п/з.

На рентгенограмме черепа (рисунок) выявлено разрежение костной ткани в области 4.4, 4.5, 4.6 зубов.

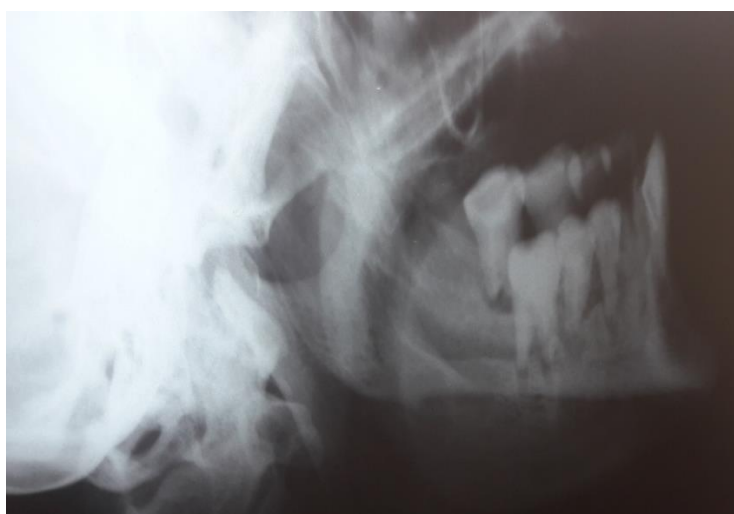


Рис. Рентгенограмма черепа и нижней челюсти больной Т., 77 лет. Разрежение костных структур в области корней 4.4, 4.5, 4.6 зубов

Fig. X-ray image of the patient's (77 years) skull and lower jaw bone. Osteomyelitis is in the root of teeth 44-46

ЭХО-КГ исследование: Атеросклероз аорты с умеренным расширением на уровне восходящего отдела. АН II степени с ТАР (+2). Снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ. МН III степени с ТМР (+3). Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ. ТН III степени с ТТР (+3). Легочная гипертензия. Жидкость в полости перикарда.

УЗИ органов брюшной полости: ПЗР –

повышена, однородная, сосудистый рисунок не изменен, внутривенные желчные протоки не расширены. Воротная вена – 10 мм. Холедох – 0,6мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки его – 2-3 мм, в просвете определяется группа разнокалиберных конкрементов размером до 20 мм. Поджелудочная железа не увеличена, контур ровный, эхогенность повышена, структура неоднородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, структура

однородная, размер 165х62 мм. В нижнем полюсе левой почки определяется киста 35х17 мм.

Пациентке было проведено лечение, включающее антибактериальные препараты (лефлобакт, цефтриаксон), этализин, фуросемид, однократное переливание эритроцитарной массы (60 мл) и плазмы крови (400 мл).

Полость рта и свищевой ход обрабатывались растворами антибиотиков и антисептиков с последующим наложением асептической повязки.

Пациентка на третьи сутки от поступления переведена в гематологическое отделение, где поставлен диагноз: миелодиспластический синдром (МДС), рефрактерная анемия с избытком бластов 2. Назначена симптоматическая терапия в качестве подготовки к проведению специфического лечения. На ее фоне отмечена некоторая клинико-лабораторная положительная динамика. Уже на 5 сутки от начала симптоматического лечения число бластных клеток снизилось до 1%, палочкоядерных нейтрофилов выросло до 9%, а лимфоцитов – до 38%. СОЭ снизилась до 49 мм/час. Повысился уровень Hb до 62 г/л. Уменьшилась протеинурия до 0,1 г/л. Несмотря на положительные сдвиги в миелограмме они расценены как проявление болезни. Тем не менее, состояние пациентки оставалось тяжелым из-за интоксикации, явлений сердечной недостаточности, анемии. На девятые сутки пребывания в гематологическом отделении пациентке было предложено специфическое лечение малыми дозами цитозара, однако она отказалась от предложенной тактики и была выписана на амбулаторное наблюдение.

Этот клинический случай демонстрирует, что МДС, как одна из форм ОГЗ, может достаточно продолжительное время протекать не вызывая беспокойства у больного. Несмотря на длительное существование множественных кровоизлияний на верхних и нижних конечностях пациентка не обращалась за медицинской помощью. И только в связи с возникновением воспалительного процесса челюстно-лицевой области она попала в поле зрения

специалистов ОЧЛХ, которые заподозрили ОГЗ на основании кожных проявлений и выраженных сдвигов в формуле крови. Длительное игнорирование пациенткой кожных проявлений МДС привело к поздней диагностике заболевания. Можно полагать, что в случае более мягкого течения воспалительного процесса пациентка могла обратиться за амбулаторной стоматологической помощью, при оказании которой далеко не всегда осуществляется лабораторное обследование и практически не проводится объективное исследование пациента, за исключением полости рта.

Таким образом, врачам всех специальностей, особенно практикующим в условиях первичной медицинской помощи, необходимо сохранять высокую настороженность в отношении ОГЗ и своевременно направлять пациентов на лабораторные исследования, позволяющие их подтвердить. Повышению выявляемости хронических социально обусловленных заболеваний будет способствовать и переход к институту семейного врача, у которого, в процессе внедрения новой модели работы, высвободится существенная доля времени на диагностическую, диспансерную и профилактическую работу.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Приоритетные направления исследований по проблеме гемобластозов / А.И. Воробьев [и др.] // Вестник РАМН. 1999. N 11. С. 56-59.
2. Ременник Л.В., Петрова Г.В., Старинский В.В. Дескриптивная эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // Российский онкологический журнал. N 2. С. 39-46.
3. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. Новосибирск: СО РАМН, 2002. 230 с.
4. Заболеваемость гемобластомами населения Красноярского края / Л.Ф. Писарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. N 3. С. 48-53.
5. Смулевич Б.Ф. Профессия и рак. М.: Медицина, 2000. 384 с.
6. Файнштейн Ф.Э., Хохлова М.П., Козинец Г.И. Гемобласты. Болезни системы

крови. Ташкент, 1980. С. 110-299.

7. Проблемы поздней диагностики онкогематологических заболеваний и пути их разрешения / В.В. Лебедев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2012. N 6. С. 48-50.

8. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области / В.В. Войцеховский [и др.] // Бюл. физ. и пат. дых. N 46. С. 64-68.

9. Дополнительные факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / В.Н. Тимофеева [и др.] // Онкогематология. 2008. N 4. С. 76.

10. Швецова Е.А., Аснер Т.В., Калягин А.Н. Деструктивная пневмония как клинический дебют хронического лимфолейкоза // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2016. N 7. С. 34-36.

11. Хирургическое лечение перианальных инфекционных осложнений в онкогематологической клинике / С.В. Штыркова [и др.] // Клиническая онкогематология. 2015. N 3. С. 337-342.

12. Тимофеев Ю.М., Червонобаб Ю.В. Особенности хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний при гематобластазах // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1. С. 26-28.

13. Богадельников И.В., Крюгер Е.А., Бездольная Т.Н. Гемобластоз под маской инфекционного процесса // Здоровье ребенка. N 6. С. 134-136.

14. Септические маски онкологических заболеваний у детей / В.М. Делягин [и др.] // Мед. совет. 2015. N 8. С. 36-39.

15. Гришина Е.Е., Мамонтов А.О. Офтальмологические проявления лейкоза // Альманах клинической медицины. 2016. N 5. С. 587-591.

16. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные / В.Г. Потапенко [и др.] // Клиническая онкогематология. 2015. N 2. С. 169-184.

17. Рахымбеков К.К. Воспалительные заболевания полости рта: современные подходы к профилактике и лечению // Вестник хирургии хстана. 2012. N 2(30). С. 121-122.

18. Еловикова Т.М., Уварова Л.В. Клинические проявления пародонтального синдрома при циклической нейтропении // Проблемы стоматологии. 2013. N 1. С. 16-19.

19. Соколова О.А. Этиологическое и патогенетическое обоснование значимости

гигиенических мероприятий у больных с патологией системы крови // Здоровье и образование в XXI веке. 2012. N 3. С. 261-262.

References

1. Vorob'ev AI, Frank GA, Kochemasov VV, et al. [Priority areas of research on the problem of hemoblastoses]. Vestnik RAMN. 1999;11:56-59. Russian.

2. Remennik LV, Petrova GV, Starinskij VV. [Descriptive epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia]. Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1998;2:39-46. Russian.

3. Gichev YuP. [Environmental pollution and 2002:230. Russian.

4. Pisareva LF, Boyarkina AP, Detcel AE, et al. [Hemoblastosis incidence in population of Krasnoyarsk region]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006;3:48-53. Russian.

5. Smulevich BF. [Profession and cancer]. M.: Medicina; 2000. 384 p. Russian.

6. Faynshteyn FE, Khokhlova MP, Kozinec GI. [Gemoblastozy. Diseases of the blood system]. Tashkent; 1980:110-299. Russian.

7. Lebedev VV, Boykov SA, Asekretova TV, et al. [The problem of late diagnosis of blood oncology diseases and ways to solve them]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2012;6:48-50. Russian.

8. Voycekhovskiy VV, Gruzдова AV, Filatova EA, et al. [The analysis of infectious complications of hemoblastosis in the amur region]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2012;46:64-68. Russian.

9. Timofeeva VN, Rumyanцева YuV, Mansurova EG, et al. [Additional risk factors for the development of severe infectious complications in patients with oncohematological diseases]. Onkogematologiya. 2008;4:76. Russian.

10. Shveczova EA, Asner TV, Kalyagin AN. [Destructive pneumonia as the debut of chronic lymphocyte leukemia]. Sibirskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2016;7:34-36. Russian.

11. Shtyrkova SV, Karagyulyan SR, Danishyan KI, et al. [Surgical treatment of perianal infectious complications in oncohematological clinic]. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015;8(3):337-342. Russian.

12. Timofeev YuM, Chervonobab YuV. [Peculiarities of surgery for suppurative inflammations in hematology malignancies]. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina. 1997;1:26-28. Russian.

13. Bogadelnikov IV, Kryuger EA, Bezdolnaya TN. [Hemoblastosis that mimics infectious process]. Zdorov'e rebenka. 2011;6:134-

135. Russian.

14.Delyagin VM, Kachanov DYU, Urazbagambetov A, et al. [Septic masks of oncological diseases in children]. Med. sovet. 2015;8:36-39. Russian.

15.Grishina EE, Mamontov AO. [Ophthalmic manifestations of leukemia], Al'manax klinicheskoy mediciny. 2018;5:587-591. Russian.

16.Potapenko VG, Potikhonova NA, Baikov VV, et al. [Secondary Hemophagocytic Syndrome in the Adult Patients. Literature Review and Authors' Experience]. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015;8(2):169-184. Russian.

17.Rakhymbekov KK. [The phlogistic diseases of the oral cavity: modern approaches to prevention and treatment]. Vestnik Khirurgii Kazakhstana. 2012;2(30):121-122. Russian.

18.Elovikova TM, Uvarova LV. [Case report of the patient with cyclic neutropenia and periodontal sindrom]. Problemy stomatologii. 2013;1:16-19. Russian.

19.Sokolova OA. [Etiological and pathogenetic justification of the importance of hygienic measures in patients with blood system pathology]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2012;3:261-262. Russian.

Информация об авторах

Лина Викторовна Шевченко, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Юрий Иванович Журавлев, кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail:

Анастасия Викторовна Ионов, ассистент кафедры хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Виктор Николаевич Шамборский, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Александра Юрьевна Шевченко, ассистент кафедры хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Денис Александрович Ложкин, ассистент кафедры хирургической стоматологии, ФГАОУ

ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Смбат Гнелович Пахлеваниян, ассистент кафедры хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,

Светлана Сергеевна Беляева, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: s-

Information about the authors

Lina V. Shevchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Stomatology, Belgorod State National Research University, E-mail: lin1377@yandex.ru.

Yuriy I. Zhuravlev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Belgorod State National Research University, E-mail: zhuravlev@bsu.edu.ru.

Anastasiya V. Ionova, Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Belgorod State National Research University, E-mail: novikova_087@mail.ru.

Victor N. Shamborskiy, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Surgical Dentistry, Belgorod State National Research University.

Aleksandra Yu. Shevchenko, Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Belgorod State National Research University, E-mail: shevchenko_ay@bsu.edu.ru.

Denis A. Lozhkin, Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Belgorod State National Research University, E-mail: lozhkin@bsu.edu.ru.

Smbat G. Pakhlevanyan, Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Belgorod State National Research University, E-mail: 513715@bsu.edu.ru.

Svetlana S. Belyaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Belgorod State National Research University, E-mail: s-belyaeva@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 19 декабря 2018 г.
Receipt date 2018 December 19.

Статья принята к публикации 2 апреля 2019 г.
Accepted for publication 2019 April 2.