

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



5, 2019
Volume 21

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
Учредитель: НАО
«Медицинский университет Семей»
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве информации и
коммуникаций Республики
Казахстан Комитете государствен-
ного контроля в области связи,
информатизации и средств
массовой информации № 17773-Ж.

Входит в Перечень научных
изданий, рекомендуемых Комите-
том по контролю в сфере
образования и науки МОиН
Республики Казахстан для
публикации основных результатов
научной деятельности (Приказ
№1033 от 05.07.2013г.)

Включен в Ulrich's Periodicals
Directory, Global Health, CAB
Abstracts, InfoBase Index,
Directory of Research Journals
Indexing, Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ),
E-library.ru, Cyberleninka.ru,
Norwegian register for scientific
journals (NSD), Всесоюзный
институт научной и технической
информации Российской
академии наук (ВИНИТИ РАН),
Ассоциацию CONEM

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена.

При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 29.10.2019г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 15,3

Тираж 500 экз., зак.150

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5 (Том 21), 2019

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Главный редактор:

Е.Т. Жунусов

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

Т.А. Булегенов

доктор медицинских наук

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Батпенов Н.Д. (Астана, Казахстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Кавальчи Джемиль (Анкара, Турция)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Российская Федерация)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакционная коллегия:

Адылханов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А.,

Жумадилова З.К., Казымов М.С., Каражанова Л.К.,

Нуртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

Хайбуллин Т.Н., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC
«Semey Medical University»
Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan by the State Control Committee in the sphere of communication, informatization and media. Certificate of registration of a periodical printed publication № 17773-Ж.

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 05.07.2013 №1033)

The journal is indexed in Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Russian Science Citation Index, Scientific electronic library E-library.ru, Cyberleninka.ru, NSD (Norwegian register for scientific journals), VINITI RAN, CONEM

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,

Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)

Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

In case of citation of materials a link on the journal is required.

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on October 29, 2019

Format 60x90/8, 15,3 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 150

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2019 (Volume 21) 5

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed multidisciplinary journal, which publishes original articles, literature reviews, clinical case, short communications and conference reports covering all areas of clinical medicine and public health. The primary audience of the journal includes biomedical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

Chief editor:

E.T. Zhunussov

Doctor of medical science

Deputy Editor in Chief:

T.A. Bulegenov

Doctor of medical science

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Batpenov N.D. (Astana, Kazakhstan)

Brusati Luca G. (Udine, Italy)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Kavalci Cemil (Ankara, Turkey)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

Luk'yanov S.A. (Moscow, Russian Federation)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Trincherio Elisabetta Flora Olga (Millan, Italy).

Hosseini Hengameh (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Sheinin Anton (Tel-Aviv, Israel)

Editorial staff:

Adylkhanov T.A., Aimagambetov M.Zh., Akhmetova A.K.,

Dyussupov Alm.A., Espenbetova M.Zh., Zhanaspaev M.A.,

Zhumadilova Z.K., Kazymov M.S., Karazhanova L.K.,

Nurtazina A.U., Tanysheva G.A., Tokanova Sh.Ye.,

Khaibullin T.N., Chaizhunossova N.Zh., Shabdarbaeva D.M.

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі
Құрылтайшы: КеАҚ
«Семей медицина университеті»
1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының ақпарат және коммуникация министрлігі байланыс, ақпараттандыру және бұқаралық ақпарат құралдары саласындағы мемлекеттік бақылау комитеті тіркелген. Мерзімді баспасөз басылымын есепке қою туралы куәлігі № 17773-Ж

Журнал ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасының БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау бойынша Комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдар Тізімдемесіне кіреді (Бұйрық №1033 05.07.2013ж.)

Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Ғылыми дәйектеу Ресейлік индекс (РИНЦ), E-library.ru. - Ғылыми электронды кітапханаға, Cyberleninka.ru, NSD (Norwegian register for scientific journals), ВИНТИ РАН, CONEM енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,
Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 29.10.2019.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 15,3

Таралуы 500 дана. Зак.150

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

5 (Том 21), 2019

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы - рецензияланатын пәнаралық ғылыми-практикалық журнал, клиникалық медицина мен қоғамдық денсаулықпен байланысты бірегей зерттеулер нәтижелерін, әдеби шолуларды, кең шеңберлі сұрақтар бойынша конференциялар туралы қысқа мәлімдемелер мен есептерді жариялайды. Биомедициналық ғылыми қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы болып табылады.

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы

Е.Т. Жүнісов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

Т.А. Булегенов

Редакциялық кеңес:

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Қазақстан)

Брузати Лука Джиованни Карло (Удин, Италия)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Ресей Федерациясы)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Кавальчи Джемиль (Анкара, Түркия)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Лукьянов С.А. (Москва, Ресей Федерациясы)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Тринчеро Элизабетта Флора Ольга (Милан, Италия)

Хоссейни Хенгаме (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Шейнин А. (Тель-Авив, Израиль)

Редакциялық алқа:

Адылханов Т.А., Аймагамбетов М.Ж., Ахметова А.К.,

Дюсупов Алм.А., Еспенбетова М.Ж., Жанаспаев М.А.,

Жумадилова З.К., Казымов М.С., Каражанова Л.К.,

Нуртазина А.У., Танышева Г.А., Токанова Ш.Е.,

Хайбуллин Т.Н., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М.

Содержание

Обзор литературы

Serikova-Esengeldina D.S., Goremykina M.V., Glushkova N.E. 5-10

Epidemiological aspects of osteoarthritis and total arthroplasty

Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Токтаров Е.Н., Тлебалдыева А.Т. 11-22

Хирургическое лечение нестабильных повреждении заднего полукольца таза. Обзор литературы

Николаева А.С., Танышева Г.А. 23-36

Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы

Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.S., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Tkachev V.A. 37-44

Intestinal microbiome and bile acids metabolism in patients with primary biliary cholangitis using mare's milk

Оригинальные исследования

Ахметова А.Ж., Акильжанова А.Р., Молкенов А.Б., Каиров У.Е., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Кожамкулов У.А. 45-52

Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *M. Tuberculosis*, циркулирующих на территории Казахстана

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Аскарова Ш.Н., Кушугулова А.Р. 53-67

Клинико-метаболические особенности казахской популяции: поиск биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе мультиомиксных данных

Сафарова (Янцен) Ю.И., Олжаев Ф.С., Умбаев Б.А., Еркебаева А.С., Каренкина А.С., Котов И.В., Russell A.J., Аскарова Ш.Н. 68-80

Перспективные подходы лечения низкоэнергетических травматических повреждений костной ткани с использованием методов биоинженерии и клеточной терапии

Kazymbet P.K., Dzhanaabayev D.D., Saifulina E.A., Kashkinbayev Ye.T., Ibrayeva D.S., Khussain Sh.K. 81-87

Risk assessment of somatic diseases in the cohort of uranium industry workers exposed to radiation in small doses. Message II.

Джанабаев Д.Д., Ильбекова К.Б., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К., Шарипов М.К., Казымбет П.К. 88-102

Распространенность заболеваний у работников нефтедобывающей промышленности

Хамитов Е.А., Хисметова З.А., Горемыкина М.В., Танышева Г.А., Котляр А. 103-109

Факторы, влияющие на приверженность к терапии у пациентов с системной красной волчанкой

Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.S., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Tkachev V.V. 110-115

Dynamics of markers of intrahepaticcholestasis in patients with primary biliary cholangitis when applying an integrated protein-amino acid and vitamin product (mare's milk)

Клинический случай

Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund 116-120

Neuroprotective effects of D-penicillamine in the neonatal period

Table Of Contents

Reviews

Серикова-Есенгельдина Д.С., Горемыкина М.В., Глушкова Н.Е.

Эпидемиологические аспекты остеоартроза и тотального эндопротезирования

Kassymov K.T., Tlemissov A.S., Zhunussov E.T., Toktarov E.N., Tlebaldyeva A.T.

Surgical treatment of unstable injuries of the posterior pelvic ring. Literature review

Nikolaeva A.S., Tanysheva G.A.

Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. Literature review

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В.

Кишечный микробиом и метаболизм желчных кислот у больных первичным билиарным холангитом при применении кобыльего молока

Original articles

Akismetova A.Zh., Akilzhanova A.R., Molkenov A.B., Kairov U.E., Bismilda V.L., Chingissova L.T., Kozhamkulov U.A.

Molecular characterization of multidrug resistant *M. Tuberculosis* strains distributed in the territory of Kazakhstan

Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhepov D.A., Askarova Sh.N., Kushugulova A.R.

Clinical and metabolic features of the kazakh population: search for biomarkers of the age-associated pathology based on multiomics data

Safarova (Yantsen) Yu.I., Olzhayev F.S., Umbayev B.A., Yerkebayeva A.S., Karenkina A.S., Kotov I.V., Russell A.J., Askarova Sh.N.

Perspective approaches for treatment of low-energy injury bone tissue injuries using bioengineering methods and cell therapy

Казымбет П.К., Джанабаев Д.Д., Сайфулина Е.А., Кашкинбаев Е.Т., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К.

Оценка риска соматических заболеваний в когорте работников урановой промышленности, подвергающихся радиационному воздействию в малых дозах. Сообщение II

Janabayev D.D., Ilbekova K.B., Kashkinbayev Ye.T., Bakhtin M.M., Ibrayeva D.S., Khussain Sh.K., Sharipov M.K., Kazymbet P.K.

Prevalence of diseases in oil industry workers

Khamitov Ye.A., Khismetova Z.A., Goremykina M.V., Tanysheva G.A., Kotlyar A.

Factors influence adherence to therapy in patients with systemic Lupus Erythematosus

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В.

Динамика маркеров интрагепатического холестаза у пациентов с первичным билиарным холангитом при применении интегрированного протеин-аминокислотного и витаминного продукта (саумал)

Clinical case

Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund

Нейропротекторные эффекты D-пеницилламина в неонатальном периоде

Received: 10 September 2019 / Accepted: 21 September 2019 / Published online: 30 October 2019

UDK 616.72-007.248+685.382

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF OSTEOARTHRITIS AND TOTAL ARTHROPLASTY

Dinara S. Serikova-Esengeldina¹, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

Maiya V. Goremykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Natalya E. Glushkova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ «Semey Medical University» NCJSC,
Semey city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Background. In the field of osteoarthritis study, both epidemiological and clinical researches are carried out. If epidemiological studies can identify the prevalence and risk factors for the development of the disease, then clinical studies reveal the prospects for drug and interventional therapy of osteoarthritis.

Search strategy. We have performed a search and analysis of relevant information of English-language and domestic sources published over the past 10 years. The search for English-language resources was carried out in the scientific database Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), to work with sources in Russian and Kazakh, the scientific electronic library e-Library (<https://elibrary.ru>) was used.

The Pubmed database was searched for: (Osteoarthritis [Mesh] And Osteoarthritis / Epidemiology [Mesh] (153 results), (Osteoarthritis [Mesh] And Osteoarthritis / Surgery [Mesh] (480 results), as well as ("Arthroplasty, replacement, knee / epidemiology" [Mesh]) and "Osteoarthritis" [Mesh] (59 results) ("Osteoarthritis, replacement", "Hip / epidemiology") [Mesh] (66 results). The eLibrary resource searched in Russian and English for the keywords: osteoarthritis, hip joint replacement, coxarthrosis, gonarthrosis, (4 results).

The criteria for inclusion in the review were: search depth: from January 1, 2009 to October 1, 2018; publication languages: English, Kazakh, Russian; age of study participant: 18 years and older; methods of intervention: surgical; type of articles - full-textured epidemiological and clinical studies.

The results of the study. A total of 762 articles were found. For the subsequent analysis, 33 articles were selected that met the inclusion criteria and excluded duplication or repetition of information.

Conclusion. The results of this review study showed that the prevalence of OA remains equally high throughout the world, and temporal trends reflect a trend towards an increase in morbidity due to an aging population and an increase in the proportion of obese patients. The highest epidemiological indicators of large joint arthroplasty (arthroplasty) for OA are traditionally observed in countries with a high standard of living. However, the widespread introduction of high-tech standards of medical care for patients with coxarthrosis and gonarthrosis in the Republic of Kazakhstan requires further study.

Keywords: *osteoarthritis, endoprosthetics, gonarthrosis, coxarthrosis, arthroplasty.*

Резюме

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОАРТРОЗА И ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Динара С. Серикова-Есенгельдина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. В сфере изучения остеоартроза проводятся как эпидемиологические, так и клинические исследования. Если эпидемиологические исследования позволяют выявить распространенность и факторы риска развития заболевания, то клинические исследования раскрывают перспективы лекарственной и интервенционной терапии остеоартроза.

Стратегия поиска. Нами был выполнен поиск и анализ релевантной информации англоязычных и отечественных источников, опубликованных за последние 10 лет. Поиск англоязычных ресурсов проводился в научной базе данных Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), для работы источниками на русском и казахском языках использовалась научная электронная библиотека e-Library (<https://elibrary.ru>).

В базе данных Pubmed поиск осуществляли по запросам: («Остеоартрит» [Mesh]) И «Остеоартрит / эпидемиология» [Mesh] (153 результатов), («Остеоартрит» [Mesh]) И «Остеоартрит / хирургия» [Mesh] (480 результатов), а также («Артропластика, замена, колено / эпидемиология» [Mesh]) И «Остеоартрит» [Mesh] (59 результатов) («Артроз, замена», «Бедро / эпидемиология») [Mesh] (66 результатов). В ресурсе eLibrary поиск

проводили на русском и английском языках по ключевым словам: остеоартроз, эндопротезирование тазобедренного сустава, коксартроз, гонартроз, (4 результата).

Критериями включения в обзор были: глубина поиска: с 1 января 2009 года по 1 октября 2018 года; языки публикации: английский, казахский, русский; возраст участника исследования: 18 лет и старше; методы вмешательства: хирургические; вид статей - полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования.

Результаты исследования. Всего было найдено 762 статьи. Для последующего анализа было отобрано 33 статьи, отвечающие критериям включения и исключающие дублирование или повтор информации.

Заключение. Результаты данного обзорного исследования показали, что распространенность ОА остается одинаково высокой во всем мире, а временные тенденции отражают тенденцию к увеличению заболеваемости вследствие старения населения и увеличения доли пациентов с ожирением. Самые высокие эпидемиологические показатели эндопротезирования крупных суставов (артропластики) при ОА традиционно наблюдаются в странах с высоким уровнем жизни. Однако широкое внедрение высокотехнологичных стандартов медицинской помощи пациентам с коксартрозом и гонартрозом в Республике Казахстан требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартроз, эндопротезирование, гонартроз, коксартроз, артропластика.

Түйіндеме

ОСТЕОАРТРОЗДЫҢ ЖӘНЕ ЖАППАЙ ЭНДОПРОТЕЗДЕУДІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Динара С. Серикова-Есенгельдина¹, <https://orcid.org/0000-0002-9470-9488>

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Наталья Е. Глушкова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті»,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Остеоартрозды зерттеу саласында эпидемиологиялық, сондай -ақ клиникалық зерттеулер өткізіледі. Егер эпидемиологиялық зерттеулер ауруларды дамыту қаупінің таралуы мен факторларын анықтауға мүмкіндік берсе, онда клиникалық зерттеулер остеоартроздың дәрілік және интервенциялық терапиясының перспективаларын ашады.

Іздену стратегиясы. Бізбен соңғы 10 жылда жарияланған ағылшын тілдес және отандық түпнұсқаларды іздеу және релевантты ақпараттарды талдау орындалды.

Ағылшын тіліндегі ресурстарды іздеу Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) ғылыми базасында, орыс және қазақ тілдеріндегі дереккөздермен жұмыс жасау үшін, e-Library (<https://elibrary.ru>) ғылыми электрондық кітапханасы қолданылды. Pubmed мәліметтер базасында мынадай өтінімдер бойынша іздеулер: («Остеоартрит» [Mesh]) және «Остеоартрит/Эпидемиология» [Mesh] (153 нәтиже), («Остеоартрит» [Mesh]) және «Остеоартрит/ Хирургия» [Mesh] (480) нәтижелер), сонымен қатар («Артропластика, ауыстыру, тізе/эпидемиология» [Mesh]) және «Остеоартрит» [Mesh] (59 нәтиже) («Артроз, ауыстыру», «Жамбас/эпидемиология») [Mesh] (66 нәтиже). E-Library ресурсында орыс және ағылшын тілдерінде кілт сөздерді іздеу жүргізілді: остеоартроз, жамбас буындарын эндопротездеу, коксартроз, гонартроз, (4 нәтиже).

Шолуға *енгізу критерілері болды:* іздеу тереңдігі: 2009 жылдың 01 қаңтарынан 2018 жылдың 01 қазанына дейін; жарияланымдар тілі: ағылшын, қазақ, орыс; зерттеуге қатысушылар жасы: 18 жас және одан жоғары; араласу әдістері: хирургиялық; мақалалар түрі – толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер.

Зерттеу нәтижелері. Барлығы 762 мақала табылды. Кейінгі талдау үшін қосу критерийлеріне сәйкес келетін және ақпараттың қайталануын немесе қайталануын болдырмайтын 33 мақала таңдалды.

Қорытынды. Осы шолу зерттеуінің нәтижелері бүкіл әлемде ОА-ның таралуы бірдей деңгейде болып отырғандығын көрсетті, ал уақытша үрдістер қартаюға және семіздікке шалдыққан науқастар санының өсуіне байланысты аурудың өсу тенденциясын көрсетеді. Үлкен бірлескен артропластиканың (артропластиканың) жоғары эпидемиологиялық көрсеткіштері өмір сүру деңгейі жоғары елдерде дәстүрлі түрде байқалады. Алайда, Қазақстан Республикасында коксартроз және гонартроз аурулары бар науқастарға медициналық көмектің жоғары технологиялық стандарттарын кеңінен енгізу әрі қарайғы зерттеуді талап етеді.

Негізгі сөздер: остеоартроз, эндопротездеу, гонартроз, коксартроз, артропластика.

Библиографическая ссылка:

Серикова-Есенгельдина Д.С., Горемыкина М.В., Глушкова Н.Е. Эпидемиологические аспекты остеоартроза и тотального эндопротезирования // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 5-10.

Serikova-Esengeldina D.S., Goremykina M.V., Glushkova N.E. Epidemiological aspects of osteoarthritis and total arthroplasty // *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 5-10.

Серикова-Есенгельдина Д.С., Горемыкина М.В., Глушкова Н.Е. Остеоартроздың және жаппай эндопротездеудің эпидемиологиялық аспектілері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 5-10.

Introduction

Osteoarthritis is a progressive degenerative joint change that occurs mainly in elderly people. Modern concepts of pathogenesis put in the forefront biochemical changes and biomechanical stress in affected articular cartilage, while the theory of age-related changes is considered to be obsolete [1, 17]. Among all the publishing of Europe and CIS countries the term "osteoarthritis/osteoarthritisdeformans" is most common.

In the international classification of diseases of the 10th revision osteoarthritis (OA) combines the following headings: M 15 (polyarthritis), M16 (coxarthrosis/hip arthrosis), M17 (gonarthrosis/knee arthrosis), M18 (arthrosis of the first metacarpal joint), M19 (other arthrosis). Such categorization is convenient, because it includes both primary and posttraumaticosteoarthritis [2].

Since OA is characterized mainly by the large joints (knee and hip) damage, it becomes clear why OA is the leading cause of functional insufficiency of the lower extremities among the elderly people. The proportion of OA in the rate of the average life expectancy decline is 40% among men and 47% among women. The risks increase even more in the category of adult population suffering from obesity [3].

Up to date, OA is one of the most common diseases in General medical practice with a projected increase in prevalence due to ageing of the population and increasing prevalence of obesity [3]. These data are confirmed in research made by Lawrence and co-author (2008), according to which the number of people suffering from OA at the age of 25 years and older has increased in one decade: from 21 million in 1995 to 27 million in 2005 [3]. The purpose of our review is to study the prevalence and other epidemiological indicators of OA and endoprosthetics of large joints according to foreign and domestic literature.

Materials and methods

The search for English-language resources was carried out in the database of abstracts Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), for work with links in Russian and Kazakh languages were used scientific electronic library e-Library (<https://elibrary.ru>).

The following list of keywords was developed in order to search for information: osteoarthritis, endoprosthesis, gonarthrosis, coxarthrosis (osteoarthrosis, endoprosthetics/joint replacement, coxarthrosis, gonarthrosis).

The following search syntax was used on MeSH in the Pubmed online database: ("Osteoarthritis"[Mesh]) AND "Osteoarthritis/epidemiology"[Mesh] (153 results), ("Osteoarthritis"[Mesh]) AND "Osteoarthritis/surgery"[Mesh] (480 results), and ("Arthroplasty, Replacement, Knee/epidemiology"[Mesh]) AND "Osteoarthritis"[Mesh] (59 results) ("Osteoarthritis"[Mesh]) AND "Arthroplasty, Replacement, Hip/epidemiology"[Mesh] (66 results). The search by key words in Russian and English indicating the location was set up on the resource eLibrary: osteoarthritis, hip replacement, coxarthrosis, gonarthrosis, Kazakhstan, Russian Federation (4 results).

The main criteria included into the review were: the depth of the search: from January 1, 2009 to October 1, 2018; publication languages: English, Kazakh, Russian; age of the sample under study: 18 and older; methods of

intervention: surgical; type of articles – full-text epidemiological and clinical studies.

According to the results of the search for sources all authors of the article according to the search syntax and included criteria, as well as the elimination of duplicate entries were selected 33 articles for inclusion in the review.

Results

Prevalence and incidence of osteoarthritis

Osteoarthritis is the most common disease of the musculoskeletal system and one of the most important public health problems [4,18]. Although epidemiological data on the prevalence and incidence of OA vary according to the results of numerous studies, one thing remains common for all sources – a significant number of the adult population is exposed to the studied pathology [5,6]. It is worth noting the approaches used in the diagnosis of OA. OA may be defined on pathological and radiological study, as well as clinically. In the English-language literature, the most popular method is x-ray examination with the interpretation of the results by Kellgren and Lawrence system. The scale ranks the degree of severity from 0 to 4 points with the intelligence of AO by x-ray signs in the presence of 2 points or more [19].

Recent cohort and population-based studies present results on the prevalence of OA in various joints based on both clinical and radiological data. According to the study made by Kim with co-authors (2014), age-standardized prevalence of OA based on clinical and radiological criteria was 19.6% (95% CI 16.7-23.0%) and 4.2% (95% CI 2.9-6.1%), respectively. The sample included 978 people aged 50 year old and older who lived in the city of Framingham from 2002 to 2005 (middle age 63.5 years old; women 56%). Another interesting result of the study was the fact that the frequency of diagnosis of hip joint OA, exposed on the basis of x-ray examination, in men was statistically significantly higher than in women (24.7% vs. 13.6%; $p < 0.001$) (7).

The prevalence of knee joint OA in Malmo (Sweden) in a cohort of adults aged 56 to 84 years old according to clinical and radiological data was 25.5% (95% CI 24.1-26.1%) and 15.4% (95% CI 14.2-16.7%), respectively. The study involved 10,000 residents, 62% of whom were women, and the average age of the sample was 70 years old (standard deviation is 7.6 years). The average body mass index in the studied population was 27.1 kg / m² [8]. According to Kalichman and co-authors (2014) the frequency of OA of the foot joints varies from 0.1% to 61%, and such a scale depends on age, gender and clinical features [9].

A large population-based two-stage cross-sectional study was conducted in the UK as part of the North Staffordshire Osteoarthritis Project. Twenty-six thousand adults over 50 years old were interviewed using specially designed questionnaires, the response rate was 72%. About half of the respondents were affected by at least one group of joints (hip, knee, hands and feet) (53.23%; 95% CI 52.3 – 54.1%), and one in five participants with OA had joint function disorders (21.87%; 95% CI 21.2 – 22.5%). The more groups of joints were involved in the pathological process, the higher chance of the development of functional disorders. According to the North Staffordshire Osteoarthritis Project, the prevalence of OA was higher among women,

and the risk of development was associated with age. When extrapolating the results of this study to the population of England, the authors suggested that the prevalence of OA with functional joint disorders can reach 3.5 million, including 1.45 million patients aged 50-65 years old and 370000 patients older than 85 years [10].

According to a systematic review conducted as part of the global burden of disease study (2010), the prevalence of OA of knee joint is 3.8% and coxarthrosis is 0.85%. Among the 300 studied diseases, OA ranks 11th among the causes of disability in the adult population [11]. A growing number of studies on the prevalence and incidence of OA use huge administrative databases [12,13,14,15]. The Moriatis study (2014) used a Swedish population register covering data from 1998 to 2012. The authors analyzed data from the town of Skane in southern Sweden with a population of 1.24 million people. Over 15 years, the register recorded all cases of OA carpometacarpal articulation diagnosed by a General practitioner in the adult population over 20 years old. According to the results of the analysis, the frequency of the studied nosology among adults averaged 1.4% (2.2% among women and 0.62% among men). The average age of patients with OA carpometacarpal was 67.7 ± 11.4 years; 78.5% of diagnoses were determined in female patients. The highest frequency of the disease recorded among women aged 70-74 years old (5.3%) and men aged 80-84 years old (1.7 percent). The age of the first diagnosis of the studied nosology also has gender characteristics (60-69 years old – in women; 70-79 years old – in men) (12). The continuation of this study was the prediction of the disease prevalence in 2032 based on the analysis of 531254 records of the health Register Skane. The incidence of OA among persons aged over 45 years old in 2012 was 26.6% (95% CI 26.5-26.8%). In most cases knee joints were affected (13.8%), followed by hip joints (5.8%) and wrist joints (3.1%). In every fourth recorded case, the patient had multiple affected joints. The authors' calculations predict an increase in the prevalence of OA among people older than 45 from 26.6% to 29.5% (any joint), from 13.8% to 15.7% for gonarthrosis and from 5.8% to 6.9% for coxarthrosis by 2032 [15].

Another population-based study on the incidence of OA was conducted in Western Canada in 2014. The authors analyzed a database of calls for medical help ($n=640000$) in British Columbia in the period from 1991/1992 to 2008/2009. As the criteria for the diagnosis of OA, the researchers chose: 1 – at least one General practitioner visitor apply to hospital; 2-at least 2 doctor visits or 1 apply to a hospital. In 2008/2009, the overall incidence of OA according to criterion 1 was 14.6% among men and 16.3% among women (per 1000 person in a year). Between 2000/2001 and 2008/2009, the overall crude incidence increased by 2.5-3.3% for men and women. Age-standardized incidence increased by 0.6-0.8% among men, there was not observed such trend among women [13]. A similar study was also conducted in Spain, the register SIDIAP contained records of more than 5 million inhabitants of Catalonia. The incidence was assessed with the consideration of the OA diagnosis of the knee, hip joints and hands with the use of ICD-10 coding among persons older than 40 years old in the period from 2006 to 2010. According to the results of the study, the authors noted a

constant increase in gonarthrosis and coxarthrosis due to age. The highest ratio of the prevalence of nosology in women to the same indicator among men was the highest in the age group of 70-75 years old, while the mentioned indicator for the OA of the joints of the hands was the highest in the group of 50-55 years old [14].

We have to understand that studies based on the analysis of databases of the register have certain limitations in view of the inaccuracies of diagnosis in accordance with ICD-10, but at the same time, without a large population-based studies, it is impossible to study the burden and trends in the development of the disease [16]. An example of a population-based study using Kazakhstan's national statistical data is the article by M. Nogayeva (2015). According to the author in the structure of diseases of the musculoskeletal system in 2012, gonarthrosis accounted for 10.9%, and coxarthrosis was first diagnosed in 4.4% of cases. Dynamics of growth of hip and ankle joints OA for 2011-2012 was 1.1% [24].

We should also focus on the epidemiological indicators of post-traumatic osteoarthritis (POA), since this class of joint lesions has a slightly different etiopathogenetic characteristic [23]. The results of analytical studies indicate a higher (4.2 times) risk of gonarthrosis in persons with a history of knee injuries [20]. The epidemiological situation is rather different with regard to the prevalence of ankle OA. According Valderabano (2009) 78% with the ankle joint POA indicate a history of trauma to the specified region of body [21]. Among the risk factors for the development of POA it is worth noting the intense physical activity on the affected joints. For example, the frequency of post-traumatic coxarthrosis among military personnel can reach 20% [22].

Epidemiology of hip and knee endoprosthetics in osteoarthritis

Endoprosthetics (another term used in foreign literature – arthroplasty) is the most frequently recommended modality of surgical intervention in the final stages of the hip and knee joints OA [25,26]. From the standpoint of evidence-based medicine, this approach is also justified: the results of a systematic review of Nelson and co-authors (2014) showed that elective endoprosthetics may be recommended for a certain proportion of patients with gonarthrosis or coxarthrosis, while arthroscopy with removal of damaged tissues is not recommended in cases of symptomatic gonarthrosis [27].

Information on the prevalence of surgical interventions in OA varies depending on the specifics of the studied region. So, according to Kremers and co-authors (2010) the frequency of total endoprosthetics in the United States in 2010 was 0.83% and 1.52% for hip and knee joints, respectively. The frequency of interventions was significantly higher among women and increased with age, reaching 5.26% for total hip replacement and 10.38% for gonarthrosis in persons over 80 years old. The presented data was obtained in the analysis of 2.5 million and 4.7 million cases of endoprosthesis replacement in coxarthrosis and gonarthrosis, respectively [28].

The fact of high prevalence of endoprosthesis replacement in the countries with developed economy is remarkable. The frequency of endoprosthetics in the knee joints pathology in the United Kingdom in 2009 reached

77500 cases, while 103601 similar surgeries were performed in South Korea in 2002-2005 [29,30]. In the United States of America the rate of joint replacement in knee OA increased from 31.2 per 100,000 person-years (95% CI of 25.3-37.1 per cent) in the period 1971-1976 to 220.9 (95% CI 206.7-235.0%) in 2008 (31). In the United Kingdom, the same rate also increased from 43 per 100,000 person-years in 1991 to 137 per 100,000 person-years in 2006 for women [32]. Similar trends are also observed in South Korea, and Scandinavia [33]. Carr and co-authors (2012) note the importance of maintaining national registers of endoprosthesis cases in OA not only for epidemiological descriptive studies, but also for monitoring long-term outcomes of surgical intervention in this category of patients [34].

Epidemiological characteristics of endoprosthesis in knee and hip joints OA also has age, gender and ethnic characteristics. According to Gulliford and co-authors (2010) the average age of knee replacement patients in the UK was 70 years old, with a statistically significant change between 1991 and 2006. The ratio of operated women to men accounts to 1.4:1 [32], that also remained stable under study over 15 years. Blum and co-authors (2012) note the phenomenon of less popularity of endoprosthesis among people of the Negro race in comparison to the representatives of the European race in the United States [35]. In addition, one should not forget about the differences in the health systems of different countries in determining the criteria that serve as absolute and relative indications for surgical intervention in OA of large joints [36]. In the Republic of Kazakhstan, according to Zharmukhambetov E. (2014), the number of surgical interventions on the joints in 2013 amounted to 12,717 cases, the share of endoprosthesis in coxarthrosis was 24.7%, and in gonarthrosis – 10.8%. The author of the study notes that the number of surgical interventions for knee replacement increased by 64.3% (517 to 1447) in the period from 2011 to 2013 [37].

Conclusion

The literature review of the English-language and domestic literature showed that the prevalence of OA remains equally high throughout the world, and the time trends reflect the tendency to increase morbidity due to the aging of the population and the increase in the proportion of patients with obesity. The highest epidemiological indicators of large joint endoprosthesis (arthroplasty) in OA have traditionally been observed in countries with a high standard of living. However, the widespread introduction of high-tech medical care standards for patients with coxarthrosis and gonarthrosis in the Republic of Kazakhstan leads to further study of other aspects of the disease.

Литература:

1. Жармухамбетов А. Современные технологии в организации травматолого-ортопедической помощи в Казахстане // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014. №4, С. 451-452.
2. Ногаева М.Г. Остеоартроз у взрослого населения Республики Казахстан // Терапевтический архив 2015. №5. С.65-68.

3. Allen K.D., Golightly Y.M. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence // Current opinion in rheumatology. 2015;27(3):276-283.

4. American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Treatment of Osteoarthritis of the Knee*. 2nd ed Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2013. 255 p.

5. Biarnés M. et al. Precision medicine for age-related macular degeneration: Current developments and prospects // Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. 2018. Vol. 3. №. 4. P. 249-263. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/M15-M19> (дата обращения 02.09.2018)

6. Bennell K.L., Wrigley T.V., Hunt M.A., Lim B.W., Hinman R.S. Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis // Rheum Dis Clin N Am 2013;39:145–76.

7. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // The Lancet, 2011. 377(9783), 2115–2126.

8. Blum M.A., Ibrahim S.A. Race/Ethnicity and Use of Elective Joint Replacement in the Management of End-Stage Knee/Hip Osteoarthritis // Clinics in Geriatric Medicine, 2012. 28(3), 521–532. doi:10.1016/j.cger.2012.05.002

9. Carr A.J., Robertsson O., Graves S., Price A.J., Arden N.K., Judge A., Beard D.J. Knee replacement // The Lancet. 2012. 379(9823), 1331–1340.

10. Cibulka M.T., White D.M., Woehrle J., Harris-Hayes M., Ensey K., Fagerson T.L. et al. Hip pain and mobility deficits-hip osteoarthritis: clinical practice guidelines linked to the international classification of functioning, disability, and health from the orthopaedic section of the American Physical Therapy Association // J Orthop Sports Phys Ther 2009; 39: A1–25.

11. Cross M., Smith E., Hoy D. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study // Ann Rheum Dis. 2014;73:1323–1330.

12. Cross J.D., Ficke J.R., Hsu J.R., Masini B.D., Wenke J.C. Battlefield orthopaedic injuries cause the majority of long-term disabilities // J Am Acad Orthop Surg. 2011; 19 suppl 1: S1– S7.

13. Culliford D.J., Maskell J., Beard D.J., Murray D.W., Price A.J., Arden N.K. Temporal trends in hip and knee replacement in the United Kingdom: 1991 to 2006 // J Bone Joint Surg Br 2010; 92: 130–35.

14. Dowsey M.M., Gunn J., Choong P.F. M. Selecting those to refer for joint replacement: Who will likely benefit and who will not? // Best Practice & Research Clinical Rheumatology, (2014). 28(1), 157–171. doi:10.1016/j.berh.2014.01.005

15. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/M15-M19> (дата обращения 02.09.2018)

16. Johnson V.L., Hunter D.J. The epidemiology of osteoarthritis // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28:5–15.

17. Kalichman L., Hernández-Molina G. Midfoot and forefoot osteoarthritis. The Foot, 2014. 24(3), 128–134.

18. Kim H.A., Kim S., Seo Y.I. et al. The epidemiology of total knee replacement in South Korea: national registry data // *Rheumatology (Oxford)* 2009; 47: 88–91.
19. Kim C., Linsenmeyer K.D., Vlad S.C., et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study // *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3013–3017.
20. Lane N.E., Shidara K., Wise B.L. Osteoarthritis year in review 2016: clinical // *Osteoarthritis and Cartilage*, 2017. 25(2), pp. 209–215.
21. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part 2. *Arthritis Rheum* 2008;58:26–35.
22. Maradit Kremers H., Larson D.R., Crowson C.S. et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States // *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 2015;97(17):1386-1397.
23. Moriatis Wolf J., Turkiewicz A., Atroshi I., Englund M. Prevalence of doctor-diagnosed thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: an analysis of Swedish healthcare // *Arthritis Care Res.* 2014;66:961–965.
24. Muthuri S.G., Mc Williams D.F., Doherty M., Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19 11: 1286– 1293.
25. National Joint Registry. National Joint Registry for England and Wales: 7th annual report. 2010. <http://www.njrcentre.org.uk/NjrCentre/Portals/0/NJR%207th%20Annual%20Report%202010.pdf> (accessed Dec 16, 2011).
26. Nelson A.E., Allen K.D., Golightly Y.M., Goode A.P., Jordan J.M. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014. 43(6), 701–712.
27. Neogi T., Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis // *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39:1–19.
28. Prieto-Alhambra D., Judge A., Javaid M.K. et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints // *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 : 1659–1664.
29. Rahman M.M., Cibere J., Goldsmith C.H. et al. Osteoarthritis incidence and trends in administrative health records from British Columbia, Canada // *J Rheumatol.* 2014;41:1147–1154.
30. Robertsson O., Bizjajeva S., Fenstad A.M. et al. Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden // *Acta Orthop* 2010; 81: 82–89.
31. Singh J., Vessely M., Harmsen W. et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969–2008 // *Mayo Clin Proc.* 2010; 85: 898–904.
32. Thomas A.C., Hubbard-Turner T., Wikstrom E.A., Palmieri-Smith R.M. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis // *Journal of Athletic Training.* 2017; 52(6): 491-496. doi:10.4085/1062-6050-51.5.08.
33. Thomas E., Peat G., Croft P. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health // *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014; 53(2): 338-345. doi:10.1093/rheumatology/ket346.
34. Turkiewicz A., Petersson I.F., Bjork J., et al. Current and future impact of osteoarthritis on healthcare: a population-based study with projections to year 2032. // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22:1826–1832.
35. Turkiewicz A., Gerhardsson de Verdier M., Engström G., Nilsson P.M., Mellström C., Lohmander S.L., Englund M. Prevalence of knee pain and knee OA in southern Sweden and the proportion that seeks medical care // *Rheumatology*, Volume 54, Issue 5, 1 May 2015, Pages 827–835.
36. Valderrabano V., Horisberger M., Russell I., Dougall H., Hintermann B. Etiology of ankle osteoarthritis // *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467 7: 1800–1806.
37. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W., Abramson S., Altman R.D., Arden N.K. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:476-99.

References:

1. Zharmukhambetov A. Sovremennyye tekhnologii v organizatsii travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi v Kazakhstane [Modern technologies in the organization of trauma and orthopedic care in Kazakhstan]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University]. 2014. №4, pp. 451-452. [in Russian]
2. Nogaeva M.G. Osteoartroz u vzroslogo naseleniya Respubliki Kazakhstan [Osteoarthrosis in the adult population of the Republic of Kazakhstan]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2015. №5. pp.65-68. [in Russian]

Контактная информация:

Серикова-Есенгельдина Динара Сериковна – докторант PhD по специальности «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103.

Телефон: 87785886986

E-mail: dinara_esengeldina@mail.ru

Получена: 5 июля 2019 / Принята: 21 августа 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 611.718.1+340.624+616-089.223

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИИ ЗАДНЕГО ПОЛУКОЛЬЦА ТАЗА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Куаныш Т. Касымов¹, <http://orcid.org/0000-0002-7292-4304>

Айдос С. Тлемисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

Ерсин Т. Жунусов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Ернар Н. Токтаров¹, <http://orcid.org/0000-0002-5166-243X>

Акерке Т. Тлебалдыева¹, студент 5-го курса

¹ Кафедра ортопедической хирургии, НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Разнообразие повреждений тазового кольца являются не только актуальной и сложной проблемой современной травматологии, но и серьезной медико-социальной проблемой. Переломы и повреждения тазового кольца встречаются относительно редко, но с ростом разного рода травматизма их количество неуклонно возрастает. Лечение переломов костей таза является одним из самых сложных задач в ортопедической хирургии. Неудовлетворительные исходы лечения в отдаленном периоде могут составлять от 30 до 60%. Учитывая сложившуюся ситуацию, необходимо согласиться с потребностью глубокого изучения проблемы повреждения таза и его лечения.

Цель. Анализ литературных данных о способах хирургического лечения нестабильных повреждений заднего полукольца таза.

Методы исследования. Поиск научной информации был проведен в базах Google Scholar, PubMed, e-Library а также «ручным методом». Использовались следующие ключевые запросы в PubMed (MeSH Terms: “posterior pelvic ring, sacrum, sacroiliac joint, fractures, surgical treatment”). Глубина поиска 10 лет, с 2009 по 2019 годы. *Критерии включения:* полнотекстовые публикации, клинические рандомизированные и нерандомизированные исследования. *Критерии исключения:* резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения. Всего было найдено более 2600 источников, из которых для последующего анализа отобраны 97.

Результаты. Современным принципом лечения повреждений костей таза является активная хирургическая тактика и ранний функционально-стабильный остеосинтез, основной целью которого является восстановление и стабилизация костей таза. Некоторые российские авторы предпочитают в лечении повреждений таза способы внешней фиксации, тогда как иностранные авторы – способы внутреннего стабильно-функционального остеосинтеза. Следует отметить, что в настоящее время применяются различные способы фиксации поврежденных задних структур тазового кольца, которые характеризуются как с положительной стороны, так и имеют ряд недостатков.

Выводы. Учитывая вышеизложенные факты, необходимо согласиться с потребностью глубокого изучения проблемы повреждений таза и его лечения. Вопрос о разработке новых методик и устройств для хирургического лечения повреждения костей и сочленении тазового кольца остается актуальным. Необходимы проспективные клинические исследования для оценки их клинической эффективности и безопасности.

Ключевые слова: *posterior pelvic ring, fractures, surgical treatment.*

Abstract

SURGICAL TREATMENT OF UNSTABLE INJURIES OF THE POSTERIOR PELVIC RING. LITERATURE REVIEW

Kuanysh T. Kassymov¹, <http://orcid.org/0000-0002-7292-4304>

Aidos S. Tlemissov¹, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

Ersin T. Zhunussov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Ernar N. Toktarov¹, <http://orcid.org/0000-0002-5166-243X>

Akerke T. Tlebaldyeva¹, student of 5th year.

¹ Department of Orthopedic Surgery, «Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. A variety of pelvic ring injuries are not only an urgent and complex problem of modern traumatology, but also a serious medical and social problem. Fractures and damage to the pelvic ring are relatively rare, but with the growth of various injuries, their number is steadily increasing. The treatment of pelvic fractures is one of the most difficult tasks in

orthopedic surgery. Poor treatment outcomes in the long term can range from 30 to 60%. Given the current situation, it is necessary to agree with the need for a thorough study of the problem of pelvic damage and its treatment.

Goal. Analysis of literature data on methods of surgical treatment of unstable damage to the posterior pelvic ring.

Research Methods. The search for scientific information was carried out in the Google Scholar, PubMed, e-library and the "manual method" databases. The following search strategies were used in PubMed (MeSH Terms: "posterior pelvic ring, sacrum, sacroiliac joint, fractures, surgical treatment"). The search depth is 10 years, from 2009 to 2019. Inclusion criteria: full-text publications, clinical randomized and non-randomized trials. Exclusion criteria: summary of reports, newspaper publications, personal communications. In total, more than 2600 sources were found, of which 97 were selected for subsequent analysis.

Results. The modern principle of treatment for damage to the pelvic bones is active surgical tactics and early functionally stable osteosynthesis, the main purpose of which is the restoration and stabilization of the pelvic bones. Some Russian authors prefer methods of external fixation in the treatment of pelvic injuries, while foreign authors prefer methods of internal stable functional osteosynthesis. It should be noted that various methods of fixing damaged posterior pelvic ring structures are currently being applied, which are characterized both on the positive side and have a number of disadvantages.

Findings. Given the above facts, it is necessary to agree with the need for a thorough study of the problem of pelvic damage and its treatment. The question of the development of new methods and devices for the surgical treatment of bone damage and articulation of the pelvic ring remains relevant. Prospective clinical trials are needed to evaluate their clinical efficacy and safety.

Keywords: *posterior pelvic ring, fractures, surgical treatment.*

Түйіндеме

ЖАМБАСТЫҢ АРТҚЫ ЖАРТЫСАҚИНАСЫНЫҢ ТҰРАҚСЫЗ ЖАРАҚАТТАРЫНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Куаныш Т. Касымов¹, <http://orcid.org/0000-0002-7292-4304>

Айдос С. Тлемисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

Ерсин Т. Жунусов¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

Ернар Н. Токтаров¹, <http://orcid.org/0000-0002-5166-243X>

Акерке Т. Тлебалдыева¹, 5-ші курс студенті

¹ Ортопедиялық хирургия кафедрасы, КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Жамбас сақинасы жарақатының әртүрлілігі қазіргі таңдағы травматологияның күрделі және өзекті мәселесі ғана болып табылмайды, сонымен қатар күрделі әлеуметтік мәселе болып келеді. Жамбас сақинасының сынықтары мен жарақаттары салыстырмалы түрде сирек кездеседі, бірақ жарақаттанулардың өсуіне байланысты олардың саны да көбеюде. Оның емі ортопедиялық хирургияның ең қиын жұмыстарының бірі болып табылады. Отадан кейінгі алыс кезеңде емнің нашар нәтижелері 30 дан 60 пайызға дейін болуы мүмкін. Жоғарыда көрсетілген жағдайды ескере отырып, жамбас жарақаты және оның емі әлі де терең зерттеуді талап ететінін айта кету керек.

Зерттеудің мақсаты. Жамбастың артқы жартысақинасының тұрақсыз сынықтарының хирургиялық емі туралы әдебиеттерді сараптау.

Зерттеу әдістері. Ғылыми ақпаратты іздеу Google Scholar, PubMed, e-library жүйелерінде және «қолмен іздеу» әдісі арқылы өткізілді. Іздеудің келесі стратегиясы қолданылды PubMed (MeSH Terms: "posterior pelvic ring, sacrum, sacroiliac joint, fractures, surgical treatment"). Іздеу тереңдігі 10 жыл, 2009 дан 2019 жылдар. Қосу критериялары: толық мәтінді жазбалар, клиникалық рандомизацияланған және рандомизацияланбаған зерттеулер. Шығару өлшемдері: баяндама резюмесі, газет жарияланымдары, жеке хабарламалар. Барлығы 2600-ден астам әдебиет табылып, оның 97-сі сараптауға алынды.

Нәтижелері. Жамбас сүйектері зақымдалуларын емдеудің заманауи тәсілі хирургиялық ем және ерте функционалды-тұрақты остеосинтез болып саналады, және оның негізгі мақсаты жамбас сүйектерін қалпына келтіру және тұрақтандыру. Кейбір ресейлік авторлар жамбас сүйектері емін сырттан бекіту тәсілдерімен жасағанды қолдаса батыс елдері авторлары ондай зақымдалуларды функционалды тұрақты іштен бекіту әдістерін таңдайды. Қазіргі таңда жамбастың артқы құрылымдарының зақымдалуларын хирургиялық бекітудің бірнеше әдісі бар екенін және олардың тек жақсы нәтиже ғана емес әртүрлі асқынулары бар екенін де айтқан жөн.

Қорытынды. Жоғарыда айтылғандарға сай жамбас сүйектері зақымдалуларын және оны емдеу әдістерін терең зерттеулерді жалғастыру қажет. Жамбас сүйектері мен байламдарын хирургиялық бекітетін құрылғылар мен импленттарды жобалаудың маңызы сақталуда және олардың қауіпсіздігі мен клиникалық пайдасын бағалау үшін проспективті клиникалық зерттеулер жүргізілуі қажет.

Негізгі сөздер: *posterior pelvic ring, fractures, surgical treatment.*

Библиографическая ссылка:

Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Токтаров Е.Н., Тлебалдыева А.Т. Хирургическое лечение нестабильных повреждений заднего полукольца таза. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 11-22.

Kassymov K.T., Tlemissov A.S., Zhunussov E.T., Toktarov E.N., Tlebaldyeva A.T. Surgical treatment of unstable injuries of the posterior pelvic ring. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 11-22.

Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Токтаров Е.Н., Тлебалдыева А.Т. Жамбастың артқы жартысақинасының тұрақсыз жарақаттарының хирургиялық емі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 11-22.

Введение

Разнообразие повреждений тазового кольца являются не только актуальной и сложной проблемой современной травматологии, но и серьезной медико-социальной проблемой, требующей решения [24,3,33,9]. Переломы и повреждения тазового кольца встречаются относительно редко и, по мнению разных авторов, составляют от 0,3 до 8% всех переломов, которые происходят примерно у 20 - 37 на 100 000 населения [69,67,63,71,61,80]. С ростом транспортного, производственного и бытового травматизма неуклонно возрастает количество пострадавших с нестабильными повреждениями костей и сочленений таза [25,9]. Частота случаев переломов таза в структуре травматизма значительно выросла в последние годы. У большей части пострадавших травма таза классифицируется, как сочетанная [3].

Лечение переломов костей таза является одним из самых сложных задач в ортопедической хирургии. Неудовлетворительные исходы лечения в отдаленном периоде по данным разных источников могут составлять от 30 до 60 %. [41,87].

Учитывая сложившуюся ситуацию, необходимо согласиться с потребностью глубокого изучения проблемы повреждений таза и его лечения.

Целью нашего исследования был анализ литературных данных о способах хирургического лечения повреждений заднего полукольца таза.

Стратегия поиска

Поиск научной информации был проведен в базах Google Scholar, PubMed, e-Library, а также «ручным методом». Использовались следующие ключевые запросы в PubMed (MeSH Terms: "posterior pelvic ring, sacrum, sacroiliac joint, fractures, surgical treatment"). Применялись следующие фильтры: full text, humans. Найдены были 1615 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 70 публикаций. Стратегия поиска в Google Академии: ключевые слова – повреждения заднего полукольца таза. Были найдены 852 публикации по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 15 публикации. Глубина поиска составила 10 лет. Были найдены 175 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 12 публикаций. **Критерии включения:** полнотекстовые публикации, клинические рандомизированные и нерандомизированные исследования. **Критерии исключения:** резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты

У 85% пациентов сочетанная травма таза имеет тяжесть повреждений по шкале ISS 16 и более баллов и

соответствует критериям политравмы [28,84]. При политравме повреждение костей таза и тазового кольца присутствует в 20–25% случаев [57,67].

Переломы костей таза в большинстве случаев сочетается с черепно-мозговой травмой, по данным одного исследования глубиной до 15 лет обнаружено, что в 30% случаях сопутствуют переломы костей нижних конечностей, повреждение мочеполовой системы обнаружено в 60% случаях, повреждение крестцово-подвздошных суставов в 22,7%, переломы крестца в 23,7%, разрыв крестцово-подвздошного сочленения в 51,9% случаях. Еще обнаружено сочетание трансфораминального перелома крестца - 21,4% [39].

У 50-60% больных переломы костей и разрывы сочленений при политравме относятся к ротационно-или вертикально-нестабильным и по AO/ASIF классифицируются как тип В и С [1,20].

Следует отметить, что по классификации AO-ASIF стабильные переломы типа А происходят часто (54,8%), и являются наиболее распространенными в пожилом возрасте (50-70 лет), тип В имеет коэффициент 24,7%. В структуре травм таза повреждения задних отделов крестца, крестцово-подвздошных сочленений, задних отделов подвздошных костей встречаются от 20 до 51,0% случаях, классифицируются как вертикально-нестабильные и тяжелые – тип С, происходят больше у пациентов молодого возраста (15-30 лет) [39,41,87].

Наиболее часто повреждение тазового кольца происходят вследствие высокоэнергетических травм, таких как дорожно-транспортное происшествие, падение с высоты, сдавление тяжелым предметом, прямой удар.

У пожилых людей наиболее распространенным механизмом переломов костей таза является низкоэнергетическая травма (падение с собственного роста), преобладает женский пол, и часто вид травмы – бытовая или уличная [67].

Летальность при политравме с тяжелыми повреждениями таза достигает 85%. По данным разных авторов при сложных повреждениях таза в сочетании с травмами других органов и сегментов коэффициент смертности составляет от 10% до 31,1%, при переломах таза без сопутствующего повреждения других органов и сегментов этот показатель составил всего 10,8%. Смертность от повреждения костей таза типа А составляет 8,8%, для типа В 13,8% и для типа С 25,0%. Найдена прямая связь между уровнем смертности от повреждений таза при сочетанных травмах и тяжестью травмы: для PTS<11 баллов это было 0,2%, для PTS 11-30 баллов - 6,9%, для PTS 31-49 баллов - 26,7% и

для PTS 50 баллов доля смертности составила 54,7% [41,87,27,67,39].

Лечение переломов костей таза является одной из самых сложных задач в ортопедической хирургии. Совершенствование подходов в догоспитальном этапе медицинской помощи значительно снизило смертность и тем самым увеличило число пациентов, нуждающихся в лечении переломов костей таза и реабилитации.

Неудовлетворительные исходы лечения в отдаленном периоде по данным разных источников могут составлять от 30 до 60 %. [41,87].

По мнению многих авторов после консервативного лечения имеется высокий уровень неудовлетворительных результатов [44,70].

Современным принципом лечения нестабильных повреждений костей таза является активная хирургическая тактика и ранний функционально-стабильный остеосинтез. Основной целью хирургического лечения является восстановление и стабилизация костей таза, декомпрессия и ревизия элементов тазового сплетения при наличии неврологических повреждений [41,87,27,43,32,50,11].

На сегодняшний день дискуссии о лечении повреждений тазового кольца по-прежнему актуальны. Некоторые российские авторы делают акцент в лечении повреждений таза на способах внешней фиксации, тогда как иностранные авторы – на способах внутреннего стабильно-функционального остеосинтеза.

Степень тяжести состояния пациентов при политравме один из индикаторов оценки риска оперативного вмешательства в связи с тем, что операционная травма в данном случае напрямую влияет на общее состояние больного и может не только ухудшить состояние пациента, но и привести к летальному исходу [24]. Концепция «damage control», которая заключается в поэтапной программе хирургического лечения [7,24], на сегодняшний день является «золотым стандартом» оказания медицинской помощи пострадавшим с политравмой [2,15,18,23,49]. Данный метод заключается в ранней временной фиксации повреждений с использованием менее травматичных способов с последующим окончательным остеосинтезом после стабилизации состояния пациента при нестабильных повреждениях таза [24,7,15,23]. Первичный этап иммобилизации повреждений костей таза производится бандажем, С-рамой, либо иными способами наружной фиксации [24,7]. Стабилизация переднего и заднего полуколец таза позволяет активизировать пациентов в раннем периоде без риска потери репозиции, что имеет принципиальное значение при политравме [6,37].

При повреждениях таза типа В и С метод неотложной стабилизации таза аппаратами внешней фиксации является важнейшим этапом противошоковых мероприятий [79,46]. Внешняя фиксация тазового кольца при политравме имеет много преимуществ: во-первых, малая травматичность методики и возможность использования ее в ранних периодах травматической болезни, во-вторых значительный противошоковый эффект, а также огромным «плюсом» является возможность коррекции репозиции на всех этапах

лечения и низкий риск инфекционных осложнений в зоне повреждений [20].

Аппараты внешней фиксации демонтируются после выведения пациента из шока и стабилизации его состояния (от 3 до 14 суток), следующим этапом выполняется внутренняя фиксация костных отломков таза. [4,6]. Внешняя фиксация может использоваться, как окончательный способ, когда достигнута необходимая репозиция [46], либо имеются противопоказания к выполнению внутренней фиксации тазового кольца, например, у пациента с повреждением уретры и внебрюшинном разрывом мочевого пузыря в виду высокого риска развития гнойно-септических осложнений [21]. Первым этапом внутренней фиксации у пациентов в тяжелом состоянии применяется редко из-за опасений развития серьезных осложнений. Однако, *N. Enninghorst et al.* [37] в своей работе демонстрирует успешное применение первичной внутренней фиксации илиосакрального сочленения винтами и лонного сочленения пластиной при нестабильных повреждениях таза у больных, с сочетанной травмой в первые 6 часов. Некоторые авторы считают допустимой первичную погружную фиксацию лонного симфиза из лапаротомного доступа как этап операции по поводу внутрибрюшинного повреждения мочевого пузыря [18].

Изобретателем мирового значения, травматологом-ортопедом *Г.А. Иллизаровым* были внедрены способы аппаратного лечения пациентов с повреждениями тазового кольца, которые позволило значительно снизить травматичность и улучшить качество лечения [49].

Многие авторы считают, что в лечении пациентов с нестабильными повреждениями таза остеосинтез аппаратом наружной фиксации является методом выбора, а для лечения больных с повреждением мочевых путей внеочаговый остеосинтез – это единственный и окончательный метод фиксации, в связи с высоким риском гнойно-септических осложнений [24,7,2,21,13,19]. Недостатками данного способа считаются ограниченные возможности репозиции, высокий риск развития инфекционных осложнений в мягких тканях вокруг спиц и стержней, длительные сроки стационарного лечения и реабилитации, и низкое качество жизни пациента в период лечения [24,3,21,19,16].

Внутренняя фиксация при хирургическом лечении повреждений тазового кольца имеет ряд преимуществ: возможность точной репозиции отломков и восстановления анатомии, стабильная фиксация повреждений, что предотвращает замедленное или неправильное сращение и существенно улучшает анатомо-функциональные исходы лечения [55]. Но есть и «минусы» внутренней фиксации, к которым относятся: дополнительная операционная травма и кровопотеря, риск инфекционных осложнений в послеоперационной ране. Необходимо отметить, что в ранние сроки выполнить погружную остеосинтез, часто не возможно, из-за тяжести состояния пациента, а его выполнение в поздний период сопряжено с техническими трудностями [18].

Мини инвазивные методы внутренней фиксации при нестабильных повреждениях таза очень актуальны в современной медицине. Например, восстановление и фиксация лонного симфиза, переломов ветвей лонных костей выполняют реконструктивными пластинами через минидоступы [45]. В повреждениях крестцово-подвздошного сочленения и переломах крестца стабилизируют канюлированными винтами, реконструктивными мостовидными пластинами, транспедикулярными системами [22].

На сегодняшний день актуально сочетание погружных и внешних методов фиксации переломов костей таза, например, переднее полукольцо таза можно зафиксировать аппаратом, а для восстановления заднего полукольца применяют погружные конструкции. Тем самым комбинированный остеосинтез сочетает в себе преимущества объединяемых методов и минимизирует риски развития осложнений каждого из них [17].

Сочетание переломов костей таза и бедренной кости с одной стороны называется «плавающее бедро» (“floating hip”) и требуют активной хирургической тактики в раннем периоде травматической болезни. При переломе диафиза бедренной кости с разрывом лонного симфиза вначале рекомендуется выполнить блокируемый остеосинтез бедренной кости, а затем фиксировать лонное сочленение реконструктивной пластиной. [5,18].

В связи с перечисленными недостатками различных методик внешней и погружной фиксации, разработаны и внедрены другие методы погружной фиксации, например, малоинвазивная стабилизирующая система (LISS), или передняя внутренняя фиксация тазовой кости (APIF). *D.R. Barei и др.* на основании опубликованных клинических данных отдадут предпочтение этой методике в связи со снижением риска инфекционных осложнений, отсутствием неудобств для хирургов, которым может потребоваться доступ к брюшной полости [29].

Хорошая репозиция с восстановлением анатомии и стабильная фиксация нестабильных повреждений таза не только обеспечивают возможность ранней функциональной нагрузки, но и позволяют снизить риски оперативного вмешательства, кровопотери и инфекционных осложнений [12,64]. Однако для травматолога необходимы знания анатомии таза и достаточный опыт для того, чтобы применить технику перкутанной фиксации таза с наибольшей безопасностью. [12].

Согласно публикациям зарубежных авторов, малоинвазивные методы стабилизации таза способствуют минимизации повреждений мягких тканей, однако риск ятрогенных повреждений сосудисто-нервных пучков при этом достаточно высок [46,49,12,64].

По мнению *T.Dienstkecht с соавт.* применение «чрезподвздошного» внутреннего фиксатора с минимальным разрезом оправдано в отношении травм сосудисто-нервных пучков, так как не требует большого воздействия на стороне перелома. Вероятность повреждения сосудисто-нервного пучка снижена благодаря применению только двух перпендикулярных

винтов с фиксацией их субфасциально со стержнем. Данная техника обеспечивает соединение крестцово-подвздошных сочленений и сакральной зоны без применения больших хирургических доступов.

При чрескожной фиксации крестцово-подвздошных сочленений винтом, большое значение имеет опыт хирурга и качество интраоперационной рентгеноскопии [12,46,49,64].

Большой выбор методов анестезиологического пособия и большого ассортимента имплантов способствуют использованию различных доступов [8].

Многие авторы предлагают собственные разработки способов хирургического лечения повреждений таза с использованием различных комбинаций наружных и внутренних фиксаторов [7,14]. Двухэтапный остеосинтез обеспечивает снижение травматичности оперативного вмешательства, а также обеспечивает адекватную репозицию и надежную фиксацию таза [16]. Актуальность усовершенствования способа хирургического лечения повреждений тазового кольца обосновывается разнообразием травм костей таза [7,16,21]. По данным некоторых авторов замена аппарата наружной фиксации на погружной остеосинтез должна быть проведена в течение первых 3 суток при стабильном состоянии пациента [7,10].

Высокоэнергетические переломы тазового кольца происходят в предсказуемых местах. Внедрение экстренной временной стабилизации привело к увеличению выживаемости после перелома таза [42,52]. *Линдаль и соавт.* обнаружили, что внешняя фиксация таза полезна при острой реанимации, но она имеет ограниченную ценность при окончательном лечении перелома нестабильного типа С или даже травмы типа «открытой книги» [54].

Согласно мнению многих авторов, остеосинтез заднего комплекса таза канюлированными винтами показан только в случаях разрыва крестцово-подвздошного сочленения, в то время, как вертикальные переломы крестца оперативной фиксации не требуют [19,21].

По данным литературы имеется принципиально новое направление в ортопедической хирургии – перкутанная фиксация таза, позволяющая преодолеть осложнения обширных хирургических доступов [3,12]. Чрескожная фиксация отломков костей таза проводится после предоперационного планирования и не прямой репозиции отломков. Имеются специализированные компьютерные программы для виртуального воссоздания всех этапов операции: определение безопасных зон для фиксации, точное планирование размера винтов и проверка возможности использования перкутанной техники как альтернативы открытому доступу. Чрескожной фиксации переломов таза обязательно предшествует точная закрытая репозиция, поэтому необходимо совершенствование техники закрытой репозиции для достижения лучших результатов в данной области [12].

Интраоперационный контроль репозиции и фиксации при помощи С-дуги основное правило, чем контроль после операции. Последние разработки дали новые возможности для 3D-визуализационного контроля в ходе операции.

Усовершенствованным методом визуализационного контроля при операциях на тазовых костях и вертлужной впадине является навигация, основанная на усилении интенсивности 3D-изображения.

Аксиальные срезы, 2D- и 3D-реконструкции можно переносить в навигационную систему. Новые разработки, внедряющие усилители 3D-изображений второго поколения (такие как Arcadis Orbic Siemens) и мультифункциональную навигационную систему на обычном столе на колесиках, заметно облегчат перенос данных и использование системы. Таким образом, показания к визуализационному контролю при операции на малом тазу будут расширены для сокращения числа открытых процедур.

Правильное внедрение высокотехнологичных методов на всех стадиях операции, а также надлежащая комбинация данных методов могут сделать операцию чрескожным доступом на области малого таза и вертлужной впадины более легкой, безопасной и более точной. Но необходимо подчеркнуть, что даже при применении новейших и наиболее сложных технологий правильная хирургическая оценка и опыт в хирургии малого таза и вертлужной впадины являются обязательными и незаменимыми.

Стабильный остеосинтез с использованием современных способов фиксации при сложных переломах таза у пациентов с политравмой позволяет активизировать их в ранние сроки и достигнуть хороших анатомических и функциональных результатов в 78% случаев [21,23,14]

Ранняя стабилизация таза улучшает результаты лечения пациентов [90,86,81,56]. Подходящее время для окончательной стабилизации остаётся предметом обсуждения из-за отсутствия конкретных данных в литературе [52].

Нестабильное повреждение заднего полукольца таза, такое как вывих крестцово-подвздошного сустава, всегда осложняется значительной инвалидизацией. Неблагоприятные последствия консервативного лечения включают несоответствие длины ног, нарушение ротации, длительное лежачее состояние, отсроченные неврологические нарушения и хроническую боль [64]. В литературе описаны множество методов преодоления этих проблем, включающие в себя точную непрямую репозицию и чрескожное введение заднего илиосакрального винта (чрескожная крестцово-подвздошная стабилизация) или открытые методы [90,86,81,56,53,38].

Достаточно эффективные результаты были получены в исследовании *Ajoy Prasad Shetty и соавт.*, 2017 год. Данное комбинированное исследование было посвящено изучению проспективной серии случаев для оценки осуществимости, безопасности, ограничений и среднесрочных рентгенологических и функциональных результатов альтернативной минимально инвазивной техники внутренней фиксации таза с использованием переднего подкожного внутреннего фиксатора таза (INFIX) и чрескожных илиосакральных винтов при нестабильных переломах тазового кольца. Данное исследование показало, что минимально инвазивная стабилизация таза с использованием INFIX и

чрескожных подвздошно-крестцовых винтов проста в освоении и применении, обеспечивает хорошую репозицию перелома, окончательную стабилизацию с минимальными осложнениями и даёт отличные функциональные результаты при минимальном периоде наблюдения 31 месяц (уровень доказательности IV) [82].

Для остеосинтеза при переломах крестца и пояснично-крестцовом вывихе применяются следующие общие принципы лечения и репозиции: 1) Положение пациента на ортопедическом столе должно позволять достичь частичной или полной репозиции. 2) Чем позже выполняется репозиция, тем сложнее процедура. Поэтому вмешательство должно быть предпочтительно в течение двух недель после травмы. Репозиция уже невозможна через три недели, что объясняет высокий уровень инвалидизации в таких случаях. Высвобождение производится перед фиксацией, чтобы избежать защемления нервных корешков. Высокоэффективная интраоперационная рентгеноскопия имеет важное значение при проведении процедуры. Репозиция является критическим шагом, позволяющим правильно выполнить остеосинтез. Успех процедуры обеспечивается позиционированием пациента, маневрами вращения нижних конечностей и разгибанием бедра в зависимости от смещения (подъем и / или вращение) и интраоперационными маневрами (сжатие-дистракция с использованием имплантатов). Данные принципы наиболее эффективны в двух основных ситуациях: в первую очередь при изолированном поперечном переломе крестца (классифицируется по *Roy-Camille et al.* [66,75]). Смещение сагиттальное. Репозиция затруднена: необходимы внешние маневры для разгибания нижней конечности, чтобы исправить ретроверсию таза, и интраоперационные маневры, чтобы попытаться уменьшить гиперэкстензию проксимальной части крестца (перелом, локализация тракции, укорочение кости, маневр «железо-шина»).

Ruatti et al. описали технику репозиции, которая может быть реализована в экстренной ситуации, особенно в случае неврологических признаков [78]. Пациент находится на операционном столе в положении *dorsal decubitus* и в положении Тренделенбурга под общим наркозом с расслабленными мышцами. Трансмышцелковая тракция применяется двусторонне, и хирург оказывает сильное осевое растяжение с одновременным встречным растяжением в подмышках. Крепитация подтверждает репозицию, которая может быть завершена гиперлордозом с использованием подушки под крестец. Репозиция поддерживается непрерывной тракцией в постели. Если состояние пациента позволяет, может быть выполнена фиксация. *Кениг и соавт.* [51] использовали внешний фиксатор у 3 пациентов. Пациент находился в положении лежа; штифты фиксатора (винты Schanz) были введены чрескожно в ножки L5 и / или S1 и в задние гребни подвздошной кости и использовались в качестве рычагов для маневров компрессии; после соединения они сохраняли репозицию, в то время как вставлялись крестцовые винты.

Во-вторых, данные принципы репозиции эффективны при переломах крестца с переломом тазового кольца. Следует отметить, что при повреждениях таза применяется классификация по АО-Tile. Данная классификация универсальна, учитывает направление действия смещающих моментов, локализацию и характер повреждения связочного аппарата и стабильность тазового кольца, что значительно облегчает диагностику и выбор оптимального метода лечения. В соответствии с классификацией, повреждения таза делятся на 3 типа:

1. **Переломы типа А** - стабильные, с минимальным смещением и, как правило, без нарушения целостности газового кольца.

2. **Переломы типа В** - так называемые ротационно-нестабильные (но вертикально-стабильные), возникающие вследствие воздействия на таз боковых компрессионных или ротационных сил;

3. **Переломы типа С** - повреждения с ротационной и вертикальной нестабильностью, с полным разрывом тазового кольца [88].

Также применяется классификация *по Roy-Camille et al.* [75] в случае поперечного перелома крестца. Репозиция тазового кольца корональная и горизонтальная:

- При повреждении по АО-Tile А: не показано никакого восстановительного маневра;

- При повреждении по АО-Tile В: необходим осевой восстановительный маневр (открытие / закрытие подвздошных крыльев), ассоциация внешних (вращение бедра) и интраоперационных маневров (крестцово-подвздошный или подвздошно-подвздошный компрессы);

- При повреждении по АО-Tile С: имеется сдвиговое движение с подъемом одной половины таза в коронарной плоскости, уменьшенное за счет внешней тракции и интраоперационной пояснично-крестцовой или крестцово-тазовой distraction, в то время как осевое смещение уменьшается, как при повреждениях АО-Tile В, а поперечный перелом крестца уменьшается, как описано выше.

Фиксация заднего кольца является неотъемлемой частью стабилизации поврежденного таза. Переломы заднего кольца включают в себя повреждение крестца, крестцово-подвздошного сустава и подвздошных переломов. Заболеваемость, связанная с открытыми доступами к заднему тазовому кольцу, привела к широкому распространению чрескожной фиксации [77,62].

Было показано, что чрескожные илиосакральные винты являются безопасным методом, опубликовано множество клинических серий [93,94,77,62,30,36,47,48,62,31,68,73,81,97]. Их использование уменьшило риск кровотечения и заражения по сравнению с открытыми методиками [77,62]. Также было отмечено улучшение функциональных результатов, снижение болевых показателей и уменьшение смещения таза [31,81]. Общая точность чрескожных илиосакральных винтов хорошая, с уровнем неправильного положения примерно 2,5% [96].

Методология применения чрескожных илиосакральных винтов включает закрытую репозицию,

чрескожное прохождение спицы-направителя и затем по ней канюлированного винта. Флюороскопия используется для направления спицы-направителя через задний верхний отдел крыла подвздошной кости.

Предоперационная компьютерная томография играет важную роль в демонстрации перелома и костной анатомии, так что можно планировать размещение винтов [35,72]. В последнее время 3D КТ моделирование улучшило понимание анатомии задней части таза [58,59,60,26].

Компьютерная навигация введения илиосакральных винтов, как в 2D, так и в 3D режиме с помощью флюороскопии стала абсолютно безопасной и точной [94,74].

Исследование немецкого реестра тазовых травм не выявило различий в общих осложнениях между традиционной и навигационной техникой введения илиосакральных винтов [97]. Винты с КТ-навигатором и КТ-навигацией также используются в некоторых центрах [68,73], и недавно проведенный мета-анализ показал, что это наиболее точный метод введения данного типа фиксаторов [97].

Хирургическая техника введения винтов S1 была хорошо описана [77,89]. Анатомические исследования, основанные на трехмерной реконструкции, показали, что самой узкой точкой для прохождения винта является крестцовая ножка со средней шириной 15,6 мм (диапазон 11-20 мм) [40].

Ширина данного коридора еще больше уменьшается из-за неправильного сокращения [72]. Существенным осложнением фиксации илиосакральными винтами является перфорация с минимальным отклонением угла [76].

Оптимальная длина, ширина, тип и место размещения все еще остаются предметом дискуссий. Авторы сообщают об использовании винтов 6, 6,5, 7,3 и 8 мм. Используются винты с полной и частичной резьбой.

Используя обычную 2D рентгеноскопию, точка входа определяется с использованием трех стандартных проекции: боковая, вход и выход [77,89]. При необходимости винт может проходить трансакрально, выходя из контралатеральной подвздошной кости. Чаще всего винт проводят в S1, но для дополнительной устойчивости может вводиться в S2 или в случаях, когда форма коридора S1 не подходит.

Биомеханические исследования показали, что жесткость фиксации таза увеличивается, если винты используются в сочетании с передней фиксацией [65]. В большинстве случаев один винт S1 обеспечивает достаточную стабильность [65,95], хотя исследования показали, что винты как в S1, так и в S2 обеспечивают большую стабильность [92,91,85].

В исследовании *Mohammad R. Sobhan и соавт.*, 2016 год, были изучены результаты методов пояснично-тазовой фиксации (SPF) при дислокации крестцово-подвздошного сустава. В итоге авторы пришли к заключению, что, фиксация позвоночника с помощью транспедикулярных стабилизирующих винтов при дислокации крестцово-подвздошного сустава является безопасной и эффективной методикой лечения крестцово-подвздошных травм. Этот метод позволяет

получить раннюю частичную или полную нагрузку и потенциально уменьшить осложнения. [83].

В работе Thomas Dienstknecht, было изучено применение системы миниинвазивной трансподвздошной стабилизации для повреждений заднего тазового кольца. Процедуру проводили с использованием трансилеакриального внутреннего фиксатора в минимально инвазивной технике, характеризующейся имплантацией транспедикулярного винта и стержневой системы, соединяющих крестцово-подвздошные суставы и крестцовую область. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что миниинвазивная трансподвздошная стабилизация является разумной альтернативой другим установленным устройствам фиксации для повреждений заднего полукольца таза с незначительными рисками большой кровопотери или ятрогенного нейроваскулярного повреждения (Minimally Invasive Stabilizing System for Dorsal Pelvic Ring Injuries, Thomas Dienstknecht) [34].

Обсуждение результатов.

Суммируя данные литературы, следует отметить, что в настоящее время применяются различные способы фиксации поврежденных задних структур тазового кольца, которые характеризуются как с положительной стороны, так и имеют ряд недостатков. Самыми широко применяемыми на практике из них являются:

1) Использование аппарата внешней фиксации (АВФ). Преимуществами являются простота, скорость монтажа, малая инвазивность, которая, прежде всего, необходима в остром периоде травматической болезни. Недостатками считается недостаточная стабильность фиксации, большие размеры конструкций, которые снижают качество жизни, трудности при репозиции отломков, а также частые местные инфекционные осложнения. Способ в основном применяется для первого этапа оперативного лечения до погружного остеосинтеза.

2) Фиксация заднего полукольца компрессионной трансакральной или крестцово-подвздошной стяжкой. Преимущество заключается в том, что может быть достигнута высокая степень компрессии зоны перелома, которая значительной степени повышает стабильность. Показания для данной методики ограничены и захватывают лишь переломы крестца по Denis I, разрывы крестцово-подвздошного сочленения. В некоторых случаях возрастает риск сдавления нервных структур внутри крестцовых отверстий и крестцового канала.

3) Фиксация малыми крестцово-подвздошными пластинами. Преимуществами являются широкая возможность репозиции в случае отсроченных или поздних хирургических вмешательств и возможность декомпрессии спинно-мозговых корешков. Недостатки: травматичный доступ, недостаточная стабильность фиксации, высокий риск инфекционных осложнений.

4) Остеосинтез трансподвздошной пластиной, при котором достигается хорошая стабильность и имеется возможность открытой репозиции и декомпрессии крестцового канала. Недостатки: травматичность

доступа, высокий риск развития инфекционных осложнений.

5) Сакропластика – инвазия костного цемента в тела крестцовых позвонков и боковые области крестца (аугментация участков). Больше применяется при патологических переломах на фоне остеопороза. В литературе описывается как метод с очень ограниченными показаниями, из-за высокого риска повреждения нервных структур горячим цементом.

6) Трансподвздошная поперечная фиксация – введение транспедикулярных винтов в задние подвздошные ости с соединением между собой стержнем, трудно применима при выраженном вертикальном смещении переломов крестца.

7) Илиосакральные винты. Невысокая степень фиксации резьбы винтов в губчатой кости не обеспечивают хорошей стабильности и ограничены возможности закрытой репозиции вертикальных смещений.

8) Пояснично-тазовая фиксация транспедикулярной системой (триангулярный остеосинтез) – обеспечивает стабильность фиксации заднего полукольца таза, что позволяет раннюю вертикализацию пациента, а также малоинвазивным методом может применяться в остром периоде травмы; Отрицательными сторонами методики являются сложность установки винтов в крестце, объемность головок транспедикулярных винтов повышает риск развития пролежней.

Выводы.

Как стало известно, современным принципом лечения нестабильных повреждений заднего полукольца таза является активная хирургическая тактика, направленная на стабилизацию костных отломков и раннюю активизацию пациента. Несмотря на разработки и совершенствование методов хирургического лечения с использованием передовых имплантов, неудовлетворительные отдаленные результаты достигают до 60%. Последовательно увеличивается потребность глубокого изучения проблемы нестабильных повреждениях задних структур таза и методов лечения. Вопрос о разработке новых методик и устройств для хирургического лечения повреждения заднего полукольца таза остается актуальным.

Вклад авторов и конфликт интересов: все авторы в равной мере принимали участие при написании статьи и декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Данная работа выполнена в рамках грантового проекта МОН РК. Тема проекта: «Разработка системы ортохирургической реабилитации повреждений костей таза при дорожно-транспортных происшествиях в Республике Казахстан».

Литература:

1. Анкин Л.Н., Пупия Г.Г., Анкин Н.Л. Лечение повреждений таза у пострадавших с изолированной и сочетанной травмой // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2007. № 3. С. 32-35.

2. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Повреждения таза и переломы вертлужной впадины. Пособие для врачей травматологов и хирургов. 2007. С. 27-34.;
3. Бондаренко А.В. и др. Особенности лечения поврежденных таза при политравме // Политравма. 2014. №. 3. С. 46-62.
4. Бялик Е.И., Файн А.М. Этапное лечение повреждений в области лонного сочленения с применением оригинального фиксатора у пострадавших с сочетанной травмой таза // Политравма. 2013. №.4. С. 30-34.
5. Гиршин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии. 2004. С 544.
6. Донченко С.В. и др. Алгоритм хирургического лечения нестабильных повреждений тазового кольца // Вестник травматологии и ортопедии им. НН Приорова. 2013. №. 4. С. 9-16.
7. Иванов П. А. и др. Особенности диагностики и лечения сочетанной травмы таза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. №.10. С. 64-67.
8. Казанцев А. Б. и др. Оперативные доступы при переломах костей таза // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т.4. №.2. С. 305-313.
9. Калинин О.Г. Итоги многолетнего опыта лечения пострадавших с тяжелыми повреждениями таза в остром и раннем периодах травматической болезни // Травма. 2013. Т.14, №2. С. 80-84.
10. Кустуров В.И. и др. Повреждения переднего полукольца таза при политравме // Гений ортопедии. 2015. №. 1. С.13-16.
11. Милюков А.Ю. Формирование тактики лечения пострадавших с повреждениями таза // Политравма. 2013. №. 3. С. 22-29.].
12. Мошефф Р. Перкутанная фиксация переломов тазового кольца и вертлужной впадины // Margo Anterior. 2009. Vol. 2. P. 7-10.
13. Рунков А.В., Близнец Д.Г., Богаткин А.А. Малоинвазивная фиксация повреждений задних отделов таза // Гений ортопедии. 2013. №. 2. С. 10–15.
14. Семенов П.В. и др. Особенности лечения нестабильных повреждений таза у больных с политравмой (современное состояние проблемы) // Трудный пациент. 2016. Т.14. №. 1. С.47-49
15. Сластин С.С., Борозда И.В. Анализ современных способов противошоковой стабилизации повреждений тазового кольца // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. №. 1. С. 131-133.
16. Смирнов А.А., Павлов Д.В. Оперативное лечение нестабильных повреждений таза и их последствий // Медицинский альманах. 2012. №. 5. С. 148-151.
17. Смирнов А.А. Оперативное лечение вертикально-нестабильных повреждений таза (тип С по классификации АО) // Травматология и ортопедия России. 2012. №. 1. С. 74-78.
18. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы // практическое руководство для врачей травматологов. 2006. С.512.
19. Соколов В. А. и др. Погружной остеосинтез при нестабильных повреждениях тазового кольца у пострадавших с политравмой // Вестник травматологии и ортопедии им. НН Приорова. 2009. №. 3. С. 74-79.
20. Тилляков А.Б., Валиев Э.Ю., Убайдуллаев Б.С. Применение стержневого аппарата внешней фиксации в комплексном лечении нестабильных переломов костей таза при сочетанной травме // Неотложная медицинская помощь, Журнал. им. Н.В. Склифосов. 2014. № 2. С. 32-37.
21. Файн А.М., Бялик Е.И., Македонская Т.П. Выбор оптимальной тактики оказания помощи пострадавшим с тяжелыми переломами костей таза и травмой нижних мочевыводящих путей // Политравма. 2013. №.3. С. 30–36.
22. Ханин М. Ю. Ортопедический damage-control при повреждениях груднопоясничного отдела позвоночника у пациентов с политравмой // Практическая медицина. 2011. №. 49. С. 34-38.].
23. Ханин М.Ю. и др. Ортопедический damage-control при повреждениях таза у пациентов с политравмой // Практическая медицина. 2011. №. 54. С. 122–125;
24. Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Тактика лечения нестабильных повреждений таза при политравме // Новости хирургии. 2015. Т. 23. №.4. С.452-459.
25. Al-Hassani A. et al. Concurrent rib and pelvic fractures as an indicator of solid abdominal organ injury // International Journal of Surgery. 2013. Vol. 11. №. 6. P. 483-486. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.04.002.
26. Bastian J. D. et al. Percutaneous screw fixation of the iliosacral joint: Optimal screw pathways are frequently not completely intraosseous // Injury. 2015. Vol. 46. №. 10. – P. 2003-2009.
27. Breuil V., Roux C. H., Carle G. F. Pelvic fractures: epidemiology, consequences, and medical management // Current opinion in rheumatology. 2016. Vol. 28. №. 4. P. 442-447.
28. Burkhardt M. et al. Acute management and outcome of multiple trauma patients with pelvic disruptions // Critical Care. 2012. Vol. 16. №. 4. P. R163. doi: 10.1186/cc11487.
29. Barei D.P. et al. Functional outcomes of severe bicondylar tibial plateau fractures treated with dual incisions and medial and lateral plates // JBJS. 2006. Vol. 88. №.8. P. 1713-1721.
30. Coste C. et al. Percutaneous iliosacral screw fixation in unstable pelvic ring lesions: the interest of O-ARM CT-guided navigation // Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2013. Vol. 99. №.4. P. 273-278.
31. Chen P. H. et al. Outcome analysis of unstable posterior ring injury of the pelvis: comparison between percutaneous iliosacral screw fixation and conservative treatment // Biomedical journal. 2013. Vol. 36. №. 6. P. 15-22. P. 18.
32. Dalbayrak S. et al. Surgical treatment in sacral fractures and traumatic spinopelvic instabilities // Turk Neurosurg. 2014. Vol. 24. №. 4. P. 498-505.
33. Davis J. M. et al. Factors associated with mortality in combat-related pelvic fractures // JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2012. Vol. 20. №.1. P. 7-12.
34. Dienstknecht T. et al. A minimally invasive stabilizing system for dorsal pelvic ring injuries //Clinical

Orthopaedics and Related Research®. 2011. Vol. 469. №. 11. P. 3209.

35. *Eastman J.G., Routt M.L. C.* Correlating preoperative imaging with intraoperative fluoroscopy in iliosacral screw placement // *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2015. Vol. 16. №. 4. P. 309-316;

36. *El-Desouky I.I., Mohamed M.M., Kandil A.E.* Percutaneous iliosacral screw fixation in vertically unstable pelvic injuries, a refined conventional method // *Acta Orthop Belg*. 2016. Vol. 82. №. 1. P. 52-59.

37. *Enninghorst N. et al.* Acute definitive internal fixation of pelvic ring fractures in polytrauma patients: a feasible option // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2010. T. 68. №. 4. C. 935-941.].

38. *Faisham W.I. W. et al.* Anterior stabilisation of sacroiliac joint for complex pelvic injuries // *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2009. Vol. 16. №.3. P. 47.

39. *Gänsslen A. et al.* Epidemiology of pelvic ring injuries // *Injury*. 1996. Vol. 27. P. 13-20.

40. *Gardner M.J. et al.* Anterior pelvic reduction and fixation using a subcutaneous internal fixator // *Journal of orthopaedic trauma*. 2012. Vol. 26. №. 5. P. 314-321.

41. *Giannoudis P.V., Pape H.C.* Principles of Damage Control for Pelvic Ring Injuries // *Damage Control Management in the Polytrauma Patient*. – Springer, Cham, 2017. P. 219-232.

42. *Giannoudis P.V., Pape H.C.* Damage control orthopaedics in unstable pelvic ring injuries // *Injury*. 2004. – Vol. 35. №. 7. P. 671-677.

43. *Gilfanov S.I. et al.* Fixation of posterior pelvic ring in unstable pelvic fractures // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2009. Vol. 2. №. 52. P. 53-58.

44. *Henderson R.C.* The long-term results of nonoperatively treated major pelvic disruptions // *Journal of orthopaedic trauma*. 1989. Vol. 3. №. 1. P. 41-47.

45. *Hiesterman T.G., Hill B.W., Cole P.A.* Surgical technique: a percutaneous method of subcutaneous fixation for the anterior pelvic ring: the pelvic bridge // *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2012. Vol. 470. №. 8. P. 2116-2123

46. *Hu S. et al.* External fixation in early treatment of unstable pelvic fractures // *Chinese medical journal*. 2012. – Vol. 125. №. 8. P. 1420-1424.].

47. *Hopf J.C. et al.* Percutaneous iliosacral screw fixation after osteoporotic posterior ring fractures of the pelvis reduces pain significantly in elderly patients // *Injury*. 2015. Vol. 46. №. 8. P. 1631-1636.

48. *Khaled S.A., Soliman O., Wahed M.A.* Functional outcome of unstable pelvic ring injuries after iliosacral screw fixation: single versus two screw fixation // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2015. Vol. 41. №.4. P. 387-392.;

49. *Kidd L.J. et al.* Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna // *Journal of Orthopaedic Research*. 2011. Vol. 29. №. 12. P. 1827-1833.

50. *Kleweno C., Bellabarba C.* Lumbopelvic fixation for pelvic fractures // *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2015. Vol. 25. №. 4. P. 270-281.

51. *König M. A. et al.* Minimal-invasive percutaneous reduction and transsacral screw fixation for U-shaped fractures // *Clinical Spine Surgery*. 2013. Vol. 26. №.1. P. 48-54.

52. *Kregor P.J., Routt Jr M. L. C.* Unstable pelvic ring disruptions in unstable patients // *Injury*. 1999. Vol. 30. P. 19-28.

53. *Leighton R.K., Waddell J.P.* Techniques for reduction and posterior fixation through the anterior approach // *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1996. T. 329. C. 115-120.

54. *Lindahl J. et al.* Failure of reduction with an external fixator in the management of pelvic ring injuries: long-term evaluation of 110 patients // *The Journal of bone and joint surgery*. British volume. 1999. Vol. 81. №. 6. P. 955-962.

55. *Mardanpour K., Rahbar M.* The outcome of surgically treated traumatic unstable pelvic fractures by open reduction and internal fixation // *Journal of injury and violence research*. 2013. Vol. 5. №. 2. P. 77.

56. *Matta J.M., Saucedo T.* Internal fixation of pelvic ring fractures // *Clinical orthopaedics and related research*. 1989. №.242. C. 83-97

57. *Mcmurtry R. et al.* Pelvic disruption in the polytraumatized patient: a management protocol // *Clinical orthopaedics and related research*. 1980. №.151. P. 22-30.

58. *Mendel T. et al.* CT-based 3-D visualisation of secure bone corridors and optimal trajectories for sacroiliac screws // *Injury*. 2013. Vol. 44. №.7. P. 957-963.

59. *Mendel T. et al.* The influence of sacral morphology on the existence of secure S1 and S2 transverse bone corridors for iliosacroiliac screw fixation // *Injury*. 2013. Vol. 44. №. 12. P. 1773-1779.

60. *Mendel T. et al.* The lateral sacral triangle—a decision support for secure transverse sacroiliac screw insertion // *Injury*. 2011. Vol. 42. №.10. P. 1164-1170.

61. *Mucha J.P., Farnell M.B.* Analysis of pelvic fracture management // *The Journal of trauma*. 1984. Vol. 24. №.5.P. 379-386.

62. *Osterhoff G. et al.* Posterior screw fixation in rotationally unstable pelvic ring injuries // *Injury*. 2011. Vol. 42. №. 10. P. 992-996.

63. *Owen R. A. et al.* Incidence of Colles' fracture in a North American community // *American Journal of Public Health*. 1982. Vol. 72. №. 6. P. 605-607.

64. *Papakostidis C. et al.* Pelvic ring disruptions: treatment modalities and analysis of outcomes // *International orthopaedics*. 2009. T. 33. №. 2. C. 329-338.

65. *Papathanasopoulos A. et al.* Biomechanical aspects of pelvic ring reconstruction techniques: Evidence today // *Injury*. 2010. Vol. 41. №. 12. P. 1220-1227.

66. *Pascal-Moussellard H., Hirsch C., Bonaccorsi R.* Osteosynthesis in sacral fracture and lumbosacral dislocation // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2016. Vol. 102. №. 1. P. 45-57.].

67. *Pereira G.J. et al.* Epidemiology of pelvic ring fractures and injuries // *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. 2017. Vol. 52. №. 3. P. 260-269.

68. *Pieske O. et al.* CT-guided sacroiliac percutaneous screw placement in unstable posterior pelvic ring injuries: accuracy of screw position, injury reduction and complications in 71 patients with 136 screws // *Injury*. 2015. Vol. 46. №. 2. P. 333-339

69. *Pizanis A. et al.* Emergency stabilization of the pelvic ring: clinical comparison between three different techniques // *Injury*. 2013. Vol. 44. №.12. T. 1760-1764.

70. Pohlemann T. et al. Outcome after pelvic ring injuries // *Injury*. 1996. Vol. 27. P. 31-38.
71. Ragnarsson B., Jacobsson B. Epidemiology of pelvic fractures in a Swedish county // *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1992. Vol. 63. №. 3. P. 297-300.
72. Reilly M.C. et al. The effect of sacral fracture malreduction on the safe placement of iliosacral screws // *Journal of orthopaedic trauma*. 2006. Vol. 20. №.1. P. 37-43.
73. Reuther G. et al. CT-guided screw fixation of vertical sacral fractures in local anaesthesia using a standard CT // *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. – © Georg Thieme Verlag KG, 2014. Vol. 186. №. 12. P. 1134-1139.
74. Richter P. H. et al. Accuracy of computer-assisted iliosacral screw placement using a hybrid operating room // *Injury*. 2016. Vol. 47. №. 2. P. 402-407.
75. Roy-Camille R. et al. Transverse fracture of the upper sacrum. Suicidal jumper's fracture // *Spine*. 1985. Vol. 10. №.9. P. 838-845.
76. Routt M.L.C., Simonian P.T. Closed reduction and percutaneous skeletal fixation of sacral fractures // *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 1996. Vol. 329. P. 121-128. 2 P. 123.
77. Routt J. M. L. et al. Early results of percutaneous iliosacral screws placed with the patient in the supine position // *Journal of orthopaedic trauma*. 1995. Vol. 9. №. 3. P. 207-214.
78. Ruatti S. et al. Technique for reduction and percutaneous fixation of U-and H-shaped sacral fractures // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2013. Vol. 99. №. 5. P. 625-629.]
79. Scaglione M. et al. External fixation in pelvic fractures // *Musculoskeletal surgery*. 2010. Vol. 94. №. 2. P. 63-70.
80. Schmidt H.A. Diagnostik, Therapie und Spätfolgen bei Beckenfrakturen // *Monatsschr Unfallheilkd*. 1974. Vol. 77. №. 2. P. 73-82.].
81. Schweitzer D. et al. Closed reduction and iliosacral percutaneous fixation of unstable pelvic ring fractures // *Injury*. 2008. Vol. 39. №. 8. P. 869-874.
82. Shetty A.P. et al. Midterm radiologic and functional outcomes of minimally-invasive fixation of unstable pelvic fractures using anterior internal fixator (INFIX) and percutaneous iliosacral screws // *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2017. Vol. 8. №.3. P. 241-248.
83. Sobhan M.R. et al. Spinopelvic fixation of sacroiliac joint fractures and fracture-dislocations: A clinical 8 years follow-up study // *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2016. Vol. 4. №.4. P. 381.
84. Stewart K.E., Cowan L.D., Thompson D.M. Changing to AIS 2005 and agreement of injury severity scores in a trauma registry with scores based on manual chart review // *Injury*. 2011. Vol. 42. №.9. P. 934-939. doi: 10.1016/j.injury.2010.05.033.
85. Stevenson A.J., Swartman B., Bucknill A.T. Percutaneous internal fixation of pelvic fractures. German version // *Der Unfallchirurg*. 2016. Vol. 119. №. 10. P. 825-834.
86. Suzuki T. et al. Outcome and complications of posterior transiliac plating for vertically unstable sacral fractures // *Injury*. 2009. Vol. 40. №. 4. P. 405-409.
87. Tile M. et al. Fractures of the pelvis and acetabulum: principles and methods of management. – Thieme, 2015. – P. 978-984.
88. Tile M., Pennal G.F. Pelvic disruption: principles of management // *Clinical orthopaedics and related research*. 1980. №. 151. P. 56-64.
89. Tonetti J. et al. Percutaneous ilio-sacral screw insertion. Fluoroscopic techniques. – 2013. P. 38-51.
90. Tornetta P., Matta J.M. Outcome of operatively treated unstable posterior pelvic ring disruptions // *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 1996. Vol. 329. P. 186-193.
91. Van Zwiene C. M. A. et al. Biomechanical comparison of sacroiliac screw techniques for unstable pelvic ring fractures // *Journal of orthopaedic trauma*. 2004. Vol. 18. №. 9. P. 589-595.
92. Vigdorichik J. M. et al. A biomechanical study of standard posterior pelvic ring fixation versus a posterior pedicle screw construct // *Injury*. 2015. Vol. 46. №. 8. P. 1491-1496.
93. Wong J. M. L., Bucknill A. Fractures of the pelvic ring // *Injury*. 2017. Vol. 48. №. 4. P. 795-802.
94. Wong J.M.L. et al. Fluoroscopically assisted computer navigation enables accurate percutaneous screw placement for pelvic and acetabular fracture fixation // *Injury*. 2015. Vol. 46. №. 6. P. 1064-1068.
95. Zhang L. et al. Biomechanical study of four kinds of percutaneous screw fixation in two types of unilateral sacroiliac joint dislocation: a finite element analysis // *Injury*. 2014. Vol. 45. №. 12. P. 2055-2059.
96. Zwingmann J. et al. Malposition and revision rates of different imaging modalities for percutaneous iliosacral screw fixation following pelvic fractures: a systematic review and meta-analysis // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2013. Vol. 133. №. 9. P. 1257-1265.
97. Zwingmann J. et al. Intra- and postoperative complications of navigated and conventional techniques in percutaneous iliosacral screw fixation after pelvic fractures: results from the German Pelvic Trauma Registry // *Injury*. 2013. Vol. 44. №. 12. P. 1765-1772.

References:

- Ankin L.N., Pipiya G.G., Ankin N.L. Terapiya taza u postradavshikh s izolirovannoy i sochetannoy travmoy [Pelvic therapy in patients with isolated and combined trauma]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. [Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov]. 2007. № 3. pp. 32-35. [in Russian]
- Ankin L.N., Ankin N.L. *Povrezhdeniya taza i perelomy vertluzhnoi vpadiny. Posobie dlya vrachei travmatologov i khirurgov* [Pelvic injuries and acetabular fractures. Manual for traumatologists and surgeons]. 2007. pp.27-34. [in Russian]
- Bondarenko A. V. i dr. Osobennosti lecheniya taza pri politravme [Features of the treatment of the pelvis in multiple trauma]. *Politravma* [Polytrauma]. 2014. №.3. pp. 46-62. [in Russian]
- Byalik E.I., Fain A.M. Etapnoe lechenie povrezhdenii v oblasti lonnogo sochleneniya s primeneniem original'nogo fiksatora u postradavshikh s sochetannoy travmoy taza [Phased treatment of injuries in the pubic joint by original

fixator in patients with a combined pelvic injury]. *Politravma*. [Polytrauma]. 2013. №. 4. pp. 30-34. [in Russian]

5. Girshin S.G. *Klinicheskiye lektsii po neotlozhnoy travmatologii* [Emergency traumatology clinical lectures on]. – 2004. P. 544. [in Russian]

6. Donchenko S.V. i dr. Algoritm khirurgicheskogo lecheniya nestabil'nykh povrezhdeniy tazovogo kol'tsa [Algorithm of surgical treatment of unstable pelvic ring injuries]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im N.N. Priorova*. [Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov]. 2013. №. 4. pp. 9-16. [in Russian]

7. Ivanov P.A. i dr. Osobennosti diagnostiki i lecheniya sochetannoy travmy taza [Features of diagnosis and treatment of combined pelvic trauma]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N.I. Pirogov]. 2014. №. 10. pp. 64-67. [in Russian]

8. Kazantsev A.B. i dr. Operativnyye dostupy pri perelomakh kostey taza [Surgical approaches for pelvic fractures]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii* [Bulletin of experimental and clinical surgery]. 2011. T.4. №. 2. pp. 305-313. [in Russian]

9. Kalinkin O.G. Itogi mnogoletnego opyta lecheniya postradavshikh s tyazhelymi povrezhdeniyami taza v ostrom i rannem periodakh travmaticheskoy bolezni [The results of many years experience in treating patients with severe pelvic injuries in the acute and early periods of traumatic disease]. *Travma* [Trauma]. 2013. T. 14, № 2. pp. 80-84. [in Russian]

10. Kusturov V.I. i dr. Povrezhdeniya perednego polukol'tsa taza pri politravme [Damage to the anterior pelvic ring during multiple trauma]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopedics]. 2015. №. 1. pp.13-16. [in Russian]

11. Milyukov A.Yu. Formirovaniye taktiki lecheniya postradavshikh s povrezhdeniyami taza [Formation of treatment tactics for patients with pelvic injuries]. *Politravma* [Polytrauma]. 2013. №. 3. C. 22-29. [in Russian]

12. Moshcheff R. Perkutannaya fiksatsiya perelomov tazovogo kol'tsa i vertluzhnoy vpadiny [Percutaneous fixation of fractures of the pelvic ring and acetabulum]. *Margo Anterior*. 2009. Vol. 2. P. 7-10. [in Russian]

13. Runkov A.V., Bliznets D.G., Bogatkin A.A. Maloinvazivnaya fiksatsiya povrezhdeniy zadnikh otdelov taza [Minimally invasive fixation of posterior pelvic ring]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopedics]. 2013. №. 2. pp. 10–15. [in Russian]

14. Semenov P.V. i dr. Osobennosti lecheniya nestabil'nykh povrezhdeniy taza u bol'nykh s politravмой (sovremennoye sostoyaniye problemy) [Features of the treatment of unstable pelvic injuries in patients with polytrauma (current state of the problem)]. *Trudnyy patsiyent* [Difficult patient]. 2016. T. 14. №. 1. pp.47-49. [in Russian]

15. Slastin S.S., Borozda I.V. Analiz sovremennykh sposobov protivoshokovoy stabilizatsii povrezhdeniy tazovogo kol'tsa [Analysis of modern methods of anti-shock stabilization of pelvic ring injuries]. *Dal'nevostochnyy*

meditsinskiy zhurnal [Far Eastern Medical Journal]. 2012. №. 1. pp. 131-133. [in Russian]

16. Smirnov A.A., Pavlov D.V. Operativnoye lecheniye nestabil'nykh povrezhdeniy taza i ikh posledstviy [Surgical treatment of unstable pelvic injuries and their consequences]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical almanac]. 2012. №. 5. pp. 148-151. [in Russian]

17. Smirnov A.A. Operativnoye lecheniye vertikal'no-nestabil'nykh povrezhdeniy taza (tip S po klassifikatsii AO) [Surgical treatment of vertically unstable pelvic injuries (type C according to AO classification)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2012. №. 1. pp. 74-78. [in Russian]

18. Sokolov V.A. Mnozhestvennyye i sochetannyye travmy Prakticheskoye rukovodstvo dlya vrachey travmatologov. [Multiple and associated injuries. A practical guide for trauma doctors]. 2006. p.512. [in Russian]

19. Sokolov V.A. i dr. Pogruzhnoy osteosintez pri nestabil'nykh povrezhdeniyakh tazovogo kol'tsa u postradavshikh s politravмой [Internal fixation of unstable pelvic ring injuries in patients with multiple trauma]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im NN Priorova* [Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov]. 2009. №. 3. pp. 74-79. [in Russian]

20. Tilyakov A.B., Valiyev Y.U., Ubaydullayev B.S. Primeneniye sterzhnevogo apparata vneshney fiksatsii v kompleksnom lechenii nestabil'nykh perelomov kostey taza pri sochetannoy travme [The use of the rod device of external fixation in the complex treatment of unstable pelvic fractures with combined trauma]. *Zhurn. im. N. V. Sklifosov. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'* [Journal named after N.V. Sklifosovsky. Emergency medical care]. 2014. № 2. pp. 32-37. [in Russian]

21. Fayn A.M., Byalik Ye.I., Makedonskaya T.P. Vybor optimal'noy taktiki okazaniya pomoshchi postradavshim s tyazhelymi perelomami kostey taza i travмой nizhnikh mochevyvodyashchikh putey [Choice of optimal tactics for assisting patients with severe pelvic fractures and lower urinary tract injury]. *Politravma* [Polytrauma]. 2013. №. 3. pp. 30–36. [in Russian]

22. Khanin M.Yu. Ortopedicheskiy damage-control pri povrezhdeniyakh grudopoyasnichnogo otdela pozvonochnika u patsiyentov s politravмой [Orthopedic damage-control for injuries of the thoracolumbar spine in patients with multiple trauma]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2011. №. 49. pp. 34-38. [in Russian]

23. Khanin M. Yu. i dr. Ortopedicheskiy damage-control pri povrezhdeniyakh taza u patsiyentov s politravмой [Orthopedic damage-control for pelvic injuries in patients with multiple trauma]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2011. №. 54. pp. 122–125 [in Russian]

24. Shapkin YU. G., Seliverstov P. A. Taktika lecheniya nestabil'nykh povrezhdeniy taza pri politravme [Treatment tactics of unstable pelvic injuries during multiple trauma]. *Novosti khirurgii* [Surgery News]. 2015. T. 23. №.4. pp.452-459. [in Russian]

Контактная информация:

Касымов Куаныш Т. – докторант PhD 1-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Турксибская 49, кв 29.

Телефон: 87774771707,

E-mail: kuanyshev_kassymov@mail.ru

Получена: 8 марта 2019 / Принята: 2 июня 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 618.396+616-084(574.41)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Анна С. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

¹ Кафедра акушерства и гинекологии,
НАО «Медицинский университет Семей»,
г.Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Преждевременные роды представляют собой одну из наиболее важных проблем в акушерской практике. Актуальность данной темы несомненна, ввиду увеличения материнской заболеваемости, неонатальной заболеваемости и смертности.

Преждевременные роды, составляют по данным ВОЗ за последние 5 лет от 5 до 35% и не имеют тенденции к снижению. Следует также отметить, что преждевременные роды имеют тенденцию к повторному развитию в последующих родах с частотой до 20-32%.

Цель исследования: проведение структурированного анализа литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования и профилактики преждевременных родов.

Стратегия поиска: был проведен анализ полнотекстных источников в базах Google Scholar, The Cochrane library, PubMed, eLIBRARY.RU, Cyberlenika. Глубина поиска составила 10 лет с 2009 по 2019 годы.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики на русском и английском языках с открытым доступом. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам.

Критерии исключения: статьи, авторефераты и научные публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы.

В ходе поиска было найдено 250 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 90 источников.

Результаты: Найденные опубликованные исследования содержали модели раннего прогнозирования преждевременных родов и неблагоприятных материнских и перинатальных исходов. Была обозначена проблема в отсутствие четкого единого алгоритма профилактических мероприятий по предотвращению преждевременных родов и, следовательно, неблагоприятных последствий, как для матери, так и для плода.

Выводы: в результате отсутствия новых решений в вопросах профилактики и предупреждения данной патологии эта проблема является достаточно актуальной, требующая более глубокого изучения и принятия новой модели для ее решения.

Ключевые слова: «cause of preterm birth», «preterm birth structure» «prevention of preterm birth», «прогнозирование преждевременных родов», «предикторы преждевременных родов», «осложнения преждевременных родов».

Abstract

MODERN ASPECTS OF PREDICTION AND PREVENTION OF PRETERM LABOR ACCORDING TO PUBLISHED DATA. LITERATURE REVIEW.

Anna S. Nikolaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Guliash A. Tanysheva¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

¹ Department of Obstetrics and Gynecology,
«Semey Medical University» NJSC,
Semey city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Premature rupture of membranes is one of the most important challenges in obstetric practice. Its relevance is undeniable because of the increase in maternal morbidity, neonatal morbidity and mortality. Births complicated by premature rupture of membranes at term, are according to the who over the last 5 years from 8,2% to 19,6%, with

preterm births (before 37 weeks of gestation) from 5 to 35% and do not tend to decrease. It should also be noted that a premature discharge of amniotic fluid tends to re-development in subsequent births with a frequency of up to 20-32%.

Purpose of the study: conducting a structured analysis of the literature data of studies of domestic and foreign authors on the prognosis and prevention of premature birth.

Search strategy: the analysis of full-text sources in the Google Scholar, The Cochrane library, PudMed, E-library.ru, Ciberlenika databases was carried out. The search depth was 10 years from 2009 to 2019

Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, full versions of articles, dissertations, diagnostic protocols in Russian and English with open access. Information was searched by keywords.

Exclusion criteria: articles, abstracts and scientific publications describing isolated cases, summaries of reports, personal communications and abstracts.

During the search, 250 sources were found, of which 90 sources were selected and analyzed for a more detailed study.

Results: Found published studies contained models for early prediction of preterm birth and adverse maternal and perinatal outcomes. The problem was identified in the absence of a clear unified algorithm of preventive measures to prevent premature birth and, consequently, adverse effects, both for the mother and the fetus.

Conclusion: as a result of the lack of new solutions in the prevention and prevention of this pathology, this problem is quite relevant, requiring more in-depth study and adoption of a new model to solve it.

Key words: "Cause of preterm birth", "preterm birth structure", "prevention of preterm birth", "prediction of preterm birth", "predictors of preterm birth", "complications of preterm birth".

Түйіндеме

ЖАРИЯЛАНҒАН МӘЛІМЕТТЕР БОЙЫНША ЕРТЕ БОСАНУДЫ БОЛЖАУ МЕН АЛДЫН АЛУДЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТИЛЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Анна С. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2642-5141>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

¹ Акушерия және гинекология кафедрасы,
КеАҚ «Семей медициналық университеті»,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе: Мерзімінен бұрын босану - акушерлік практикадағы маңызды мәселелердің бірі. Оның өзектілігі сөзсіз, аналар ауруының, неонатальды аурудың және өлімнің өсуіне байланысты. ДДҰ мәліметтері бойынша соңғы 5 жыл ішінде мерзімінен бұрын босану 5-тен 35% -ға дейін төмендейді және төмендейді. Сондай-ақ, шала туылған балалар 20-32% дейінгі жиілікпен кейінгі туа біткенде қайта дамуға бейім екенін атап өткен жөн.

Зерттеу мақсаты: отандық және шетелдік авторлардың ерте туылудың алдын-алу және алдын-алу жөніндегі зерттеулерінен алынған әдебиеттерге құрылымдық талдау жүргізу.

Әдістері: Google Scholar, Cochrane кітапханасы, PudMed, eLIBRARY.RU, Ciberlenika мәліметтер базасындағы толық мәтінді дереккөздерге талдау жүргізілді.

Іздеу тереңдігі 2009 жылдан 2019 жылға дейін 10 жыл болды

Қосу критерийлері: Үлкен популяциялар бойынша рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мақалалардың толық нұсқалары, диссертациялар, диагностикалық протоколдар орыс және ағылшын тілдерінде қол жетімді. Ақпаратты кілт сөздермен іздеді.

Шығару критерийлері: оқшауланған жағдайларды сипаттайтын мақалалар, рефераттар және ғылыми жарияланымдар, есептердің қысқаша мазмұны, жеке хабарламалар мен рефераттар.

Іздеу барысында 250 дерек көзі табылды, оның ішінде 90 дерек іріктеліп, егжей-тегжейлі зерттеу үшін талданды.

Нәтижелер: Жарияланған зерттеулерде ерте босануды және ана мен перинаталды қолайсыз нәтижелерді ерте болжауға арналған модельдер бар. Проблема алдын-алу шараларының нақты бірыңғай алгоритмі болмаған кезде анықталды, соның салдарынан ерте туылудың алдын алу және, демек, ана мен ұрық үшін қолайсыз әсерлер.

Қорытынды: осы патологияның алдын-алу және алдын-алу бойынша жаңа шешімдердің болмауына байланысты, бұл проблема өте терең, оны тереңдетіп зерттеуді және оны шешудің жаңа моделін қабылдауды талап етеді.

Түйін сөздер: «мерзімінен бұрын босанудың себебі», «шала туылған нәрестенің құрылымы», «мерзімінен бұрын босанудың алдын-алу», «шала туылған нәрестені болжау», «ерте босанудың болжамдары», «шала туылғандағы».

Библиографическая ссылка:

Николаева А.С., Танышева Г.А. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы // Наука и Здоровье. 2019. 5 (Т.21). С. 23-36.

Nikolaeva A.S., Tanyшева G.A. Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 23-36.

Николаева А.С., Танышева Г.А. Жарияланған мәліметтер бойынша ерте босануды болжау мен алдын алудың заманауи аспектілері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 23-36.

Введение:

Преждевременные роды (ПР) напрямую связаны с частотой неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому и относятся к числу наиболее актуальных проблем в акушерстве [1, 2, 78]. В течение последних лет во многих странах не снижается процент ПР, например, в России частота преждевременных родов сохраняется в пределах 7-12% [1, 15, 18], в Казахстане 6-12%, в Европе – 5-9%, а в США она даже возросла до 12-13% [32, 86].

У недоношенных детей перинатальная смертность наблюдается в 33 и более раз чаще по сравнению с доношенными новорожденными. И около 70% случаев ранней неонатальной смертности связано именно с недоношенностью [17, 19]. В настоящее время проблемы состоят в своевременной диагностике и проведении последующей профилактики ПР [16].

Преждевременными считают роды, наступившие от 22 до 37 недель, и масса плода составляет 500 и более грамм [19]. При этом спонтанные ПР составляют 40-45%, из них в 25-30% случаев предшествует преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). Остальные 30-35% составляют индуцированные преждевременные роды, досрочно выполненные в связи с угрозой здоровью матери или плода [2, 8, 15]. Ежегодно в мире рождается около 15 млн. детей преждевременно, что, естественно, является наиболее распространенной причиной младенческой смертности [18]. Ребенок в утробе матери в течение последних недель и месяцев беременности проходит важный этап роста и развития. Практически все системы органов, в том числе головной мозг, легкие и печень нуждаются в полноценном развитии в последние недели беременности [3]. Но, преждевременные роды прерывают данный процесс, и являются главенствующей причиной долгосрочной неврологической инвалидности у детей [17]. Объединяя вышесказанное, преждевременные роды представлены комплексной проблемой, как медицинской, так и социально-экономической, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и связанные с материально-экономическими затратами [2, 17]. Так сложилось, что при ПР все мероприятия направлены на улучшение показателей выживания и здоровья недоношенных детей. Но и эти усилия не позволяют снизить частоту преждевременных родов. В половине случаев причина преждевременных родов остается вообще не выясненной [17, 16].

Независимо от наличия различных клинико-лабораторных методов диагностики угрожающих

преждевременных родов, вопрос о прогнозировании исхода беременности, как для матери, так и для плода нельзя считать окончательно решенным [22, 51, 125].

Реализация преждевременных родов является мультифакторной проблемой.

Очень часто причинами преждевременных родов являются: истмико-цервикальная недостаточность, инфицирование нижнего полюса плодного пузыря и его преждевременного разрыва. Естественно, что исход родов для плода зависит от срока гестации, наиболее неблагоприятными считаются сроки от 22 до 27 недель беременности, в связи с чрезвычайной перинатальной заболеваемостью и смертностью [7, 8, 18]. При преждевременных родах очень часто наблюдаются отслойка нормально или низко расположенной плаценты, неправильное положение плода, тазовое предлежание, быстрые или стремительные роды, при которых в несколько раз увеличивается риск перинатальной гибели плода и новорожденного, а также различные осложнения со стороны матери. [16]. Среди факторов риска можно выделить как медицинские факторы, например, преждевременные роды в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, аборт, воспалительные заболевания половых органов и инфекции мочевыводящих путей, а так же социально-демографические факторы, включающие молодой возраст, низкий социальный уровень, неустойчивость семейной жизни и т.д. [21, 24].

Большую роль в возникновении ПР играют различные заболевания перенесенные беременной [24]. Особое место занимают вирусные инфекции, в том числе ОРВИ, перенесенные во время беременности. Так же стоит отметить рост числа женщин входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, таких как пациентки с рубцом на матке, с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, многоводием, многоплодием и др. [18, 22, 61]. Широкое использование репродуктивных технологий вносит свою лепту и является одним из факторов риска ПР [18, 22]. Однако знание эти факторов, как в отдельности так и в совокупности, не позволяют предвидеть исход преждевременных родов для матери и плода [13, 22].

Цель: проведение структурированного анализа литературных данных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования и профилактики преждевременных родов.

Стратегия поиска: был проведен анализ полнотекстных источников в базах Google Scholar, The Cochrane library, PudMed, E-library.RU, Ciberlenika.

Глубина поиска составила 10 лет с 2009г. по 2019 годы.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики на русском и английском языках с открытым доступом. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам.

Критерии исключения: статьи, авторефераты и научные публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы.

В ходе поиска было найдено 250 источников, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 90 источников.

Для поиска были использованы следующие поисковые запросы: «cause of preterm birth», «preterm birth structure» «prevention of preterm birth», «прогнозирование преждевременных родов», «предикторы преждевременных родов», «осложнения преждевременных родов».

Тема исследования выполнена в рамках магистерской работы; утверждена на заседании кафедры от 07.11.2018г. Протокол №2



Результаты

Изучив и обобщив причины преждевременных родов по различным литературным данным, можно условно сформировать следующие группы:

- **причины со стороны матери** (беременность вне брака, низкий социально-экономический статус, не соблюдение здорового образа жизни (употребление алкоголя, табака, наркотиков), низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м²), неполноценное питание, (дефицит получения с пищей меди и аскорбиновой кислоты), анемия,) длительное лечение стероидами, нарушение содержания сосудистого коллагена).

- **причины со стороны плода** (многоплодие, крупный плод, эндокринные нарушения и угрожающие состояния плода).

- **маточно-плацентарные** (аномалии развития матки (перегородка в полости), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (10-15%), укорочение шейки матки во II триместре до 2,5 см

вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности, перерастяжение матки, обусловленному многоводием или многоплодием, хориоамнионит).

- **причины ятрогенного характера** (повреждения плодных оболочек в результате проведения амниоцентеза, биопсии хориона, а также наложение швов на шейку матки при истмико-цервикальной недостаточности, многократные влагалищные бимануальные или трансвагинальные ультразвуковые исследования)

Но несмотря на большое количество факторов, описанных выше, ведущим звеном в патогенезе ПР выступает инфекционный фактор, при наличии инфекции в 30% случаев отмечаются спонтанные ПР, а в 50% случаев – ПР, осложняются хориоамнионитом [6, 62, 37].

Тем временем наличие инфекции не всегда является запуском воспалительного процесса плода. По

данным некоторых авторов, анализировавших исходы ПР в сроках гестации от 28 до 33 недель, в 58% случаев в околоплодных водах имеется воспалительный агент, но идентифицировать возбудителя не представляется возможным [76, 77].

В это же время при ПР в сроке от 22 до 27 недель воспалительный компонент сопровождается идентификацией патогенной флоры. Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод о том что, ведущую роль играет септическое воспаление в случае развития ПР на сроке гестации менее 28 недель, а при сроке более 28 недель воспалительный процесс отсутствует [70, 77]. Эти данные были детально исследованы и подтверждены различными исследователями [71, 75, 47].

Кроме того, авторы доказывают, что воспаление ограниченное амнионом без вовлечения плодных оболочек, так же приводит к индукции ПР [47, 71, 75]. В разногласиях о значимости, не совпадающей локализации инфекционного и воспалительного компонентов, авторы обращаются к работам, в которых описано, что имеются случаи интраамниотического воспаления без выраженного воспаления хориоамниотических мембран. Таким образом, в настоящее время концепция так называемого «стерильного» воспаления (*sterile inflammation*), имеет достаточную доказательную базу как статистических наблюдений беременных с преждевременными родами, так и экспериментов на животных моделях [77].

Роль врожденного иммунитета в патогенезе ПР.

При обсуждении патогенеза ПР нельзя не упомянуть, о том, что асептическое воспаление приводит к активации врожденного иммунитета [41, 76]. В трудах *N. Gomez-Lopez и соавт.* уже было доказано, что наличие амфотерина (медиатора воспаления) в околоплодных водах говорит о локальном провоспалительном эффекте и стимуляции нейтрофилов в децидуальные ткани [47]. Данный медиатор воспаления секретируется активированными макрофагами и моноцитами и связывается с рецепторами врожденного иммунитета, что приводит к выработке цитокинов макрофагами с последующим развитием воспалительной реакции [47, 70, 76, 77].

Пристальное внимание клиницистов и исследователей, изучающих патогенез осложненной беременности и, в частности, преждевременных родов в последнее время привлекают факторы воспаления, связанные с выходом фрагментов поврежденных и разрушенных клеток в системный кровоток матери и далее попадающих в околоплодные воды, хориоамниотические оболочки [68, 76, 77].

Современные данные гласят о том, что одной из причин развития преждевременных родов инфекционного генеза являются патологические изменения в иммунитете беременных, которые приводят к невозможности своевременного распознавания и уничтожения этиологического агента инфекционной природы [10, 11, 13].

Синдром системного воспалительного ответа и роль цитокинов в его активации.

Ответ организма на инфекционные агенты приводит к возникновению синдрома системного воспалительного

ответа (ССВО) [29, 52]. Как известно, активация воспалительного ответа происходит за счет цитокинов. Участие, которых было косвенно доказано во многих работах, и исследован периодический характер колебания уровня цитокинов в околоплодных водах, цервикальной слизи и периферической крови женщин с угрозой преждевременных родов [4, 6, 8, 72]. В ряде работ *R. Romero и соавт.* показано, что риск развития инфекционного генеза ПР находится в прямой зависимости от увеличения уровня цитокинов TNF- α (фактор некроза опухоли), IL-1 β , IL-6, IL-8 в околоплодных водах. [76, 77]. Кроме того, в работе *A.P. Murtha и соавт.* [67] показано, что повышение уровня IL-6 в плазме крови выше 8 пг/мл ассоциировано с ПР. Наконец, *Y. Yilmaz и соавт.* было установлено, что IL-1 β и TNF- α увеличивают продукцию таких ферментов как матриксные металлопротеиназы (ММП) тип 1, 3 и 9 и 17 катепсин S, результатом чего является деградация внеклеточного матрикса, и снижение экспрессии тканевого ингибитора МПП. Металлопротеиназы осуществляют ферментативное разрушение волокон коллагена и эластина, входящие в состав в межклеточного матрикса шейки матки. Кроме того известно что, IL-1 β стимулирует продукцией некоторыми клетками циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландинов E2 (ПГЕ2), действующих на гладкомышечные клетки шейки и тела матки, способствуя, тем самым, ее преждевременному созреванию. Так же хочется отметить, что IL-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов и его увеличение способствует, переходу нейтрофилов в шейку матки и выработке этими клетками коллагеназы и эластазы – ферментов, участвующих в разрушении межклеточного матрикса [14, 20]. Доказан факт, того что провоспалительные цитокины приводят к активации NK-клеток и фагоцитарную способность макрофагов, находящихся в повышенном количестве в децидуальных оболочках, при восходящей инфекции они могут оказывать прямое повреждающее действие на трофобласт и плаценту, повышая, сократительную активность матки [14]. Именно поэтому, повышение числа провоспалительных цитокинов в отделяемом цервикального канала является показателем риска ПР [14, 70, 72].

Таким образом, достаточно оправдано предположение, что при прогнозировании ПР изменение концентрации цитокинов в цервикальной слизи является информативным и может указывать на локальную инвазию патогена без системной реакции.

Помимо изменения общей концентрации цитокинов и колебания их соотношения, большое значение в развитии ПР играет структурное состояние молекул цитокинов, и последовательностью аминокислот в их составе [65]. Чаще всего изменения структуры генов цитокинов представляет собой полиморфизм единичных нуклеотидов (*single nucleotide polymorphism – SNP*). Такие вариации в генотипе в большинстве случаев определяют индивидуальные особенности иммунного ответа и течение инфекционных процессов, а также могут выполнять роль фактора, участвующего в реализации преждевременных родов [14]. Подобные генные полиморфизмы являются индивидуальной

особенностью и зависят от таких факторов окружающей среды, как географическая зона проживания, питание и многое др. [14, 29].

Большинство известных SNP цитокинов затрагивает регуляторные участки генов и поэтому напрямую влияет на транскрипционную активность и, как следствие, на концентрацию цитокинов в крови [44]. Например, замена аденина на гуанин в позиции (TNF- α -308) промоторной области гена TNF- α связана с увеличенной продукцией данного цитокина и, как следствие, с аномальным течением воспалительных реакций. Наличие данной аллели, независимо от гомо- или гетерозиготности, повышает риск ПР в 2 раза, а в сочетании с клиническими проявлениями бактериального вагиноза (БВ) риск развития ПР увеличивается более чем в 6 раз [41]. Генотип GG полиморфизма -174C/G гена IL-6 также связан с ПР [71].

IL-6 – второй из цитокинов по частоте исследований ассоциации с ПР, поскольку он является сильным провоспалительным цитокином как и IL-1 и TNF- α . Однако продукция данного интерлейкина начинается несколько позже.

Роль бактерий в реализации ПР.

В трудах ученого *N.M. Karakas* и др. было описано, что полиморфизмы гена IL-6 напрямую зависят от частоты развития ПР и следовательно неонатальных осложнений [48, 54].

По мнению *Макарова О.В. и соавт.*, наличие инфекции в области мочевого тракта ведет к дисбалансу компонентов врожденного иммунитета: повышение экспрессии генов TLR2 на фоне снижения экспрессии гена противомикробного пептида HBD1 эпителиальными клетками цервикального канала и клетками плаценты [11].

Бактерии синтезируют и выделяют фосфолипазы, – ферменты, модифицирующие липиды поверхностных мембран инфицированных клеток [9, 11, 72]. Под действием фосфолипазы A2 (ФЛА2) из липидов клеточных мембран высвобождается арахидоновая кислота, которая поэтапно превращается в простаглицлин, тромбосан A2, простаглицлины с участием другого фермента – циклооксигеназы [72]. Простаглицлины, в свою очередь, воздействуют на гладкомышечные клетки, входящие в состав шейки и тела матки, тем самым способствуя «созреванию» шейки матки, усиливая сократительную активность матки, вызывая спазм сосудов и очаговую ишемию тканей, болевой синдром, приводя к развитию преждевременных родов [67].

Участие TLRs в инициации ПР было подтверждено в ряде исследований разных авторов, показавших, что при внутриматочном введении макакам липополисахаридов бактериального происхождения вызывает повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α) и простаглицлинов (ПГЕ2, ПГФ2 α) в амниотической жидкости и приводит к маточным сокращениям. Однако введение антагониста TLR-4 за 1 час до липополисахаридов существенно снижало выраженность данных процессов.

Макаровым О.В. и соавт. [13] было показано, что экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 при преждевременных

родах возрастает как в слизистой оболочке цервикального канала, так и в плаценте непосредственно перед родами. Несмотря на то, что TLRs играют важную роль в реализации врожденного иммунного ответа, было выявлено, что дефекты на уровне самих рецепторов и компонентов, участвующих в передаче сигнала от TLRs, могут способствовать развитию инфекционных и воспалительных заболеваний [75].

Согласно данным *N.M. Jones* и соавт. [76], нарушения функции TLRs могут происходить по ряду причин: мутации в генах TLRs, полиморфизм генов, кодирующих TLRs, мутации факторов системы передачи сигнала с TLR.

В литературе описаны два типа мутаций генов TLR-4, с которыми связывают отсутствие правильного иммунного ответа организма на липополисахариды бактериального происхождения в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. У носителей данных мутаций повышается чувствительность к заболеваниям, возбудителями которых являются грамотрицательные бактерии. Полиморфизм генов может вызывать нарушения в системе обнаружения инфекционных агентов и их антигенов, и приводить к дисбалансу в системе врожденного иммунитета что, в результате проявится как повышенная чувствительность к инфекциям и склонность к хронизации воспалительных заболеваний [73].

Связь фетальной внеклеточной ДНК и риска развития ПР.

В последнее время появились сведения о том, что внеклеточная ДНК также способна индуцировать воспалительный ответ, способствующий развитию ПР. В работах *A. Scharfe-Nugent* и соавт. [74] было показано, что у мышей циркулирующая фетальная ДНК вызывает воспалительную реакцию, которая приводит к спонтанным родам. При этом наблюдалась активация TLR-9 и повышение уровня IL-6.

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, доказывающих наличие связи между высоким уровнем фетальной внеклеточной ДНК и риском преждевременных родов [65, 74, 89], но недостаточно изучена взаимосвязь между фетальной и свободной внеклеточной ДНК иммуногенного типа.

Основной мишенью для свободной ДНК являются TLR-9, взаимодействующие с метилированными последовательностями CpG в бактериальной ДНК (CpG-DNA). Так, известно, что TLR-9 нейтрофилов способны взаимодействовать, например, с бактериальной ДНК с последующей секрецией IL-8 и, в меньшей степени, IL6 и TNF- α [89, 90].

Обобщая выше описанное, с высокой точностью можно утверждать, что участие ансамбля цитокинов, их рецепторов и ассоциированных с ними эффекторных про- и противовоспалительных каскадов в активации воспаления при ПР носит многоступенчатый характер и отличается крайней сложностью причинно-следственных связей [28].

Оксидативный стресс.

Один из ключевых этапов в развитии преждевременных родов является оксидативный стресс, описанный в современной литературе, его роль сводится

к активации системного воспалительного ответа (ССВО), при котором развиваются метаболические расстройства в организме беременной женщины [5, 12, 26].

Поскольку данные нарушения приводят к дисбалансу между окислительными и восстановительными процессами в периферической крови и тканях, ПР часто сопровождаются проявлением симптомов, типичных для хронического оксидативного стресса – накоплением продуктов перекисного окисления липидов, аддуктов ковалентной модификации белков, падением эффективности энергопреобразующих мембран митохондрий и ростом числа повреждений ядерной и митохондриальной ДНК [53].

Оксидативный стресс.

В результате значимости описанных процессов в индукции ПР, за последнее время возрос интерес клинических специалистов в области акушерства к исследованию механизма индукции оксидативного стресса и его роли в развитии преждевременных родов [66].

Можно предположить, что дальнейшее детальное изучение данной области позволит не только выявить первичные повреждения тканей и нарушения, но и в конечном итоге приведет к реальным возможностям в разработке рациональной профилактики и научно-обоснованной терапии данной патологии.

Значимость профилактических мероприятий в предупреждении ПР.

Зная очень тонкий механизм патогенеза преждевременных родов, можно прогнозировать и диагностировать на ранних этапах возможность реализации ПР, тем самым предотвратить нежелательные последствия для матери и плода [17].

Ранняя диагностика и своевременная профилактика позволяют подготовить плод к преждевременному рождению и проведению профилактики респираторного дистресс-синдрома [45, 52].

При проведении диагностики преждевременных родов важно обращать пристальное внимание на анамнестические данные, ассоциированные с их развитием, такие как этническая предрасположенность, возраст, социально-экономическое положение, психоэмоциональный статус, тип питания, наличие различных хронических заболеваний, а также характера течения беременности и данных акушерского анамнеза [19, 64].

Vogel J.P. и соавт. [47, 50] при исследовании процента встречаемости ПР в тайской популяции показали, что ранний возраст до 20 и старше 35 лет является доказанным фактором риска развития ПР. Молодой возраст чаще всего связан с риском спонтанных ранних ПР, тогда как возраст беременных более 35 лет связан с поздними индуцированными ПР и непосредственно связан с тяжелыми экстрагенитальными и акушерско-гинекологическими заболеваниями.

Так же доказано что у женщин, не состоящих в браке, в 2,5 раза повышается риск развития ПР, при этом следует отметить, что уровень образования, деловая занятость, употребление алкоголя, физическая активность во время беременности не были статистически значимо связаны с повышенным риском

развития ПР в любом сроке беременности по результатам данного наблюдения.

Также нужно подчеркнуть значимую роль акушерско-гинекологического анамнеза для выявления группы высокого риска ПР [31, 84]. Наличие в акушерском анамнезе таких данных, как привычное невынашивание беременности (2 и более потерь беременности), высокий паритет родов, а так же различные врожденные и приобретенные аномалии развития матки и мочеполовой системы, являются достаточно показательными в развитии ПР [10, 22].

Кроме этого, женщины с индексом массы тела отличным от нормального также составляют группу высокого риска [46, 88]. Немаловажным при беременности является своевременное выявление истмико-цервикальной недостаточности, многоводия и патологических состояний плаценты (предлежание, вращение, преждевременный разрыв плодных оболочек и др.) [18, 22].

Тщательно собранный анамнез позволяет отнести женщину в группу риска по ПР и своевременно начать профилактические мероприятия [22]. При прогнозировании развития ПР огромное значение имеют такие объективные данные, как наличие кровянистых выделений, подтекание околоплодных вод, состояние шейки матки, схваткообразные боли внизу живота и пояснице [28, 30, 79].

В настоящее время, наиболее объективными и оптимальными методами оценки состояния длины шейки матки, признано трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором можно оценить длину шейки матки после 16-20 недели беременности [30, 79]. Недостатком этого метода является, то, что на более ранних сроках гестации сложно оценить границу между верхней частью шейки матки и нижним маточным сегментом [30]. На основании данных, которые были получены в проспективном исследовании длины шейки матки у 2915 беременных с помощью трансвагинального ультразвукового датчика, было сделано заключение о связи длины шейки матки с частотой реализации ПР [30, 79]. Повышенный шанс реализации ПР в сроке до 35 недель наблюдался нечасто, примерно у 10% женщин с длиной шейки матки короче посчитанного среднего значения [30]. Поэтому значимость данного метода была невысока и составила всего 37%. Тем временем беременные с длиной шейки матки, менее 30 мм при сроке до 35 недель имели наиболее высокий риск в развитии преждевременных родов, в сравнении с беременными, у которых длина шейки матки составила более 30 мм [32, 51].

По мнению многих авторов, причиной укорочения шейки матки чаще всего связано с паритетом родов, но при этом у повторнородящих женщин чаще наблюдается расширение внутреннего зева, а длина шейки матки остается неизменной, тогда как у первородящей важным прогностическим критерием ПР является именно укорочение шейки матки без расширения внутреннего зева. Таким образом, можно сделать вывод о том, что клиническая значимость укорочения шейки матки, как фактора риска развития преждевременных родов, требует дальнейшего изучения [51].

Гормоны как предикторы ПР.

В поисках лабораторных маркеров многие ученые стали изучать процессы гормонального статуса, протекающие в период беременности. В ходе исследований было доказано, что во второй половине беременности развивается **гиперкортицизм**, связанный с влиянием на организм женщины кортикотропин-релизинг гормона (КТРГ) плацентарного происхождения [44, 59].

На 28-30 неделях беременности уровень КТРГ в периферической крови женщин приближается к его концентрации в портальной системе гипофиза, хотя уровень КТРГ связывающего белка не отличается у небеременных женщин и здоровых мужчин [40]. Уровень КТРГ-связывающего белка снижается приблизительно на одну треть на сроке беременности 34-35 недель и достигает значений до беременности [44]. Во время родовой деятельности концентрация общего и свободного КТРГ в крови существенно увеличивается, а через несколько часов после родов снижается до детектируемого количества [44, 39, 59]. Рецепторы КТРГ были обнаружены в миометрии, где гормон оказывает констрикторное действие наряду с окситоцином.

Кроме того, КТРГ вызывает стимуляцию простагландинов E2 и F2 α , которые принимают важную роль в механизме родов [59].

В клинических исследованиях у здоровых беременных женщин, было доказано, что к концу беременности возрастает уровень КТРГ в крови и было предложено считать его маркером, определяющим начало родов и было предложено определять его уровень с 16-20 недель беременности [44]. Также, было доказано, что при перенашивании беременности уровень КТРГ существенно ниже, а в случае преждевременных родов так же высок [44]. В этот период средней уровень КТРГ у женщин, беременность которых завершилась в срок, составил $34,7 \pm 27,0\%$. Повышение уровня КТРГ выше 90% (с чувствительностью 45% и специфичностью 94%) является прогностическим признаком наступления ПР. Прогностическая ценность положительного результата 46,7% [39]. На сроке гестации от 27-36 недели уровни общего, связанного и свободного КТРГ, а также кортизола были значительно выше у беременных, впоследствии родивших преждевременно, по сравнению с женщинами, родившими в срок. При этом уровень белка, связывающего КТРГ, напротив, в группе женщин с преждевременными родами был значительно ниже.

Эстриол – эстроген, который начинает преобладать во время беременности, продуцируется почти исключительно трофобластом [44]. Увеличение уровня данного гормона происходит постепенно на протяжении всей беременности, но при этом отмечено, что уровень эстрогена и эстрадиола в сроках после 34-й недели остается неизменным, однако за 2-3 недели перед родами происходит быстрое увеличение уровня эстриола до максимальных значений. При индуцированных родах уровень эстриола не повышается. Эти данные свидетельствуют о том, что эстриол, как и эстрогены в целом, играют наиболее

значимую роль в индукции родов. Одним из доступных неинвазивных методов считается определение уровня эстриола в слюне. Концентрация эстриола в слюне близка концентрации свободного гормона в плазме крови, поскольку неконъюгированный эстриол попадает в слюну главным образом путем диффузии и его содержание в секрете от функциональной активности желез. В ходе проспективного исследования J.A. Mc Gregor и соавт. было проанализировано содержание уровня эстриола в слюне у 542 беременных женщин в разные сроки, начиная с 22 недель гестации. В слюне женщин, беременность которых завершилась ПР, средний уровень эстриола был значительно выше с 22 недель. Превышение его уровня выше 2,3 нг/мл свидетельствовало о высоком риске ПР (специфичность составила 77%, чувствительность – 71%, отрицательная прогностическая ценность 23%).

Другими маркерами повышенного риска развития ПР являются **фосфорилированная форма протеина1-инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1) и фибронектин** [40].

По данным A. Conde-Agudelo и соавт. при определении ПСИФР-1 в шеечно-влагалищном отделяемом в сроке беременности до 35 недель, можно говорить о высоком риске ПР в течение 2 недель с момента проведения теста [56].

Мета-анализ 40 исследований, проведенный M.M. Buijn и соавт. [140], доказывает, что значительное повышение содержания фибронектина в цервикальном отделяемом связано с риском ПР, причем в ближайшие 7-14 дней (чувствительность 71%), в более отставленном сроке прогностическая чувствительность рассматриваемого критерия составила только (59%), в интервале от 34 до 37 недель она еще больше понизилась до 53% и 52% соответственно [35]. Таким образом, у беременных с начальными признаками угрозы ПР данный метод прогнозирования не может быть использован, в связи с его низкой чувствительностью. Это сильно снижает возможность своевременно начать мероприятия, направленные на пролонгирование беременности [35].

В прогнозировании ПР также важно изучение сочетания **интерферонового статуса** и экспрессии генов цитокинов у беременных [50]. У пациенток с реализацией ПР инфекционного генеза было выявлено, что на фоне высокого уровня экспрессии IL-1 и IL-8 (более чем в 2 раза) происходит снижение экспрессии гена IL-18 в МНК (более чем в 2 раза) по сравнению с беременными с урогенитальной инфекцией и при своевременных родах [75]. Также при ПР инфекционного генеза на культуре лейкоцитов было обнаружено, что на фоне высокого уровня экспрессии гена IF- γ , его продукция снижается, что свидетельствует об изменении продукции IF- γ на посттранскрипционном уровне [36]. Усиление индуцированной выработки IF- α лейкоцитами периферической крови в 5 раз и более по сравнению с выработкой IF- γ у беременных с урогенитальной инфекцией, позволяет с высокой точностью прогнозировать ПР инфекционного генеза [36]. Прогностическими молекулярными маркерами невынашивания беременности, имеющими доказанное значение у беременных с урогенитальной инфекцией,

по данным последних исследований, являются 39 TLR-2 и TLR-4 [11].

Так, например, экспрессия гена TLR-4 сильно увеличивается при реализации внутриутробной инфекции плода (ВУИ). В 70% случаев активация механизмов врожденного иммунитета приводит к ПР через TLR-опосредованный апоптоз клеток трофобласта, инициируемый инфекционным агентом [33].

В литературе имеются данные об измерении концентрации фетального фибронектина и уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у беременных женщин с симптомами угрожающих преждевременных родов и неповрежденными плодными оболочками в сроках от 24 до 34 недель гестации [78].

При этом изменения концентрации IL-6 сходна с таковой для повышения содержания фибронектина плода и для расширения внутреннего зева до 1 см [78]. Уровень других цитокинов не связан со скорым

наступлением преждевременных родов. По данным ряда авторов, определение уровня IL-6 и фетального фибронектина в цервикальной слизи у женщин с симптомами начавшихся преждевременных родов имеет прогностическую значимость для оценки вероятности развития преждевременных родов в ближайшие 14 дней.

Профилактические мероприятия.

Изучая и обобщая вышесказанное, касаясь этиологии и патогенеза ПР, было выделено несколько наиболее значимых профилактических мероприятий:

- измерение длины шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, которое позволяет прогнозировать дальнейшее течение беременности [25]. Средняя длина шейки матки в сроке 24 недель составляет 34-36 мм. Вероятность преждевременных родов увеличивается при длине шейки матки менее 25 мм, а при её укорочении до 15 мм – риск преждевременных родов составляет 50% (рис. 1).

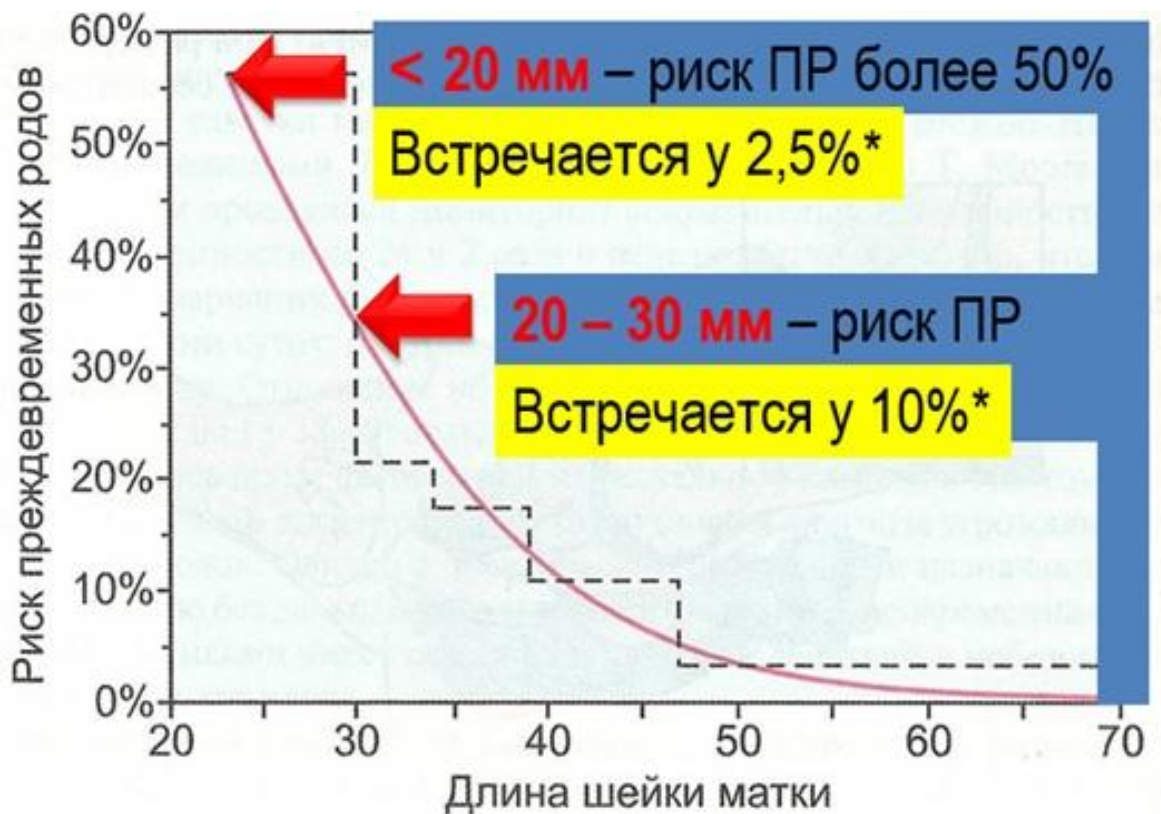


Рисунок 1. Длина шейки матки – надежный предиктор преждевременных родов [55].

- применение различных пессариев при истмико-цервикальной недостаточности, наложение швов на шейку матки.

- ПЦР отделяемого влагалища и соответствующая антибактериальная терапия с дальнейшим восстановлением флоры влагалища.

- применение микронизированного прогестерона (было доказано в рандомизированных

исследованиях, что вагинальный микронизированный прогестерон достоверно снижает частоту преждевременных родов, особенно в сроках до 32 недель, у женщин с преждевременными родами в анамнезе, а также при длине шейки матки менее 25 мм, измеренной с помощью вагинального ультразвукового исследования в 16-24 недели беременности (рис. 2) [55, 63].



Рисунок 2. Вагинальный микронизированный прогестерон в 7 раз снижает риск ПР до 34 недели [55, 63].

Несмотря на доказанную эффективность перечисленных методов достичь снижения преждевременных родов и перинатальных потерь, пока не удастся.

Заключение:

Таким образом, обзор источников по данным отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что преждевременные роды являются серьезным осложнением беременности, приводящим к неблагоприятным, как ближайшим, так и отдаленным перинатальным исходам. Полиэтиологичность и системность поражения данного осложнения обуславливает наличие множества теорий его развития. При постановке диагноза клиницисты должны опираться не только на клинические симптомы, но и на данные объективного и клинико-лабораторного обследования. Из всех этиологических причин наибольшая частота встречаемости является инфекция нижнего полового тракта.

Была выделена определенная структура этиопатогенеза ПР и выделен ряд профилактических мероприятий. Но, несмотря на профилактические мероприятия, имеющие определенную доказательную базу [63], не было найдено единого алгоритма ведения женщин высокого риска по преждевременным родам.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены либо на оптимизации уже существующих инструментов прогноза, либо на разработке алгоритма с простым, мало затратным набором компонентов, доступным на всех уровнях оказания медицинской помощи и в странах, как с высоким, так и с низким уровнем доходов.

Вклад авторов:

Николаева А.С. - поиск литературы, написание манускрипта, работа с редакцией.

Таньшева Г.А. - научное консультирование.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

При проведении данной работы не было финансирования каким-либо сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Айламазяна Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред.. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009г. 1200 с.
2. Болотских В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. LX (2). С.3-13.
3. Ванько Л.В. и др. Функциональная активность гранулоцитов у беременных с высоким инфекционным риском и их новорожденных // Акушерство и гинекология.-2012. № 7. С.14-20.
4. Ганковская О.А. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов TLR2 И TLR9 с преждевременными родами и внутриутробным инфицированием // Медицинская иммунология. 2010. № 1-2. С.87-94.
5. Гармаза Ю.М. и др. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных // Медицинский академический журнал. 2013. № 13. (4).С.71-76
6. Кан Н.Е. и др. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Акушерство и гинекология.2013. № 4. С.14-18.
7. Ковальчук Л.В., Игнатьева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология, практикум. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 176 с.
8. Козлов П.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности.

Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы: дисс. доктора мед. наук. - Москва, 2010. 40 с.

9. Колесникова Л.И. и др. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Российской академии медицинских наук. 2010. № 6. (2). С.31-33.

10. Кривановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-социальные проблемы. 2011. № 16. (1). С.104-107.

11. Макаров О.В. Молекулярные механизмы инфекционного невынашивания беременности // Российский медицинский журнал. 2009. № 2. С.24-28.

12. Павлова Н.Г., Прокопенко В.М., Парцалис Г.К. Значение ферментов глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты для прогноза невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. №2. С.65-68.

13. Протопопова Н.В., Шапошникова М.А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский журнал. 2009. № 3. С.28- 33.

14. Ризванова Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. Практическая медицина. 2010. №6 (45). С. 41-43.

15. Серова В.И., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.

16. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Эффективность профилактики преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2013. №3. С.48-53.

17. Сухих Г.Т. и др. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом перехода на международные критерии регистрации рождения детей // Акушерство и гинекология. 2013. №12. С.79-85.

18. Сухих Г.Т., Вартапетова Н.В. Преждевременные роды. Клинический протокол. Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России. Институт здоровья семьи. М., 2011. 29 с.

19. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М.: МИА, 2010. 536 с.

20. Толстомятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. 2009. № 87. С.115- 120.

21. Фаткуллин И.Ф. и др. Кесарево сечение при недоношенной беременности // Акушерство и гинекология. 2009. № 3. С.46-48.

22. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 28-32.

23. Abdel Ghany E.A. et al. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates // Paediatr Int Child Health. 2016. Vol.29, № 2. P. 134-140.

24. Arenas-Hernandez M. et al. An imbalance between innate and adaptive immune cells at the maternal-fetal interface occurs prior to endotoxin-induced preterm birth // Cell Mol Immunol. 2016. Vol.13, № 4. P. 462-473.

25. Arisoy R., Yayla M. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix // J Pregnancy. 2012. V. 2012. P. 201-628.

26. Auten R.L., Davis J.M. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details // Pediatr Res. 2009. Vol.66, №2. P. 121-127.

27. Aumbusch M.A. et al. High Mobility Group-Box 1 (HMGB1) levels are increased in amniotic fluid of women with intra-amniotic inflammation-determined preterm birth, and the source may be the damaged fetal membranes // Cytokine. 2016. Vol.(81). P. 82-87.

28. Baraldi E. et al. Untargeted Metabolomic Analysis of Amniotic Fluid in the Prediction of Preterm Delivery and Bronchopulmonary Dysplasia // PLoS One. 2016. Vol.11, №10. P.e 0164211.

29. Beceriklisoy H.B. et al. Cytokines, growth factors and prostaglandin synthesis in the uterus of pregnant and non-pregnant bitches: the features of placental sites // Reprod Domest Anim. 2009. Vol.44, №2. P.115-119.

30. Bergenhenegouwen L.A. et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014. Vol.172. P.1-6.

31. Buijn M.M. et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women // Am J Obstet Gynecol. 2016. Vol. 215, № 6. P. 793.e1 793.e8

32. Buck J.N., Orzechowski K.M., Berghella V. Racial disparities in cervical length for prediction of preterm birth in a low risk population // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. Vol.23. P.1-13.

33. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011. Vol.25, № 3. P.287-299.

34. Caloone J. et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016. Vol.10, №205. P.133-140.

35. Can M. et al. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia // Tissue and Cell. 2014. Vol.46, № 6. P.477-481.

36. Cappelletti M. et al Type I interferons regulate susceptibility to inflammation-induced preterm birth // JCI Insight. 2017. Vol.23. P.1-7.

37. Cohen A. et al. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014. Vol.181. P. 28-31.

38. Davis J.M., Auten R.L. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth // Semin Fetal Neonatal Med. 2010. Vol.15, № 4. P.191- 195.

39. Diaz-Cueto L. et al. Lack of association between two polymorphisms in the corticotropin-releasing hormone gene promoter and preterm birth in a Hispanic population // Int J Gynaecol Obstet. 2012. Vol.118, № 2. P.173-174.

40. Furcron A.E. et al. Human Chorionic Gonadotropin Has Anti-Inflammatory Effects at the Maternal-Fetal Interface and Prevents Endotoxin-Induced Preterm Birth, but Causes Dystocia and Fetal Compromise in Mice // Biol Reprod. 2016. Vol.94, № 6. P.136

41. *Giurgescu C. et al.* Relationships among Neighborhood Environment, Racial Discrimination, Psychological Distress, and Preterm Birth in African American Women // *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* Published online. 2012. Vol.41, № 6. P.E51-E61.
42. *Gomez-Lopez N. et al.* Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth // *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol.75. P.3-7.
43. *Herway C. et al.* Ethnic disparity in amniotic fluid levels of hyaluronan, histone H2B and superoxide dismutase in spontaneous preterm birth // *J Perinat Med.* 2013. Vol.41, №3. P. 277-282.
44. *Himes K.P., Simhan H.N.* Plasma corticotropin-releasing hormone and cortisol concentrations and perceived stress among pregnant women with preterm and term birth // *Am J Perinatol.* 2011. Vol.28, № 6. P.443-448.
45. *Honest H. et al.* Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling // *Health Technol Assess.* 2009. Vol.13, № 43. P. 621-627.
46. *Houde M. et al.* The Effect of Adequate Gestational Weight Gain among Adolescents Relative to Adults of Equivalent Body Mass Index and the Risk of Preterm Birth, Cesarean Delivery, and Low Birth Weight // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015. Vol.28, № 6. P. 502-507.
47. *Huizing M.J. et al.* Is the C242T polymorphism of the CYBA gene linked with oxidative stress-associated complications of prematurity? // *Antioxid Redox Signal.* 2017. Vol.27, № 17. P.1432-1438
48. *Illanes S. et al.* Free fetal DNA levels in patients at risk of preterm labor // *Prenat Diagn.* 2011. Vol.31, № 11, P.1082-1085.
49. *Jauniaux E., Burton G.J.* The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016. Vol.45, № 8. P.775-785.
50. *Jin Y., Liu Y., Nelin L.D.* Extracellular signal-regulated kinase mediates expression of arginase II but not inducible nitric-oxide synthase in lipopolysaccharide-stimulated macrophages // *J Biol Chem.* 2015. Vol.290, № 4. P. 2099-2111.
51. *Jones N.M. et al.* Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery // *J Reprod Immunol.* 2010. Vol.87, №1-2. P.82-89.
52. *Jung E.Y. et al.* Amniotic Fluid Infection, Cytokine Levels, and Mortality and Adverse Pulmonary, Intestinal, and Neurologic Outcomes in Infants at 32 Weeks' Gestation or Less // *J Korean Med Sci.* 2017. Vol.32, № 3. P.480-487.
53. *Karacay O. et al.* A quantitative evaluation of total antioxidant status and oxidative stress markers in preeclampsia and gestational diabetic patients in 24-36 weeks of gestation // *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2010. Vol.89, № 3. P.231-238.
54. *Karakaş N.M. et al.* Effect of maternal and neonatal interleukin-6 -174 g/c polymorphism on preterm birth and neonatal morbidity // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol.9. P.1-27.
55. *Karolinski A., Ocampo M.C. Martinez de Tejada B.* Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial // *BJOG.* 2015. V. 122, N1. P. 80-91.
56. *Kim S.M. et al.* About one-half of early spontaneous preterm deliveries can be identified by a rapid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) bedside test at the time of mid-trimester genetic amniocentesis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016. Vol.29, № 15. P. 2414-2422
57. *Koga K. et al.* Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm delivery // *Am J Reprod Immunol.* 2009. Vol.61, №3. P.196- 212.
58. *Landes T. et al.* OPA1 (dys) functions // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2010. Vol.21, № 6. P. 593-598.
59. *Latendresse G., Ruiz R.J.* Maternal corticotropin-releasing hormone and the use of selective serotonin reuptake inhibitors independently predict the occurrence of preterm birth // *J Midwifery Womens Health.* 2011. Vol.56, № 2. P.118-126.
60. *Lee S.E. et al.* Detection of angiogenic factors in midtrimester amniotic fluid and the prediction of preterm birth // *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016. Vol.55, № 4. P.539-544.
61. *Lee A.C. et al. Projahnmo Study Group.* Screening and treatment of maternal genitourinary tract infections in early pregnancy to prevent preterm birth in rural Sylhet, Bangladesh: a cluster randomized trial // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. Vol. 7, № 15. P.326.
62. *Lindsay M. et al.* The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk Microbiome // *Published online.* 2017. Vol.19, № 5. P.6
63. *Markham K.B., Walker H., Lynch C.D. et al.* Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis // *Obstet Gynecol.* 2014. V. 123, N1. P. 34-39.
64. *Martin J.A. et al.* Born a bit too early: recent trends in late preterm births // *NCHS Data Brief.* 2009. Vol.24. P.1-8.
65. *Menon R. et al.* Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. // *Am J Pathol.* 2014. Vol.184, № 6. P.1740-1751.
66. *Menon R.* Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology // *Front Immunol.* 2014. Vol.12, № 5. P.567
67. *Murtha A.P., Edwards J.M.* The role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* in adverse pregnancy outcomes // *J Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. Vol.41, №4. P. 615-627.
68. *Nadeau-Vallée M. et al.* Sterile inflammation and pregnancy complications: a review // *Reproduction.* 2016. Vol.152, № 6. P. R277-R292.
69. *Nancy B. et al.* The Impact of Maternal Obesity and Excessive Gestational Weight Gain on Maternal and Infant Outcomes in Maine: Analysis of Pregnancy Risk Assessment Monitoring System Results from 2000 to 2010 // *J Pregnancy.* Published online. 2017. P.587-1313.
70. *Noguchi T. et al.* Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth // *Mediators Inflamm.* 2010. P.490-406.
71. *Plazyo O. et al.* HMGB1 Induces an Inflammatory Response in the Chorioamniotic Membranes That Is Partially Mediated by the Inflammasome // *Biol Reprod.* 2016. Vol.95, № 6. P.130

72. Plazyo O. et al. Intra-Amniotic Administration of HMGB1 Induces Spontaneous Preterm Labor and Birth. // *Am J Reprod Immunol.* 2016. Vol.75, №1. P.3-7.

73. Poletini J. et al. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: A systematic review of the literature // *Placenta.* 2015. Vol.36, № 9. P.969-973.

74. Quezada M.S. et al. Fetal fraction of cell-free DNA in maternal plasma in the prediction of spontaneous preterm delivery // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Vol.45, № 1. P.101-105.

75. Rey B. et al. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth // *Pharmacogenet Genomics.* 2016. Vol.26, №11. P.505-509.

76. Romero R. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014. Vol.24. P.1-17.

77. Romero R. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. Vol.28, № 12. P.1394-1409.

78. Romero R. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data // *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. (206) №2. P. 124. e1 19.

79. Romero R. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016. Vol.48, № 3. P.308-317.

80. Rzepka R. et al. Diagnostic Potential of Evaluation of SDF-1α and sRAGE Levels in Threatened Premature Labor // *Biomed Res Int. Epub.* 2016. Vol.31. P.2719-460.

81. Shynlova O. et al. Physiologic uterine inflammation and labor onset: integration of endocrine and mechanical signals // *Reprod Sci.* 2013. Vol. (20). P.154-167.

82. Solaini G. et al. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics.* 2010. Vol.1797, № 6. P.1171-1177.

83. Sung J.H. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth // *BJOG.* 2016. Vol.124, № 5. P.775-783.

84. Ten V.S, Starkov A. Hypoxic-ischemic injury in the developing brain: the role of reactive oxygen species originating in mitochondria // *Neurol Res Int.* 2012. P.542976.

85. Tyagi V. et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth // *Indian J Med Res.* 2016. Vol.143, № 6. P.731-738.

86. Urquhart B. et al. Home uterine monitoring for detecting preterm labor // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Vol.16, № 5. P.CD006172.

87. Vadillo-Ortega F. et al. Air pollution, inflammation and preterm birth: a potential mechanistic link // *Med Hypotheses.* 2014. Vol.82, № 2. P.219-224.

88. Vanessa H., Sarah D. Mc Donald. Pregnant women's preferences for and concerns about preterm birth prevention: a cross-sectional survey // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. Vol.17, № 1. P.49.

89. Verstraelen H. et al. Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* // *J Reprod Immunol.* 2009. Vol.79, № 2. P.163-173.

78. Vora N.L. et al. Investigating the Role of Fetal Gene Expression in Preterm Birth. // *Reprod Sci.* 2016. Vol.24, №6. P.824-828.

90. Vural P. et al. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms in preeclampsia // *J Obstet Gynaecol Res.* 2010. Vol.36, №1. P.64-71.

References:

1. Ailamazyana E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E., Savel'eva G.M. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: national leadership]. M. GEOTAR-Media, 2009. 1200 p. [in Russian]

2. Bolotskikh V.M. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze prezhdvremennogo izlitiya okoloplodnykh vod [Modern views on the etiology and pathogenesis of premature amniotic fluid outflow]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2011. LX (2). pp.3-13. [in Russian]

3. Van'ko L.V. [i dr.] Funktsional'naya aktivnost' granulotsitov u beremennykh s vysokim infektsionnym riskom i ikh novorozhdennykh [Modern views on the etiology and pathogenesis of premature amniotic fluid outflow]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2012. № 7. pp.14-20. [in Russian]

4. Gankovskaya O.A. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov TLR2 i TLR9 s prezhdvremennymi rodami i vnutritrobnym infitsirovaniem [The study of the association of polymorphic markers of TLR2 and TLR9 genes with preterm birth and intrauterine infection]. *Meditinskaya immunologiya* [Medical Immunology.] 2010. № 1-2. pp.87-94. [in Russian]

5. Garmaza Yu.M. [i dr.] Markery oksidativnogo stressa v plazme pupovinoi krovi nedonoshennykh novorozhdennykh [Markers of oxidative stress in umbilical cord blood plasma of premature infants]. *Meditinskii akademicheskii zhurnal* [Medical Academic Journal]. 2013. № 13. (4). pp.71-76[in Russian]

6. Kan N.E. [i dr.] Klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie faktory riska prezhdvremennogo razryva plodnykh obolochek [Clinical and molecular genetic risk factors for premature rupture of membranes]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2013. № 4. pp.14-18. [in Russian]

7. Koval'chuk L.V., Ignat'eva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunologiya, praktikum* [Immunology, workshop], - M.: GEOTAR-Media, 2012. 176 p. [in Russian]

8. Kozlov P.V. *Prezhdvremennyi razryv plodnykh obolochek pri nedonoshennoi beremennosti. Prognozirovaniye. Taktika vedeniya. Perinatal'nye iskhody* [Premature rupture of membranes during premature pregnancy. Forecasting. Tactics of reference. Perinatal

outcomes]; diss. doktora med. nauk: 14.01.01, 14.01.08 / Kozlov Pavel Vasil'evich. - Moskva, 2010. 40 p. [in Russian]

9. Kolesnikova L.I. [i dr.] Izuchenie sostoyaniya protsessa lipoperoksidatsii u zhenshchin razlichnykh etnicheskikh grupp s ugrozoi preryvaniya beremennosti [Studying the state of the lipid peroxidation process in women of various ethnic groups with a threat of abortion]// *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences.]. 2010. № 6. (2). pp.31-33. [in Russian]

10. Kryzhanovskaya M.V. Rol' infektsionnogo faktora v razvitiy prezhdvremennykh rodov [The role of the infectious factor in the development of preterm birth]. *Mediko-sotsial'nye problem* [Medical and social problems]. 2011. № 16. (1). pp.104-107. [in Russian]

11. Makarov O.V. Molekulyarnye mekhanizmy infektsionnogo nevnashivaniya beremennosti [Molecular mechanisms of infectious miscarriage]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2009. № 2. pp.24-28. [in Russian]

12. Pavlova N.G., Prokopenko V.M., Partsalis G.K. Znachenie fermentov glutationzavisimogo zvena antioksidantnoi zashchity dlya prognoza nevnashivaniya beremennosti [The value of glutathione-dependent antioxidant defense enzymes for predicting miscarriage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2010. №. 2. pp.65-68. [in Russian]

13. Protopopova N.V., Shaposhnikova M.A. Sovremennyi vzglyad na problemu prezhdvremennykh rodov [A modern view of the problem of preterm birth]. *Sibirskii zhurnal* [Siberian Journal]. 2009. №3. pp.28- 33. [in Russian]

14. Rizvanova F.F. *Geneticheskaya diagnostika: polimorfizm genov tsitokinov. Prakticheskaya meditsina* [Genetic diagnosis: cytokine gene polymorphism. Practical medicine]. 2010. №. 6 (45). pp. 41-43. [in Russian]

15. Serova V.I., Sukhikh G.T. *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya*. 4-e izd., pererab. i dop. [Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology 4th ed., Rev. and DOP. M.: GEOTAR-Media] 2014. 1024 p. [in Russian]

16. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Effektivnost' profilaktiki prezhdvremennykh rodov [Effectiveness of prevention of premature birth]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2013. №3. pp.48-53. [in Russian]

17. Sukhikh G.T. [i dr.] Rossiiskie tendentsii snizheniya perinatal'nykh poter' s uchetom perekhoda na mezhdunarodnye kriterii registratsii rozhdeniya detei [Russian trends in reducing perinatal losses taking into account the transition to international criteria for registration of children's births]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology] 2013. №12. pp.79-85. [in Russian]

18. Sukhikh G.T., Vartapetova N.V. *Prezhdvremennyye rody. Klinicheskii protokol*. Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Nauchnyi tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova» Minzdravsotsrazvitiya Rossii. Institut zdorov'ya sem'i [Premature birth. Clinical protocol. Federal state institution "Scientific center of obstetrics, gynecology and Perinatology. V.I. Kulakova" Ministry Of Health And Social Development Of Russia. IFH.] 2011. 29 p. [in Russian]

19. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynashivanie beremennosti* [Miscarriage] M.: MIA, 2010. 536 p. [in Russian]

20. Tolstopyatova M.A., Buslaeva G.A., Kozlov I.G. Rol' retseptorov vrozhdennoy immuniteta v razvitiy infektsionnoi patologii u novorozhdennykh detei [The role of innate immunity receptors in the development of infectious diseases in newborns]. *Pediatriya* [Pediatrics] 2009. №87. pp.115- 120. [in Russian]

21. Fatkullin I.F. [i dr.] Kesarevo sechenie pri nedonoshennoi beremennosti [Caesarean section for premature pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2009. №3. pp.46-48.

22. Khodzhaeva Z.S., Fedotovskaya O.I., Donnikov A.E. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti zhenshchin s idiopatcheskimi prezhdvremennymi rodami na primere slavyanskoj populyatsii [Clinical and anamnestic features of women with idiopathic preterm birth on the example of the Slavic population]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. 2014. №3. pp. 28-32. [in Russian]

Контактная информация:

Николаева Анна Сергеевна – магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103.

Телефон: 87774778212,

E-mail: Avealokinanna@mail.ru

Received: 5 June 2019 / Accepted: 15 October 2019 / Published online: 30 October 2019

UDC 611.718.1+340.624+616-089.223

INTESTINAL MICROBIOME AND BILE ACIDS METABOLISM IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS USING MARE'S MILK

Maya S. Zhumabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2632-6717>**Gulmira S. Dossatayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4226-3741>**Galiya M. Shaimardanova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-1414-8618>**Larissa V. Kozina**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0581-6231>**Viktor A. Tkachev**², <https://orcid.org/0000-0003-4455-3427>¹ JSC "National Scientific Medical Center", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;² NJSC "Medical University of Astana", Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Summary

Introduction. Primary biliary cholangitis (PBC), formerly known as primary biliary cirrhosis - is an uncommon disease that affects mainly women and characterized by cholestasis, the presence of serum antimitochondrial antibodies (AMA) chronic course with often progresses to the end-stage of liver disease (cirrhosis). The review presents the latest data on the etiopathogenesis of autoimmune liver diseases, including the relationship between the metabolism of bile acids and intestinal microbiome in PBC. Briefly covers the therapeutic approaches for modeling intestinal microbiome

Objectives. To present a review of current data on the pathogenesis of autoimmune liver diseases, the interaction of bile acid metabolism and intestinal microbiome in PBC, as well as therapeutic approaches for correcting intestinal microbiota, including diet changes and using mare's milk.

Search strategy: Search and analysis of scientific publications across the databases and web-resources PubMed, CochranLibrary, Medline, Embase, ResearchGate were performed. The depth of the search was 20 years, within 2000 - 2018, including the latest publications as of 2019. The review included randomized and cohort studies reports and systematic reviews. Given the fact that PBC is a rare disease, and there are very few studies on mare's milk (2 publications, 2 ongoing studies), the number of publications on the searched topic is limited. The references in all identified articles were also searched. Excluded: case report format articles, summaries of reports, private messages and newspaper publications. A total of 71 publications were analyzed, of which 41 are included in this review. There were excluded: case-report articles, summaries of reports, personal messages and newspaper publications. A total of 109 publications were analyzed, of which 41 were included in this review.

Results. Bile acids are important signaling molecules involved in the regulation of lipid metabolism in the liver, glucose and maintenance of metabolic and energy homeostasis. The results of multiple trials indicated interactions between the bile and the intestinal microbiota and PBC. There is evidence that the microbiome may play a role in the pathogenesis of PBC. In the absence of bile acids, the bile acid 7 α -dehydroxylating bacterial population collapses.

Conclusion. Modulation of the microbiome by pre-/pro-and synbiotics can deliver significant positive hepatic effects without much concern of major side-effects. In light of the search for safe, effective and convenient methods of treatment, adding mare's milk to the treatment of PBC is the dietary approach with high potential for affecting the chain in the pathogenesis of PBC through modeling the composition of the intestinal microbiome. In the presence of the treatment complexity the clinical medicine obtains a remedy in the form of a natural product - mare's milk, the preventive, dietary, and therapeutic effects of which are known for long.

Keywords: *primary biliary cholangitis, bile acids, microbiome, mare's milk.*

Резюме

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОБЫЛЬЕГО МОЛОКА

Майя С. Жумабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2632-6717>**Гульмира С. Досатаева**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4226-3741>**Галия М. Шаймарданова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-1414-8618>**Лариса В. Козина**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0581-6231>**Виктор В. Ткачев**², <https://orcid.org/0000-0003-4455-3427>¹ АО «Национальный научный медицинский центр», г.Нур-Султан, Республика Казахстан;² НАО «Медицинский Университет Астана», Кафедра пропедевтики внутренних болезней, г.Нур-Султан, Республика Казахстан.

Актуальность. Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, является редким заболеванием, которое поражает главным образом женщин и характеризуется холестазом, хроническим течением, обнаружением специфических антимитохондриальных антител (АМА) и частым прогрессированием до конечной стадии заболевания печени (цирроз печени). В обзоре представлены последние данные об этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний печени, в том числе о взаимосвязи метаболизма желчных кислот и кишечного микробиома при ПБХ. Кратко освещены терапевтические подходы моделирования кишечного микробиома

Цель. Представить обзор современных данных о патогенезе аутоиммунных заболеваний печени, взаимосвязи метаболизма желчных кислот и кишечного микробиома при ПБХ, а также о терапевтических подходах коррекции микробиоты кишечника, в том числе с помощью кобыльего молока.

Стратегия поиска: проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах PubMed, CochraneLibrary, Medline, Embase, ResearchGate по ключевым словам. Глубина поиска составила 20 лет, с 2000 по 2018 годы, включая последние публикации 2019 г. В обзор были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях и обзорные статьи. С учетом того, что ПБХ относится к редким заболеваниям, а исследований по кобыльему молоку крайне мало (2 публикации, 2 продолжающихся исследования), количество публикаций по искомой теме ограничено. Изучались также цитируемые ссылки в найденных релевантных источниках. Исключены: статьи формата «кейс-репорт», резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации. Всего было проанализировано 71 публикаций, из них 41 публикация включены в данный обзор.

Результаты: Согласно современным представлениям, желчные кислоты являются важными сигнальными молекулами, участвующими в регуляции липидного обмена в печени глюкозы и поддержании метаболического и энергетического гомеостаза. Результаты многочисленных испытаний показали взаимодействие между желчью и кишечной микробиотой и ПБХ. В отсутствие желчных кислот популяция бактерий, участвующих в 7 α -дегидроксилировании желчных кислот, значительно снижается.

Выводы: моделирование кишечного микробиома с помощью пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков при ПБХ может давать значительные положительные эффекты на функции печени без особых побочных эффектов. В свете поиска безопасного, эффективного и удобного дополнительного метода лечения кобылье молоко приобретает высокий потенциал в плане воздействия на одно из звеньев патогенеза ПБХ путем моделирования композиции кишечного микробиома. На фоне сложности лечения клиническая медицина приобретает средство в виде натурального продукта – кобыльего молока, профилактические, диетические, лечебные эффекты которого известны давно.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, желчные кислоты, микробиом, кобылье молоко.

Түйіндеме

БІРІНШІЛІК БИЛИАРЛЫ ХОЛАНГИТ АУРУЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ САУМАЛ ПАЙДАЛАНУ БАРЫСЫНДАҒЫ ӨТ ҚЫШҚЫЛЫ ЖӘНЕ ІШЕК МИКРОБИОМ МЕТАБОЛИЗМІ

Майя С. Жумабаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2632-6717>

Гульмира С. Досатаева ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4226-3741>

Галия М. Шаймарданова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1414-8618>

Лариса В. Козина ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0581-6231>

Виктор В. Ткачев ², <https://orcid.org/0000-0003-4455-3427>

¹ АО «Ұлттық ғылыми медициналық орталық», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

² Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, НАО «Астана Медициналық университеті», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Бұрын бастапқы билиарлы цирроз деп аталатын біріншілік билиарлы холангит сирек кездесетін ауру болып табылады. Негізінен әйелдерге әсер етіп, холестазбен сипатталады, созылмалы ағымда өтеді сондай – ақ антимитохондрияға қарсы антиденелер (АМА) анықталуымен сипатталады. Шолуда бауыр аутоиммунды ауруларының этиопатогенезі туралы, соның ішінде біріншілік билиарлы холангит - де өт қышқылдарының метаболизмі мен ішек микробиомасы арасындағы байланыс туралы соңғы мәліметтер келтірілген. Ішек микробиомасын модельдеуге арналған терапиялық тәсілдерге қысқаша шолу жасалады.

Мақсаты. Бауырдың аутоиммунды ауруларының патогенезі, өт қышқылы метаболизмі мен ішек микробиомының біріншілік билиарлы холангит - мен байланысы, сонымен қатар ішек микробиоты, оның ішінде саумалмен емдеудің емдік тәсілдері туралы ағымдағы мәліметтерге шолу жасау.

Іздеу стратегиясы: PubMed, CochraneLibrary, Medline, Embase, ResearchGate веб-ресурстарындағы ғылыми жарияланымдарды кілт сөздер бойынша іздеу және талдау. Іздеу тереңдігі 2000 жылдан 2018 жылға дейін 20 жыл болды, оның ішінде 2019 жылы шыққан соңғы басылымдар. Шолуда рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер және шолу мақалалары болды. Біріншілік билиарлы холангит - сирек кездесетін ауру екенін және бие сүтіне қатысты зерттеулердің өте аз екенін ескерсек (2 жарияланым, 2 зерттеу), қажетті тақырыптағы жарияланымдар саны шектеулі. Анықталған сілтемелер табылған тиісті дереккөздерде де

қарастырылды. Қамтылмаған: мақалалар форматындағы мақалалар, баяндамалардың қысқаша мазмұны, жеке хабарламалар және газет басылымдары. Барлығы 71 жарияланымға талдау жасалды, оның 41-і осы шолуға енгізілді.

Нәтижелер: заманауи тұжырымдамаларға сәйкес, өт қышқылдары бауырдағы, глюкозадағы липидтер алмасуын реттеуге және метаболкалық және энергетикалық гомеостазды қолдауға қатысатын маңызды сигналдық молекулалар болып табылады. Көптеген сынақтардың нәтижелері өт пен ішек микробиотасы мен біріншілік биллиарлы холангит арасындағы өзара әрекеттесуді көрсетті. Өт қышқылдары болмаған кезде өт қышқылдарының 7 α -дегидроксиленуіне қатысатын бактериялардың саны айтарлықтай азаяды.

Қорытынды: ішек микробиомасын пребиотиктер, пробиотиктер және синбиотиктердің көмегімен біріншілік биллиарлы холангит көмегімен модельдеу кез-келген арнайы жанама әсерлерінсіз бауыр қызметіне айтарлықтай оң әсерін тигізеді. Қауіпсіз, тиімді және ыңғайлы қосымша әдісті іздеу аясында сүт ішек микробиом құрамын модельдеу арқылы біріншілік биллиарлы холангит патогенезіндегі байланыстардың біріне әсер ету тұрғысынан үлкен әлеуетке ие болады. Емдеудің күрделілігі аясында клиникалық медицина алдын-алу, диеталық және емдік әсері бұрыннан белгілі болған табиғи сүт – саумалмен емдеуді ұсынады.

Негізгі сөздер: біріншілік өт жолдары холангит, өт қышқыл, микробиом, саумал.

Библиографическая ссылка:

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В. Кишечный микробиом и метаболизм желчных кислот у больных первичным билиарным холангитом при применении кобыльего молока // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 37-44.

Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.S., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Tkachev V.A. Intestinal microbiome and bile acids metabolism in patients with primary biliary cholangitis using mare's milk // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 37-44.

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В. Біріншілік билиарлы холангит ауруына шалдыққан науқастардың саумал пайдалану барысындағы өтқышқылы және ішек микробиом метаболизмі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 37-44.

Introduction

A medical care data analysis shows that autoimmune diseases and their treatment are considered as the complex problem of modern medicine. The severe course of the disease, treatment failure in most cases, and an unfavorable prognosis put these diseases among the most urgent problems of modern medicine. According to WHO, an increase in morbidity and mortality due to autoimmune diseases has been observed in the world in recent decades.

Autoimmune liver diseases such as autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC)) considered as complex problems. PBC, formerly known as primary biliary cirrhosis - is a rare disease that affects mainly women. This ubiquitous autoimmune liver disease is characterized by cholestasis, the presence of serum antimitochondrial (AMA) or specific antinuclear antibodies (ANA) and a histological picture of chronic non-purulent granulomatous lymphocytic inflammation of the small bile ducts [1]. PBC has a chronic course and often progresses to the end-stage of liver disease (cirrhosis) with its complications, such as portal hypertension, liver failure, hepatic encephalopathy [7,13,3].

The treatment goal is to prevent the terminal stage of liver cirrhosis and relieve concomitant symptoms. Conventional drug therapy aims to slow the progression of the disease and includes both drugs approved for use according to the indications (ursodeoxycholic (UDCA) and obeticholic acids (OCA)) and those used beyond approved indications (fibrotic acid derivatives, budesonide) [7, 13]. The human enteric microbiome is highly complex and has more than 150 times more genes within it than its host. The host and the microbiome have a commensurate

relationship that can evolve over time. The typically symbiotic relationship between the two can become pathogenic. The liver receives a significant amount of its blood supply from the splanchnic circulation, and thus is exposed to bacteria and bacterial products from the intestinal microbiome. Reduced bile acids levels in the gut are associated with bacterial overgrowth and inflammation. This review will focus on the role of the microbiome and bile acids in the development of PBC and one of the therapeutic approaches to modulate the microbiome - bile acid axis through dietary product – mare's milk.

Overview of the pathogenesis

It is currently known that the disease develops as a result of infections that cause immune system disorders in hereditarily predisposed individuals when so-called immune complexes (from antibodies, viruses, etc.) are formed and deposited in tissues and lead to tissue damage.

The causes of autoimmune diseases are not fully explained [7,13]. In addition to the immune system, a hereditary predisposition, environmental factors (stress, malnutrition, UVD, etc.), as well as hormonal levels, play its role in these diseases development, as long as the women are more susceptible to autoimmune diseases. If several organs or systems were involved in the process, then such diseases called "systematic" autoimmune diseases.

There is likely a complex sequence of events that occur in the developments of autoimmune liver diseases [3]. A genetic predisposition to auto-immunity in combination with exposure to environmental triggers (Table 1) leads to the development of CD4 T helper cells which are activated to recognize auto-antigens.

Table 1. Environmental Risk Factors associated with development of autoimmune liver injury.

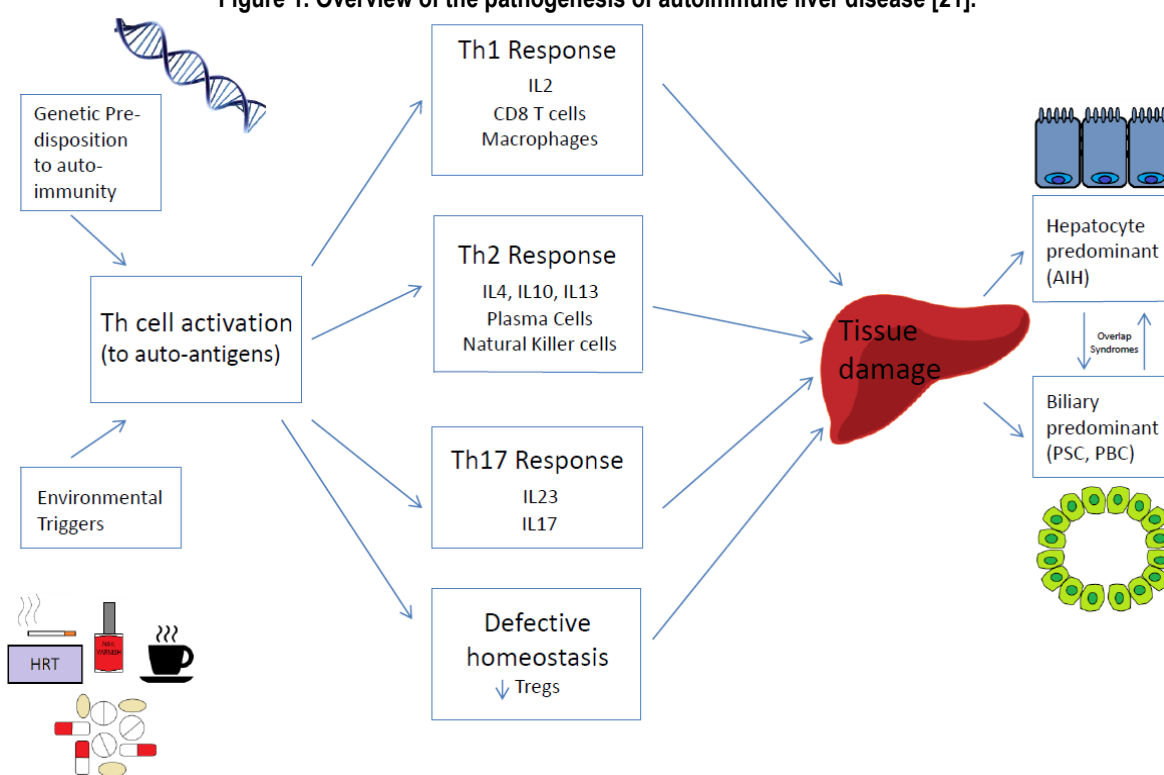
	Factors associated with the disease
Autoimmune hepatitis	Nitrofurantoin; Minocycline; Hepatitis A infection;
Primary biliary cirrhosis	Smoking; HRT; Frequent urinary infections; Nail varnish; Hair dye; Cholestasis of pregnancy; Industrial waste sites; Paracetamol use;
Primary Sclerosing cholangitis	Inflammatory bowel disease; Smoking (protective); Coffee; Hormonal contraception; Diet

This can lead to a variety of immune responses, all of which can lead to tissue damage; the Th1 response involving IL-2 in the differentiation of CD8 cytotoxic T cells and macrophages; the Th17 response involving IL-17 and IL-23; the Th2 response involving IL-4, IL-10 and IL-13 as well as differentiation of B cells into plasma cells resulting in immunoglobulin production as well as activation of monocytes and Natural Killer (NK) cells;

Defective cell homeostasis results in increased cell senescence and defective apoptosis. Decreased numbers of circulating Tregs affects all of these pathways [3].

A combination of these immune responses leads to tissue injury, although it is not certain exactly what factors are involved in the development of biliary or hepatic-predominant disease (Figure 1).

Figure 1. Overview of the pathogenesis of autoimmune liver disease [21].



Metabolism of the bile acids by the gut microbiota

The intestinal microbiome plays an important role in the etiopathogenesis of PBC by regulating metabolism and immune responses. Bile acids are important molecules involved in the regulation of metabolism of lipids in the liver, glucose and maintenance of metabolic and energy homeostasis. Enterohepatic circulation of bile acids is central to the absorption of nutrients and their metabolic regulation. The research results indicate the relationship of bile acids, intestinal microbiome and liver diseases. A disturbance of the metabolism of bile acids is associated with the development of non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, hepatic encephalopathy and cholestatic diseases. [6, 23, 10, 24, 7, 4, 19, 10,11].

Intestinal microbial enzymes contribute significantly to the metabolism of bile acids through deconjugation and dehydroxylation reaction with the formation of unconjugated

bile acids and secondary bile acids [6, 23, 10, 24, 7, 4, 19, 10]. These microbial enzymes (which include bile salt hydrolase (BSH) and bile acid-inducible enzymes (BAI)) are important for bile acids homeostasis. The study of the interaction between bile acids and gut microbiota in the context of liver disease is essential because the human liver is the only organ in the body that produces all 14 enzymes required for de novo synthesis of the primary bile acids [8, 27].

The main function of bile acids is to assist the absorption of dietary lipids and lipid-soluble nutrients. However, they are now recognized as signalling molecules through activation of receptors like farnesoid X receptor (FXR) or G protein-coupled receptor (TGR5). Therefore, they may modulate lipid, glucose, energy and drug metabolisms as well as their own biosynthesis [22, 23]. The part of the bile acids that escape the enterohepatic

circulation (200 to 800 mg daily in humans) passes into the colon where they undergo bacterial metabolism. These bacterial conversions appear very early in life as 16 different bile acids were identified in meconium [22, 24]. The main bile salt conversions in the human gut include

deconjugation, oxidation and epimerization of hydroxyl groups at C3, C7 and C12, 7-dehydroxylation, esterification and desulfation (Table 2) [30, 27] and lead to the presence of over 20 different secondary bile acids in adult human feces.

Table 2.

Bacterial genera of the gut microbiota involved in bile acids metabolism [22].

Reactions	Bacterial genera
Deconjugation	<i>Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Lactobacillus, Listeria</i>
Oxidation and epimerization	<i>Bacteroides, Clostridium, Escherichia, Egghertella, Eubacterium, Peptostreptococcus, Ruminococcus</i>
7-dehydroxylation	<i>Clostridium, Eubacterium</i>
Esterification	<i>Bacteroides, Eubacterium, Lactobacillus</i>
Desulfatation	<i>Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Pseudomonas</i>

The current publication by Kakiyama et al. (2013) provides interesting data in which dysbiosis is occurring in patients with cirrhosis in part due to low bile acid input into the gut [27, 28]. This data suggests that in the absence of bile acids, the bile acid 7 α -dehydroxylating bacterial population collapses. Two observations point to this conclusion. First, total bile acids in feces of patients with advanced cirrhosis decreased roughly 5-fold and the ratios of deoxycholic acid/ cholic acid (DCA/CA) and lithocholic/chenodeoxycholic acid (LCA/CDCA) decreased significantly. Second, there is a significant positive correlation between the presence of members of the *Clostridium* cluster XIVa and DCA and LCA concentration. Members of *Clostridium* cluster XIVa, which includes the bile acid 7 α -dehydroxylating bacteria, decrease in the intestines as cirrhosis severity advanced. Taken together, these data show a direct relationship between the bile acid pool size and the relative abundance of *Clostridium* cluster XIVa [18, 21].

There are several studies about the gut microbiome in patients with PBC are worth reviewing. In the trial by Tang et al, 37 patients were followed over time to investigate the effect of UDCA-treatment on the microbiome. Similar to PSC, the gut microbiome in PBC patients is characterized by reduced bacterial alpha diversity, and large differences in beta diversity and several genera, including *Haemophilus, Veillonella* and *Streptococcus*. Interestingly, several genera, including *Haemophilus* and *Streptococcus*, were affected by UDCA treatment in the followup cohort. In addition, *Veillonella* abundance was reduced after treatment in patients with an adequate UDCA-response, while *Veillonella* increased during UDCA treatment in patients with an inadequate response [36]. This could suggest that microbial markers (like e.g., *Veillonella* abundance) could be used as potential therapeutic or prognostic biomarkers, but this would have to be investigated in dedicated trials and validated in the future [39].

Several of the findings by Tang et al replicate results from an earlier study (Lv L-X, Fang D-Q, Shi D, et al.) of the microbiome in 42 early-stage PBC patients, which also showed that several genera depleted in the gut of PBC patients were negatively associated with markers of liver injury and inflammation [37]. In addition, *Veillonella* has also been reported to be increased in the salivary microbiome of

both PBC (n = 39) and autoimmune hepatitis (AIH, n = 17) patients, and correlated positively with IL-1 β , IL-8 and immunoglobulin A [1].

Overall, it is probably reasonable to conclude that there are major alterations of the gut microbiome of patients with cholestatic liver diseases. Both conditions (PSC and PBC) show enrichment of specific taxa, e.g. *Streptococcus, Haemophilus* and *Veillonella* [39].

Therapeutic approaches to modulation of the microbiota

The gut microbiome can be modulated in different ways and targeting intestinal dysbiosis has been investigated as a way to cure liver disease. Therapeutic approaches can be divided into antibiotics, pre-/pro-/synbiotics, dietary changes and fecal microbial transplantation (Table 3) [29]. Prebiotics are nondigestible carbohydrates that promote beneficial changes in the activity and composition of gastrointestinal microflora. Probiotics are living microorganisms (bacteria, fungi) that present a health benefit for the host. Synbiotics contain both prebiotics and probiotics [15, 31, 14]

Absorbable antibiotics should not be used to target the microbiome, whereas non-absorbable antibiotics, e.g. rifaximin are well suited to do so but most likely exert many effects independent from their bactericidal action. In most cases, absorbable antibiotics cause a lasting disruption to the composition of the gut microbiota, which then opens the doors to antibiotic resistance, as well as fungal and pathogen overgrowth (e.g. *Clostridium difficile*) with increased risk of morbidity and mortality [33].

Therefore, the use of pre-, pro- and/or synbiotics has long been advocated. Currently more than 500 clinical trials are registered at nih.gov., clearly underlining the interest in this field [29].

Many years ago, prebiotics, such as *inulin*, were shown to reduce hepatic lipogenesis and serum triglycerides in humans [12] attributable to their fermentation by gut microbiota and the associated increase in short chain fatty acids, such as propionate in the colon and portal vein [16].

Modulation of the microbiome by pre-/pro-and synbiotics can deliver significant beneficial hepatic effects without much concern of major side-effects. In contrast, the safety and efficacy of fecal microbial transplantation, or adsorbents, are less clear [29].

Table 3.

Potential therapies for dysbiosis [15, 31].

Therapy	Effect on intestinal microbiota	Examples
Prebiotic	Complex carbohydrates; digested by colonic microbes to form short-chain fatty acids and lactate, which stimulate the growth of beneficial bacteria	Fructo-oligosaccharide (FOS) Galacto-oligosaccharide (GOS) Lactulose Inulin
Probiotic	Living microorganisms that confer a health benefit on their host through antimicrobial effects, enhancement of mucosal barrier integrity, and immunomodulation	<i>Lactobacillus GG (LGG)</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus johnsonii</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Saccharomyces boulardii</i> VSL#3
Synbiotic	Contain prebiotic and probiotic; augment the activity and prolong the survival of potentially beneficial probiotics	<i>Bifidobacterium</i> β FOS Protexin <i>Lactobacillus</i> β inulin
Antibiotic	Antimicrobial effects; changes in bacterial populations and composition; alterations in bacterial metabolic function and virulence	Rifaximin Norfloxacin Neomycin Metronidazole
Fecal microbiota transplant	Colonization resistance (limiting the colonization of pathogens); modulation of bacterial metabolic function	
Dietary changes	Contribution to a higher microbial diversity	A diet rich in fermented milk, vegetables, cereals, coffee, and tea

A diet rich in fermented milk, vegetables, cereals, coffee, and tea contributes to a higher microbial diversity in patients with cirrhosis [5].

In light of the search for safe, effective and convenient methods of treatment, mare's milk acquires a high potential for affecting the chain in the pathogenesis of PBC through modeling the composition of the intestinal microbiome.

Mare's milk – new opportunities

Mare's milk contains about 40 biological components necessary for the human body: amino acids, fats, enzymes (lysozyme, amylase), micro-elements (calcium, sodium, potassium, phosphorus, iron, magnesium, copper, iodine, sulfur, cobalt, zinc, bromine) and vitamins (A, C, B1, B2, B6, B12, E, H, PP, beta-carotene, folic acid) in optimally balanced proportions. A high percentage of nutrients, including vitamins, amino acids, promote immunomodulation, increasing the adaptogenic properties of the body [12]. Valiev A. (2001) demonstrated the effect of essential fatty acids of mare's milk on immunocompetent cells and non-specific resistance after 6 weeks from the start of mare's milk inclusion into the diet [13]. The main immunoglobulin in mare's milk is the secretory IgA [14]. Human and mare's secretory IgA's homology was previously demonstrated by cross-reactions using human anti-IgA antiserum. mare's milk has a powerful detoxification effect, mare's microflora mutagens action, replenishes essential nutrients complex and removes toxins from the body. Milk has a certain degree of antimicrobial effect against opportunistic and pathogenic fungi, bacteria and viruses due to its own microflora [14,2,16]. mare's milk is rich for active substances, natural enzymes that help regulate the intestinal flora, limit the growth of unwanted bacteria and increase the growth of bifidobacteria and lactic acid bacteria. Besides this, mare's milk composition provides with immunoglobulins A, M, and G, which act as potentially pathogenic microorganisms marker, so eases the protection task [14]. High antimicrobial activity of mare's milk is associated with lysozymes, immunoglobulins,

lactoperoxidase, and lactoferrin. When ingested in the digestive tract, lysozyme has a strong normalizing effect on the composition of the microbial flora of the mouth and intestines. Breast milk's lysozyme is 100 times more active than cow's milk lysozymes. It not only inhibits the growth of pathogenic flora but also promotes the growth of bifidoflora in the intestines of infants.

The chemical profile of mare's milk is well described [12,16]. Significant quantitative differences were observed between mare's milk, cow's and human milk. These differences include a higher fat and lactose content, but less protein and minerals in mare's milk compared to cow's. However, its protein, sugar and mineral content is similar to human milk, which makes its use as an infant formula more attractive compared to a cow's milk [16]. Mare's milk has a lower concentration of casein than cattle milk but contains twice as much serum. Although the chemical composition of mare's milk is widely available, it is little known of the mare's milk compounds biological activity [16].

The main antimicrobial activity of mare's milk is associated with the serum fraction. Indeed, some components such as lysozyme immunoglobulins, lactoperoxidase, and lactoferrin are well known for their significant antimicrobial effect [16].

Other components, such as complex oligosaccharides can prevent the adhesion of pathogens to the intestinal mucosa and digested only by specific bacteria, such as *lactobacilli* or *bifidobacteria* which gives them prebiotic properties. The prebiotic property of *Lactobacillus pentosus* MMP4 in vivo isolated from mare's milk is described. The ability to inhibit clinically pathogenic microorganisms such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella* has been identified [9].

Salmonella enterica serovar *Typhimurium* (*Salmonella typhimurium*) is the main food pathogen and is the most common salmonella serovar in Europe along with Enteritidis serovar. The antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from mare's milk, growth

inhibition of *Salmonella typhimurium* LT-2, *Shigella sonnei*, *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O 157 with comparable levels of ampicillin were evaluated, which indicates a favorable aspect of the FSMM15 strain as probiotic strain [2,16].

Clinical trials of using mare's milk are presented to a lesser extent. The effect of the use of mare's milk on the severity of atopic dermatitis, intestinal microbiome and immunological parameters in patients with atopic dermatitis is described: the SCORAD index decreased by 30%, the level of bifidobacteria increased from 4.6% to 11.9%, immunological parameters, with the exception of C- reactive protein has not changed [18].

The Pubmed database contains research data that shows the efficiency and safety of mare's milk for patients with inflammatory bowel diseases [19,28]. Several other clinical trials in Kazakhstan are currently being conducted on the effectiveness of mare's milk for patients with psoriasis (NCT03594877), non-alcoholic fatty liver disease (NCT03664596).

The ongoing clinical study (NCT03665519) aims to increase the effectiveness of PBC therapy targeting on the therapeutic approaches to modulate the microbiome - bile acid axis through dietary product – mare's milk. In the presence of the treatment complexity, the clinical medicine obtains a remedy in form of a natural product - mare's milk, the preventive, dietary, and therapeutic effects of which are known for long.

Conclusion

There are complex interactions between the liver, bile acids and the gut microbiome. Bile acid pool size has recently been shown to be a function of microbial metabolism of bile acids in the intestines. Recent studies have shown potential mechanisms explaining how alterations in the microbiome affect bile acid pool size and composition.

As we enter the era of personalized medicine it will be important to consider the role of microbiota composition in determining individual efficacy and safety of several drugs [26]. A better understanding of the host-microbial interactions in cholestatic diseases may therefore greatly improve clinical care in these conditions.

Modulation of the microbiome by pre-/pro-and synbiotics, diet changes can deliver significant beneficial hepatic effects without much concern of major side-effects.

The use of mare's milk in human consumption is not new, despite it being concentrated in certain regions of the world (especially Central Asia), where it is mainly consumed in the form of kumys. However, scientific discoveries about compositional characteristics have induced interest in mare's milk in other countries of the world [17]. Aspects that deserve to be highlighted and which support recommendations for using mare's milk in human daily ration are its similarity to human milk, high test qualities, the richness in probiotics, the balance between casein and whey proteins, the presence of bioactive compounds and the nutritional quality of the lipid fraction. In fact, the results obtained in studies have proven the functionality of this milk as a food and suggest that its inclusion into human diets can bring several beneficial effects to health [41].

Thus, adding mare's milk to the treatment options of PBC is the dietary approach with high potential for affecting

the chain in the pathogenesis of PBC through modeling the composition of the intestinal microbiome.

References:

1. Abe K., Takahashi A., Fujita M., et al. Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease // PLoS ONE. 2018;13:e0198757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198757>.
2. Aryantini N.P., Yamasaki E., Kurazono H., Sujaya I.N., Urashima T., Fukuda K. In vitro safety assessments and antimicrobial activities of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from a fermented mare's milk // Anim Sci J. 2017 Mar;88(3):517-525. doi: 10.1111/asj.12668.
3. Arndtz K. & Hirschfield, GM 2016, 'The pathogenesis of autoimmune liver disease', Digestive Diseases, vol. 34, no. 4, pp. 327-333. <https://doi.org/10.1159/000444471>
4. Bajaj J.S., Ridlon J.M., Hylemon P.B. et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012; 302:168-75.
5. Bajaj J.S., Idilman R., Mabudian L. et al. Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort // Hepatology. 2018;68:234e247.
6. Boyer J.L. Bile Formation and Secretion. Compr Physiol. 2013; 3(3):1035-78.
7. Chazouillres O., Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: J. Rods (Ed.) Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice. 3rd ed. Blackwell, Oxford; 2007: 14811500.
8. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis // J Lipid Res 2009; 50:1955-66; PMID:19346330; <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R900010-JLR200>
9. Choudhary J., Dubey R.C., Sengar G., Dheeman S. Evaluation of Probiotic Potential and Safety Assessment of *Lactobacillus pentosus* MMP4 Isolated From Mare's Lactation // Probiotics Antimicrob Proteins. 2018 May 30. doi: 10.1007/s12602-018-9431-x.
10. Dawson P.A., Karpen S.J. Intestinal transport and metabolism of bile acids // J Lipid Res 2015; 56(6):1085-99.
11. Devkota S., Chang E.B. Interactions between diet, bile acid metabolism, gut microbiota, and inflammatory bowel diseases // Dig Dis 2015; 33:351-6.
12. Dominique Letexier, Frédérique Diraison, Michel Beylot Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans // The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 77, Issue 3, March 2003, P 559–564, <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.3.559>
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // Journal of Hepatology. 2009. P?
14. Foekel C., Schubert, R., Kaatz M., Schmidt, Bauer A., Hipler U. C., Jahreis G. Dietetic effects of oral intervention with mare's milk on the Severity Scoring of Atopic Dermatitis, on fecal microbiota and on immunological parameters in patients with atopic dermatitis // International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2009.60 (sup7), 41-52. PMID: 19462320.
15. Frei R., Akdis M., O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system:

- experimental data and clinical evidence // *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31(2):153–158 [PubMed: 25594887]
16. *Gobind Anand, Amir Zarrinpar, Rohit Loomba* Targeting Dysbiosis for the Treatment of Liver Disease// *Semin Liver Dis.* 2016 February; 36(1): 37–47. doi:10.1055/s-0035-1571276.
17. *Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S., Gil G., Dent P.* Bile acids as regulatory molecules // *J. Lipid Res.* 2009, 50, 1509–1520.
18. *Herbert Tilg, Patrice D Cani, Emeran A Mayer* Gut microbiome and liver diseases // *Gut*, 2016 65:2035–2044. doi:10.1136/gutjnl-2016-312729
19. *Ícaro Marcell Lopes Gomes Barreto, Adriano Henrique do Nascimento Rangel, Stela Antas Urbano, Joadilza da Silva Bezerra, Chiara Albano de Araújo Oliveira* Equine milk and its potential use in the human diet// *Food Sci. Technol, Campinas*, 39(Suppl. 1): 1-7, June 2019
20. *Jason M. Ridlon, Joao Marcelo Alves, Phillip B Hylemon and Jasmohan S Bajaj* Cirrhosis, bile acids and gut microbiota/ Unraveling a complex relationship // *Gut Microbes* 4:5, 382–387; September/October 2013
21. *Javier Fernandez, Puneeta Tandon, Jose Mensa, and Guadalupe Garcia-Tsao* Antibiotic Prophylaxis in Cirrhosis: Good and Bad// *Hepatology*, Vol. 63, NO. 6, 2016. 2019-2031.
22. *Jonsson G., Midtvedt A.C., Norman A., Midtvedt T.* Intestinal microbial bile acid transformation in healthy infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995, 20, 394–402.
23. *Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M. et al.* Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis // *J Hepatol* 2013; 58(5):949-55.
24. *Kakiyama G., Pandak W.M., Gillevet P.M., Hylemon P.B., Heuman D.M., Daita K. et al.* Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis // *J Hepatol* 2013; 58:949-55; PMID:23333527; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.003>
25. *Li T., Apte U.* Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation and cancer // *Adv Pharmacol.* 2015; 74:263-302.
26. *Li T., Chiang Y.L.* Bile acids as metabolic regulators // *Curr Opin Gastroenterol.* 2015; 31(2):159-65.
27. *Lv L-X, Fang D-Q, Shi D, et al.* Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis // *Environ Microbiol.* 2016;18:2272-2286.
28. *Martin Kummen, Johannes R. Hov* The gut microbial influence on cholestatic liver disease// *Liver International.* 2019;39:1186–1196. <https://doi.org/10.1111/liv.14153>
29. *Midtvedt T.* Microbial bile acid transformation // *Am. J. Clin. Nutr.* 1974, 27, 1341–1347.
30. *Palmer A.C.* Nutritionally mediated programming of the developing immune system // *Adv Nutr.* 2011 Sep;2(5):377-95. Doi: 10.3945/an.111.000570. Epub 2011 Sep 6. Review.
31. *Patel R., DuPont H.L.* New approaches for bacteriotherapy: pre- biotics, new-generation probiotics, and synbiotics // *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 2):S108–S121 [PubMed: 25922396]
32. *Pahud J.J., Mach J.P.* Equine secretory IgA and secretory component // *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1972;42(2):175-86.
33. *Philippe Gérard* Metabolism of Cholesterol and Bile Acids by the Gut Microbiota // *Pathogens* 2014, 3, 14-24; doi:10.3390/pathogens3010014
34. *Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. et al.* Bile Acids and the Gut Microbiome // *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30(3):332-8.
35. *Reiner Wiest, Agustin Albillos, Michael Trauner, Jasmohan S. Bajaj, Rajiv Jalan* Targeting the gut-liver axis in liver disease // *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 1084–1103
36. *Schubert R., Kahle C., Kauf E., Hofmann J., Hubert I., Gruhn B., Jahreis G.* Dietetic efficacy of mare's milk for patients with chronic inflammatory bowel diseases-clinical study // *Ernährung*, 2009. 33(7/8), 314-321.
37. *Sercan Karav, Jaime Salcedo, Steven A. Frese, and Daniela Barile.* Thoroughbred mare's milk exhibits a unique and diverse free oligosaccharide profile // *FEBS Open Bio.* 2018 Jul 16;8(8):1219-1229. doi: 10.1002/2211-5463.12460. eCollection 2018 Aug.
38. *Tang R., Wei Y., Li Y. et al.* Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy // *Gut.* 2018;67:534-541.
39. *Uniacke-Lowe et al.* 2010. Equine milk proteins: Chemistry, structure and nutritional significance // *Int Dairy J* Volume 20, Issue 9, September 2010, Pages 609-629
40. *Valiev A.G.* Features of secondary immune response and status of nonspecific resistance of the rat, fed rations with mare's milk, rich in essential fatty acids. *Vopr Pitan.* 2001; 70(5):10-3. [in Russian].
41. *Vallim de Aguiar T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A.* Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism // *Cell Metabolism.* 2013; 17(5):657-69.

Contact Information:

Shaimardanova Galiya Masugutovna – doctor of medical sciences, Head of the Department of Pathomorphology, JSC National Scientific Medical Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Mailing address: Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan, 42 Abylay Khan Avenue.

Phone: +77017299148, 8 (7172) 57-76-18

E-mail: galiya_masugut@mail.ru

Получена: 19 июня 2019 / Принята: 2 июля 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 616-002.5; 577.21

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА

Айнур Ж. Ахметова^{1,2}, [http:// orcid.org/0000-0002-5557-3338](http://orcid.org/0000-0002-5557-3338)

Айнур Р. Акильжанова^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Асхат Б. Молкенов¹, <http://orcid.org/0000-0003-2339-5204>

Улыкбек Е. Каиров¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

Венера Л. Бисмилда³, SCOPUS ID: 8441834800

Ляйля Т. Чингисова³, SCOPUS ID: 39261046300

Улан А. Кожамкулов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Несмотря на то, что уровень заболеваемости туберкулезом снижается с каждым годом в Казахстане, широкое распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза ставит под угрозу борьбу против туберкулеза. По данным различных исследований, генотип W-Beijing *M. tuberculosis* ассоциирован с лекарственной устойчивостью и вызывает более тяжелые формы туберкулеза. Цель работы: оценка спектра мутаций в гене *katG*, промоторных областях *fabG-inhA*, *oxyR-ahpC* и *rpoB* отвечающих за лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину и определение генетических семейств 103 мультирезистентных клинических изолятов *M. tuberculosis* распространенных в Казахстане по методу Сэнгера и сполиготипированию, соответственно. Среди 103 мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* в Казахстане преобладала мутация в 531 кодоне Ser→Leu *rpoB* гена (87,4%) и в 315 кодоне Ser→Thr *katG* гена (97%) обуславливающих устойчивость к рифампицину и изониазиду, соответственно. Более 80% штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью были отнесены к наиболее вирулентному и широко распространенному в мире генотипу Beijing. Таким образом, штаммы семейства Beijing *M. tuberculosis* являются доминирующими среди мультирезистентных и лекарственно-устойчивых штаммов в Казахстане.

Ключевые слова: туберкулез, сполиготипирование, множественная лекарственная устойчивость.

Abstract

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF MULTIDRUG RESISTANT *M. TUBERCULOSIS* STRAINS DISTRIBUTED IN THE TERRITORY OF KAZAKHSTAN

Ainur Zh. Akhmetova^{1,2}, [http:// orcid.org/0000-0002-5557-3338](http://orcid.org/0000-0002-5557-3338)

Ainur R. Akilzhanova^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Askhat B. Molkenov¹, <http://orcid.org/0000-0003-2339-5204>

Ulykbek E. Kairov¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

Venera L. Bismilda³, SCOPUS ID: 8441834800

Lyailya T. Chingissova³, SCOPUS ID: 39261046300

Ulan A. Kozhamkulov¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² L.N.Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

³ National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty city, Republic of Kazakhstan.

In spite of that the rate of tuberculosis is decreasing every year in Kazakhstan wide distribution of drug-resistant tuberculosis threatens tuberculosis control. According to various studies, *M. tuberculosis* W-Beijing genotype is associated with drug resistance and more severe forms of tuberculosis. Aim of the study: estimation of mutations spectrum in *katG*, *fabG-inhA*, *oxyR-ahpC* and *rpoB* responsible for drug resistance of *M. tuberculosis* to isoniazid and rifampicin, and

determination of genetic families of 103 multidrug resistant clinical isolates of *M.tuberculosis* spread in Kazakhstan by Sanger method and spoligotyping, respectively. Among 103 multidrug resistant strains in Kazakhstan mutations at 531 codon Ser→Leu of *rpoB* gene (87,4%) and at 315 codon Ser→Thr of *katG* gene (97%) responsible for resistance to rifampicin and isoniazid respectively were prevailed. More than 80% of multidrug resistant *M.tuberculosis* strains were referred to Beijing genotype, the most virulent and widely spread genotype in the world. *M. tuberculosis* Beijing family strains prevail among multidrug and drug resistant strains in Kazakhstan.

Key words: tuberculosis, spoligotyping, multidrug resistance.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАН ТЕРРИТОРИЯСЫНДА ТАРАЛҒАН КӨПТІК ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ *M.TUBERCULOSIS* ШТАММДАРЫНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Айнур Ж. Ахметова^{1,2}, [http:// orcid.org/0000-0002-5557-3338](http://orcid.org/0000-0002-5557-3338)

Айнур Р. Акильжанова^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Асхат Б. Молкенов¹, <http://orcid.org/0000-0003-2339-5204>

Улыкбек Е. Каиров¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

Венера Л. Бисмилда³, SCOPUS ID: 8441834800

Ляйля Т. Чингисова³, SCOPUS ID: 39261046300

Улан А. Кожамкулов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ ҚР Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Қазақстанда туберкулез ауруының көрсеткіштері жылдан жылға төмендеуіне қарамастан, дәріге төзімді туберкулездің кең таралуы туберкулезге қарсы күреске қауіп төндіруде. Әр түрлі зерттеулер мәліметтеріне сәйкес W-Beijing *M.tuberculosis* генотипі дәрілік төзімділік пен туберкулездің ауыр формаларымен ассоциацияланған. Жұмыстың мақсаты: изониазид пен рифампицинге *M.tuberculosis* дәрілік төзімділігін анықтайтын *katG* гені, *fabG-inhA*, *oxyR-ahpC* промоторлық аймақтары мен *rpoB* геніндегі мутациялар спектрін, және 103 мультирезистентті *M.tuberculosis* клиникалық изоляттарының генетикалық тұқымдастарын сәйкесінше Сэнгер әдісі мен сполиготиптеу әдісімен бағалау және анықтау. Қазақстандағы 103 көптік дәріге төзімді *M.tuberculosis* штамдарының арасында сәйкесінше рифампицин мен изониазидке төзімділікті анықтайтын *rpoB* генінің 531 кодонындағы мутация Ser→Leu (87,4%) және *katG* генінің 315 кодонындағы мутация Ser→Thr (97%) басымдылық көрсетті. Көптік дәріге төзімді *M.tuberculosis* штамдарының 80% көбі ең вирулентті, дүниежүзінде кең таралған Beijing генотипіне жататыны анықталды. Beijing *M.tuberculosis* тұқымдасының штамдары Қазақстанда таралған мультирезистентті және дәріге төзімді штамдар арасында басым.

Түйін сөздер: туберкулез, сполиготиптеу, көптік дәріге төзімділік.

Библиографическая ссылка:

Ахметова А.Ж., Акильжанова А.Р., Молкенов А.Б., Каиров У.Е., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Кожамкулов У.А. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *M.TUBERCULOSIS*, циркулирующих на территории Казахстана // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 45-52.

Akhmetova A.Zh., Akilzhanova A.R., Molkenov A.B., Kairov U.E., Bismilda V.L., Chingissova L.T., Kozhamkulov U.A. Molecular characterization of multidrug resistant *M.TUBERCULOSIS* strains distributed in the territory of Kazakhstan // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 45-52.

Ахметова А.Ж., Акильжанова А.Р., Молкенов А.Б., Каиров У.Е., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Кожамкулов У.А. Қазақстан территориясында таралған көптік дәріге төзімді *M.TUBERCULOSIS* штамдарының молекулалық сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 45-52.

Введение

В настоящее время туберкулез (ТБ), вызываемый штаммами *Mycobacterium tuberculosis* все еще остается важной глобальной проблемой здравоохранения в мире. Несмотря на эффективную схему лечения в 2017 году в мире было зарегистрировано 10 миллионов новых случаев ТБ и 1,6 миллионов смертей среди больных ТБ, что меньше по сравнению с 2016г., когда было зарегистрировано 10,4 миллионов новых случаев

ТБ и 1,7 миллионов смертей [WHO, 2018; WHO, 2017]. Уровень заболеваемости снижается с каждым годом, однако, широкое распространение лекарственно-устойчивого ТБ, особенно мультирезистентного или ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), ассоциированного с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам первого ряда – изониазиду и рифампицину ставит под угрозу борьбу против туберкулеза. Проблема туберкулеза остается

актуальной и в Казахстане. По данным Национального научного центра фтизиопульмонологии (г. Алматы) в 2017 г. показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в Казахстане составили 52,2 и 3,0 случаев на 100 000 населения, соответственно [Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 2018]. Согласно данным ВОЗ, Казахстан входит в тридцатку стран с высокими показателями МЛУ-ТБ в мире [WHO, 2018].

С помощью методов генотипирования определены и классифицированы 7 основных генетических линий микобактерий туберкулеза, среди которых в нашем регионе преобладают линия 2 (Восточно-Азиатская) и 4 (Евро-Американская), включающие множество генетических семейств *M.tuberculosis* таких как Beijing, Haarlem, CAS (Central Asian strain), LAM (Latin American Mediterranean) и другие. Результаты генотипирования показали, что в различных географических регионах распространены разные генотипы с разными характеристиками [Ramazanzadeh *et al.*, 2014]. Поэтому необходимо знать природу лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории определенного географического региона. Одним из самых широко распространенных генотипов является китайский генотип Beijing. Этот генотип часто встречается в Азиатских странах, но в последнее время распространяется на многих континентах мира. Генотип преобладает среди молодых индивидуумов и ассоциирован с лекарственной устойчивостью [European Concerned Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis, 2006]. Также молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что штаммы генотипа Beijing *M.tuberculosis* вызывают более тяжелые формы туберкулеза и в большинстве случаев приводят к неудаче лечения по сравнению с другими штаммами [Mathuria *et al.*, 2016].

В настоящее время существует более 10 методов генотипирования. MIRU-VNTR (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units-Variable Number Tandem Repeats) анализ и сполитипирование являются наиболее широко используемыми методами генотипирования *M.tuberculosis*, так как дискриминирующая способность данных методов, почти такая же, как и у золотого стандарта IS6110-RFLP типирования.

Рифампицин в качестве противотуберкулезного препарата был впервые использован в 1972 г. Препарат имеет высокое бактерицидное действие. Рифампицин ингибирует элонгацию м-РНК [Nguyen *et al.*, 2016], и в большинстве случаев рифампицин-устойчивые микобактерии накапливают мутации ассоциированные с лекарственной устойчивостью в структурном регионе *rpoB* гена, который кодирует β -субединицу бактериальной РНК-полимеразы, в частности в так называемом RRDR (rifampicin resistance-determining region) регионе между кодонами 507-533. Среди всех рифампицин-устойчивых изолятов мутации в *rpoB* гене были найдены в 95% случаев [Prim *et al.*, 2015; Myo *et al.*, 2018]. Изониазид является пролекарством, активируется ферментом каталазы-пероксидазы (*katG*), который кодируется геном *katG* для создания никотинил-НАД продукта [Zhang *et al.*, 1992].

Активированный комплекс связывается с редуктазой белка переносчика еноил-ацила (*inhA*) и ингибирует синтез миколоевой кислоты [Zhang *et al.*, 1992]. 50-95% изониазид-устойчивых изолятов имеют миссенс мутацию в 315 кодоне *katG* гена (S315T) [Miotto *et al.*, 2018; Chin *et al.*, 2018]. Нуклеотидная замена С-15Т в промоторном регионе *fabG-inhA* приводит к повышенной экспрессии *inhA* и является второй наиболее распространенной мутацией среди изониазид-устойчивых образцов, данная нуклеотидная замена была найдена у 6-43% изониазид-устойчивых изолятов [Zhang *et al.*, 2009; Rattan *et al.*, 1998; Ahmad *et al.*, 2009; Sreevatsan *et al.*, 1997]. Также в 10-18% случаев были найдены мутации в промоторной области *oxyR-ahpC*. Ген *ahpC* кодирует алкил-гидропероксид редуктазу, которая вовлечена в клеточную регуляцию оксидативного стресса [Jagielski *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2018].

Цель данного исследования: оценка спектра мутаций в генах, отвечающих за лекарственную устойчивость *M.tuberculosis* к изониазиду и рифампицину и определение генетических семейств 103 клинических изолятов *M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) распространенных в Казахстане.

Материалы и методы

Объектами исследования являются 103 мультирезистентных клинических изолятов микобактерий туберкулеза из различных областей Казахстана, бактериальные референсные штаммы *M.tuberculosis*.

В исследование включены больные туберкулезом с положительным результатом посева мокроты на *M.tuberculosis*. Информированное согласие было подписано каждым пациентом. На каждого пациента была также заполнена информационная карта, в которую были занесены все эпидемиологические и клинические данные, результаты микробиологических тестов. Протокол исследования и информированное согласие, и все виды рекрутинга, были одобрены этическим комитетом Центра наук о жизни (протокол №20 от 22.09.2017г. Заседания этической комиссии Центра наук о жизни АОО "Назарбаев Университет"). Микробиологическая идентификация и выделение чистой культуры *M.tuberculosis* патогена проводились в референс-лаборатории Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан, г. Алматы.

Микробиологические методы исследования *M.tuberculosis*

Для роста микобактерий туберкулеза для посева была использована твердая питательная среда Левенштейна-Йенсена, все посевы инкубировались при 36-37°C до появления роста колоний. Из всех пробирок с выросшими колониями и отобранных для определения лекарственной чувствительности, готовились мазки для микроскопического исследования. Данные мазки окрашивались по Цилю - Нильсену.

Определение *in vitro* чувствительности к противотуберкулезным препаратам осуществлялась на плотной среде Левенштейна-Йенсена методом абсолютных концентраций и методом пропорций [WHO.,

1998; WHO., 2003] и с использованием системы BACTEC-MGIT 960 Mycobacteria Growth Indicator Tube (BD Diagnostic Systems, США). Лекарственная чувствительность подтверждалась молекулярно-генетическими тестами HAIN-тест (GenoType® MTBDR plus) и GeneXpert (Dx System).

Лекарственная чувствительность к рифампицину и изониазиду проводилась по методу абсолютных концентраций в соответствии с рекомендациями ВОЗ на среде Левенштейна-Йенсена, содержащей 40 µg/ml рифампицина или 0,2-1µg/ml изониазида, соответственно [WHO., 2003]. Результаты микробиологических исследований записывались через 28 дней после посева культуры. Изоляты считаются устойчивыми в случае, когда более 20 колоний выросло на средах, содержащих противотуберкулезные препараты.

Сполиготипирование клинических изолятов *M.tuberculosis*

Для проведения сполиготипирования микобактерий туберкулеза использовали протокол по подготовке образцов, регенерации мембран, подготовке буферов, расходного материала, по разработанному протоколу в микобактериологической лаборатории Wadsworth center (штат Нью-Йорк, США).

Для амплификации изучаемых участков ДНК использовали праймеры соответствующие спейсерным последовательностям. Проводилась Саузерн-блот-гибридизация т.е. гибридизация олигонуклеотидов соответствующего состава, нанесенных на мембрану с уникальными спейсерными последовательностями для определения наличия или отсутствия спейсерных последовательностей.

Ампликоны, включающие спейсерные промежутки DR-региона, полученные с использованием биотинилированных праймеров, гибридизовались со специфическими зондами, закрепленными на нейлоновой мембране. Для сполиготипирования использовался набор «Spoligotyping Kit» (Isogen Lifescience) с биотинилированными праймерами и мембраной.

Для амплификации DR-региона использовались нижеописанные праймеры:

DRa : 5'-GGT TTT GGG TCT GAC GAC-3',
DRb : 5'-CCG AGA GGG GAC GGA AAC-3'

ПЦР-амплификацию DR-региона проводили при температуре отжига 55°C. Качественную оценку полученных продуктов амплификации осуществляли путем электрофореза в 1,5% агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием.

Для каждого клинического изолята *M.tuberculosis* записывалось наличие или отсутствие сигнала в двоичном формате, где для каждого из 43 спейсерных промежутков DR-региона единицей (1) обозначалось наличие гибридационного сигнала, а нулем (0) – его отсутствие. Обработку мембраны после гибридизации и визуализацию продуктов реакции проводили в соответствии с рекомендациями производителя.

Клинические изоляты *M.tuberculosis* с одинаковыми сполиготипами группировались в кластеры, в результате подсчитывалось количество как уникальных (единичных), так и кластеров с двумя и более изолятами.

Анализ полученных данных сполиготипирования проводили с использованием ранее опубликованной

базы SpolDB3 и SpolDB4. Международный сполиготип (Spoligotype International Type; SIT) каждого штамма определялся путем сравнения полученных результатов с базой данных SITVIT web (Institute Pasteur de Guadeloupe). При необходимости проводилась постановка сполиготипирования в 2-3 повторностях.

Секвенирование генов, обуславливающих устойчивость к базовым противотуберкулезным препаратам изониазиду и рифампицину

ПЦР-амплификацию фрагментов генов клинических штаммов *M.tuberculosis*, определяющих генетическую лекарственную устойчивость к рифампицину – *rpoB*; изониазиду – *katG*, промоторную область *inhA-fabG*, *oxyR-ahpC* оперона проводили при температуре отжига 63°C. Для оценки полученных ампликонов проводили визуализацию продуктов амплификации путем электрофореза в 1,5% агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием.

Далее осуществляли дефосфорилирование 5'-концевых фосфатных групп дНТФ в реакционной смеси путем внесения в нее 5 мкл смеси, содержащей 10x ПЦР буфер, 2,5 mM MgCl₂ и 0,5 ед. щелочной фосфатазы (Shrimp Alkaline Phosphatase (Fermentas, Литва). Проводилась инкубация в течение 30 минут при 37°C с последующей инактивацией фермента прогреванием в течении 15 минут при 85°C. Далее эти образцы дополнительно обрабатывали экзонуклеазой *E.coli* (ExoI, Fermentas, Литва), добавляя к вышеописанной реакционной смеси 5 ед. ExoI, с аналогичными условиями инкубации.

Затем была проведена очистка сиквенс-ПЦР продуктов и осаждение ДНК ацетат Na-спиртовой смесью. Денатурацию проводили в течение 2 минут при 95°C.

Определение нуклеотидных последовательностей локусов генома, принимающих участие в формировании устойчивости, проводили с использованием ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit на приборе ABI 3730 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) в соответствии с прилагаемыми инструкциями производителя. Для проведения реакции секвенирования использовались те же праймеры, что и в реакции амплификации. Выравнивание и сравнительный анализ полученных последовательностей генов *rpoB*, *katG*, *fabG-inhA*, *oxyR-ahpC* проводили с референсной последовательностью штамма *M.tuberculosis* H37Rv (NC_000962) с помощью программного пакета Geneious.

Результаты

Проведена оценка профиля мутаций в генах, определяющих лекарственную чувствительность *M.tuberculosis* к изониазиду и рифампицину и генотипирование 103 клинических изолятов *M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью или мультирезистентных (MDR), циркулирующих в Республике Казахстан. Мультирезистентные клинические изоляты *M.tuberculosis* от больных с впервые выявленным туберкулезом из разных регионов Казахстана были собраны в референс-лаборатории Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан.

Изучаемые таргетные гены *rpoB*, *katG*, промоторные

области *fabG-inhA* и *oxyR-ahpC* оперона *M.tuberculosis* были секвенированы на автоматизированном генетическом анализаторе ABI 3730 (Applied Biosystems). Определение генетических семейств *M.tuberculosis* проводили одним из широко используемых методов – методом сполиготипирования. Сполиготипирование проводили с помощью коммерчески доступного набора «Oscium Biosolutions Inc» с использованием стандартного протокола.

Результаты генотипирования показали, что преобладающим генетическим семейством среди 103 мультирезистентных штаммов является генотип Beijing, который идентифицирован в 89 случаях (86,4%). Остальные семейства, которые были определены: LAM - 7 (6,8%), Haarlem - 3 (2,9%), T - 3 (2,9%) и U - в 1 (0,9)

случае.

В настоящем исследовании, W-Beijing был преобладающим генотипом среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis*, выделенных в Казахстане. На рисунке 1 показаны результаты сполиготипирования некоторых казахстанских изолятов *M.tuberculosis*. Клинические изоляты *M.tuberculosis* семейства Beijing, гибридационный паттерн которых характеризуется отсутствием сигналов между 1 и 34 спейсерными последовательностями, на рисунке показаны под номерами 7-10, 13-15, 17, 19-21, 25-27, 31-33, 35, 36, 40, положительные контроли - референтный штамм *M. tuberculosis* H37Ra и BCG-bovis под номерами 1 и 2, соответственно.

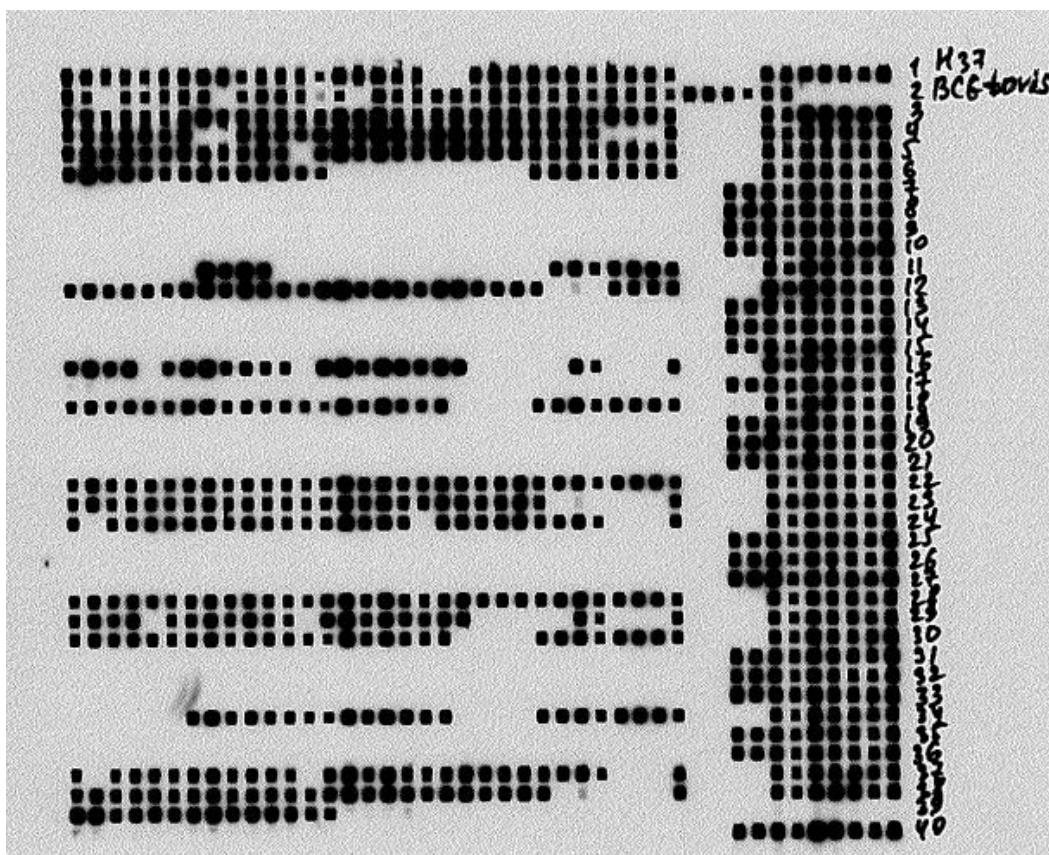


Рисунок 1. Пример снимка сполигопрофиля при сполиготипировании казахстанских изолятов *M.tuberculosis*.

Наиболее частым сочетанием мутаций в генах, обуславливающих устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину стала комбинация мутаций в 315 кодоне гена *katG* Ser→Thr (AGC→ACC) и 531 кодоне гена *rpoB* Ser →Leu (TCG→TTG) в 87 случаях (84,47%) (таблица 1).

Стоит отметить, что у одного мультирезистентного штамма не обнаружены мутации в изучаемых генах (0,97%), в одном случае определены мутации только в гене *rpoB* (Ser531Leu), обуславливающих устойчивость к рифампицину и в трех случаях (2,91%) определены мутации только в гене *katG* (Ser315Thr), определяющих устойчивость к изониазиду.

Секвенирование гена *rpoB*, обуславливающего лекарственную устойчивость к рифампицину, выявил

мутации в 4 кодонах: Ser531, Asp516, His526 и Leu533. Миссенс-мутация гена *rpoB* кодона 531 с заменой Ser/Leu была наиболее распространенной среди мутаций, ответственных за резистентность к рифампицину – у 89 (87,4%) изолятов.

В случае резистентности к изониазиду наиболее распространенной (97,0%) мутацией была нуклеотидная замена в кодоне 315 Ser/Thr, включая 5 случаев (4,8%) с двойной мутацией, когда замена одновременно происходила у гена *katG* и в -15 позиции промоторной области *fabG-inhA* оперона. Мутация в положении - 15 промоторной области *fabG-inhA* оперона была обнаружена в шести случаях (5,8%).

Таблица 1.

Мутации в генах, определяющих устойчивость к рифампицину и изониазиду среди 103 мультирезистентных клинических изолятов *M. Tuberculosis*.

Мутации в генах, обуславливающих устойчивость к INH – изониазиду (<i>katG</i> , <i>fabG-inhA</i>), RIF – рифампицину (<i>rpoB</i>)	Позиция и аминокислотная замена	Нуклеотидная замена	Количество изолятов	%
Нет мутаций	-	-	1	0,97
Только в гене <i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	3	2,91
Только в гене <i>rpoB</i>	Ser531Leu	TCG-TTG	1	0,97
<i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	87	84,47
<i>rpoB</i>	Ser531Leu	TCG-TTG		
<i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	1	0,97
<i>rpoB</i>	His526Leu	CAC-CTC		
<i>fabG-inhA</i>	-15	C-T	1	0,97
<i>rpoB</i>	Ser531Leu	TCG-TTG		
<i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	2	1,94
<i>rpoB</i>	Ser531Trp	TCG-TGG		
<i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	1	0,97
<i>rpoB</i>	Asp516Val	GAC-GTC		
<i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	1	0,97
<i>rpoB</i>	Leu533Pro	CTG-CCG		
<i>katG</i>	Ser315Thr	AGC-ACC	5	4,85
<i>rpoB</i>	His526Leu	CAC-CTC		
<i>fabG-inhA</i>	-15	C-T		
Всего:			103	100

Обсуждения

Demay *et al.* в своей статье описали общедоступную международную базу данных SITVITWEB, которая включала в себя информацию по генотипированию 62582 клинических изолятов *M. tuberculosis* комплекса из 153 стран происхождения пациентов (105 стран изоляции) [Demay *et al.*, 2012]. В SITVITWEB включены данные генотипирования по 3 широко распространенным методам – сполитипирование, MIRU-VNTR анализ по стандартным 12 локусам и 5 ETR локусам.

Анализ результатов сполитипирования в базе данных SITVITWEB показал, что в Северной Америке почти все генотипы (LAM, Beijing, T, X, Haarlem) были найдены в одинаковых пропорциях (около 20%). В Южной Америке преобладает генотип LAM – 49,3%, генотипы T и Haarlem встречаются в 26,7% и 15,7% случаев, соответственно.

В Европе генотип T является самым распространенным генотипом (35%), данный генотип преобладает в Северной, Южной и Западной Европе. В то время как генотип Haarlem преобладает в Восточной Европе и является вторым по значимости генотипом распространенным в Европе (24%).

В субрегионах Африки (кроме Западной Африки и Центральной Африки, где доминирует *M.africanum* – 37% и 7,3%, соответственно) наиболее распространенным генотипом является LAM. Изоляты малоизученного семейства T присутствуют во всех субрегионах Африки в одинаковом количестве ~20%. Штаммы семейства Beijing были найдены в трех Африканских субрегионах (Северная, Восточная и Южная Африка) в разной степени, в самой высокой степени (21,5%) были идентифицированы в Южной Африке. Изоляты семейства CAS были найдены в

Восточной и Северной Африке в 11,8% и 7,2%, соответственно. Генотип S был выявлен в Северной Африке (8%) и Южной Африке (5,8%).

По результатам анализа данных сполитипирования в базе данных SITVITWEB 51,20% изолятов из России («Северная Азия») принадлежали генотипу Beijing, самому распространенному генотипу в Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии (~50%). По классификации стран по регионам авторы статьи отнесли Россию к новому субрегиону (Северная Азия) вместо того, чтобы включить Россию в Восточную Европу. Это связано с географическим расположением страны и со схожим распространением специфических ТБ генотипов в России (в большинстве случаев китайского генотипа Beijing) и в Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии. Генотип EAI является самым часто встречающимся генотипом в Юго-Восточной и Южной Азии (37,6% и 33%, соответственно). Изоляты семейства CAS были выявлены в Южной и Западной Азии в 30,1% и 9,6% случаях, соответственно. Генотип T является самым распространенным генотипом в Западной Азии (35,4%).

Было опубликовано несколько работ по изучению генотипов *M.tuberculosis*, распространенных в Казахстане [Kubica *et al.*, 2005; Skiba *et al.*, 2015; Akhmetova *et al.*, 2015].

Kubica и др. [Kubica *et al.*, 2005] в своей работе провели генотипирование 142 устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis*, которые были собраны в 2001 г. из 9 различных областей Казахстана. Результаты сполитипирования показали, что 100 (70,4%) из 142 изолятов были отнесены к генотипу Beijing.

Skiba и др. [Skiba *et al.*, 2015] генотипировали 151 клинических изолятов *M.tuberculosis* из различных областей Казахстана, выделенных от ТБ пациентов в

2008 г. методами MIRU-VNTR анализа и сполиготипирования. Генотип Beijing был выявлен в 72,2% случаях (n=109), доминирующий класстер 94-32 (n=101). Другие семейства, которые были определены -LAM (n=17), Ural (n=8), NEW-1 (n=3) и новый кластер KAZ-1 (n=8). Мультирезистентные штаммы в значительной степени преобладали среди штаммов Beijing (64/109) и LAM (7/17) по сравнению с другими семействами (1/25; P=0.0006 и 0.01, соответственно) [Skiba *et al.*, 2015].

В нашей предыдущей статье [Akhmetova *et al.*, 2015] среди 77 пиразинамид-устойчивых и пиразинамид-чувствительных клинических изолятов *M.tuberculosis*, собранных в 2011 г. из разных регионов Казахстана 78,4% изолятов принадлежали генотипу Beijing.

В работе Luo D и др. [Luo *et al.*, 2019], проведенной в провинции Цзянси Китая по результатам генотипирования 157 мультирезистентных изолятов 84,1% всех образцов были отнесены к генотипу Beijing. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину и изониазиду были найдены в 93,6% случаях в *groB* гене и 88,5% случаях в *katG* гене, промоторной области *fabG-inhA* и *oxyR-ahpC*, соответственно среди мультирезистентных изолятов. Преобладала мутация Ser531Leu в гене *groB* (55,4%) и Ser315Thr в гене *katG* (56,3%). В другой работе [Afanas'ev *et al.*, 2011] было собрано 115 изолятов *M.tuberculosis* в Москве (Россия), в выборке преобладали МЛУ-ТБ образцы. Мутации в RRDR регионе *groB* гена были обнаружены у 64 (83,1%) из 77 рифампицин-устойчивых изолятов, наиболее распространенной мутацией была Ser531Leu (76,5%). Среди изониазид-устойчивых изолятов мутации были найдены в гене *katG* и промоторной области *fabG-inhA* у 79 (84%) из 94 изолятов.

В исследованиях Hillemann и др. [Hillemann *et al.*, 2005] было проведено секвенирование генов *katG*, промоторных областей *fabG-inhA* и *oxyR-ahpC*, и гена *groB*, отвечающих за лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам первого ряда изониазиду и рифампицину, соответственно 92 МЛУ-ТБ, 50 только изониазид устойчивых (INH^r/RMP^s) и 10 чувствительных изолятов *M.tuberculosis* из Казахстана. Анализ *groB* гена МЛУ-ТБ изолятов выявил 10 разных мутаций в 5 кодонах, где наиболее часто мутации встречались в кодоне 531 (65,2%), 526 (23,9%) и 516 (7,6%). В значительно высокой степени мутация *groB* S531L была найдена среди штаммов генотипа Beijing по сравнению с другими генотипами (71,2% vs. 46,2%, P=0.027). Среди всех 92 МЛУ-ТБ изолятов вне зависимости от их генотипа, мутация в кодоне 315 *katG* гена (S315T) была определена в 100% случаях. Однако, в контрольной группе INH^r/RMP^s S315T мутация в значительной степени преобладала среди штаммов семейства Beijing по сравнению с другими семействами (96,9% vs. 71,4%, P=0.012).

В нашей предыдущей работе, проведенной в 2009 г. [Kozhamkulov *et al.*, 2011] анализ мутаций в генах *katG*, промоторных областей *fabG-inhA* и *oxyR-ahpC*, и гене *groB* 323 лекарственно-устойчивых клинических изолятов *M.tuberculosis* (включая 259 МЛУ-ТБ, 59 изониазид-устойчивых и 13 рифампицин-устойчивых) идентифицировал мутации в S531L (82,7%) и S315T (98,4%) кодонах *groB* и *katG* генах ассоциированных с

рифампицин - и изониазид-устойчивостью являются самыми часто встречаемыми. В 526 (8,4%), 533 (1,5%) и 516 (1,1%) кодонах *groB* гена мутации были найдены в меньшей степени. И в 6,2% случаев мутации не были выявлены в *groB* гене рифампицин-устойчивых изолятов. Также как и в исследованиях Hillemann и др. [Hillemann *et al.*, 2005] мутации в промоторных областях *fabG-inhA* и *oxyR-ahpC* были определены менее чем в 10% случаев (включая двойные мутации).

Анализ литературных данных по лекарственной устойчивости и мутациям в генах, ассоциированных с мультирезистентностью показал, что в Казахстане и соседних странах отмечается преобладание мутаций S531L и S315T в *groB* и *katG* генах, соответственно с незначительным отклонением в частоте встречаемости в разных странах. Это подтверждает, что в данном регионе циркулируют и доминируют штаммы с мультирезистентной устойчивостью и представляют семейство Beijing.

Выводы

Была проведена оценка спектра мутаций в генах, отвечающих за лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину и генотипирование 103 мультирезистентных (MDR) клинических изолятов *M. tuberculosis* распространенных в Казахстане. В настоящее время для популяции мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующей на территории Казахстана, характерна высокая частота встречаемости мутаций с аминокислотной заменой в 531 кодоне Ser→Thr гена *groB*, обуславливающая устойчивость к рифампицину и преобладание мутаций в 315 кодоне *katG* гена Ser→Thr, определяющей устойчивость к изониазиду. Более 80% мультирезистентных штаммов *M.tuberculosis* составляют штаммы семейства Beijing, наиболее вирулентного и распространенного штамма во многих регионах мира. В данном исследовании было определено, что в настоящее время штаммы семейства Beijing *M.tuberculosis* являются доминирующими среди мультирезистентных и лекарственно-устойчивых штаммов в Казахстане и являются основными генотипами.

Работа выполнена в рамках проекта «Изучение генетических особенностей лекарственно-устойчивых MDR и XDR клинических изолятов M.tuberculosis на основе данных полногеномного секвенирования и генотипирования» по грантовому финансированию №AP05134737 на 2018-2020 гг.

Конфликт интересов не заявлен.

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

Литература:

1. Afanas'ev M., Ikryannikova L., Il'ina E., Kuz'min A., Larionova E., Smirnova T., Chernousova L., Govorun V. Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* circulated in Moscow, Russian Federation // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011. 30 (2): 181-91.
2. Ahmad S., Mokaddas E. Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *Respir Med*. 2009. №103. P. 1777-1790. 10.1016/j.rmed.2009.07.010.
3. Akhmetova A., Kozhamkulov U., Bismilda V., Chingissova L., Abildaev T., Dymova M., Filipenko M.,

Ramanculov E. Mutations in the *pncA* and *rpsA* genes among 77 *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Kazakhstan // Int J Tuberc Lung Dis. 2015. 19 (2): 179-184.

4. Chin K.L., Sarmiento M.E., Norazmi M.N., Acosta A. DNA markers for tuberculosis diagnosis // Tuberculosis. 2018. №113. P.139-152.

5. Demay C., Liens B., Burguiere T., Hill V., Couvin D., Millet J., Mokrousov I., Sola C., Zozio T., Rastogi N. SITVITWEB – A publicly available international multimer database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infection, Genetics and Evolution. 2012. №12. P. 755-766.

6. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance // Emerg Infect Dis. 2006. №12. P. 736-743.

7. Jagielski T., Bakula Z., Roeske K., Kamiński M., Napiórkowska A., Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z., Bielecki J. Detection of mutations associated with isoniazid resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // J Antimicrob Chemother. 2014. №69 (9). P. 2369-75. doi: 10.1093/jac/dku161. Epub 2014 May 22.

8. Hillemann D., Kubica T., Agzamova R., Bismilda V., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Rifampicin and isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients in Kazakhstan // Int J Tuberc Lung Dis. 2005. 9 (10): 1161-1167.

9. Kozhamkulov U., Akhmetova A., Rakhimova S., Belova E., Alenova A., Bismilda V., Chingissova L., Ismailov S., Ramanculov E., Momynaliev K. Molecular characterization of rifampicin and isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Kazakhstan // Jpn J Infect Dis. 2011. 64 (253-255).

10. Kubica T., Agzamova R., Wright A., Aziz M.A., Rakishev G., Bismilda V., Richter E., Rusch-Gerdes S., Niemann. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan // Int J Tuberc Lung Dis. 2005. №9 (6). P. 646-653.

11. Liu L., Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Q., Zhang X. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China // Emerg Microbes Infect. 2018. №7 (1). P. 183. doi: 10.1038/s41426-018-0184-0.

12. Luo D., Chen Q., Xiong G., Peng Y., Liu T., Chen X., Zeng L., Chen K. Prevalence and molecular characterization of multidrug-resistant *M.tuberculosis* in Jiangxi province, China // Sci Rep. 2019. 9 (1): 7315.

13. Mathuria J.P., Srivastava G.N., Sharma P., Mathuria B.L., Ojha S., Katoch V.M. et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and its association with drug resistance in North India // J Infect Public Health. 2016.

14. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Statistic TB Review (Editor Adenov M.M.). National TB Center, Almaty, 2018. P. 75 (in Russian).

15. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D.M., Yam W.C. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis // Respirology. 2018. №23. P. 1098-1113.

16. Myo T. Zaw, Nor A. Emran, Zaw Lin. Mutations inside rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Journal of Infection and Public Health. 2018. №11. P. 605-610.

17. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis* an update // Arch. Toxicol. 2016. №90. P. 1585-604.

18. Prim R.I., Marcos M.A., Senna S.G., Nogueira C.L., Figueiredo A.C.C. and de Oliveira J.G. Molecular profiling of drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015. №110. P. 618-623.

19. Ramazanzadeh R., Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in *Mycobacterium tuberculosis* in world population: systematic review and meta-analysis // Int J Mycobacteriol. 2014. №3 (1). P. 41-45.

20. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives // Emerg Infect Dis. 1998. №4. P. 195-209.

21. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G., Maltseva E., Yurkevich N., Bismilda V., Chingissova L., Abildaev T., Aitkhozhina N. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study // Tuberculosis. 2015. №95. P. 538-546.

22. Sreevatsan S., Pan X., Zhang Y., Deretic V., Musser J.M. Analysis of the *oxyR-ahpC* region in isoniazid-resistant and-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities // Antimicrob Agents Chemother. 1997. №41. P.600-606.

23. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // Nature. 1992. №358. P. 591-3.

24. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Int J Tuberc Lung Dis. 2009. №13. P. 1320-1330.

25. World Health Organization (1998): Laboratory services in tuberculosis control. Part III: culture. Global Tuberculosis Programme (WHO/TB/98.258). Geneva: World Health Organization, 1998, P.10-28.

26. World Health Organization (2003): Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis: Second edition World Health Organization. Global Tuberculosis Programme (WHO/CDS/TB/2003.320). Geneva: World Health Organization, 2003, P.8-12.

27. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. P.21

28. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. P.1-4.

Контактная информация:

Ахметова Айнур Жармухамбетовна - MSc, научный сотрудник Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: 010000, г. Нур-Султан, проспект Кабанбай батыра, 53, блок S1, кабинет 409.

E-mail: ainur.akhmetova2@nu.edu.kz;

Телефон: +7 7172 70 93 18

Получена: 7 июня 2019 / Принята: 29 августа 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 616-092

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ПОИСК БИОМАРКЕРОВ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИОМИКСНЫХ ДАННЫХ

Айнур Р. Акильжанова¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

Улан А. Кожамкулов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>

Сауле Е. Рахимова¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Улыкбек Е. Каиров¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>

Даурен А. Ережелов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4161-1348>

Шолпан Н. Аскарлова², <http://orcid.org/0000-0001-6161-1671>

Алмагуль Р. Кушугулова³, orcid.org/0000-0001-9479-0899

¹ Лаборатория Геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Лаборатория микробиома человека и долголетия, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

Введение: Определение вариаций различных метаболитов может применяться для прогнозирования риска заболевания и диагностики, понимания молекулярной патофизиологии, при интерпретации влияния окружающей среды и образа жизни, а также при разработке и оценке эффективности лекарственных препаратов, токсичности и побочных реакций.

Цель: в данной работе проведена оценка клинико-метаболических особенностей среди взрослого населения, проживающего на территории Казахстана, для выявления и характеристики метаболических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе анализа мультиомиксных данных.

Материалы и методы: Одномоментное транс-секционное исследование практически здоровых казахов, старше 18 лет. Проводилось исследование метаболома плазмы крови у 60 лиц казахской национальности на платформе по тандемной технологии сверхвысокой жидкостной хроматографии и масс-спектропии (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)). Также были определены клинико-биохимические показатели у данных лиц. Проведено необходимое логарифмическое преобразование и ANOVA дисперсионный анализ, двухвыборочный t-test Уэлча для определения биосоединений, которые отличались значительно между экспериментальными группами.

Результаты: Оценены метаболические изменения в зависимости от возраста и наличия или отсутствия ожирения. Определено 692 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена. Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и метаболических путей у группы старше 45 лет по сравнению с группой молодых лиц (метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), с процессами воспаления и оксидативного стресса).

Выводы: Таким образом, анализ метаболомного профиля крови позволяют учесть влияние как внутренних (эндогенных), так и внешних (экзогенных) факторов, воздействующих на организм, например ксенобиотики, лекарственные средства и др., что делает его универсальными и перспективным источником клинических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии.

Ключевые слова: метаболом, анализ, метаболиты, метаболические нарушения, клинические биомаркеры, казахская популяция.

Abstract

CLINICAL AND METABOLIC FEATURES OF THE KAZAKH POPULATION: SEARCH FOR BIOMARKERS OF THE AGE-ASSOCIATED PATHOLOGY BASED ON MULTIOMICS DATA**Ainur R. Akilzhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>**Ulan A. Kozhamkulov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Saule E. Rakhimova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Ulykbek E. Kairov**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>**Dauren A. Yerezhepov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4161-1348>**Sholpan N. Askarova**², <http://orcid.org/0000-0001-6161-1671>**Almagul R. Kushugulova**³, orcid.org/0000-0001-9479-0899

¹ Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

³ Laboratory of Human Microbiome and Longevity, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Introduction: The determination of variations in various metabolites can be used to predict disease risk and diagnosis, to understand molecular pathophysiology, to interpret an understanding of the effects of the environment and lifestyle, as well as to develop and evaluate drug efficacy, toxicity, and adverse reactions.

Purpose: in this work, we evaluated the clinical and metabolic features among the adult population living in Kazakhstan to identify and characterize metabolic biomarkers of age-associated pathology based on the analysis of multi-mix data.

Materials and methods: A one-stage trans-sectional study of healthy Kazakhs over 18 years old was performed. Plasma metabolome study in 60 individuals of Kazakh nationality on a platform using the tandem technology of ultrahigh liquid chromatography and mass spectroscopy (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS / MS)) was conducted. Clinical and biochemical parameters in these individuals were also determined. The necessary logarithmic transformation and ANOVA analysis of variance, two-sample Welch t-test for determining bio compounds, which differed significantly between the experimental groups, were carried out.

Results: Metabolic changes estimated depending on age and the presence or absence of obesity. 692 different biochemical indicators of the main pathways of the metabolism of amino acids, peptides, nucleotides, carbohydrates, cofactors and vitamins, xenobiotics, lipid and energy metabolism were determined. Changes in several known metabolites and metabolic pathways were found in a group older than 45 years compared with a group of young individuals (metabolites associated with the exchange of fatty acids, steroidogenesis (biosynthesis of steroid hormones), with inflammation and oxidative stress).

Conclusions: Thus, the analysis of the metabolic profile of the blood allows one to take into account the influence of both internal (endogenous) and external (exogenous) factors affecting the body, for example, xenobiotics, drugs, etc., which makes it a universal and promising source of age-related clinical biomarkers associated pathology.

Keywords: *metabolome, analysis, metabolites, metabolic disorders, clinical biomarkers, Kazakh population.*

Түйіндеме

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНЫҢ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИТТІК ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: МУЛЬТИОМИКСТІ МӘЛІМЕТТЕР НЕГІЗІНДЕ ЖАС-АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН БИОМАРКЕРЛЕРДІ ІЗДЕУ**Айнұр Р. Ақылжанова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>**Улан А. Қожамқұлов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9782-7631>**Сауле Е. Рахимова**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>**Ұлықбек Е. Қайыров**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8511-8064>**Даурен А. Ережепов**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4161-1348>**Шолпан Н. Асқарова**², <http://orcid.org/0000-0001-6161-1671>**Алмагуль Р. Кушугулова**³, <http://orcid.org/0000-0001-9479-0899>

¹ Геномды және Дербес Медицина Зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан;

² Биоинженерия және регенеративті Медицина Зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

³ Адам микробиомы және ұзақ өмір сүру Зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

Кіріспе: Әр түрлі метаболиттер вариацияларын анықтау аурулар қауіпін болжау мен диагностикалауда, молекулалық патофизиологияны түсінуде, қоршаған орта мен өмір сүру салты әсерін түсінуді интерпретациялауда, сонымен қатар дәрілік препараттарды әзірлеу, олардың тиімділігін, улылығы мен жанама реакцияларын бағалауда қолданыла алады.

Мақсаты: аталған жұмыста мультиомиксті мәліметтер анализі негізінде жас-ассоциацияланған метаболиттік биомаркерлерді анықтау мен сипаттау үшін Қазақстан территориясында тұратын ересек халықтың арасында клиникалық-метаболиттік ерекшеліктерді бағалау жұмыстары өткізілді.

Материалдар мен әдістер: 18 жастан жоғары сау қазақтардың бір мезеттік транс-секциялық зерттеуі. Тым жоғары сұйық хроматография және масс-спектроскопия (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS) тандемді технологиясы бойынша платформада 60 ұлттары қазақ тұлғалардың қан плазмасының метаболомдық зерттеулері өткізілді. Аталған тұлғалардың клиничко-биохимиялық көрсеткіштері де анықталды. Тәжірибелік топтар арасында айтарлықтай ерекшеленген биоқосылыстарды анықтау үшін қажетті логарифмдік өзгертулер мен ANOVA дисперсиялық анализі, екі таңдаулы Уэлч t-тесті анықталды.

Нәтижелері: Жас пен семіздіктің бар болуы мен болмауына байланысты метаболиттік өзгерістер бағаланды. Аминқышқылдары, пептидтер, нуклеотидтер, көмірсулары, кофакторлар мен дәрумендер, ксенобиотиктер, липидті және энергия алмасудың негізгі метаболизм жолдарының 692 түрлі биохимиялық көрсеткіштері анықталды. Қабыну және оксидативті стресс үрдістері бар бірнеше белгілі метаболиттер мен метаболиттік жолдардың өзгеруі жас тұлғалар тобымен (стероидогенез (стероидты гормондар биосинтезі) май қышқылдарының алмасуымен байланысты метаболиттер) салыстырғанда 45 жастан жоғары тұлғалар тобында өзгергендігі анықталды.

Қорытынды: Қанның метаболомдық профиль анализі ксенобиотиктер, дәрі-дәрмектер т.с.с ағзаға әсер ететін сыртқы (эндогенді) және ішкі (экзогенді) факторлардың әсерін есепке алуға мүмкіндік береді, бұл оны жас-ассоциацияланған патологиялардың бірігей және келешегі бар клиникалық биомаркерлердің көзі етеді.

Түйін сөздер: метаболом, анализ, метаболиттер, метаболиттік зақымданулар, клиникалық биомаркерлер, қазақ популяциясы.

Библиографическая ссылка:

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Аскарлова Ш.Н., Кушугулова А.Р. Клиничко-метаболические особенности казахской популяции: поиск биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе мультиомиксных данных // Наука и Здоровье. 2019. 5 (Т.21). С. 53-67.

Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhopov D.A., Askarova Sh.N., Kushugulova A.R. Clinical and metabolic features of the kazakh population: search for biomarkers of the age-associated pathology based on multiomics data // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 53-67.

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Аскарлова Ш.Н., Кушугулова А.Р. Қазақ популяциясының клиничко-метаболиттік ерекшеліктері: мультиомиксті мәліметтер негізінде жас-ассоциацияланған биомаркерлерді іздеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 53-67.

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане является одной из самых высоких в мире [13], и ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания являются самыми высокими в евразийском регионе, в том числе Европы, России и Центральной Азии и увеличиваются с возрастом [2]. Как указано в многочисленных исследованиях, взаимосвязь развития сердечно-сосудистых заболеваний с метаболическим синдромом, характеризуется ожирением и увеличением висцерального жира, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью (снижением чувствительности тканей к инсулину и гиперинсулинемией), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена [1,14]. Метаболический синдром является большой проблемой и значительно увеличивает инвалидность и смертность населения. В Казахстане также актуальна

проблема метаболического синдрома, казахстанскими учеными изучаются различные аспекты метаболического синдрома, этому вопросу посвящено немало различных научных работ [2,7,8,10].

Биомаркеры приобретают все большее значение для точной медицины и играют центральную роль в прогнозировании и интерпретации клинических результатов при различных протоколах лечения и в разных популяциях, особенно в последнее десятилетие, с появлением и развитием омиксных технологий [1,3,4,5]. Актуален поиск биомаркеров для ранней диагностики, прогнозирования возраст-ассоциированной патологии, в том числе метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [9, 11,12]. В настоящее время находят применение в

диагностике многочисленные биохимические методы по определению специфических метаболитов в жидкостях или тканях человеческого организма. Метаболомика является развивающейся отраслью по идентификации низкомолекулярных биосоединений (молекулярный вес < 1500 Да). Метаболомика раскрывает суть промежуточных фенотипов (изменения в уровнях метаболита) во взаимосвязи с геномными и протеомными данными, влиянием окружающей среды (Рисунок 1). Метаболиты рассматриваются не только в качестве основных показателей для постановки окончательного диагноза некоторых заболеваний, а так же в качестве основы для изучения патофизиологических процессов различных заболеваний человека [1,3,4,6,9].

Современная метаболомика включает в себя изучение огромного количества метаболитов одновременно (от нескольких сотен до тысячи молекул) [11,12]. В настоящее время не существует технологии, которая способна измерить все молекулы всего метаболома, однако были разработаны различные подходы для решения этой проблемы в зависимости от поставленных целей исследования [6]. Например, при исследовании метаболома с определением обширного количества метаболитов, при различных противоположных состояниях (больной – здоровый человек, получающий лечение – не получающий, активный – неподвижный образ жизни и др.) обычно

проводят нецелевую метаболомику, используя разные платформы и методы разделения метаболитов – ядерный магнитный резонанс (ЯМР), жидкостная газовая хроматография и масс-спектрометрию (МС) для количественного определения метаболитов. В случае анализа конкретных характеристик или молекул, применяется целевая метаболомика, в основном, с помощью масс-спектрометрии для обнаружения конкретных специфических метаболитов методом масс-спектрометрии МС [6].

Целостное изучение количества метаболитов в организме человека предоставляет возможность оценить метаболический фенотип человека, также известного как метаботип. Определение вариаций метаботипов может применяться для прогнозирования риска заболевания и диагностики, понимания молекулярной патофизиологии, при интерпретации влияния окружающей среды и образа жизни, а также при разработке и оценке эффективности лекарственных препаратов, токсичности и побочных реакций [1].

Цель исследования. Оценить клинико-метаболические особенности среди взрослого населения, проживающего на территории Казахстана для выявления и характеристики метаболических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии на основе анализа мультиомиксных данных.

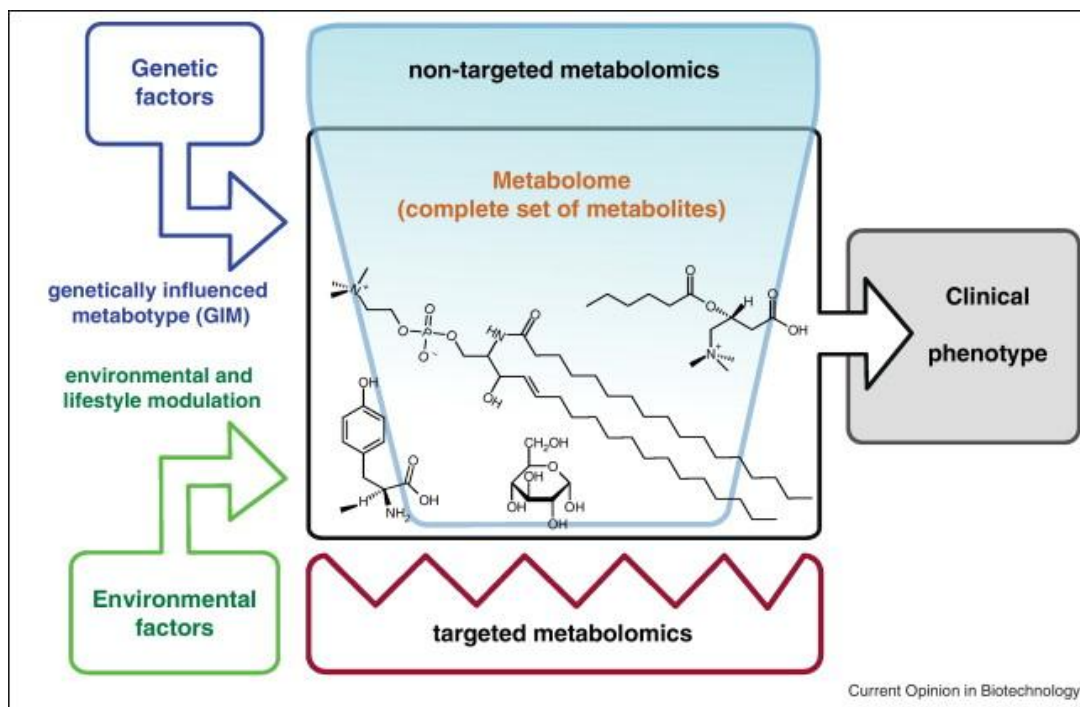


Рисунок 1- Взаимосвязь метаболомики и различных факторов

Материалы и методы.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Центра наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет. Все участники исследования подписывали письменное согласие на участие в исследовании. В данное исследование были включены 60 лиц казахской национальности, для которых было проведено определение

последовательности полного генома или экзона с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) HiSeq2000, Illumina на базе Лаборатории Геномной и персонализированной медицины, Центра наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Нур-Султан. Исключены лица не казахской национальности и лица моложе 18 лет. Общая выборка лиц была поделена на

4 группы в зависимости от возраста - (молодые до 45 лет, взрослые старше 45 лет) и наличия/отсутствия ожирения (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² – наличие ожирения, ИМТ<30 кг/м² – отсутствие ожирения) (таблица 1).

Для каждого участника исследования был проведен забор крови в стерильные вакутейнеры с К3-EDTA с активатором сгустка и гелем разделителем. После разделения компонентов крови на плазму, сыворотку и клетки, составные компоненты хранились при температуре -80°С до анализа.

Изучены метаболомные показатели плазмы у 60 лиц казахской национальности с учетом возраста и ожирения, изучены биохимические профили плазмы крови от здоровых лиц казахской популяции разделенных по возрасту, статусу ожирения каждой подгруппы данной популяции. Метаболомные исследования плазмы крови проводились в компании Метаболом, США. Исследование проводилось на платформе по тандемной технологии сверхвысокой

жидкостной хроматографии и масс-спектропии (Ultrahigh Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (UPLC-MS/MS)).

Определение уровня биохимических показателей в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Cobas 6000, Roche Diagnostics на базе клинико-диагностической лаборатории «Олимп», г. Нур-Султан.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 21.0® (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). В работе использовались следующие статистические расчеты: двухвыборочный t-test Уэлча, однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA, р-величина уровня значимости (p-value), q-величина средней доли ложных отклонений гипотезы (q-value), алгоритм Random forest, метод главных компонент (англ. principal component analysis, PCA). Анализ множественной линейной регрессии, с поправкой на возраст и пол. Полученные показатели считались статистически достоверными при значениях p<0.05.

Таблица 1.

Распределение выборки по группам в зависимости от возраста и ожирения.

Группы	Кол-во		Описание
	муж	жен	
Молодые, отсутствие ожирения	18	21	Молодые до 45лет, без признаков ожирения, возраст < 45л, ИМТ < 30 кг/м ²
Молодые, наличие ожирения	4	0	Молодые до 45лет, с признаками ожирения возраст < 45л, ИМТ ≥ 30 кг/м ²
Взрослые, отсутствие ожирения	6	5	Взрослые старше 45лет, без признаков ожирения возраст ≥ 45л, ИМТ < 30 кг/м ²
Взрослые, наличие ожирения	4	2	Взрослые старше 45лет, с признаками ожирения возраст ≥ 45л, ИМТ ≥ 30 кг/м ²

Результаты

Для изучения метаболических изменений, которые происходят у молодых и взрослых старше 45 лет людей в зависимости от отсутствия, ибо наличия признаком ожирения нами проводилось исследование полного метаболома плазмы крови. В результате метаболомного анализа данных определено 692 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена у всех 60 участников исследования.

Проведено необходимое логарифмическое преобразование и определение отсутствующих значений, при наличии таковых, с минимальным значением для каждого биосоединения. В работе

использовался ANOVA дисперсионный анализ и двухвыборочный t-test Уэлча для определения биосоединений, которые отличались значительно между экспериментальными группами.

Краткое изложение количества биосоединений, со статистической достоверностью (p≤0,5), а также тех, кто приближается к этим значениям (0,05 < p < 0,10), показаны ниже в таблицах 2 и 3.

В таблице 2 и 3 представлено количество метаболитов при статистическом сравнении групп в зависимости от возраста, степени ожирения, пола, где обнаружены изменения как увеличение, так и уменьшение в показателях со статистической достоверностью (p≤0.05), а также тех, кто приближается к этим значениям (0,05<p<0,10).

Таблица 2.

Количество метаболитов, показавших значимые изменения.

Статистический ANOVA дисперсионный анализ			
Биосоединения, показавшие значимые изменения	Показавшие возраст-ассоциированный эффект	Показавшие ожирение-ассоциированный эффект	Показавшие возраст-ожирение ассоциированный эффект
Всего биосоединений p≤0.05	80	55	34
Всего биосоединений 0.05<p<0.10	65	57	29

Таблица 3.

Статистические сравнения групп исследования по 692 метаболитам (биосоединениям), показавших изменения у участников исследования.

Статистические сравнения					
Биосоединения, показавшие значимые изменения		Всего биосоединений $p \leq 0.05$	Биосоединения ($\uparrow\downarrow$)	Всего биосоединений $0.05 < p < 0.10$	Биосоединения ($\uparrow\downarrow$)
ANOVA дисперсионный анализ (ANOVA Contrasts)					
Взрослые Молодые	Отсутствие ожирения	140	119 21	57	43 14
	Наличие ожирения	35	27 8	39	28 11
	Все	80	72 8	65	49 16
наличие ожирения - отсутствие ожирения	Молодые до 45лет	52	25 27	26	15 11
	Взрослые старше 45лет	43	15 28	40	22 18
	Взрослые старше 45лет / Молодые до 45лет	100	75 25	66	54 12
	Молодые до 45лет / Взрослые старше 45лет	56	15 41	39	9 30
	Все	55	34 21	57	30 27
двухвыборочный t-test Уэлча (Welch's Two-Sample t-Test)					
Мужчины Женщины	Молодые, отсутствие ожирения	155	80 75	49	19 30
	Взрослые, отсутствие ожирения	66	51 15	38	23 15
	Взрослые, наличие ожирения	54	47 7	33	22 11

Это показывает общую картину разнородности данных метаболомного анализа при изучении большого количества показателей (692). Ниже описаны наиболее значимые и представляющий интерес изменения метаболитов различных биохимических путей, выбранные из первых тридцати наиболее значимых в данном исследовании метаболитов.

Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и различных предполагаемых метаболитических путей у группы старше 45 лет по сравнению с группой молодых лиц (<45 лет). Метаболитические различия включали изменения метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), вторичным метаболизмом карнитина, микробиомом кишечника, с процессами воспаления и оксидативного стресса.

Для того, чтобы определить, какие переменные (метаболитные пути, биосоединения) вносят наибольший вклад в классификации данной выборки и формировании значимых метаболитов, вычисляется наиболее значимая переменная с использованием алгоритма Random Forest. В данном случае использовался критерий «Mean Decrease Accuracy» (MDA) в этой методике. «Mean Decrease Accuracy» определяется случайным образом, переставляя переменную, по построенному дереву, а затем переоценивается точность предсказания.

Если переменная не имеет значения, то эта процедура будет иметь небольшие изменения в точности предсказания класса. В противоположность этому, если переменная имеет важное значение для классификации, точность прогноза будет падать после такой перестановки, который мы запишем как MDA.

Таким образом, анализ Random forest обеспечивает ранжирование по важности метаболитов, на выходе определено 30 метаболитов (биосоединений) в списке в качестве потенциально заслуживающих дальнейшего исследования и изучения (рисунок 2,3,4).

При анализе Random forest всех групп исследования, среди всех 692 были определены наиболее значимые метаболиты основных метаболитических путей независимо от возрастной группы: метаболизма липидов, углеводов, аминокислот, нуклеотидов, ксенобиотиков, кофакторов и витаминов. При этом во всех трех графиках отмечается, что наибольшее количество представлены метаболитами липидного, аминокислотного обмена и ксенобиотиков.

В меньшем количестве в топ 30 метаболитов встречаются метаболиты обмена углеводов, нуклеотидов, кофакторов и витаминов.

Наиболее значимые изменения известных метаболитов различных метаболитических путей при сравнительном статистическом анализе представлены ниже.

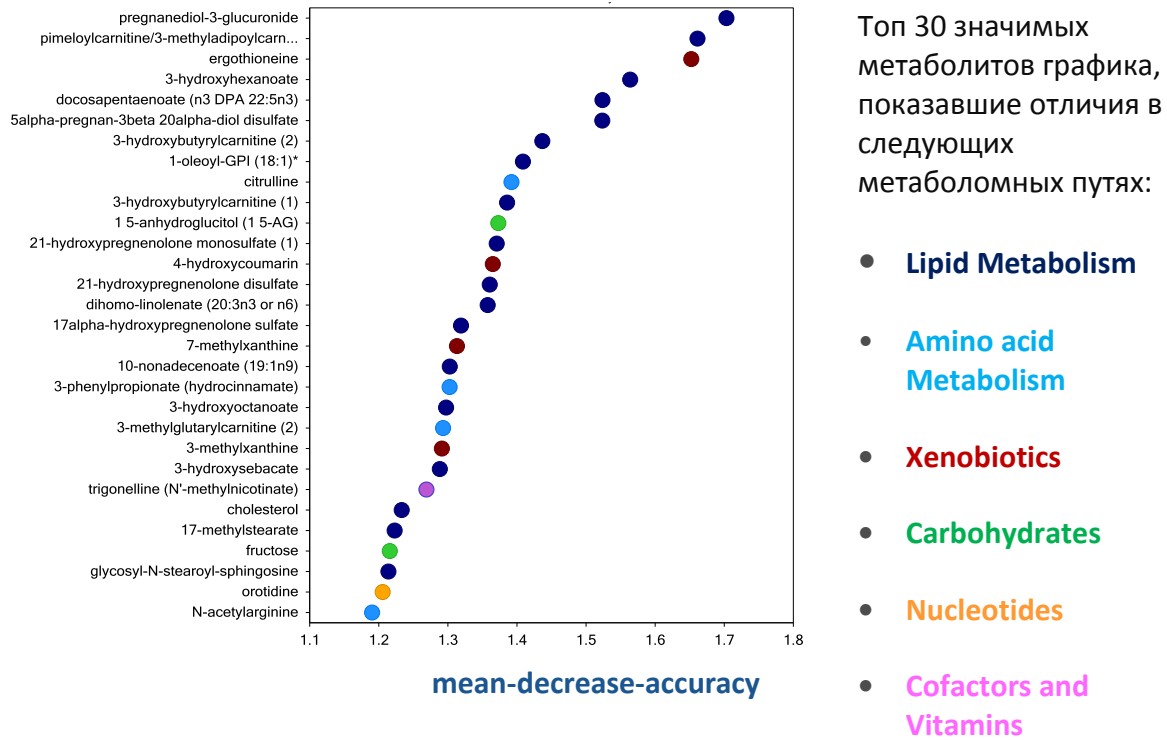


Рисунок 2. Использование алгоритма Random Forest для ранжирования топ 30 метаболитов (группы сравнения: все группы).

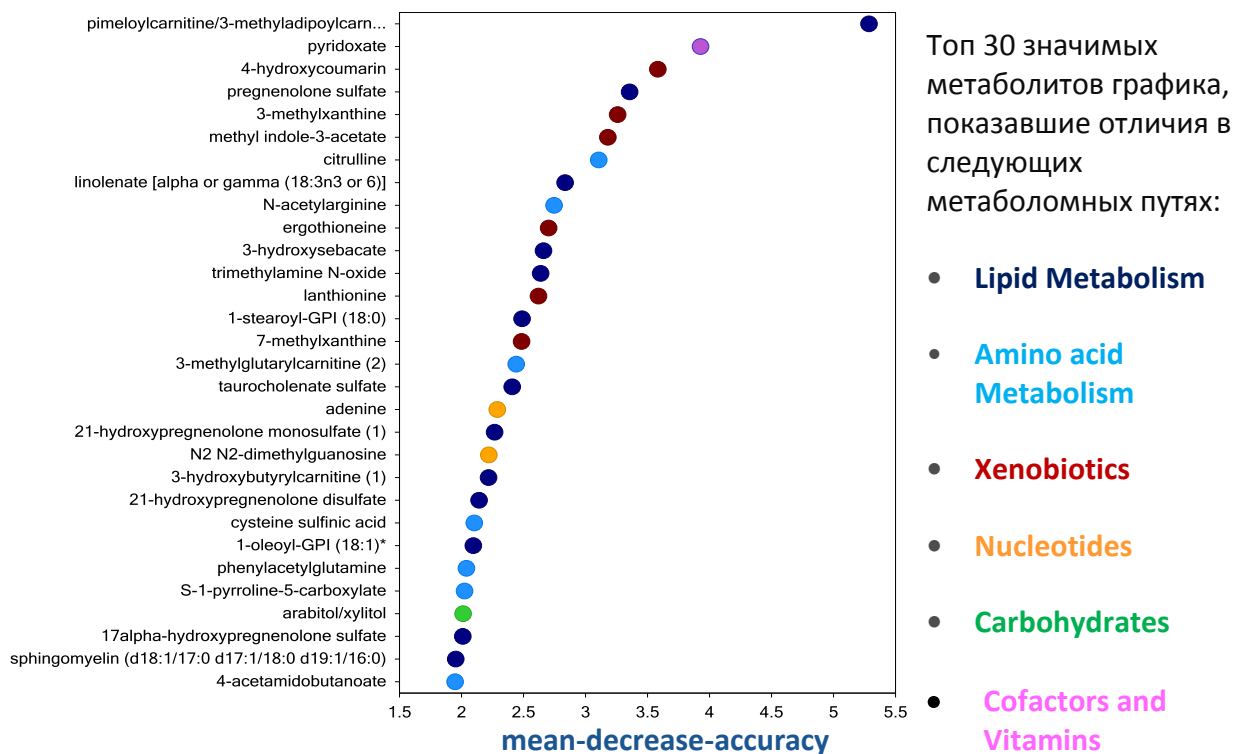
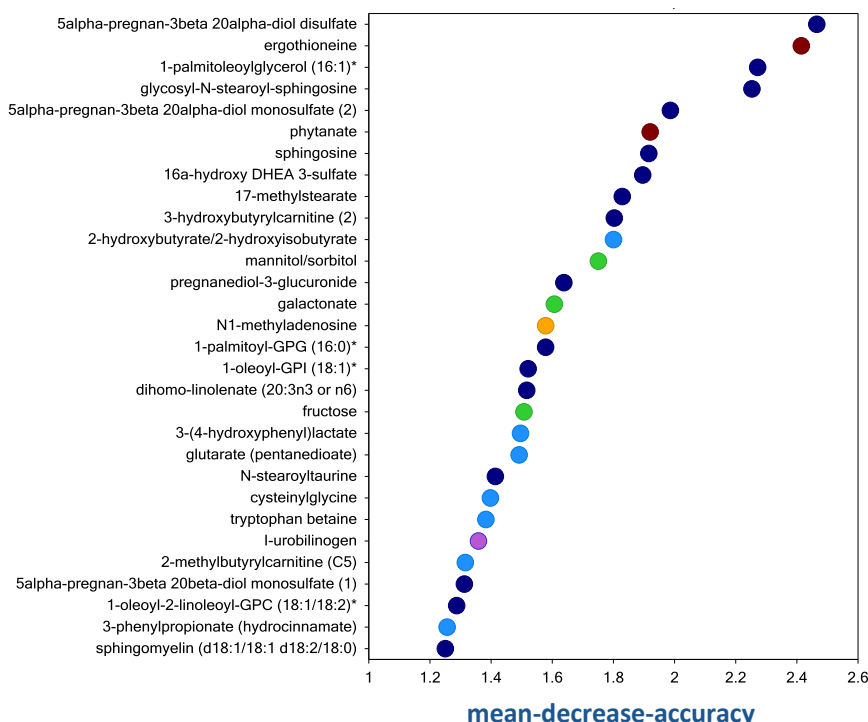


Рисунок 3. Использование алгоритма Random Forest для ранжирования топ 30 метаболитов (группы сравнения: молодые/старше 45лет).



Топ 30 значимых метаболитов графика, показавшие отличия в следующих метаболомных путях:

- **Lipid Metabolism**
- **Amino acid Metabolism**
- **Xenobiotics**
- **Carbohydrates**
- **Cofactors and Vitamins**

Рисунок 4. Использование алгоритма Random Forest для ранжирования топ 30 метаболитов (группы сравнения: с ожирением/без ожирения).

Накопление свободных жирных кислот в группе исследуемых старше 45 лет.

Один из наиболее значимых изменений было увеличение нескольких длинноцепочечных, полиненасыщенных- и свободных жирных кислот (СЖК) с разветвленной цепью и глицерина в более старшем возрасте старше 45 лет в сравнении с группой молодых людей. Основным фактором, определяющим полное высвобождение СЖК является увеличение общего количество СЖК, главным образом в подкожной жировой ткани, которая является основным источником СЖК плазмы.

Аналогичным образом, показатель липолиза (глицерин) был значительно выше у более старших людей по сравнению с молодыми людьми, и предполагает, что высвобождение СЖК из жировой ткани была выше у группы старших людей. Альтернативное объяснение повышенного уровня свободных жирных кислот это изменения β -окисления в старшей возрастной группе.

Действительно, уровни кетонных тел 3-гидроксибутирата (3-hydroxybutyrate ВНВА), которые синтезируются при наличии ацетил-коэнзима А, с помощью митохондриального β -окисления, были значительно выше у старшей группы (без ожирения) по сравнению с молодыми лицами (без ожирения). Таким образом, накопление СЖК у пожилых пациентов (не страдающих ожирением) может быть связано с изменением β -окисления СЖК среди более возрастной группы участников исследования (рисунок 5). В совокупности, снижение потребления СЖК и β -окисления и увеличение процессов жиροобразования (липогенные и липолитические пути) могут способствовать увеличению циркулирующих свободных жирных кислот.

Этот метаболический показатель повышенного уровня СЖК и глицерина у пожилых людей согласуется с предыдущими исследованиями, показавшие повышенные уровни СЖК в связи со старением, что связано с увеличением абдоминального ожирения.

Значительное увеличение ацилкарнитинов у исследуемых старше 45 лет.

Метаболические показатели повышенного обмена свободных жирных кислот и бета-окисления наблюдается при сравнении старшей и молодой группы людей, о чем свидетельствуют повышенные уровни ацилкарнитинов. Длинноцепочечные жирные кислоты могут быть активированы в эндоплазматической сети (ретикулуме), внешней митохондриальной и пероксисомальной мембранах. Ацильная группа передается карнитину с образованием ацилкарнитина и затем движется по внутренней мембране митохондрии. Это сопровождается выделением карнитина и образованием ацетил-коэнзима А и запуском механизм β -окисления.

В противоположность этому, среднецепочечные жирные кислоты не требуют системы транспортировки в митохондрии. Ферментативный механизм для окисления жирных кислот состоит из двух отдельных компонентов. Первый компонент - это внутренняя митохондриальная мембрана, которая необходима для окисления длинноцепочечных жирных кислот. Она включает в себя ацетил-коэнзим А-дегидрогеназу и трифункциональный фермент, который влияет на активность еноил-СоА-гидратазы, 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу и тиолазу. Эта система также требует наличия карнитин-пальмитоилтрансферазы I, карнитин/ацилкарнитинатранслоказы, и карнитин пальмитоилтрансферазы II. Второй компонент находится в митохондриальном матриксе и нуждается в

средне- и коротко цепочечных субстратах. Установлено, что ферменты в мембранной системе имеют строго организованную систему и эффективную молекулярную цепь реакций. В противоположность этому, ферменты в

матрице не имеют полной молекулярной цепи реакций. Как следствие, часто могут быть обнаружены промежуточные продукты, в виде средне и коротко-цепочечных карнитинов.

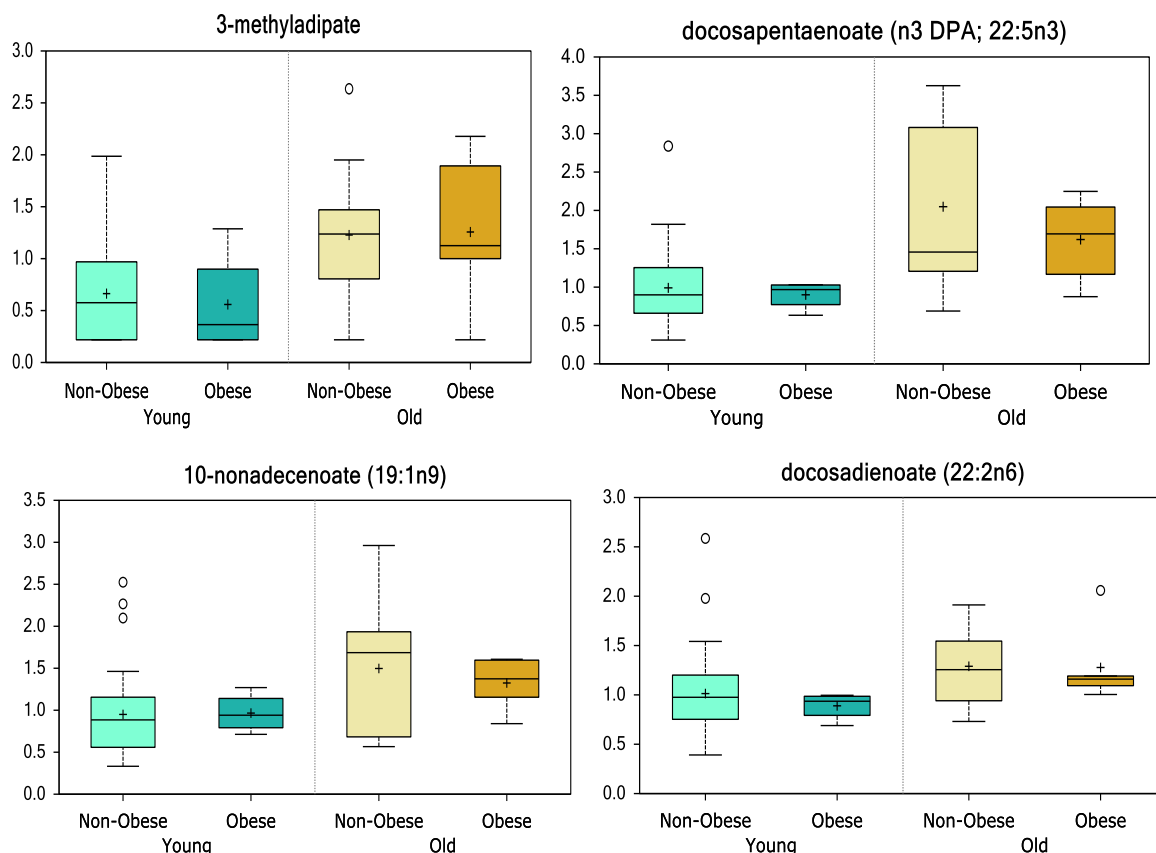


Рисунок 5. Блочная диаграмма изменения метаболитов СЖК в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Несколько средних/коротко цепочечных карнитинов, в том числе ацетилкарнитин, 3-hydroxybutyrylcarnitine, suberoylcarnitine, adipoylcarnitine и pimeloylcarnitine/3-methyladipoylcarnitine, были значительно выше в плазме крови у группы старше 45 лет по сравнению с группой младше 45 (рисунок 6).

Эти изменения, вероятно, из-за увеличения жирных кислот бета-окисления, что приводит к увеличению накопления метаболитических промежуточных продуктов.

Таким образом, накопление ацилкарнитинов у старшей группы участников старше 45 лет могут быть связаны с изменением обмена в адипоцитах через процесс липолиза, в котором СЖК образуются из триглицеридов и высвобождаются в кровоток. СЖК обычно окисляются в митохондриях для синтеза АТФ и увеличение СЖК может привести к ускорению расхода энергии, что приводит к увеличению бета-окисления у более старшего поколения исследуемой группы.

Значительное снижение стероидных метаболитов у исследуемых старше 45 лет.

С возрастом отмечается уменьшение активности половых гормонов и соматотропической активности, как следствие отмечается изменение мышечной массы и минеральной плотности костной ткани, хрупкость костей у пожилых людей. Процесс старения связано с

содержанием в сыворотке крови половых стероидных гормонов и показывает снижение у пожилых по сравнению с молодыми на 51% тестостерона и 32% эстрогена.

В этом исследовании, у исследуемых старше 45 лет, резко отличались показатели метаболитов стероидных гормонов по отношению к группе молодых исследуемых. При сравнении группы молодых, без ожирения с такой же группой взрослых старше 45 лет отмечалось снижение промежуточных продуктов стероидных гормонов (pregnenolone sulfate, 21-hydroxypregnenolone monosulfate, 21-hydroxypregnenolone disulfate, 17-alpha-hydroxypregnenolone sulfate, 5alpha-pregnan-3beta, 20-alpha-diol disulfate, 5-alpha-pregnan-3(alpha or beta) and 20-beta-diol disulfate).

Эти стероидные промежуточные продукты участвуют в синтезе прогестеронов и кортикостероидов, а именно кортизола и альдостерона. В дополнение к этим изменениям, среди взрослых старше 45 лет также отмечено значительное снижение метаболитических предшественников синтеза андрогенов (dehydroisoandrosterone sulfate (DHEA-S), 4-androsten-3alpha, 17alpha-diol monosulfate, 4-androsten-3beta, 17beta-diol disulfate and andro steroid monosulfate).

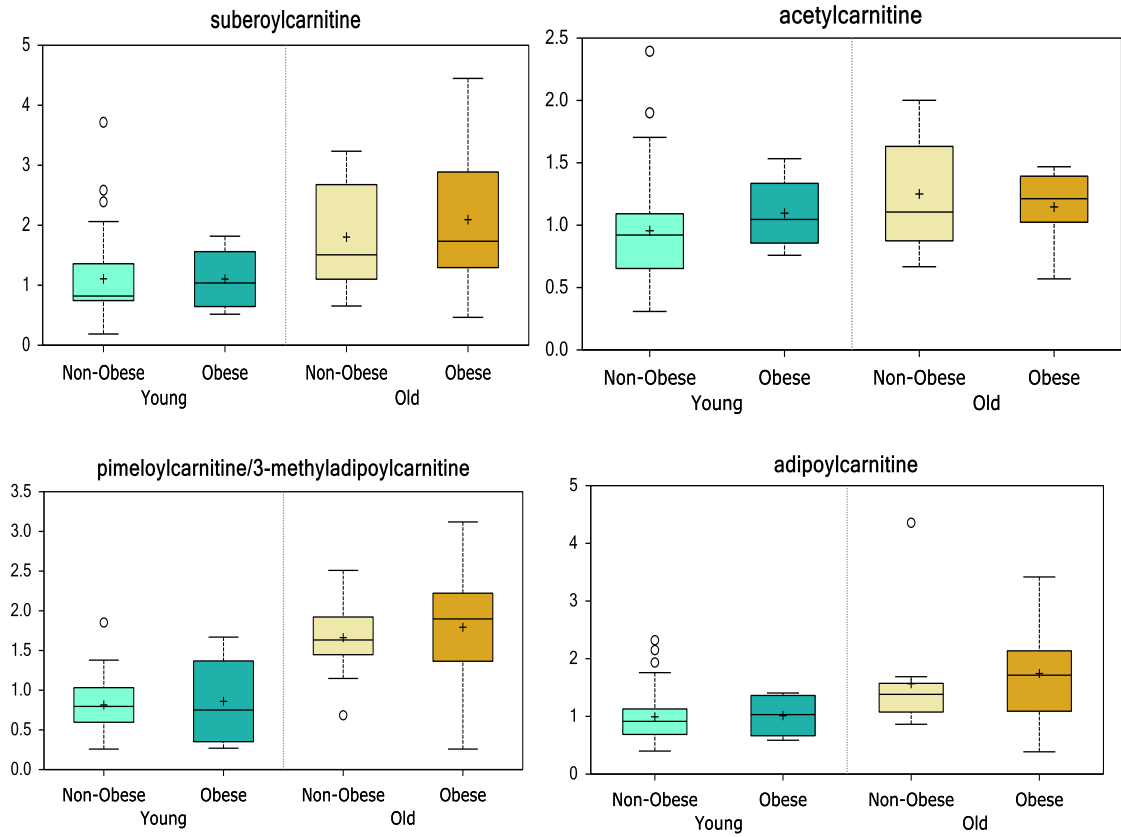


Рисунок 6. Блочная диаграмма увеличения метаболитов ацетилкарнитинов в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

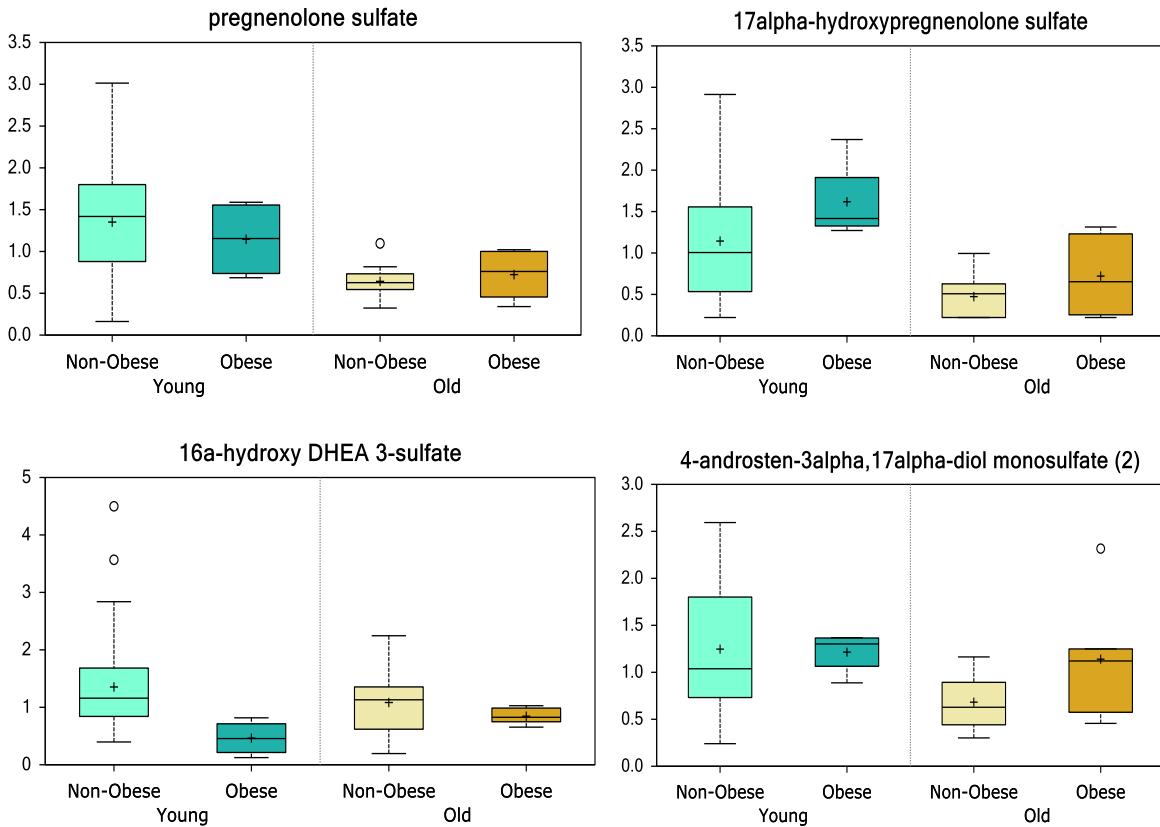


Рисунок 7. Блочная диаграмма снижения метаболитов стероидных гормонов в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Старшая группа исследуемых с ожирением показывали увеличение нескольких стероидных промежуточных продуктов (16 α -hydroxy DHEA 3-sulfate, 4-androsten-3- α , epiandrosterone sulfate, 5 α -androstan-3 α ,17 α -diol monosulfate and etiocholanolone glucuronide) по сравнению с группой молодых до 45 лет с признаками ожирения (рисунок 7). Вместе взятые, эти изменения согласуются с изменениями стероидогенеза с возрастом, что подтверждается выводами, содержащимися в литературе.

Изменения биохимических маркеров воспаления у исследуемых старше 45 лет.

Увеличение моногидрокси-, дигидрокси- жирных кислот и эйкозаноидов (eicosanoids - окисленные производные полиненасыщенных жирных кислот), обеспечивают ключевыми промежуточными продуктами для маркеров воспалительного процесса и окислительного стресса. Так более высокие уровни 16-hydroxypalmitate, 13-HODE + 9-HODE, 12, 13-DiHODE, 9, 10-DiHODE, 5-HETE, 12-HETE и 15-HETE

обнаружены у исследуемых старше 45 лет в сравнении с молодыми до 45 лет (рисунок 8). Эти биосоединения - продукты перекисного окисления липидов и маркеров воспаления и окислительного стресса.

Эти воспалительные активаторы ведут к повышенному перекисному окислению липидов, что является результатом неферментативной реакции ROS (Reactive oxygen species - образование реактивных форм кислорода) с жирными кислотами или ферментативно через работу циклооксигеназы (COX), липоксигеназы (LOX) и цитохрома P450 (CYP) на жирных кислотах. Эти продукты перекисного окисления липидов (DiHODE, HETE и HODE) могут в дальнейшем способствовать воспалительной реакции путем активации иммунных клеток.

Таким образом, повышенные уровни этих маркеров воспаления и окислительного стресса могут указывать на создание лучших условий для про-воспалительного процесса среди группы исследуемых старше 45 лет, в сравнении с группой молодых младше 45 лет.

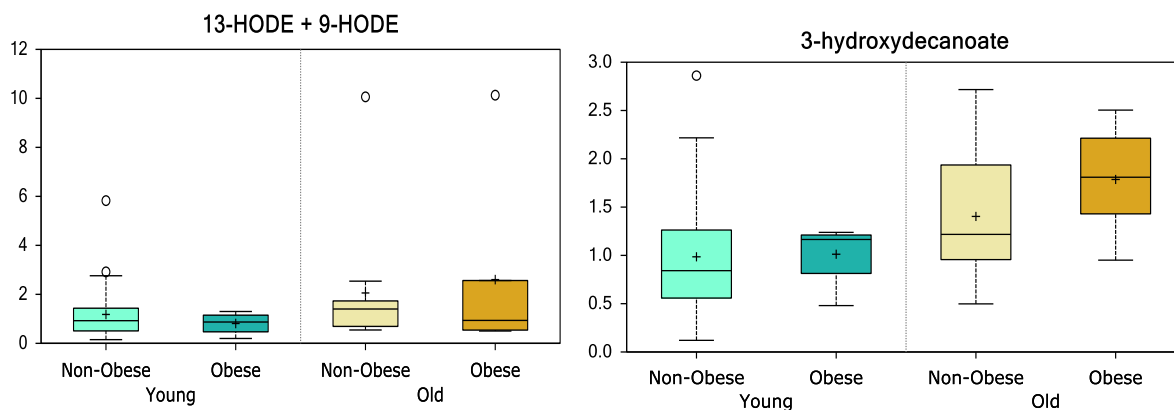


Рисунок 8. Блочная диаграмма изменения биохимических маркеров воспаления в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Изменения бактериальных производных метаболитов аминокислот (Изменения метаболитов аминокислот, полученных от кишечной микрофлоры).

Ожирение связано с изменениями в кишечной микрофлоре, которые могут быть результатом различий в режиме питания или эволюции кишечных бактерий для более эффективного получения метаболитов, наряду с другими возможностями, для производства энергии для организма. Изменения метаболитов, полученных от кишечной микрофлоры, продуцируемых из аминокислот триптофана, фенилаланин, тирозин наблюдались у исследуемых старше 45 лет по сравнению с младшей когортой (phenylacetylglutamine, phenylacetylglutamate, p-cresol sulfate, p-cresol-glucuronide, 3-phenylpropionate, 3-indoxyl sulfate, indoleacetylglutamine) (рисунок 9). Это указывает на заметное влияние увеличения возраста на микрофлору кишечника и изменение желудочно-кишечного гомеостаза при старении.

Определение уровня клинико-биохимических показателей в крови у участников исследования.

Для оценки клинико-биохимических показателей в крови у участников исследования нами были определены биохимические маркеры метаболизма в крови по 19 показателям.

Проводили определение концентрации общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего кальция, общего билирубина, холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов, гормонов (тестостерон, эстрадиол, инсулина), гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B12 и С-пептида. Клинико-биохимическая характеристика показателей исследования и нормы для каждого представлена в таблице 4.

Большинство биохимических показателей у участников исследования были в пределах нормальных значений (общий белок, альбумин, креатинин, общий кальций, билирубин, холестерин, триглицериды и др). Уровень глюкозы и инсулина был в пределах нормы.

Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови в группе казахских участников колебался от 1,7 до 13,8 нг/мл. У 65,4% выявлен низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови (< 4.4 нг/мл). Уровень

общего гомоцистеина (оГЦ) плазмы в группе казахов колебался в пределах от 5,5 до 41,1 мкмоль/л, в среднем $15,3 \pm 3,5$ по группе, что выше нормативных значений и свидетельствует о гипергомоцистеинемии.

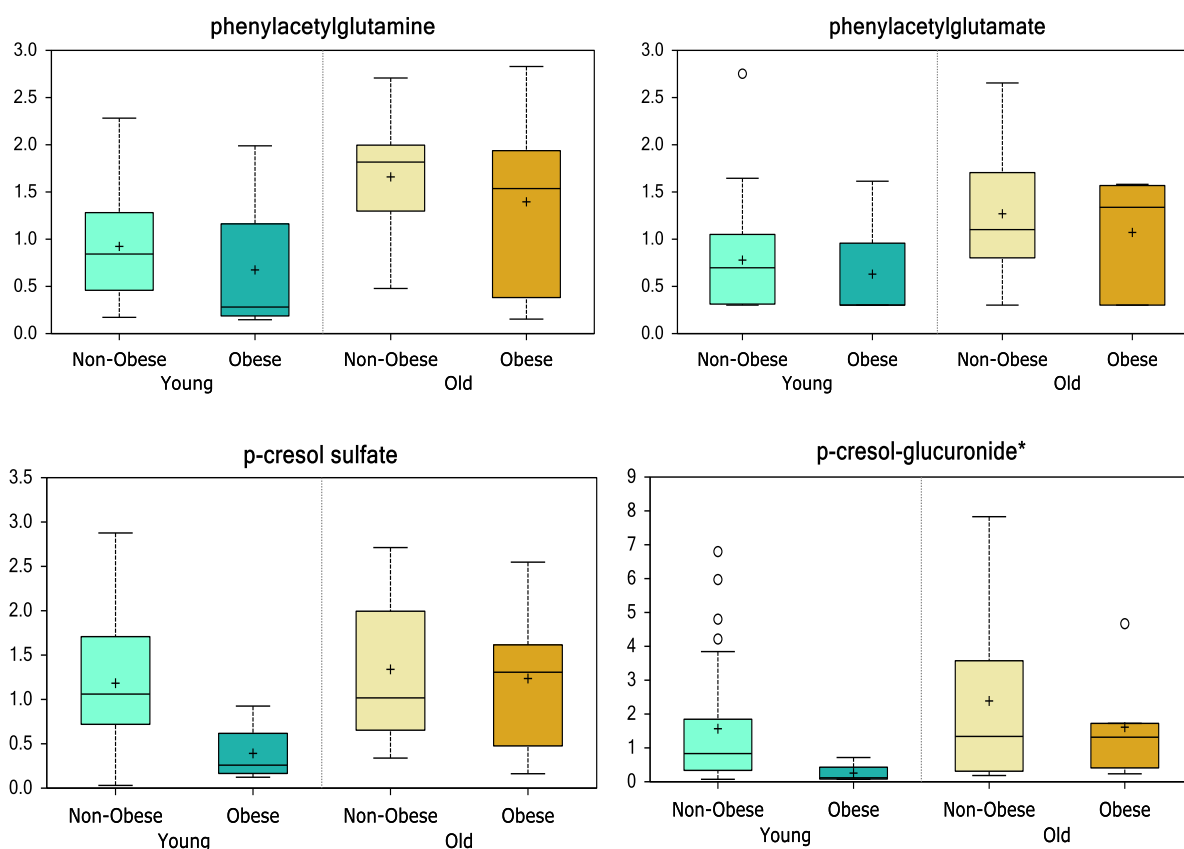


Рисунок 9. Блочная диаграмма изменения метаболитов бактериальных производных аминокислот в ассоциации с возрастом и степенью ожирения.

Результаты биохимического анализа уровня фолиевой кислоты в крови показывает некоторое уменьшение в сравнении с нормой. Фолиевая кислота незаменимый витамин, который поступает в организм с пищей и вырабатывается микрофлорой кишечника. Действие витамина направлено на нормализацию работы многих органов: витамин необходим для синтеза ДНК, правильное функционирование клеток крови (необходима для создания полноценных клеток крови – эритроцитов и лейкоцитов), влияет на плотность сосудистой стенки (обеспечивает нормальный обмен аминокислоты гомоцистеина и при избытке которого сосудистая стенка становится рыхлой и слабой), обеспечивает нормальное протекание беременности и др. Уровень фолиевой кислоты и витамина В12 влияет на процессы обмена гомоцистеина, которые необходимы для снижения в крови концентрации данной аминокислоты, поэтому эти показатели взаимосвязаны и для подтверждения существования этой взаимосвязи проведен множественный регрессионный анализ уровня гомоцистеина с некоторыми биохимическими показателями.

Множественный регрессионный анализ с учетом пола и возраста показал, что уровень креатинина и альбумина не коррелировал с концентрацией оГЦ плазмы. Уровень витамина В12 в сыворотке крови показал относительную корреляционную взаимосвязь с

уровнем оГЦ ($\beta=0$, $p=0,076$, (Таблица 5). Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови значительно коррелировала с концентрацией оГЦ плазмы крови ($\beta= -0,26$, $p<0,01$).

В этом исследовании мы показали, что концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови независимо коррелировала с уровнем ГЦ ($p=0.007$). 65.4% участников казахской популяции показали низкие уровни концентрации фолиевой кислоты.

Выявлена умеренная гипергомоцистеинемия у участников исследования. В многочисленных исследованиях показана роль гомоцистеина (ГЦ) как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, играющего большую роль в патогенезе атерогенеза и тромбообразования. Высокий уровень ГЦ приводит к 3-кратному увеличению риска при цереброваскулярных болезнях, а значение гипергомоцистеинемии является важным для определения прогноза больным с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания. Основными причинами развития гипергомоцистеинемии являются мутации в генах, кодирующих ферменты, необходимые для метаболизма ГЦ, недостаток витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм, гипотиреоз и прием некоторых лекарственных препаратов.

Таблица 4. Клинические характеристики участников исследования.

Показатели	Норма	Данные исследуемой группы
Общий белок, g/L	64-83	82,1±6,2
Альбумин, g/L	35-52	50,2±5,2
Мочевина, umol/L	Женщины (20-49 лет): 2,60 -6,7; Мужчины (20-49 лет): 3,20 - 7,3; Женщины (старше50 лет): 3,50-7,20; Мужчины (50 лет): 3,00-9,20	6,2±1,8
Креатинин, umol/L	Мужчины старше16 лет: 62,00 - 132,00; Женщины старше16 лет: 44,00 - 97,00	81,3±19,9
Глюкоза, umol/L	Взрослые (14-60 лет): 3,89 - 5,83 Взрослые (60-70 лет): 4,44 - 6,38 Взрослые (70+ лет): 4,61 - 6,10	5,4±4,0
Кальций общий, umol/L	Взрослые (18-61 лет): 2,15 - 2,50 Взрослые (61-90 лет): 2,20 - 2,55 Взрослые (90+ лет): 2,05 - 2,40	2,5±0,05
Билирубин, umol/L	0-17	6,9±3,0
Холестерин, umol/L	Взрослые (старше 18 лет): 3,63 - 5,20	4,9±0,8
ЛПВП (HDL), umol/L	для мужчин: 0,7-1,73 для женщин: 0,86-2,28	1,7±0,2
ЛПНП (LDL), umol/L	для мужчин: 2,25-4,82 для женщин: 1,92-4,51	2,9±0,7
Триглицериды, umol/L	0-66 лет: 0,00-2,30 Взрослые (66+ лет): 0,00-3,70	1,3±0,5
Фактор атерогенности	0-3	2,0±0,7
Витамин В12, pg/mL	Взрослые (старше 18 лет): 191-663	522,1±116,2
Фолиевая кислота, ng/mL	Взрослые (20 - 60 лет): 4,40-31,00 Взрослые (60+ лет): 5,60-45,80	3,9±1,9
Эстрадиол, pg/mL	Женщины ФФ: 12,5-166,0 Женщины ОВ: 85,8-498,0 Женщины: postmenopause: 5,0-54,7 Женщины ЛФ: 43,8-211,0 1-ый триместр беременности: 215,0-4300,0 Мужчины: 7,6-42,6	98,7±77,3
Тестостерон, ng/mL	Женщины (старше 17 years): 0,06-0,82 Мужчины (старше 17 years): 2,80-8,00	2,5±1,8
Гомоцистеин, umol/L	4,60-12,44	15,3±3,5
Инсулин, IЕ/mL	2,6-24,9	7,6±5,2
С-пептид, ng/mL	1,10-4,40	2,8±1,0

Таблица 5. Множественный анализ линейной регрессии ассоциации логарифмического уровня гомоцистеина с некоторыми биохимическими показателями с учетом возраста и пола.

	β †	95% CI‡	p
Креатинин	0.41	(-0.14) - 0.96	0.14
Витамин В12	0	(-0.001) - 0	0.076
Фолаты	-0.26	(-0.034) – (-0.006)	0.007
Альбумин	0.091	(-0.077) - 0.26	0.28

При избытке (гипергомоцистеинемия) гомоцистеина отмечается агрессивное воздействие на стенки сосудов. На поврежденный участок сосуда оседает холестерин и кальций, что является звеном образования атеросклеротической бляшки. К примеру, у 13-47% обследуемых пациентов с ишемической болезнью сердца выявляют повышение в крови гомоцистеина. Также высока вероятность образования тромбов, что представляет особую опасность для беременных. На обмен гомоцистеина положительно влияет витамин В12 и фолиевая кислота, которые необходимы для снижения в крови концентрации

данной аминокислоты. При их дефиците возникает гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин осложняет течение ряда заболеваний: сахарный диабет (ускоряет развитие специфического повреждения сосудов, из-за чего в конечности не поступает кровь); инсульт головного мозга и инфаркт миокарда.

Обсуждение

При метаболическом методе анализа определяется совокупность низкомолекулярных веществ (метаболитов) живой системы, этот вид анализа занимает особое положение, так как метаболиты являются субстратами, интермедиатами или продуктами большинства биохимических реакций, являются строительным материалом для всех макромолекул, в том числе составляющих основу генома (нуклеотиды), протеома (аминокислоты) и транскриптома (нуклеотиды) [2,11,12]. Метаболиты, являясь промежуточными соединениями биохимических реакций, играют очень важную роль в объединении различных биохимических путей, функционирующих в живой клетке [1,4,5].

Уровень метаболитов зависит от активности

ферментов, катализирующих их превращение. В свою очередь, концентрация и свойства ферментов – это сложная функция различных регуляторных процессов, включающих регулирование транскрипции и трансляции, регуляции белок-белковых взаимодействий, и аллостерической регуляции активности ферментов путем их взаимодействия с метаболитами. Метаболом – это биохимический фенотип организма, который является заключительным результатом взаимодействия гено типа с окружающей средой [9]. В отличие от генома, транскриптома и протеома, метаболом непосредственно связан с биологическими функциями организма [1,2].

В результате метаболомного анализа данных 60 участников исследования определено 692 различных биохимических показателя основных путей метаболизма аминокислот, пептидов, нуклеотидов, углеводов, кофакторов и витаминов, ксенобиотиков, липидного и энергетического обмена. Обнаружены изменения нескольких известных метаболитов и различных предполагаемых метаболитических путей у группы старше 45 людей по сравнению с группой молодых лиц. Метаболические различия включали изменения метаболитов, связанных с обменом жирных кислот, стероидогенезом (биосинтез стероидных гормонов), вторичным метаболизмом карнитина, микробиомом кишечника, с процессами воспаления и оксидативного стресса, где данные сравнивались между группами молодых до 45 лет и группой старше 45 лет, с учетом дополнительных факторов, таких как ожирение.

Исследование биохимических показателей в плазме/ сыворотке крови 60 участников исследования проводилось по 19 биохимическим показателем, что значительно ниже по количеству, в сравнении с метаболомными исследованиями. Данные показатели биохимической крови сравнивались с общепринятой нормой. Большинство биохимических показателей у участников исследования был в пределах нормальных значений (общий белок, альбумин, креатинин, общий кальций, билирубин, холестерин, триглицериды, глюкоза, инсулин и др.). Анализ биохимических показателей крови выявил изменения от нормы лишь по фолиевой кислоте, и гомоцистеину. Эти два показателя взаимосвязаны, участвуют в процессе обмена метильной группы в цикле гомоцистеина [4,14].

Фолиевая кислота и витамин В12 влияет на процессы обмена гомоцистеина, как кофакторы ферментов, участвующих в цикле обмена гомоцистеина. Для оценки детерминант гипергомоцистеинемии нами проведен множественный регрессионный анализ уровня гомоцистеина с некоторыми биохимическими показателями, подтвердивший, что недостаток фолиевой кислоты в крови может опереждать гипергомоцистеинемия ($\beta = -0,26, p < 0,01$).

Ниже представлена таблица сравнения анализируемых данных метаболомных исследований и биохимических показателей крови (Таблица 6).

Таблица 6.

Спектр и количество определенных метаболомных и биохимических показателей крови у исследуемых больных.

Метаболомные и биохимические показатели крови	Метаболомные исследования	Биохимические показатели крови
Кол-во исследуемых показателей	692	19
Изменения при сравнении	<p><i>между группами:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - метаболиты витаминов группы В (тригонеллин, 4-пиридоксиновая кислота) - метаболиты липидного обмена (свободные жирные кислоты); - вторичный метаболизм карнитина (ацилкарнитины); - метаболиты стероидных гормонов (pregnenolone sulfate, 21-hydroxypregnenolone monosulfate, 21-hydroxypregnenolone disulfate и др.); - метаболиты процессов воспаления и оксидативного стресса (моно, дигидрожирные кислоты, эйкозаноиды); - бактериальные производные метаболитов аминокислот микробиома человека (продуцируемые из аминокислот триптофана, фенилаланин, тирозин: phenylacetylglutamine, phenylacetylglutamate, p-cresol-glucuronide, 3-phenylpropionate, indoleacetylglutamine и другие) 	<p><i>с нормальными биохимическими показателями крови:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - фолиевая кислота (Витамин В 9); - гомоцистеин (оГЦ);

Ввиду отличия спектра изучаемых показателей и групп сравнения отличаются и выявленные изменения, которые отмечены при данных видах исследований, но несмотря на это отмечена некоторая ассоциация между уровнем либо классом метаболитов и клиническими биомаркерами, в обоих случаях отмечены изменения показателей обменных процессов витаминов группы В. Так например, при анализе Random forest проведено ранжирование по важности метаболитов, где

определено 30 метаболитов (биосоединений) в списке в качестве потенциально заслуживающих дальнейшего исследования и изучения, среди которых встречается тригонеллин (trigonelline (N'-methylnicotinate) - метаболит, участвующий в обменном процессе витамина В3, и 4-пиридоксиновая кислота, которая связана с обменом витамина В6.

Тригонеллин – это алкалоид с химической формулой C₇H₇NO₂. Он представляет собой

цвиттерион, образованный путем метилирования атома азота из ниацина (витамина В3 и В6). Тригонеллин является продуктом метаболизма ниацина, который выводится с мочой. А роль и значение витамин В3, это участие во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в живых клетках [11,12]. 4-пиридоксиновая кислота является катаболическим продуктом витамина В6 (также известный как пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин), который выводится с мочой [11,12].

Уровень 4- пиридоксиновая кислота у женщин ниже, чем у мужчин, и будет снижена у лиц с дефицитом рибофлавина (витамина В2). Пиридоксин используется прежде всего как стимулятор в обмене веществ. Играет важную роль в обмене веществ, необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, участвует в синтезе нейромедиаторов. В фосфорилированной форме обеспечивает в процессы декарбоксилирования, переаминирования, дезаминирования аминокислот, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, простагландинов, обмене серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, гистамина, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает сократимость миокарда, способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму, стимулирует гемопоэз. При атеросклерозе витамин В6 улучшает липидный обмен.

Заключение

Таким образом, анализ метаболомного профиля крови позволяет учесть влияние как внутренних (эндогенных), так и внешних (экзогенных) факторов, воздействующих на организм, например ксенобиотики, лекарственные средства и др., что делает его универсальными и перспективным источником клинических биомаркеров возраст-ассоциированной патологии. Клинические медицинские исследования охватывают лишь менее 1% данных метаболомных данных. Клинические биохимические показатели крови дают предварительную оценку состояние работы основных систем организма и возможные патологические изменения, тогда как изучение метаболом дает более широкий спектр изучаемых показателей, и отражает информацию, заложенную на геномном и реализованную на транскриптомном и протеомном уровнях.

Литература:

1. Adamski J., Suhre K. Metabolomics platforms for genome wide association studies – linking the genome to the metabolome // *Current opinion in biotechnology*. – 2013. V.24. P. 39-47.
2. Akanov A.A., Tulebaev K.A., Eshmanova A.K., Chaikovskaia V.V., Abikulova A.K., Kalmakhanov S.B.,

Mansharipova A.T. Analysis of condition and prospects in geriatric care of population of Kazakhstan // *Adv Gerontol*. 2014. V.27(3). P.589-95

3. Dharuri H., Demirkan A., Klinken J., Mook-Kanamori D., Duijin C., Hoen P., Dijk K. Genetics of the human metabolome, what is next? // *Biochimica et Biophysica Acta* 1842. 2014. P. 1923 – 1931.

4. Dunn W., Lin W., Broadhurst D., Begley P., Brown M., Zelena E., Vaughan A. Molecular phenotyping of a UK population: defining the human serum metabolome // *Metabolomics*. 2015. V11. P. 9 – 26.

5. Guo L., Milburn M., Ryals J., Lonergan S., Mitchell M., Wulf J., Alexander A., Evans A., Bridgewater B., Miller L., Gonzalez-Garay M., Caskey T. Plasma metabolomics profiles enhance precision medicine for volunteers of normal health // *PNAS*. 2015 P. 4901–4910.

6. Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. «Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy» // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009. 52(3). P.520–5.

7. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Dukenbayeva B.A., Uderbayev N.N., Oshakbayev P., Mustafin H. The heating value of a different location of human body lipids // *Global Journal of Medical Research*. 2014. Vol.13(7). P.19-23.

8. Oshakbayev K.P., Kenneth Alibek, Ponomarev I.O., Uderbayev N.N., Dukenbayeva B.A., Gazaliyeva M., Oshakbayev P., Kaliyeva Sh. Body fats accumulate metabolic products: physical and chemical analysis in vitro // *American Journal of Medical and Biological Research*. 2014. V.2(1). P.5-11.

9. Suhre K., Raffler J., Kastenmuller G. Biochemical insights from population studies with genetics and metabolomics // *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016. V.589. P.168-176.

10. Yan W., Yang X., Zheng Y., Ge D., Zhang Y., Shan Z., Simu H., Sukerobai M., Wang R. The metabolic syndrome in Uygur and Kazak populations // *Diabetes Care*. 2005. V.28(10). P. 2554-5.

11. Wishart D.S., Tzur D., Knox C., et al. HMDB: the Human Metabolome Database // *Nucleic Acids Research* 35. 2006. (Database issue): D521–6.

12. Wishart D.S., Knox C., Guo A.C., Eisner R., Young N., Gautam B., Hau D.D., Psychogios N. et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome // *Nucleic Acids Research* 37. 2007. (Database issue): D603.

13. WHO. Highlights on health in Kazakhstan. 1999. 120 p.

14. Zalesin K.C., Franklin B.A., Miller W.M., Peterson E.D., Mc Cullough P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease // *The Medical clinics of North America*. 2011. V.95(5). P.919-937.

Контактная информация:

Акильжанова Айнура Рахметуловна – д.м.н., PhD, ассоциированный профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель Лаборатории Геномной и персонализированной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Нур-Султан, Проспект Кабанбай батыра, 53.

E-mail: akilzhanova@nu.edu.kz

Телефон: 87172706501

Получена: 7 июня 2019 / Принята: 29 августа 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 616.71-007.234+602.9

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НИЗКОЭНЕРГИЧЕСКИХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ БИОИНЖЕНЕРИИ И КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Юлия И. Сафарова (Янцен)¹, <https://orcid.org/0000-0003-0695-0413>

Фархад С. Олжаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1906-6654>

Бауржан А. Умбаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-0286-7252>

Акмарал С. Еркебаева², <https://orcid.org/0000-0002-0395-282X>

Айсулу С. Каренкина³, <https://orcid.org/0000-0002-0782-3099>

Иван В. Котов³, <https://orcid.org/0000-0003-0074-4520>

Alan J. Russell⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5101-4371>

Шолпан Н. Аскарова^{1*}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-1671>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Школа естественных, социальных и гуманитарных наук, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ ГКП на ПХВ "Патологоанатомическое бюро" акимата города Нур-Султан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

⁴ Institute for Complex Engineering Systems, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA

Введение: В последнее время применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК), являющихся прогениторными клетками остеогенеза, в качестве активаторов репаративного остеогенеза в зоне замедленного сращения переломов при остеопорозе и схожих патологиях костной ткани, является одним из перспективных направлений научных исследований. В этой связи, в сотрудничестве с *Carnegie Mellon University* (USA), в качестве таргетной транспортной платформы, был разработан способный стабильно связываться с МСК остеофильный бисфосфонатный полимер РВР-f-NHS. Ранее было показано, что *in vitro* полимер способен ингибировать остеокластную активность, и в то же время не является цитотоксичным и не оказывает влияния на процессы остеогенной дифференцировки МСК.

Цель исследования: провести доклинические исследования острой и хронической токсичности полимера, оценить регенеративный потенциал локальной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, функционализированных остеофильным полимером, при переломах локтевой кости мелких лабораторных животных на фоне экспериментально индуцированного остеопороза.

Методы: Для подтверждения клинической эффективности применения МСК, модифицированных остеофильным полимером, были проведены исследования *in vivo* с созданием модели индуцированного перелома локтевой кости у крыс на фоне экспериментального эстроген-зависимого остеопороза. Исследования острой и хронической токсичности остеофильного бисфосфонатного полимера проводились на базе РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

Результаты: Прижизненный анализ динамики изменения костной плотности в зоне перелома локтевой кости на фоне экспериментально индуцированного эстроген-зависимого остеопороза показал статистически значимое 27%-ное увеличение плотности костной ткани через 4 недели после остеотомии локтевой кости в группе животных, получавших 4-х кратную трансплантацию модифицированных полимером МСК. Результаты прижизненных наблюдений были подтверждены *post-mortem* анализом гистологических препаратов зоны перелома трубчатой кости. Изучение динамики внутритканевого распределения МСК показали наличие трансплантированных клеток в зоне костного дефекта на протяжении как минимум одной недели после локальной инъекции клеточного препарата. Результаты доклинических исследований биобезопасности показали отсутствие острой и хронической токсичности полимера.

Выводы: Полученные данные позволили сделать заключение о том, что предложенный мультипликативный подход, основанный на применении клеточной терапии МСК, модифицированных остеофильным полимером, имеющим в своем составе две функциональные группы – бисфосфонатную и гидроксисукцимидную, является безопасным и эффективным способом стимуляции репаративного остеогенеза при остеопороз-ассоциированных травматических повреждениях костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, репаративный остеогенез, мезенхимальные стволовые клетки, остеофильный полимер, клеточная терапия, таргетная транспортная платформа.

Abstract

**PERSPECTIVE APPROACHES FOR TREATMENT
OF LOW-ENERGY INJURY BONE TISSUE INJURIES
USING BIOENGINEERING METHODS AND CELL THERAPY****Yuliya I. Safarova (Yantsen)¹**, <https://orcid.org/0000-0003-0695-0413>**Farkhad S. Olzhayev¹**, <https://orcid.org/0000-0002-1906-6654>**Bauyrzhan A. Umbayev¹**, <https://orcid.org/0000-0002-0286-7252>**Akmaral S. Yerkebayeva²**, <https://orcid.org/0000-0002-0395-282X>**Aisulu S. Karenkina³**, <https://orcid.org/0000-0002-0782-3099>**Ivan V. Kotov³**, <https://orcid.org/0000-0003-0074-4520>**Alan J. Russell⁴**, <https://orcid.org/0000-0001-5101-4371>**Sholpan N. Askarova^{1*}**, <https://orcid.org/0000-0001-6161-1671>¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;² School of Sciences and Humanities, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;³ GKP on PHV "Pathological Bureau" akimat Nur-Sultan city, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;⁴ Institute for Complex Engineering, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA

Introduction: Autologous mesenchymal stem cells (MSCs) are osteogenesis progenitor cells that activate the reparative processes in the zone of delayed fracture healing in osteoporosis and similar bone pathologies. Use of MSCs in regenerative medicine is one of the promising areas of scientific research. In this regard, in cooperation with Carnegie Mellon University (USA), an osteophilic bisphosphonate polymer capable of stably binding to MSC has been developed as a targeted transport platform. It has been previously shown that the polymer is able to inhibit osteoclastic activity *in vitro*, and, at the same time, it is not cytotoxic and does not affect the osteogenic differentiation of MSCs.

Goal: to perform preclinical studies of acute and chronic polymer toxicity, to assess the regenerative potential of local transplantation of MSCs functionalized with an osteophilic polymer in experimentally induced osteoporotic ulna fracture of small laboratory animals.

Methods: To confirm the therapeutic potential of MSCs functionalized with osteophilic polymer, *in vivo* studies were conducted on rats with the experimentally induced ulna fracture and experimental estrogen-dependent osteoporosis. Studies of acute and chronic toxicity of an osteophilic bisphosphonate polymer were carried out on the basis of the Republican State Pharmacopoeia Laboratory at the National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Results: Intravital analysis of the bone density dynamics in the zone of ulna fracture showed a statistically significant 27% increase in bone density 4 weeks after osteotomy of the ulna in the group of animals receiving 4 transplantations (once per week) of the MSC modified with the polymer. The results of intravital observations were confirmed by post-mortem analysis of histological slices of the fracture zone. A study of the dynamics of interstitial distribution of the MSCs showed the presence of transplanted cells in the area of the bone defect for at least one week after local injection of the modified cell. The results of preclinical biosafety studies have shown the absence of acute and chronic polymer toxicity.

Conclusion: The data obtained allowed us to conclude that the proposed combined approach, based on the use of cell therapy for MSCs modified with an osteophilic polymer, which has two functional groups - bisphosphonate and hydroxysuccinimide, is a safe and an effective way to stimulate reparative osteogenesis in osteoporosis-associated traumatic bone injuries.

Keywords: osteoporosis, reparative osteogenesis, mesenchymal stem cells, osteophilic polymer, cell therapy, targeted delivery.

Түйіндеме

**БИОИНЖЕНЕРИЯ ЖӘНЕ ЖАСУША ТЕРАПИЯСЫН ҚОЛДАНУ
АРҚЫЛЫ СҮЙЕК ТІНДЕРІНІҢ АЗ ЭНЕРГИЯЛЫ ЖАРАҚАТТАРЫН
ЕМДЕУДІҢ ПЕРСПЕКТИВТІ ТӘСІЛДЕРІ****Юлия И. Сафарова (Янцен)¹**, <https://orcid.org/0000-0003-0695-0413>**Фархад С. Олжаев¹**, <https://orcid.org/0000-0002-1906-6654>**Бауржан А. Умбаев¹**, <https://orcid.org/0000-0002-0286-7252>

Акмарал С. Еркебаева², <https://orcid.org/0000-0002-0395-282X>

Айсұлу С. Каренкина³, <https://orcid.org/0000-0002-0782-3099>

Иван В. Котов³, <https://orcid.org/0000-0003-0074-4520>

Alan J. Russell⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5101-4371>

Шолпан Н. Аскарова^{1*}, <https://orcid.org/0000-0001-6161-1671>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Жаратылыстану, әлеуметтік және гуманитарлық ғылымдар мектебі, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің шаруашылық жүргізу құқығындағы «Патологоанатомия бюро» МКК, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Institute for Complex Engineering, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA

Кіріспе: Соңғы уақытта остеогенездің прогениторлы жасушалары болып табылатын аутологиялық мезенхималық бағаналы жасушаларды (МБЖ) пайдалану остеопороздағы және сол сияқты сүйек тіндерінің патологиясындағы сынықтардың баяу синтезделу аймағында репаративті остеогенездің қоздырғышы ретінде қолдану ғылыми зерттеулердің перспективалық бағыттарының бірі болып табылады. Осыған байланысты, Карнеги Меллон Университетімен (АҚШ) бірлесе отырып, мақсатты көлік платформасы ретінде МБЖ-мен тұрақты байланыстыруға қабілетті остеофильді PBP-f-NHS остеофильдік бисфосфонат полимері жасалды. Бұрын біз *in vitro* жағдайында полимердің остеокластикалық белсенділікті тежей алатындығын, сонымен бірге ол цитотоксикалық емес және МБЖ-ң остеогендік саралануына әсер етпейтінін көрсеттік.

Мақсаты: жедел және созылмалы полимерлі уыттылығын зерттеуге бағытталған клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу, эксперименталды остеопороз аясында кіші зертханалық жануарлардың шынтақ сүйегі сынған жағдайда, остеофильді полимермен жұмыс жасайтын мезенхималық бағаналы жасушалардың жергілікті трансплантациясының қалпына келуіне әсер етуін бағалау.

Әдістер: Остеофильді полимермен модификацияланған МБЖ-ң қолданудың клиникалық тиімділігін растау үшін, *in vivo* зерттеулерінде эстрогенге тәуелді остеопорозпен индукцияланған егеуқұйрықтардағы сыну моделін жасау арқылы зерттеулер жүргізілді. Остеофильдік бисфосфонат полимерінің жедел және созылмалы уыттылығын зерттеу Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығының» зертханасында негізінде жүргізілді.

Нәтижелер: Эксперименталды эстрогенге тәуелді остеопороздың эксперименталды эстрогенге тәуелді остеопорозы аясында шынтақ сүйегі сынуы аймағындағы сүйек тығыздығының өзгеру динамикасының өмірлік талдауы модификацияланған 4 есе полимер МБЖ трансплантацияны алған жануарлар тобында шынтақ сүйегінің остеоотомиясынан 4 апта өткеннен кейін сүйек тығыздығының 27% жоғарылауын көрсетті.

Тірі кезінде бақылаудың нәтижелері жіліктің сыну аймағының гистологиялық препараттарын өлімнен кейінгі талдау арқылы расталды. МБЖ-ң интерстициалды таралу динамикасын зерттеу жасуша препаратының жергілікті инъекциясынан кейін кем дегенде бір апта ішінде сүйек ақауы аймағында трансплантация жасушаларының болуын көрсетті. Клиникаға дейінгі биологиялық қауіпсіздік зерттеулерінің нәтижелері жедел және созылмалы полимерлі уыттылықтың жоқтығын көрсетті.

Қорытынды: Алынған мәліметтер екі функционалды тобы бар - бисфосфонат және гидроксисукцимид, остеофильді полимермен модификацияланған МБЖ-ң жасушалық терапиясын қолдануға негізделген ұсынылған мультипликативті тәсіл, остеопорозға байланысты сүйек тінінің жарақаттануы репаративті остеогенезді ынталандырудың қауіпсіз және тиімді әдісі деп тұжырым жасауға мүмкіндік берді.

Түйінді сөздер: *остеопороз, репаративті остеогенез, мезенхималық бағаналы жасушалар, остеофильді полимер, жасуша терапиясы, мақсатты көлік платформасы.*

Библиографическая ссылка:

Сафарова (Янцен) Ю.И., Олжаев Ф.С., Умбаев Б.А., Еркебаева А.С., Каренкина А.С., Котов И.В., Russell A.J., Аскарова Ш.Н. Перспективные подходы лечения низкоэнергических травматических повреждений костной ткани с использованием методов биоинженерии и клеточной терапии // Наука и Здоровоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 68-80.

Safarova (Yantsen) Yu.I., Olzhayev F.S., Umbayev B.A., Yerkebayeva A.S., Karenkina A.S., Kotov I.V., Russell A.J., Askarova Sh.N. Perspective approaches for treatment of low-energy injury bone tissue injuries using bioengineering methods and cell therapy // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 68-80.

Сафарова (Янцен) Ю.И., Олжаев Ф.С., Умбаев Б.А., Еркебаева А.С., Каренкина А.С., Котов И.В., Russell A.J., Аскарова Ш.Н. Биоинженерия және жасуша терапиясын қолдану арқылы сүйек тіндерінің аз энергиялы жарақаттарын емдеудің перспективті тәсілдері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 68-80.

Введение

В настоящее время, с бурным развитием методов регенеративной медицины и биоинженерии, применение клеточной терапии является перспективным направлением в лечении остеопороз-ассоциированных и других низкоэнергетических переломов костей. Снижение плотности и прочности кости при остеопорозе происходит, во-первых, из-за усиления функциональной активности остеокластов, и, во-вторых, в результате снижения количества клеток-предшественников остеобластов и развития так называемой «остеогенной недостаточности», и, как следствие, невозможности обеспечить надлежащий уровень остеорепарации. В этой связи, трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является одним из наиболее многообещающих подходов в улучшении регенерации костной ткани при патологических труднозаживающих переломах, так как данные клетки являются естественными предшественниками остеобластов, обладают иммуномодулирующими свойствами, способны секретировать факторы роста, ускоряющие процессы восстановления тканей [8].

Существует два основных пути трансплантации МСК: системный и местный. Системное введение включает внутривенную и внутриартериальную инъекцию суспензию клеток, тогда как местное введение включает прямую трансплантацию клеток в зону интереса [5]. Ранние исследования в области клеточной трансплантологии показали, что при системном введении большая часть трансплантированных клеток в первую очередь попадает в легкие, откуда они либо элиминируются, либо постепенно мигрируют в другие ткани [25,9,23,7,10]. Миграция МСК из легких, как полагают, в основном обусловлена воспалительными процессами, протекающими в других внутренних органах, так как в силу своей биологии, МСК являются очень чувствительными к хемокину CCL21, вырабатываемому клетками сосудистого эндотелия вблизи зоны воспаления [27, 21]. Таким образом, на эффективность системного введения МСК в случае патологий костной ткани могут в значительной мере влиять другие хронические состояния, присутствующие в организме реципиента. Другим недостатком системного введения МСК является агрегация трансплантированных клеток в областях аномальной пролифераций клеток, например при раке молочной железы, яичника и других онкологических заболеваниях [20]. С этой точки зрения, в случае терапии патологий костной ткани, местная трансплантация является предпочтительней, так как обеспечивает локальное введение высокого пула МСК непосредственно в зону дефекта.

Тем не менее, в некоторых исследованиях ставится под сомнение способность к выживанию клеток ввиду отсутствия кислорода и питательных веществ вдали от кровотока [26]. Применение методов поверхностной модификации клеток в данном случае может улучшить механизм хоуминга, а также, в зависимости от функциональной активности лиганды, иметь и сочетанный эффект.

Поверхностная модификация клеточной мембраны может улучшить эффективность хоуминга за счет

лиганд, имеющих высокую аффинность к костной ткани. В исследованиях Guan et al и Yao et al была разработана полимерная конструкция LLP2A-Ale, которая посредством лиганды LLP2A связывалась с поверхностью клеточной мембраны, а таргетная доставка к костной ткани обеспечивалась за счет высокой аффинности алендроната к костной ткани [12,33]. Применяемый в нашем исследовании остеофильный полимер PBP-f-NHS имеет в своем составе две функциональные группы – бисфосфонатную и гидроксисукцимидную (NHS). NHS-группа способна ковалентно связываться с аминными и карбоксильными группами, находящимися на поверхности клеточных мембран, и обеспечивает взаимодействие полимера с мезенхимальными стволовыми клетками. В свою очередь, бисфосфонаты, имеющие высокую степень сродства к гидроксиапатитам, составляющим почти 2/3 сухой массы кости, с одной стороны, призваны обеспечивать аффинность функционализированных полимером клеток к костной ткани, и, с другой стороны, ингибировать фагоцитарную активность остеокластов.

В наших предыдущих работах было показано, что полимер способен стабильно связываться с МСК и костной тканью, не оказывает влияния на процессы клеточной пролиферации и остеогенной дифференцировки МСК, и обладает остеокласт-ингибирующей активностью *in vitro* [6, 24]. Целью настоящего исследования явилось доклиническое исследование острой и хронической токсичности полимера, а также оценка регенеративного потенциала локальной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, функционализированных остеофильным полимером, при переломах локтевой кости мелких лабораторных животных на фоне экспериментально индуцированного остеопороза.

Методы

Получение и культивирование МСК

МСК выделяли из костного мозга бедренных и большеберцовых костей 4-х недельных крыс согласно описанному ранее протоколу [34]. Вкратце, трубчатые кости (бедренные, плечевые) крыс помещали в фосфатный буфер, содержащий 1% антибиотиков (пенициллин/стрептомицин), и очищали от мягких тканей. Эпифизы удаляли, а из диафизов вымывали костный мозг с помощью полноценной питательной среды DMEM, содержащей 10% FBS (фетальная бычья сыворотка) и 1% антибиотиков. Выделенную массу ресуспендировали и помещали в пробирку, с последующим центрифугированием при 300g в течение 10 минут. После удаления супернатанта осажденные клетки разводили в полноценной среде DMEM и высевали на культуральные матрасы. По достижении 95% конfluence проводили механическую очистку культуры МСК путем встряхивания культуральных матрасов на орбитальном шейкере при 800 оборотах в течение 1 часа. Затем клетки монослоя пересевали на почерные стекла и проводили оценку чистоты полученной культуры. Оценку чистоты культуры МСК проводили с помощью иммунофлуоресцентного анализа МСК негативных маркеров CD34 и CD19, которые экспрессируются в гемопоэтических клетках, а

также специфических МСК позитивных маркеров CD90 и CD105.

Трансфекция МСК люциферазным лентивирусным вектором и биолюминесцентный анализ in vitro

Были использованы лентивирусные частицы LVT-Luc2 (Eurogen). Клетки высевали с конечной плотностью 2×10^5 клеток в 12-луночные планшеты. Лентивирусные частицы оттаивали при комнатной температуре. 200 μ л лентивирусных частиц (0.5×10^6 трансдуцирующих единиц на мл.) добавляли в каждую лунку. Для усиления трансфекции использовали протамин сульфат (Sigma Aldrich). Протамин сульфат растворяли в воде MilliQ и добавляли в каждую лунку для достижения финальной концентрации 100 μ г/мл. Плашку инкубировали в течение 24 часов при 37°C, 5%CO₂. После среду заменяли на полную питательную

среду DMEM (15% ФБС, 1% Пен/Стреп). Спустя 72 часа проводили анализ на эффективность трансфекции с помощью системы для оптического имиджинга *in vivo* IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, USA). Для *in vitro* биолюминесцентного анализа использовали D-люциферин светляка (Perkin Elmer, USA). Маточный раствор готовили с концентрацией 30 мг/мл в стерильных условиях, аккуратно переворачивая, разливали и хранили при -20°C. Рабочий раствор готовили с использованием подогретой питательной среды для достижения финальной концентрации 150 μ г/мл (1:200). Перед проведением анализа с помощью имиджера рабочий раствор добавляли в каждую лунку. Анализ проводили в режиме биолюминесценции, контролем служили клетки, не подвергавшиеся трансфекции (рисунок 1).

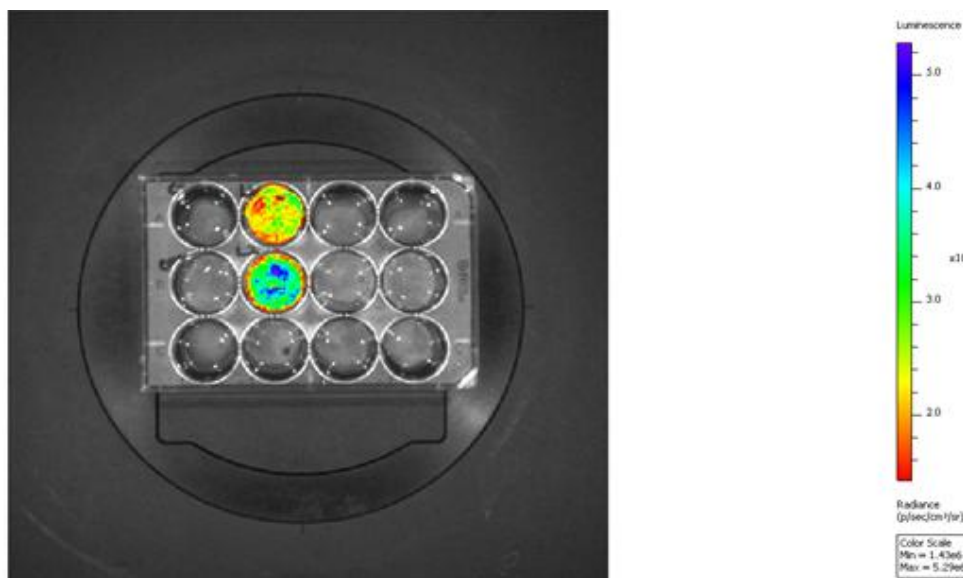


Рисунок 1. Детекция биолюминесценции популяций МСК, трансфецированных - (лунки № 2 и 6) и не трансфецированных люциферазным лентивирусным вектором - (лунки 1 и 5).

Синтез и химическая структура остеофильного бисфосфонатного полимера РВР-f-NHS

Процесс синтеза и химическая структура остеофильного бисфосфонатного полимера РВР-f-NHS были опубликованы в наших предыдущих работах [6, 24].

Функционализация МСК остеофильным полимером

Трансфецированные МСК инкубировали с полимером в концентрации 1 мг/мл на протяжении 10 минут в водяной бане 37°C в 1 мл PBS при pH 8.0. После инкубации взвесь клеток центрифугировали при 300g в течение 5 минут, промывали в PBS при pH 7.4; процедуру повторяли три раза.

Модель остеопороза и перелома локтевой кости

Модель остеопороза у лабораторных крыс была создана путем проведения стандартной билатеральной овариэктомии (OVX). Плотность костной ткани оценивали непосредственно перед операцией и через три месяца после проведения овариэктомии с помощью системы для оптического имиджинга *in vivo* IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, USA). Остеопороз считался подтвержденным при уменьшении плотности костной ткани на 10% и более по сравнению с

первоначальной. Для оценки регенеративного потенциала модифицированных МСК, клетки функционализировали полимером согласно описанной выше методике; была использована отработанная в нашей лаборатории модель хирургического перелома локтевой кости у крыс с остеотомией диафиза локтевой кости (рисунок 2) на фоне экспериментального эстроген-зависимого остеопороза.

Анализ костной плотности с помощью имиджера микроКТ IVIS (Caliper, USA)

Радиография и прижизненная оценка плотности костной ткани в зоне перелома проводилась при помощи аппарата микро КТ (IVIS Spectrum CT, Perkin Elmer.) раз в неделю. Использовали микроКТ с размером вокселей 150 μ , 440 альт., 50 кВ, разрешение 425, FOV LxWxH 12x12x13 см. Приблизительная доза составила 52 мГв на одно сканирование. 3-мерная реконструкция и оценка плотности кости выполнялась с использованием программного обеспечения Living Image 4.3.1 (Caliper). Полученное изображение было экспортировано в формате DICOM и сохранено на жестком диске. Плотность кости определяли как оптическую плотность в объеме кости.

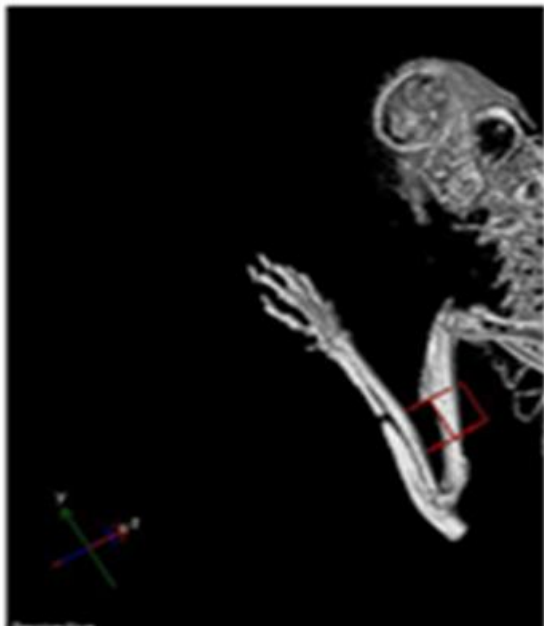


Рисунок 2. Остеотомия локтевой кости.

Гистологический анализ

После выведения из эксперимента, лабораторные животные умерщвлялись путем цервикальной дислокации под изофлурановой анестезией, локтевая кость отделялась от сопутствующих тканей, проводилась макроскопическая оценка материала. Для микроскопической оценки процессов регенерации в зоне сращения перелома, ткани локтевой кости поврежденной конечности были зафиксированы в 10% нейтральном растворе формалина (рН 7,2–7,4). Фрагменты костной ткани были подвергнуты предварительной декальцинации, с последующей гистологической обработкой по общепринятой технологии с заливкой в парафин. Из парафиновых блоков были изготовлены микротомные срезы толщиной 7-10 микрон с последующей окраской гематоксилином и эозином и изучением в светооптическом микроскопе.

Иммунофлюоресцентный анализ гистологических срезов на наличие маркеров люциферазы в костной ткани в зоне перелома

Трансдуцированные люциферазой клетки анализировали на гистологических срезах с помощью иммунофлюоресцентного анализа. Антитела Goat Luc Ab (Abcam) использовали как первичные антитела и Rabbit AntiGoat Alexa488 H&L (Alexa Fluor® 488) (Abcam) как вторичные. Изображения были получены с помощью конфокального микроскопа Carl Zeiss LSM 700.

Изучение острой и хронической токсичности остеофильного бисфосфонатного полимера PBP-f-NHS

Исследования острой и хронической токсичности остеофильного бисфосфонатного полимера проводились на базе РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», Министерства Здоровья Республики Казахстан.

Исследование острой токсичности проводилось на 12 белых инбредных половозрелых крысах обоего пола массой 180–200 г, разделенных на две группы.

Животные распределялись по группам случайным образом. В качестве критерия приемлемой рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболевания и гомогенность групп по массе тела ($\pm 10\%$). Животным первой исследовательской группы было введено 5 мл водного раствора полимера в начальной дозе 500 мг/кг внутривентриально однократно; животным контрольной группы была введена вода для инъекций в том же объеме. На протяжении 14 суток наблюдали за состоянием шерстного покрова и слизистых оболочек животных, поведенческими реакциями, регистрировали массу тела. О негативном влиянии введенных исследуемых образцов судили по клиническим симптомам интоксикации (общее состояние животных, особенности поведения, интенсивность двигательной активности, реакции на звуковые и световые раздражители, состояние кожного и волосяного покрова, окраска слизистых оболочек), динамике массы тела, потреблению кормов и воды, смертности.

Изучение хронической токсичности проводилось на белых инбредных половозрелых крысах обоего пола массой 180–200 г, разделенных на 4 группы. Животные распределялись по группам случайным образом. В качестве критерия приемлемой рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболевания и гомогенность групп по массе тела ($\pm 10\%$). В каждую группу было включено по 10 животных. Для изучения хронической токсичности исследуемые образцы вводились внутривентриально в максимально допустимом объеме 5.0 мл для крыс массой 180-200 г в течение 28 дней. При расчете дозировок для хронической токсичности использованы результаты определения параметров острого токсического действия образцов на крысах при внутривентриальном введении. В данном случае ЛД₅₀ исследуемых образцов составляет 1000 мг/кг. Исходя из расчета вводимые дозы исследуемых образцов составили: 200 мг/кг; 100 мг/кг и 50 мг/кг (соответственно 1/5; 1/10; 1/20 от 1000 мг/кг). Наблюдение за общим состоянием, поведением, двигательной активностью животных велось в течение 28 дней. В первый день после введения препарата животные находились под непрерывным наблюдением. На протяжении всего эксперимента наблюдали за состоянием шерстного покрова и слизистых оболочек животных, поведенческими реакциями, регистрировали массу тела. О негативном влиянии введенных препаратов судили по клиническим симптомам интоксикации (общее состояние животных, особенности поведения, интенсивность двигательной активности и т.д.), динамике массы тела, смертности. Вычисляли среднее значение полученных величин и стандартное отклонение.

Статистический анализ

Полученные данные представлены в виде средней \pm стандартная погрешность средней величины ($M \pm SEM$). Стандартные отклонения между экспериментальными группами оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Значения считались достоверно различными при $p \leq 0.05$. Анализ проводился с использованием статистической программы SigmaPlot.

Результаты

Оценка регенераторного потенциала локальной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, функционализированных остеофильным полимером, при переломах локтевой кости мелких лабораторных животных на фоне экспериментально индуцированного остеопороза.

Модель остеопороза у лабораторных крыс создавали путем удаления яичников. Удаление яичников является причиной эстроген-зависимого остеопороза: за счет уменьшения концентрации эстрогена уменьшается концентрация кальцитонина, что приводит к потере минеральных веществ, а в особенности кальция, и, соответственно «хрупкости кости»; другим эффектом снижения концентрации эстрогена в крови является усиление остеокластной активности. Исходя из выше-сказанного, билатеральная овариэктомия является эффективным способом создания модели остеопороза.

Удаление яичников производили у самок белых беспородных крыс в возрасте 2 месяца. Оценку плотности костной ткани производили непосредственно перед и на протяжении трех месяцев после удаления яичников при помощи микроКТ IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, USA). Оценку проводили в единицах измерения Hounsfield. У группы животных с экспериментально-индуцированным остеопорозом и у контрольной группы (без удаления яичников) определяли плотность костной ткани правой и левой верхней конечности.

Анализ динамики изменения плотности костной ткани, представленный на рисунке 3, проводили методом соотношения финальной плотности костной ткани, измерявшейся через три месяца после проведения операции, к начальной плотности костной ткани (непосредственно перед операцией), которая приравнивалась к единице.

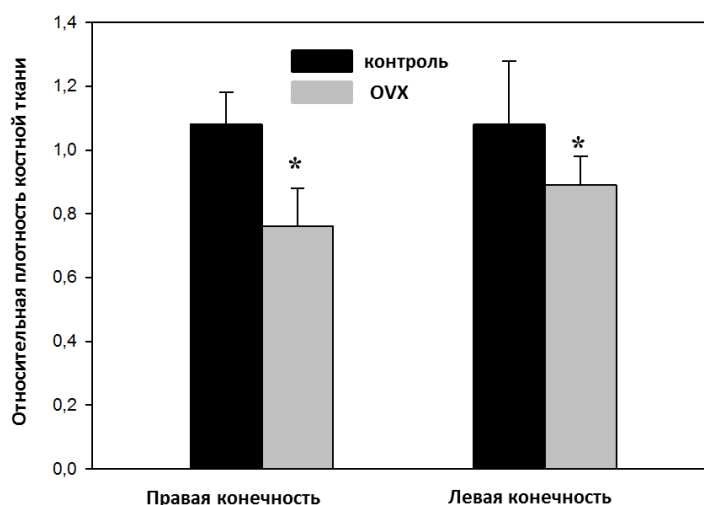


Рисунок 3. Анализ костной плотности у здоровых и OVX животных.

(Данные представлены в виде соотношения финальной плотности костной ткани (3 месяца) к начальной (до оперативного вмешательства); достоверность данных представлена тестом Стьюдента (* - $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем, $n=20$)

При соотношении равному 1 - плотность костной ткани оставалась неизменной; если значение >1 , значит, плотность костной ткани увеличилась; если значение <1 , значит плотность костной ткани уменьшилась, \Rightarrow активные остеопоротические процессы. Из рисунка 3 видно, что у контрольных животных, не подвергшихся процедуре овариэктомии, плотность ткани незначительно повышалась (примерно на 10%), что связано с нормальным физиологическим взрослением животных. Напротив, у прооперированных животных через три месяца после овариэктомии наблюдалось $\sim 25\%$ -ое достоверное снижение плотности костной ткани, что свидетельствует о развитии эстроген-зависимого остеопороза у животных этой группы.

С целью оценки регенеративного потенциала МСК, модифицированных остеофильным полимером, была создана модель индуцированного перелома локтевой кости у крыс с остеотомией диафиза локтевой кости на фоне экспериментально эстроген-зависимого остеопороза (рисунок 3). Модель перелома локтевой кости была выполнена в 4 группах (по 5 животных).

Животные первой группы служила контролем и не получала никакого лечения; животным второй и третьей группы вводили либо остеофильный полимер, либо просто МСК, в то время как животным четвертой группы вводили МСК, модифицированные остеофильным полимером, в концентрации 1×10^6 клеток/мл. Процедуру трансплантации клеток и полимера проводили раз в неделю на протяжении четырех недель. Для оценки динамики формирования костной мозоли на протяжении четырех недель проводили оценку плотности костной ткани в местах перелома. Разницу в костной плотности высчитывали как соотношение финальной плотности (4 неделя) к начальной (на момент перелома), приравненной к единице, у каждой крысы индивидуально. Затем среднее значение было подсчитано для каждой группы и представлено на рисунке 4. При соотношении равному 1 - плотность костной ткани осталась неизменной; если значение <1 , значит плотность костной ткани уменьшилась; если значение >1 , значит плотность костной ткани увеличилась, \Rightarrow активизируются регенеративные процессы. На рисунке 4 видно отсутствие динамики

регенерации костной ткани у контрольных животных, не подвергшихся лечению, и животных получавших только полимер или только МСК. В то же самое время, у животных, получавших местную инъекцию модифицированных МСК наблюдалось статистически

достоверное 27% увеличение плотности костной ткани в местах перелома (рисунок 4), а на рентгеновских снимках, полученных через четыре недели после перелома, четко видно формирование костной мозоли (рисунок 5).

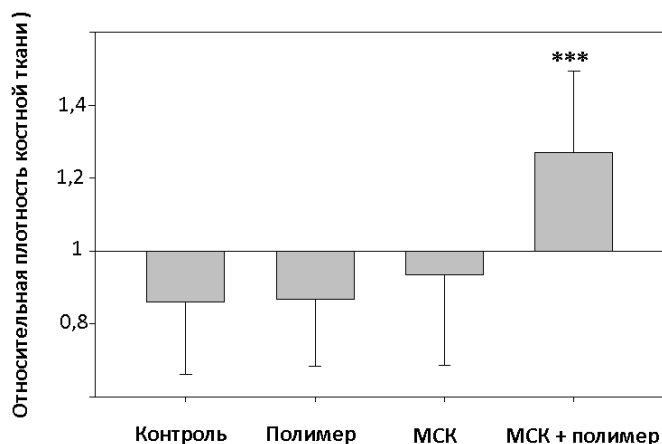
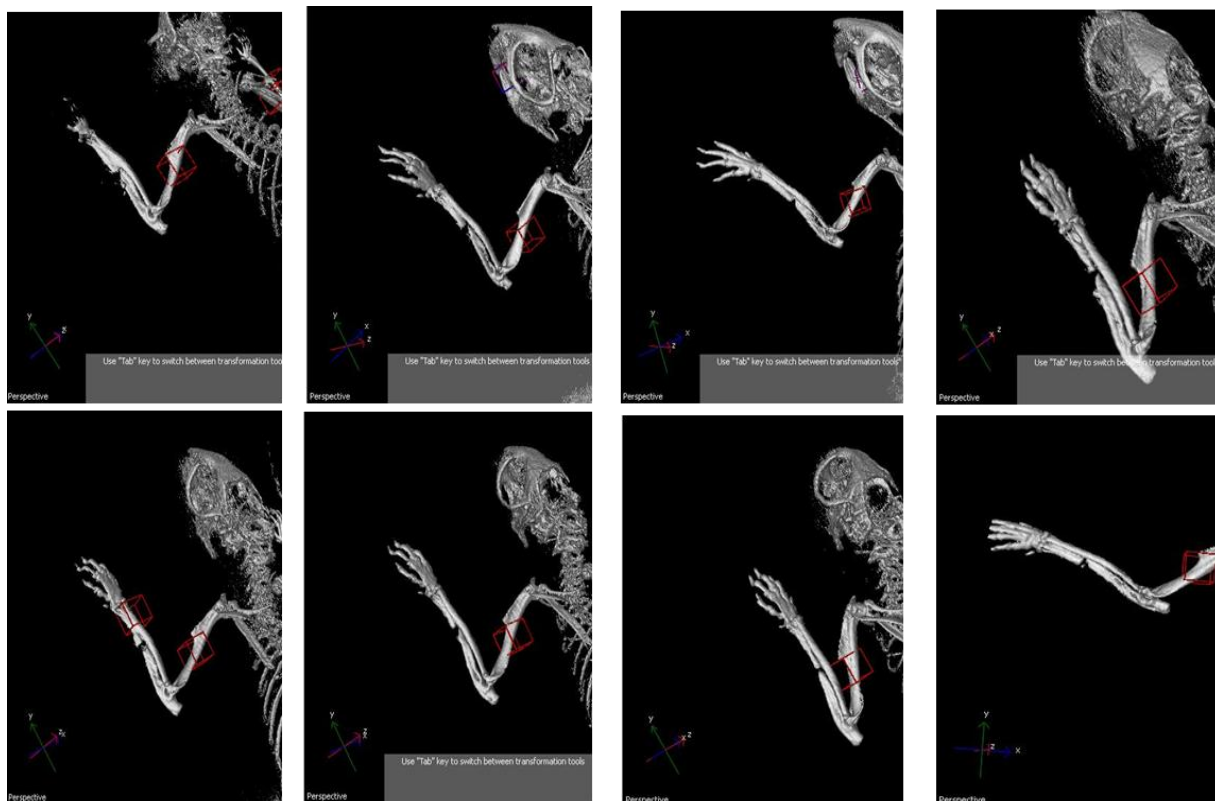


Рисунок 4. Оценка эффективности введения модифицированных остеофильным полимером МСК при переломе локтевой кости на фоне остеопороза.

(Количественные данные представлены в виде плотности костной ткани в зоне остеотомии через четыре недели после начала эксперимента, нормализованные к плотности костной ткани, измеренной непосредственно после оперативного вмешательства (приравненная к единице). Достоверность данных представлена тестом One Way ANOVA (***) - $p \leq 0.001$ по сравнению с контролем, $n=37$)



Группа 1
Контроль

Группа 2
(Полимер+PBS)

Группа 3 (МСК +
PBS)

Группа 4 (МСК +
Полимер+PBS)

Рисунок 5. Фотографии локтевой и лучевой костей левой верхней конечности лабораторных крыс, сделанные с помощью системы для оптического имиджинга in vivo IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, USA): верхний ряд – спустя 2 часа после перелома (остеотомии), нижний ряд – спустя 4 недели.

При проведении *post-mortem* анализа гистологических препаратов зоны перелома трубчатой кости у экспериментальных животных четвертой группы, по сравнению с животными других групп, была отмечена высокая активность процессов репаративного остеогенеза с солидными разрастаниями незрелых

клеток, выявлены зрелые остеобласты, участки пролиферации на поверхности уже сформированных костных балок. На границе с мягкими тканями, наблюдали образование узловатых остеообразующих клеточных пролифератов по типу костной мозоли (рисунок 6).

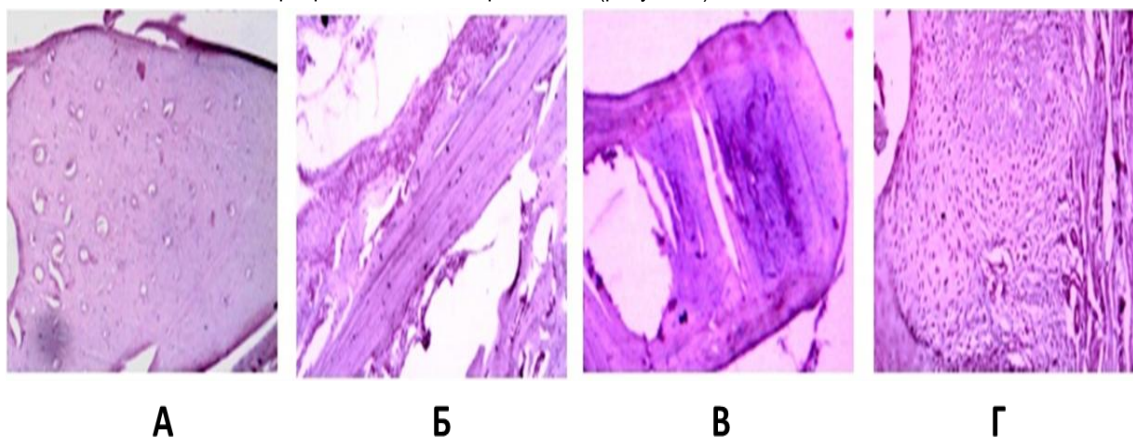


Рисунок 6. Гистологический анализ костной ткани в зоне перелома.

А – контрольная группа; Б – группа, получавшая только полимер; В – группа, получавшая только МСК; Г - группа, получавшая комбинированное лечение МСК, функционализированных полимером.

Для отслеживания динамики внутритканевого распределения трансплантированных клеток были использованы МСК, трансфицированные лентивирусными частицами Luc-LVT с люциферазой. Люцифераза - это фермент, субстратом для которого является люциферин. При попадании в клетки, экспрессирующие люциферазу, люциферины окисляются в присутствии данного фермента

с образованием оксильюциферина и излучают энергию в виде света - билюминесценцию. Для детекции билюминесцентного сигнала люциферина использовали систему для оптического имиджинга *in vivo* IVIS Spectrum CT (Perkin Elmer, USA). Результаты билюминесцентного анализа на экспрессию люциферазы показаны на рисунке 7.

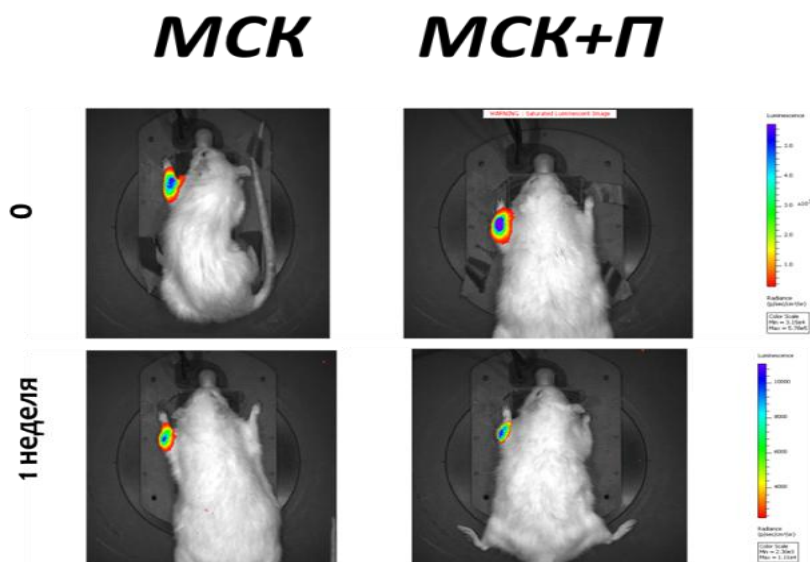


Рисунок 7. Билюминесцентный анализ трансплантированных клеток.

Люминесцентный сигнал четко детектировался на протяжении одной недели после трансплантации клеток в третьей и четвертой экспериментальных группах, однако на третьей неделе сигнал не удалось детектировать в обеих группах животных. Возможно, это связано с либо с низким количеством выживших МСК, либо миграцией клеток в глубину костной ткани, что, ввиду ограниченной разрешающей способности имиджера, затрудняет детекцию билюминесцентного сигнала.

Для дальнейшего изучения динамики внутритканевого распределения трансплантированных клеток был проведен иммунофлуоресцентный анализ гистологических срезов на наличие маркеров люциферазы в костной ткани в зоне перелома. Результаты анализа микрофотографий, представленные на рисунке 8, подтвердили наличие люцифераз - положительных клеток в составе костной ткани, что дает нам основания полагать о жизнеспособности и дифференциации трансплантированных МСК в клетки-остеобласты.

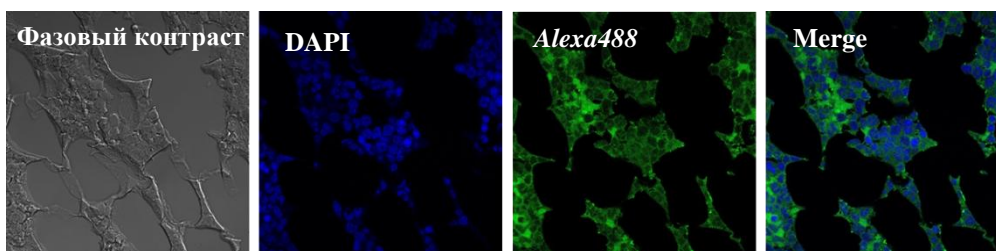


Рисунок 8. Иммунофлуоресцентный анализ на люцифераз-положительные клетки. Были использованы антитела Goat Luc Ab +AntiGoat Alexa488 produced in rabbit, 20X (Конфокальный микроскоп Carl Zeis LSM 700).

Доклиническое исследование острой токсичности полимера

При однократном внутрибрюшинном введении исследуемых образцов животным в дозе 500 мг/кг общее состояние животных опытной и контрольной группы не изменилось, падежа во всех опытных группах не наблюдалось. Реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители были без изменений. Для увеличения вводимой дозы начальная доза 500 мг была введена повторно. После двукратного введения начальной дозы 500 мг состояние животных также не изменилось. Введенная

суммарная доза исследуемых образцов в пересчете на активное соединение составила 1000 мг/кг. Поведенческие реакции экспериментальных животных не отклонялись от нормы. В состоянии шерстного и кожного покрова патологических изменений не обнаружено. Шерсть блестящая, густая, плотно прилегающая, хорошо удерживалась. Динамика массы тела экспериментальных животных была положительной (таблица 1). Как видно из таблицы животные из опытной группы прибавляли в весе в течение всего периода наблюдения. После окончания эксперимента животные были декапитированы.

Таблица 1. Динамика массы тела экспериментальных крыс.

№ гр	Дозы, путь введения	Динамика массы (г), сутки после начала опыта				Прирост массы тела, г
		Фон	через 24 часа	Через 7 дней	Через 14 дней	
1	Контрольные	♀184,1 ± 0,7	♀184,6 ± 0,4	♀190,3 ± 0,7	♀193,6 ± 1,4	♀+9,5 ♂+10,4
		♂184,7 ± 0,3	♂184,8 ± 0,3	♂190,2 ± 0,8	♂195,1 ± 1,2	
2	СОБП	♀184,1 ± 0,7	♀184,8 ± 0,7	♀189,8 ± 0,2	♀193,6 ± 0,9	♀+9,5 ♂+9,9
		♂184,7 ± 0,3	♂186,0 ± 0,5	♂190,9 ± 1,0	♂194,6 ± 1,0	

Для оценки состояния внутренних органов, было проведено вскрытие животных экспериментальной и контрольной группы. Визуальные наблюдения показали, что у животных обеих групп сердце было правильной формы, перикард чистый, без спаек и наложений, миокард равномерно окрашенный, насыщенного цвета, без изменений поверхности. Легкие светлые, равномерной окраски и консистенции. Печень гладкая, блестящая, равномерно окрашенная, без участков изменения структуры и цвета, края органа тупые, по форме и размеру печень соответствует норме. Почки равномерно окрашены, левая и правая почки не различаются. Коровое и мозговое вещество имеет четкие границы, дефектов на поверхности органов, изменения окраски, консистенции не отмечено. Слизистая желудка чистая, розовая, без наложений. Кишечник эластичный, без спаек и деформаций, без видимых нарушений целостности. Слизистая органа без

дефектов, гладкая, блестящая, нормально увлажненная на всем протяжении. Подобную патологоанатомическую картину наблюдали у всех подопытных животных, что говорит об отсутствии патологических изменений в органах и тканях, вызванных воздействием испытуемого препарата.

Доклиническое исследование хронической токсичности полимера.

Результаты исследований хронической токсичности полимера показали, что в течение всего опытного периода гибель животных отсутствовала. Более того, в течение эксперимента не наблюдались признаки интоксикации; полимер не оказал отрицательного влияния на динамику прироста массы тела. На протяжении всего исследования наблюдалась положительная динамика массы тела экспериментальных животных (таблица 2).

Таблица 2. Динамика массы тела экспериментальных крыс.

Период до/после введения препарата	Вес животных в граммах			
	Контрольная группа		Полимер	
До введения препарата	♀180,2 ± 1,0	♂181,4 ± 0,2	♀185,0 ± 0,3	♂182,6 ± 0,1
через 24 часа	♀180,2 ± 1,0	♂181,4 ± 0,2	♀185,0 ± 0,3	♂182,6 ± 0,1
через 7 дней	♀189,8 ± 0,8	♂190,1 ± 1,0	♀192,0 ± 0,3	♂193,8 ± 0,2
через 14 дней	♀196,0 ± 0,4	♂195,0 ± 0,2	♀196,6 ± 0,8	♂197,9 ± 0,3
через 21 дней	♀199,0 ± 0,8	♂198,5 ± 0,4	♀201,0 ± 0,1	♂200,5 ± 0,4
через 28 дней	♀203,1 ± 0,7	♂205,9 ± 0,5	♀206,2 ± 0,1	♂208,9 ± 0,2
Прирост массы тела, г	♀+22,9	♂+24,5	♀+21,2	♂+26,3

Состояние кожного и шерстного покрова экспериментальных животных в ходе эксперимента было в пределах нормы. Взвешивание внутренних органов крыс (сердце, печень, легкие, селезенка и почки) не установило значимых различий в массовых коэффициентах внутренних органов экспериментальных животных, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния исследуемого образца на внутренние органы и системы.

Также была проведена оценка влияния синтетического остеофильного бисфосфонатного полимера на

периферическую кровь по 14 нормативным показателям. Исследуемый образец не оказал влияния ни на один гематологический показатель. В частности, уровень гемоглобина у крыс, которым вводили исследуемый образец в дозах 200 мг/кг; 100 мг/кг и 50 мг/кг, равнялся соответственно от 159,0 г/л до 179,0 г/л относительно контроля 172,0 г/л. Содержание эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов также были в пределах нормы относительно контроля (таблица 3).

Таблица 3. Показатели периферической крови (общий анализ крови).

Доза	Синтетический остеофильный бисфосфонатный полимер			Контроль
	200 мг/кг	100 мг/кг	50 мг/кг	
WBC*	9,88±0,1	14,6±1,01	17,01±2,0	17,9±0,01
LYM*	9,65±0,01	10,2±0,02	10,2±0,02	9,03±0,02
MID*	0,03±0,2	0,72±0,01	0,69±0,2	0,77±0,05
GRA*	0,20±1,0	4,1±1,02	5,0±0,1	2,16±0,8
LY%*	96,7±0,04	79,1±1,01	59,4±0,2	82,7±0,04
MI%*	0,3±0,01	4,1±0,02	2,4±0,1	3,7±0,07
GR%*	15,2±0,2	8,7±0,10	16,1±0,5	19,8±0,66
RBC*	5,10±0,02	8,06±0,12	7,11±0,10	8,94±0,11
HGB*	159±0,01	178±1,01	179±1,01	172±2,01
HCT*	46,01±2,01	37,16±0,06	51,66±0,07	41,7±0,15
MCV*	58,2±0,01	57,1±0,10	53,0±0,1	60,1±0,02
MCH*	20,8±0,02	20,4±0,2	19,1±0,12	17,3±0,17
MCHC*	387±1,02	398±0,10	399,1±0,21	376,2±0,03
PLT*	778±10,0	812,9±10,1	852±0,15	948,7±0,05

*WBC-лейкоциты, LYM-лимфоциты, MID-моноциты, GRA-гранулоциты, LY% - % лимфоцитов, MI% - % моноцитов, GR% - % гранулоцитов, RBC-эритроциты, HGB-гемоглобин, HCT-гематокрит, MCV-средний объем эритроцитов, MCH-среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC-средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, PLT-тромбоциты.

Проведенное патоморфологическое исследование внутренних органов подопытных животных, которым вводили синтетический остеофильный бисфосфонатный полимер, позволило сделать заключение об отсутствии изменений в тканях органов, в гистологическом строении, наблюдался лишь очаговый отек и полнокровие сосудов. Обнаруженные гистологические изменения участков внутренних органов животных свидетельствует об отсутствии токсического действия на внутренние органы, а небольшие изменения связаны с процессом декапитации.

Обсуждение

Остеопороз представляет собой хроническое системное заболевание, поражающее костную ткань и сопровождающееся снижением плотности и прочности костей, прогрессирующей потерей костной массы и нарушением костной микроархитектоники, что в конечном итоге приводит к высокому риску переломов. По данным ВОЗ остеопороз занимает четвертое место в мире в структуре заболеваний, наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом [13, 15]. Согласно Международной Организации по вопросам остеопороза, в мире данным заболеванием страдают около 200 миллионов женщин (<https://www.iofbonehealth.org>). В Казахстане остеопорозом страдают 12,50% женщин и 9,09% мужчин. Ожидается, что к 2050 году количество больных остеопорозом в мире увеличится более чем в три раза, а частота переломов шейки бедра, самого

опасного и труднозаживаемого осложнения остеопороза, увеличится у мужчин на 310%, а у женщин на 240% (<https://www.iofbonehealth.org>). По прогнозам специалистов, распространенность инвалидности, вследствие остеопороз-ассоциированных переломов к 2025 году в мире составит около 2.6 млн. случаев, а число случаев смерти после перелома бедра достигнет порядка 700 тысяч в год [13,15].

Снижение плотности костей или остеопения происходит в результате увеличения резорбции кости остеокластами в процессе костного метаболизма (обновления кости), возрастного уменьшения клеток-предшественников остеобластов и ослабленной абсорбции кальция. Большинство научных исследований направлено на совершенствование методов лечения для сохранения костной массы и, таким образом, уменьшения риска переломов. С другой стороны гораздо меньше изучены непосредственно процессы регенерации костной ткани при переломе на фоне остеопороза по сравнению с исследованиями, посвященными предотвращению переломов остеопороза [11].

На данный момент для регенерации костных дефектов существует ряд перспективных подходов, включая классические аутологичные костные трансплантаты, а также инновационные методы с применением факторов роста и синтетических скафолдов [22,16,19,17,1]. Тем не менее, заживление переломов - это сложный процесс регенерации костной

ткани, который зависит от возраста и наличия остеопороза. В последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что регенерация костной ткани на фоне остеопороз-ассоциированных переломов заметно отличается от здоровой, и это может иметь важное значение при оценке влияния нового перспективного подхода лечения остеопороз-ассоциированных переломов [11]. Таким образом, разработка эффективных методов стимулирования процессов регенерации костной ткани в зоне замедленного сращения переломов при остеопорозе и схожих патологиях является одним из приоритетных направлений в современной науке и медицине.

В настоящее время существует несколько методов лечения остеопороза, но наиболее распространенным являются лекарства на основе бисфосфонатных соединений [2,4,31]. Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфатов ($H_2O_3P-O-PO_3H_2$), где центральная гидролитически лабильная P-O-P связь заменена на гидролизоустойчивую P-C-P группу. Они взаимодействуют в селективном порядке с гидроксипатитными группами на резорбтивной поверхности костной ткани, снижают метаболизм и функциональную активность остеокластов, тем самым уменьшая скорость резорбции костной ткани, а также стимулируют образование новой кости. Препараты на основе бисфосфонатов применяются в медицинской практике не только для лечения остеопороза, но и таких заболеваний как болезнь Паджета и малигнантная гиперкальциемия. Бисфосфонаты также способны подавлять остеолитическую способность раковых клеток в костных тканях [2].

Снижение плотности и прочности кости при остеопорозе происходит не только из-за усиления функциональной активности остеокластов, но также в результате снижения количества клеток-предшественников остеобластов и развития так называемой «остеогенной недостаточности», и как следствие, невозможности обеспечения надлежащего уровня остеорепаляции. В этой связи, одним из многообещающих направлений в лечении остеопороз-зависимых переломов может быть клеточная терапия мезенхимальными стволовыми клетками, являющимися предшественниками остеобластов [33, 3, 30]. Описан способ лечения остеопороза, характеризующийся тем, что пациенту проводят внутривенное введение биотрансплантата, содержащего от 50 до 500 млн МСК [32]. Другим вариантом подхода является инъекционная имплантация в зону костного повреждения культивированных аутологичных или аллогенных мезенхимальных полипотентных стволовых клеток для улучшения процессов репаративного остеогенеза [28,29,14]. Недостатками данных методов является отсутствие аффинности МСК к костной ткани и отсутствие эффекта ингибирования резорбтивной активности остеокластов.

В связи с вышесказанным, разработанный нами метод стимулирования регенеративных процессов в зоне сращения костных переломов с применением клеточной терапии и остеофильного полимера в качестве «таргетной транспортной платформы» обладает рядом преимуществ. Во-первых, для синтеза полимеров мы используем контролируемую реакцию атомной

трансферной радикальной полимеризации (АТРП), что дает нам возможность контролировать количество встраиваемых бисфосфонатных групп, и соответственно, эффективность связывания полимера с костью; данный процесс также позволяет контролировать финальную длину полимера, что может быть решающим фактором, определяющим биологическую активность бисфосфонатов. Тем не менее, главная новизна метода заключается в применении клеточной терапии мезенхимальными стволовыми клетками, функционализированными полимером, имеющим в своем составе активные бисфосфонатные группы. Данный полимер, во-первых, обеспечивает стабильное связывание МСК с поверхностью костной ткани, увеличивая, таким образом, пул клеток-предшественников остеобластов в зоне перелома, и, во-вторых, предотвращает деминерализацию костной ткани путем ингибирования резорбтивной активности остеокластов.

Проведенные доклинические исследования на лабораторных животных свидетельствуют о том, что предлагаемый метод является безопасным и значительно ускоряет скорость регенерации костной ткани при патологических переломах. Результаты проведенных доклинических исследований могут быть использованы в качестве базисной модели Протокола клинических испытаний. Мы полагаем, что применение методов клеточной терапии МСК, функционализированных остеофильным полимером, позволят улучшить результаты лечения остеопороз-ассоциированных и других низко-энергетических травматических переломов, сократить сроки лечения и снизить процент инвалидизации среди пациентов данной категории.

Литература:

1. An S.H., Matsumoto T., Miyajima H., Nakahira A., Kim K.H., Imazato S. Porous zirconia/hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction // *Dent Mater*. 2012,28: 1221-1231
2. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *N Engl J Med*. 2004,350:1189-1199.
3. Cho S.W., Sun H.J., Yang J.Y., Jung J.Y., An J.H., Cho H.Y., et al. Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing RANK-Fc or CXCR4 prevents bone loss in ovariectomized mice // *Mol Ther*. 2009,17:1979-1987.
4. Cranney A., Wells G., Willan A., Griffith L., Zytaruk N., Robinson V., et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women // *Endocr Rev*. 2002,23:508-516.
5. De Becker A., Riet I.V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? // *World journal of stem cells* 2016, 8:73-87.
6. D'Souza S., Murata H., Jose M.V., Askarova S., Yantsen Y., Andersen J.D., et al. Engineering of cell membranes with a bisphosphonate-containing polymer using ATRP synthesis for bone targeting // *Biomaterials*. 2014,35:9447-9458.
7. Eggenhofer E., Benseler V., Kroemer A., Popp F.C., Geissler E.K., Schlitt H.J., et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion // *Frontiers in immunology* 2012,3:297.

8. Egusa H., Sonoyama W., Nishimura M., Atsuta I., Akiyama K. Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications // *Journal of prosthodontic research* 2012, 56:229-248.
9. Fischer U.M., Harting M.T., Jimenez F., Monzon-Posadas W.O., Xue H., Savitz S.I., et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect // *Stem cells and development*. 2009,18:683-692.
10. Gholamrezaezhad A., Mirpour S., Bagheri M., Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Abdolazadeh L., et al. In vivo tracking of ¹¹¹In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis // *Nuclear medicine and biology* 2011,38:961-967.
11. Giannoudis P., Tzioupis C., Almqvist T., Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective // *Injury*. 2007,38 Suppl 1:S90-99.
12. Guan M., Yao W., Liu R., Lam K.S., Nolte J., Jia J., et al. Directing mesenchymal stem cells to bone to augment bone formation and increase bone mass // *Nature medicine*. 2012,18:456-462.
13. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) // *Archives of Osteoporosis*. 2013,8:136.
14. Huang S., Xu L., Zhang Y., Sun Y., Li G. Systemic and Local Administration of Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes Fracture Healing in Rats // *Cell Transplant*. 2015,24:2643-2655
15. Ja K. WHO Technical Report. In. University of Sheffield, UK; 2007. pp. 66.
16. James R., Deng M., Laurencin C.T., Kumbar. S.G. Nanocomposites and bone regeneration // *Frontiers of Materials Science*. 2011,5:342-357.
17. Jeon O.H., Elisseff J. Orthopedic tissue regeneration: cells, scaffolds, and small molecules // *Drug Deliv Transl Res*. 2015: 105-20
18. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // *Osteoporos Int* 2006,17:1726-1733.
19. Kamrani R.S., Mehrpour S.R., Sorbi R., Aghamirsalim M., Farhadi L. Treatment of nonunion of the forearm bones with posterior interosseous bone flap // *J Orthop Sci*. 2013,18:563-568.
20. Kidd S., Spaeth E., Dembinski J.L., Dietrich M., Watson K., Klopp A., et al. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging // *Stem cells*. 2009,27:2614-2623.
21. Ma S., Xie N., Li W., Yuan B., Shi Y., Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells // *Cell death and differentiation*. 2014,21:216-225.
22. Nakase T., Fujii M., Myoui A., Tamai N., Hayaishi Y., Ueda T., et al. Use of hydroxyapatite ceramics for treatment of nonunited osseous defect after open fracture of lower limbs // *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009,129:1539-1547.
23. Nystedt J., Anderson H., Tikkanen J., Pietila M., Hirvonen T., Takalo R., et al. Cell surface structures influence lung clearance rate of systemically infused mesenchymal stromal cells // *Stem cells* 2013,31:317-326.
24. Olzhayev F., Tsoy A., Umbayev B., Askarova S. Cell therapy approach for correction of osteoporosis-associated fractures using adipose-derived mesenchymal stem cells functionalized with osteophilic polymer // *Experimental biology and medicine*. 2018,77:58-72.
25. Schrepfer S., Deuse T., Reichenspurner H., Fischbein M.P., Robbins R.C., Pelletier M.P. Stem cell transplantation: the lung barrier // *Transplantation proceedings*. 2007, 39:573-576.
26. Sarkar D., Spencer J.A., Phillips J.A., Zhao W., Schafer S., Spelke D.P., et al. Engineered cell homing // *Blood*. 2011,118:e184-191.
27. Sasaki M., Abe R., Fujita Y., Ando S., Inokuma D., Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type // *Journal of immunology*. 2008,180:2581-2587.
28. Singh J., Onimowo J.O., Khan W.S. Bone marrow derived stem cells in trauma and orthopaedics: a review of the current trend // *Curr Stem Cell Res Ther*. 2014,10: 37-42
29. Tasso R., Ulivi V., Reverberi D., Lo S.C., Descalzi F., Cancedda R. In vivo implanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells trigger a cascade of cellular events leading to the formation of an ectopic bone regenerative niche // *Stem Cells Dev*. 2013,22: 3178-91
30. Teitelbaum S.L. Stem cells and osteoporosis therapy // *Cell Stem Cell*. 2010,7:553-554.
31. Wells G., Cranney A., Peterson J., Boucher M., Shea B., Robinson V., et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: Cd004523.
32. Yamada Y., Boo J.S., Ozawa R., Nagasaka T., Okazaki Y., Hata K., et al. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold // *J Craniomaxillofac Surg*. 2003,31:27-33.
33. Yao W., Lane N.E. Targeted delivery of mesenchymal stem cells to the bone // *Bone*. 2015,70:62-65.
34. Zhang L., Chan C. Isolation and enrichment of rat mesenchymal stem cells (MSCs) and separation of single-colony derived MSCs. *J Vis Exp* 2010, 37:1852

Контактная информация:

Аскарова Шолпан Несипбаевна – PhD, руководитель Лаборатории биоинженерии и регенеративной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, проспект Кабанбай батыра 53, блок S1.

E-mail: shaskarova@nu.edu.kz

Телефон: +7 (7172) 70 65 14

Received: 09 August 2019 // Accepted: 03 September 2019 / Published online: 30 October 2019

UDC 616.22:669.822

RISK ASSESSMENT OF SOMATIC DISEASES IN THE COHORT OF URANIUM INDUSTRY WORKERS EXPOSED TO RADIATION IN SMALL DOSES. MESSAGE II

Polat K. Kazymbet¹, <https://orcid.org/0000-0003-3091-1721>

Dujcebai D. Dzhanabayev¹, <https://orcid.org/0000-0001-8051-6637>

Elena A. Saifulina², <https://orcid.org/0000-0002-1791-0137>

Yerlan T. Kashkinbayev¹, <https://orcid.org/0000-0002-6095-459X>

Danara S. Ibrayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1728>

Sholpan K. Khussain¹, <https://orcid.org/0000-0001-7640-5686>

¹ Institute of Radiobiology and Radiation Protection nCJSC «Medical University of Astana», Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² Department of Pathological Physiology named after V.G. Korpacheva nCJSC «Medical University of Astana», Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Summary

Purpose of the article are studying the risk of chronic somatic diseases among uranium industry workers exposed to occupational radiation exposure, depending on the length of work and total accumulated radiation dose.

Material and methods: Results of cohort retrospective study among persons exposed to long-term influence of negative man-made factors on frequency and risk of somatic diseases in uranium industry workers are presented. The study covers 356 people of the group A staff of the Stepnogorsk Mining and Chemical Combine (SMCC) and 507 workers who make up the monitoring group.

The study of results statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 20 and Microsoft Excel. The following criteria and methods of statistical study were used to analyze the study data: Pearson's chi-squared test and correlation analysis.

Results: The results revealed a high prevalence of chronic diseases of workers of the main group, as well as a relationship with the total accumulated dose and experience with sources of ionizing radiation. Excessive relative risks have been identified for diseases of the endocrine and nervous system, eye, ear, circulation, digestion and skin. Cardiovascular pathology represented by essential arterial hypertension and coronary heart disease, was the most characteristic of the uranium industry.

Conclusion: In the studied cohort of workers, the prevalence of diseases depended on the length of work in the enterprise and the dose of radiation for diseases of the circulatory system, digestion, eye and nervous system. Diseases of the circulatory system, nervous, endocrine system, ear, skin can be classified as professionally conditioned.

Keywords: *disease prevalence, relative risk, uranium industry, workers, small doses of radiation.*

Резюме

ОЦЕНКА РИСКА СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ УРАНОВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В МАЛЫХ ДОЗАХ. СООБЩЕНИЕ II

Полат К. Казымбет¹, <https://orcid.org/0000-0003-3091-1721>

Дуйсебай Д. Джанабаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-8051-6637>

Елена А. Сайфулина², <https://orcid.org/0000-0002-1791-0137>

Ерлан Т. Кашкинбаев¹ <https://orcid.org/0000-0002-6095-459X>

Данара С. Ибраева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1728>

Шолпан К. Хусаин¹, <https://orcid.org/0000-0001-7640-5686>

¹ Институт радиобиологии и радиационной защиты НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

² Кафедра патологической физиологии имени В.Г. Корпачева НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Цель: Изучение риска хронических соматических заболеваний у работников урановой промышленности, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию в зависимости от стажа работы и суммарной накопленной дозы облучения.

Материал и методы: Представлены результаты когортного ретроспективного исследования среди лиц, подвергавшихся долговременному воздействию негативных техногенных факторов на частоту и риск развития соматических заболеваний у работников урановой промышленности. Исследование охватывает 356 человек персонала группы «А» Степногорского горно-химического комбината (СГКХ) и 507 работников, составляющих контрольную группу.

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием программного продукта IBM SPSS Statistics 20 и программы Microsoft Excel. Для анализа данных исследования использовались следующие критерии и методы статистического исследования: Хи-квадрат Пирсона, корреляционный анализ.

Результаты: Результаты выявили высокую распространенность хронических заболеваний работников основной группы, а так же связь с суммарной накопленной дозой и стажем работы с источниками ионизирующей радиации. Избыточные относительные риски были выявлены для болезней эндокринной и нервной системы, глаза, уха, кровообращения, пищеварения и кожи. Наиболее характерной для лиц, занятых на урановой промышленности, оказалась патология сердечно-сосудистой системы, представленная эссенциальной артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Выводы: В изучаемой когорте работников распространенность заболеваний зависела от стажа работы на предприятии и дозы облучения для болезней системы кровообращения, пищеварения, глаза и нервной системы. Болезни системы кровообращения, нервной, эндокринной системы, уха, кожи можно отнести к профессионально-обусловленным.

Ключевые слова: распространенность заболеваний, относительный риск, урановая промышленность, работники, малые дозы радиации.

Түйіндеме

АЗ ДОЗАЛЫ РАДИАЦИЯҒА ҰШЫРАҒАН УРАН ӨНЕРКӘСІБІ ЖҰМЫСШЫЛАР КОГОРТТАСЫНДАҒЫ СОМАТИКАЛЫҚ АУРУЛАРДЫҢ ҚАУПІН БАҒАЛАУ. ХАБАРЛАМА II

Полат Қ. Қазымбет¹, <https://orcid.org/0000-0003-3091-1721>

Дуйсебай Д. Джанабаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-8051-6637>

Елена А. Сайфулина², <https://orcid.org/0000-0002-1791-0137>

Ерлан Т. Кашкинбаев¹ <https://orcid.org/0000-0002-6095-459X>

Данара С. Ибраева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1640-1728>

Шолпан К. Хусаин¹, <https://orcid.org/0000-0001-7640-5686>

¹ Радиобиология және радиация қорғау Институты КеАҚ «Астана Медициналық университеті», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² В.Г. Корпачев атындағы патологиялық физиология кафедрасы, КеАҚ «Астана Медициналық университеті», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Мақсаты: Уран өнеркәсібі жұмысшыларының арасында жұмыс уақытының ұзақтығына және радиациялық жиынтық мөлшеріне байланысты созылмалы соматикалық аурулардың даму қаупін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Уран өнеркәсібі қызметкерлерінің соматикалық ауруларының жиілігіне және даму қаупіне теріс техногендік факторлардың ұзақ әсеріне ұшыраған тұлғалар арасында когорттық ретроспективті зерттеу нәтижелері ұсынылған. Зерттеуге Степногорск тау-көн-химиялық комбинатының (СГКХ) А тобынан 356 адам және бақылау тобына тиесілі 507 жұмысшы қатысты.

Зерттеу нәтижелеріне статистикалық талдау IBM SPSS Statistics 20 бағдарламалық өнімі және Microsoft Excel бағдарлама көмегімен жүзеге асырылды. Зерттеу мәліметтерін талдау үшін статистикалық зерттеудің келесі өлшемдері мен әдістері пайдаланылды: Пирсонның Хи-квадраты, корреляциялық талдау.

Зерттеу нәтижелері: Алынған нәтижелер негізгі топтың қызметкерлері арасында созылмалы аурулардың жоғары таралуын, сондай-ақ жинақталған жалпы дозамен және иондаушы сәулелену көздерімен тәжірибемен байланысын анықтады. Эндокриндік және жүйке жүйесі, көз, құлақ, қан айналымы, ас қорыту және тері ауруларының шамадан тыс салыстырмалы қаупі анықталды. Эссенциалды артериялық гипертензия және жүректің ишемиялық ауруы ұсынылған жүрек-қан тамыр патологиясы уран өнеркәсібіне тән болды.

Қорытынды: Зерттелген жұмысшылар тобында аурулардың таралуы кәсіпорындағы жұмыс ұзақтығына, қан айналымы жүйесі, ас қорыту, көз және жүйке жүйесі ауруларына радиациялық дозаға байланысты екендігі анықталды. Қан айналым жүйесі, жүйке, эндокриндік жүйелер, құлақ, тері ауруларын кәсіби түрде анықтауға болады.

Негізгі сөздер: кеселдердің таралушылығы, салыстырмалы тәуекел, уран өнеркәсібі, қызметкерлер, радиацияның кіші дозасы.

Библиографическая ссылка:

Қазымбет П.Қ., Джанабаев Д.Д., Сайфулина Е.А., Кашкинбаев Е.Т., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К. Оценка риска соматических заболеваний в когорте работников урановой промышленности, подвергающихся радиационному воздействию в малых дозах. Сообщение II // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 81-87.

Kazymbet P.K., Dzhanabayev D.D., Saifulina E.A., Kashkinbayev Ye.T., Ibrayeva D.S., Khussain Sh.K. Risk assessment of somatic diseases in the cohort of uranium industry workers exposed to radiation in small doses. Message II. // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 81-87.

Қазымбет П.Қ., Джанабаев Д.Д., Сайфулина Е.А., Кашкинбаев Е.Т., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К. Аз дозалы радиацияға ұшыраған уран өнеркәсібі жұмысшылар когортасындағы соматикалық аурулардың қаупін бағалау. Хабарлама II // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 81-87.

Introduction

The effect of ionizing radiation in small doses on human health is mainly in the form of long-term stochastic effects, of which the mechanisms for the development of malignant neoplasms have been studied in more detail. At present, there is an increasing number of data for the link between exposure to ionizing radiation and contraction of non-tumor chronic diseases of uranium industry workers [1-3]. Despite a considerable number of studies, there are uncertainties and contradictions in the assessment of radiation damage effects on the health of uranium industry workers depending on accumulated dose [12, 13]. The aim of the study is assess risk of chronic somatic diseases in workers exposed to occupational radiation exposure depending on the length of work and total accumulated dose of radiation

Materials and methods

The source of data for the study retrospective cohort was the database of Institute of radiobiology and radiation protection nCJSC "Medical university Astana" Information System "Medical examination card of workers of uranium mining enterprise," developed in 2013 to monitor

professional impact of radiation background on health of workers of uranium mining enterprise. Observation data in the retrospective cohort were analyzed for the period 2013-2019.

The study was conducted in two groups - main and monitoring, with 863 males. The first main is represented by the workers of group "A" of Hydrometallurgical Plant (HMP) of Stepnogorsk Mining and Chemical Plant (SMCP), in the number of 356 people, having professional contact with sources of ionizing radiation. The retrospective cohort included workers with officially registered individual total accumulated doses for the entire period of work on the HMP. Workers of the main workshops of enterprise throughout their working life consist of individual dosimetric control of external radiation and monitoring of internal radiation from incorporated uranium. The monitoring group was selected with a similar sex and age distribution, but not related to any ionizing radiation sources. This group was represented by workers of "Stepnogorsk thermal power station" LLP and workers of other enterprises, which numbered 507 people. The characteristics of the study groups are shown in Table 1.

Table 1.

Characteristics of workers of the main and monitoring groups.

Characteristic	Main group	Monitoring group
Number	356	507
Average age	45,9±11,3	44,7 ±12,2
Average service experience in the enterprise	10,1±8,5	11,15±8,82
Average total accumulated radiation dose	81,4±76,1	-

The calculation of the relative risk (RR) of disease development was carried out on the basis of the mathematical formula: $RR = [a/(a+ b)]/[c/(c +d)]$, where a is the number of detected workers with diseases of a certain class by ICD-10;

a+b - sum of patients and healthy main group,

c - number of identified persons with diseases of the same category in the monitoring group;

c+d is the sum of patients and healthy in the monitoring group.

The calculation of etiological proportion (EF) of diseases cases related to the effect of working conditions was carried out according to the formula: $EF = [(RR-1)/RR] \times 100\%$, where RR is the relative risk of diseases of a certain class in workers caused by harmful factors [6].

The study of results statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 20 and Microsoft Excel. The following criteria and methods of statistical study were used to analyze the study data: Pearson's chi-squared test and correlation analysis.

Results of study

When analyzing data 78.8% workers of main group have chronic somatic diseases, in the monitoring group this indicator was lower and amounted to 69.9% workers. When analyzing the cases of somatic pathology of the uranium industry workers, it was revealed that the level of their general incidence in almost all classes of diseases according to ICD-10 exceeds that in the control group of workers. In general, the prevalence rate of diseases was higher among the staff of group A and amounted to 243.8

per 100 workers, in the monitoring group, respectively, 154.6 per 100.

Further, intensive indicators were calculated that demonstrated the frequency of the phenomenon in the medium. This allowed us to determine the statistical significance of differences in incidence in both groups.

Significant differences in the incidence of diseases were recorded in the following classes of diseases: diseases of the circulatory system ($\chi^2 = 76.23$, $p < 0.001$), endocrine disease ($\chi^2 = 9.0$, $p < 0.05$), nervous systems ($\chi^2 = 23$, $p < 0.05$), eye disease ($\chi^2 = 29.15$, $p < 0.001$), ear ($\chi^2 = 13.74$, $p < 0.001$), digestion ($\chi^2 = 17.62$, $p < 0.001$), skin ($\chi^2 = 6.24$, $p < 0.05$).

The calculation of extensive indicators in the study groups was carried out only for those groups of somatic diseases which could be directly or indirectly associated with the radiation factor. Infectious diseases, neoplasms, congenital anomalies, as well as injuries and poisoning were excluded from the study. Pathology of the cardiovascular system (19.4%) turned out to be the most characteristic for the studied contingent of the main group, diseases of the eye and adnexa apparatus (17.1%) took second place in the staff of group A, and respiratory diseases took the third position in the study group (13.0%). In the monitoring group diseases of the

respiratory system (17.6%), diseases of the musculoskeletal system (16.8%) and diseases of the eye and its adnexa (16.0%) occupied the leading places.

Estimate the possible impact of radiation on the health of workers; we analyzed the instant prevalence of diseases according to the ICD-10 classes identified during a medical examination. To determine the risk of diseases in the main group in relation to the control, we calculated rough relative risks (RR) according to the ICD-10 classes.

Excessive gross relative risks ($RR > 1$) which may indicate that the working conditions of the uranium industry are an additional risk factor for the health of workers have been identified for most classes of diseases. We have identified the following classes of diseases with RR and a confidence interval that doesn't include zero, in which the possible influence of working conditions on the frequency of diseases included in the ICD-10 class cannot be ruled out: diseases of the endocrine and nervous system, eyes, ear, blood circulation, digestion, skin (table 2).

Then, the etiological fraction (EF) of the cases of diseases associated with the impact of working conditions was calculated and the degree of professional dependence of the diseases of the uranium industry workers was evaluated according to certain criteria. [6]

Table 2.

Relative risk of chronic diseases of workers of the main group and their relation to the dose.

Class of disease according to ICD 10	p	RR	CI	EF, %	Degree of prof. conditionality	Exposure to dose
Diseases of the endocrine system	<0,05	2,7	1,4-5,4	63	high	-
Nervous system diseases	<0,001	2,1	1,6-2,9	53	high	$\chi^2=4,16$, $p=0,042$
Diseases of the eye and adnexa	<0,001	1,8	1,4-2,2	44	average	$\chi^2=6,23$, $p=0,013$
Diseases of the ear and mastoid process	<0,001	2,4	1,5-3,8	58	high	-
Diseases of the circulatory system	<0,001	2,6	2,1-3,2	62	high	$\chi^2=19,37$, $p<0,001$
Diseases of the digestive system	<0,001	1,8	1,4-2,4	44	average	$\chi^2=14,18$, $p=<0,001$
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	<0,05	1,9	1,1-3,1	47	high	-

As can be seen from table 2 among the staff of group A of the HMP, the criteria for professional conditionality ranged from unreliable to high.

In summary, the strength of cause-effect relationships was assessed, which in turn is determined by the relative risk (or etiological fraction) based on the following criteria:

a) relative risk of 5 or more (etiological share of 80% or more), the disease is identified as occupational;

b) relative risk of 5 to 2 (etiological proportion of 80 to 50%), the disease is considered professionally determined;

c) relative risk of less than 2 (etiological fraction less than 50%), the relationship is considered weak and to establish a causal relationship between the disease and labor factors, another argument must be used.

Thus, data obtained in the course of this study showed that diseases of the circulatory system, nervous, endocrine system, ear, and skin can be classified as professionally determined.

Among specialists in human radiation protection, it is customary to use a sign - "dose dependence" - as a criterion that allows one to attribute or not classify certain changes to the category of radiogenic ones [7]. For the calculation of radiation risk, the initial data were individual total accumulated radiation doses by uranium production workers based on the results of individual dosimetric control. The documented radiation burden of group A staff ranged from 2.61 to 519.64 mSv. Depending on the accumulated radiation dose, the main group of the study was divided into 2 subgroups: 1) 0-100 mSv (241 people, 67.7%); 2) 100 or more mSv (115 people, 32.3%). An

analysis of the data revealed higher incidence rates in a subgroup of workers with an accumulated dose of more than 100 mSv. As the dose of radiation increases, the incidence of diseases of the circulatory system, digestion, eye and nervous system in workers increases significantly. Since the value of the Pearson correlation coefficient between the radiation dose and the work experience turned out to be equal to unity ($p = 0.01$), therefore, these values are completely interconnected and prevalence of diseases, depending on the work experience has the identical characteristic presented above.

Based on the indicators of specific gravity, gross relative risk, and dependence from dose the disease circulatory systems take a leading position in the disease structure of HMP workers. Thus, the incidence of group A staff the disease circulatory systems was 44.4 per 100 of workers, in the monitoring group this indicator was 2 times less the 17.2 per 100 of workers. When analyzing results the prevailing diseases in this category of diseases were arterial hypertension, vein disease, and coronary heart disease.

In the group of persons not in contact with sources of ionizing radiation with significantly less incidence per 100 people, the structure of it was similar to the main group of workers and repeated general patterns of prevalence of certain nosological forms of SDS diseases: 54% of all diseases were arterial hypertension, 18.4% - coronary heart disease, 17.2 - vein diseases.

Discussion

There are very few epidemiological studies regarding the health status of workers associated with the extraction and processing of uranium. Moreover, the results of these works are often contradictory. Of the small number of studies, most of them relate to the study of mortality and the relationship of occupational factors with the formation of tumors. Thus, the workers of the uranium industry in France did not show any significant excess of mortality, moreover, the cohort of employees of the uranium mining in many parameters was healthier in comparison with the general population [9]. In epidemiological studies of German uranium industry workers, convincing evidence was found of a connection between low doses of uranium alpha emitter and the risk of developing lung cancer, also for certain subtypes of non-lymphoblastic leukemia [10, 11, 13]. The health status of workers in the US uranium industry was investigated. Due to the accumulation of uranium primarily in the kidneys and bones, the researchers suggested increased mortality from tumors of bone and kidney tissue. No association with kidney cancer was found, but a positive, but not statistically significant, dose-effect relationship was found between the absorbed dose in the kidneys and their chronic non-tumorous diseases. In addition, there was a statistically significant positive relationship between the dose of radiation of the bone marrow and the occurrence of multiple myeloma [14]. Data on the prevalence of non-tumor somatic diseases of uranium workers are even more limited. Studies in the available literature are aimed at studying stochastic effects of chronic exposure to low doses of ionizing radiation in the course of professional activity, analysis and assessment of the prevalence of the main

somatic diseases of uranium mining workers, depending on professional period of work and total dose of external radiation. In the structure of morbidity, the first rank places among uranium mining workers were diseases of the circulatory system, nervous system and breathing. The incidence of workers in many classes of diseases was higher among the workers with the most experience and among those who were in the process of working under the influence of radiation with a dose of more than 100 mSv [4]. The foregoing indicates that the potential chronic effects of uranium on human health under occupational conditions have not been adequately studied.

The results are showed that the frequency of chronic somatic diseases among uranium mining workers was more than 1.5 times higher than in the control group. In the structure of the prevalence of diseases, diseases of the circulatory system, eyes and respiratory system prevailed. In general, the results of the study are consistent with the literature. Thus, a study of the cardiovascular pathology of the workers of the agricultural complex in Seversk, who has professional contact with sources of radiation, revealed a high prevalence of diseases of the circulatory system, especially coronary heart disease [5]. In addition, arterial hypertension and coronary heart disease are the most common cardiovascular diseases, which make a decisive contribution to morbidity and mortality in developed countries [6, 7]. The organ of vision, as is known, in particular, the structures of the lens are also very radiosensitive. Damage to the respiratory system may be due to a high level of dust in the workplace, in addition, a sharp cooling of the body at low air temperature in the room or in the open area.

In summary of the study, numerous data were obtained that make it possible to attribute some classes of diseases to professionally determined, viz., diseases of the circulatory system, nervous, endocrine system, ear, and skin. In addition, a dose-dependent increase in the risk of developing diseases of the endocrine system, nervous system, diseases of the eye and its adnexa, circulatory system and digestive diseases was found. In total, the results of the study testified to the negative impact of working conditions on the overall incidence of uranium industry workers exposed to chronic exposure to small doses of radiation. The working conditions prevailing at the enterprise of the uranium industry influence the formation, level and nature of general somatic morbidity.

Conclusion

The study results of health condition of the workers of HMP enterprise in Stepnogorsk revealed a high incidence of the investigated population. The most characteristic of the study population of main group was the pathology of cardiovascular system (19.4%), the second place in group A staff was occupied by diseases of the eye and its appendage apparatus (17.1%), the third position in the study group - diseases of respiratory organs (13.0%). In the studied cohort of workers, the prevalence of diseases depended on the length of work in the enterprise and dose for diseases of the circulatory system, digestion, eye and nervous system. Diseases of the circulatory system, nervous, endocrine system, ear, skin can be classified as professionally conditioned. In workers of main group

among diseases of the circulatory system, one of the leading places is essential arterial hypertension and coronary heart disease.

Competing interests: The authors collective declares absence of potential conflicts of interest related to the content of the article.

The results of the study are published for the first time in the article.

The article has not been published in other publications and is not considered in other publishers.

Third party financing not carried out.

Литература:

1. Бекенова Ф.К. Радиационные эффекты у рабочих ураноперерабатывающей промышленности: риски хронических заболеваний внутренних органов, особенности окислительного метаболизма, цитогенетическая нестабильность... дисс... док. мед. наук. Астана. 2010. 112с.

2. Ильичева В.Н. Сравнительная гистохимическая характеристика различных зон коры головного мозга крыс после облучения // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова - 2011. №4. С.8.

3. Казымбет П.К., Бахтин М.М., Кашкинбаев Е.Т., Джанабаев Д., Даутбаева Ж.С., Шарипов М.К. Радиационная обстановка на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината и прилегающих территориях. Сообщение I. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Том 63. № 1. С. 40–47

4. Казымбет П. Радиация и риск: соматические заболевания персонала уранодобывающих предприятий Том II. Под общей редакцией проф. П. Казымбет. Астана. 2015. 183 с.

5. Карпов А.Б., Семенова Ю.В., Литвиенко Т.М. и др. Сердечно-сосудистая система и ионизирующее излучение. Часть I. Острый инфаркт миокарда // Под общ. ред. Р.М. Тахауова изд. Томского Университета. 2009. С.175-176

6. Куцевляк В.Ф., Лактин Ю.В. Этиологическая доля влияния солей тяжелых металлов на относительный риск возникновения заболеваний пародонта // Вестник стоматологии 2010. № 3, С.32-34.

7. Моисеева М.Б. Показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018, Т.63. № 3. С.5-11.

8. Окладникова Н.Д. Клинические аспекты действия урана на организм человека // Вопросы радиационной безопасности ЮУрИБФ. 2003. С.26-32.

9. Bouet S., Samson E., Jovanovic I., Laurier D., Laurent O. First mortality analysis in the French cohort of uranium millers (F-Millers), period 1968-2013 // Int Arch Occup Environ Health. 2018 Jan;91(1): p.23-33.

10. Figs L.W. Lung cancer mortality among uranium gaseous diffusion plant workers: a cohort study 1952-2004 // Int J Occup Environ Med. 2013 Jul;4(3): p.128-40.

11. Grellier J., Atkinson W., Bérard P. Risk of lung cancer mortality in nuclear workers from internal exposure

to alpha particle-emitting // Radionuclides. Epidemiology. 2017 Sep;28(5): pp.675-684.

12. Kazymbet P.K., Seisebaev A.T. Problems of the complex assessment of radiobioecological situation and public health in uranium-extraction region of Kazakhstan // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. №6. С. 750–753

13. Kreuzer M., Sobotzki C., Fenske N. Leukaemia mortality and low-dose ionising radiation in the WISMUT uranium miner cohort (1946-2013) // Occup Environ Med. 2017 Mar;74(4):252-258

14. Yiin J.H., Anderson J.L., Daniels R.D. Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers. Am J Ind Med. 2017 Jan;60(1):96-108.

References:

1. Bekenova F.K. *Radiatsionnye efekty u rabochikh uranopererabatyvayushchei promyshlennosti: riski khronicheskikh zabolevaniy vnutrennikh organov, osobennosti okislitel'nogo metabolizma, tsitogeneticheskaya nestabil'nost'*: (avtoref. dokt. diss.) [Radiation effects in workers of uranium processing industry: risks of chronic diseases of internal organs, peculiarities of oxidative metabolism, cytogenetic instability. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Astana, 2010. 112p. [in Russian]

2. Il'icheva V.N. *Sravnitel'naya gistokhimicheskaya kharakteristika razlichnykh zon kory golovnogo mozga krysa posle oblucheniya* [Comparative histochemical characterization of different areas of rat cerebral cortex after irradiation]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlov]. 2011. №4. pp.8. [in Russian].

3. Kazymbet P.K., Bahtin M.M., Kashkinbaev E.T., Dzhanabaev D., Dautbaeva Zh.C., Sharipov M.K. *Radiacionnaya obstanovka na hvostohranilishhe Stepnogorskogo gorno-khimicheskogo kombinata i prilgayushhikh territoriyakh. Soobshhenie I.* [Radiation situation on the tailings dam of Stepnogorsk Mining and Chemical Plant and adjacent territories. Message I]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [Medical radiology and radiation safety]. 2018. Tom 63. № 1. pp. 40–47 [in Russian]

4. Kazymbet P. *Radiatsiya i risk: somaticheskie zabolevaniya personala uranodobyvayushchikh predpriyatii Tom II* [Radiation and risk: somatic diseases of uranium mining personnel Vol. II]. Pod obshchei redaktsiei prof. P. Kazymbet. Astana 2015. 183 c. [in Russian]

5. Karpov A.B., Semenova Yu.V., Litvienko T.M. i dr. *Serdechno-sosudistaya sistema i ioniziruyushchee izluchenie. Chast'. I Ostryi infarkt miokarda. Pod obshch. red. R.M. Takhauova izd. Tomskogo Universiteta* [Cardiovascular system and ionizing radiation. Part I]. 2009. p.175-176 [in Russian]

6. Kutsevlyak V.F., Lakhtin Yu.V. *Etiologicheskaya dolya vliyaniya soley tyazhelykh metallov na otноситel'nyi risk vozniknoveniya zabolevaniy parodonta* [Etiological share of the effect of heavy metal salts on the relative risk of periodontal diseases]. *Vestnik stomatologii* [Bulletin of stomatology]. 2010, № 3, pp.32-34. [in Russian]

7. Moiseeva M.B. Pokazateli zaboлеваemosti i smertnosti ot tserebrovaskulyarnykh zabolevanii v kogorte rabotnikov, podverghshikhsya professional'nomu oblucheniyu [Incidence and mortality rates from cerebrovascular diseases in the cohort of workers exposed to occupational radiation] *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [Medical radiology and radiation safety]. 2018, V.63. № 3. pp.5-11. [in Russian]
8. Okladnikova N.D. Klinicheskie aspekty deistviya urana na organizm cheloveka [Clinical aspects of the effect of uranium on the human body]. *Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti JuUrIBF* [Issues of radiation safety of SUrInstBioph] 2003. pp.26-32. [in Russian]
9. Bouet S., Samson E., Jovanovic I., Laurier D., Laurent O. First mortality analysis in the French cohort of uranium millers (F-Millers), period 1968-2013. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018 Jan;91(1): p.23-33.
10. Figgs L.W. Lung cancer mortality among uranium gaseous diffusion plant workers: a cohort study 1952-2004. *Int J Occup Environ Med*. 2013 Jul;4(3): pp.128-40.
11. Grellier J., Atkinson W., Bérard P. Risk of lung cancer mortality in nuclear workers from internal exposure to alpha particle-emitting. *Radionuclides. Epidemiology*. 2017 Sep;28(5): pp.675-684.
12. Kazymbet P.K., Seisebaev A.T. Problems of the complex assessment of radiobioecological situation and public health in uranium-extraction region of Kazakhstan. *Radiation biology. Radioecology*. 2002. T.42. №6. pp. 750–753.
13. Kreuzer M., Sobotzki C., Fenske N. Leukaemia mortality and low-dose ionising radiation in the WISMUT uranium miner cohort (1946-2013). *Occup Environ Med*. 2017. Mar;74(4):252-258.
14. Yiin J.H., Anderson J.L., Daniels R.D. Mortality in a combined cohort of uranium enrichment workers. *Am J Ind Med*. 2017 Jan;60(1):96-108

Contact Information:

Ibrayeva Danara Seitkazyevna - Researcher, Institute of Radiobiology and Radiation Protection nCJSC «Medical University of Astana».

Postal address: Republic of Kazakhstan, 010000, Nur-Sultan city, Beybetshilik str. 49A.

Phone 8 (7172) 539448.

E-mail: danarairayeva@gmail.com

Получена: 7 июня 2019 / Принята: 29 августа 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 613.62: 553.982.2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Дуйсебай Д. Джанабаев, <http://orcid.org/0000-0001-8051-6637>;

Куралай Б. Ильбекова, <http://orcid.org/0000-0001-9950-9808>;

Ерлан Т. Кашкинбаев, <http://orcid.org/0000-0002-6095-459X>;

Мейрат М. Бахтин, <http://orcid.org/0000-0001-6117-5101>;

Данара С. Ибраева, <http://orcid.org/0000-0002-1640-1728>;

Шолпан К. Хусаин, <http://orcid.org/0000-0001-7640-5686>;

Максут К. Шарипов, <http://orcid.org/0000-0001-6060-0495>;

Полат К. Казымбет, <http://orcid.org/0000-0003-3091-1721>;

Институт радиобиологии и радиационной защиты НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Актуальность данной проблемы обусловлена увеличением числа работников, подвергающихся воздействию веществ химической природы (смесь углеводородных соединений, загазованность), ионизирующей радиации, а также тяжелой физической нагрузке, производственному шуму, вибрации, неблагоприятным климатическим факторам, способствующие развитию производственно-обусловленных заболеваний с умеренными и выраженными проявлениями как следствие неблагоприятных условий труда и поздней диагностики.

Цель: Изучение уровня распространенности заболеваний у работников нефтедобывающей промышленности в зависимости от длительности воздействия профессионально-обусловленных факторов.

Материал и методы: Представлены результаты когортного ретроспективного исследования среди лиц, подвергавшихся долговременному воздействию негативных техногенных факторов на частоту и риск развития соматических заболеваний у работников нефтедобывающей промышленности. Исследование охватывает 2024 человек, из них 1073 основной группы работники АО «Озенмунайгаз» и 951 работников, составляющих контрольную группу.

Цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики с учетом малой выборки и нахождением: средней арифметической (M), средней ошибки (m) с последующим установлением критериев достоверности t и P по Стьюденту. Для всех приведенных анализов различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, где минимальная достоверность составляла 95%.

Результаты: Расчет экстенсивных показателей в основной группе показал, что в структуре распространенности заболеваний среди работников наибольший удельный вес занимали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (15,8%), болезни эндокринной системы (13,5%), болезни нервной системы (13,3%).

В контрольной группе болезни следующих классов составляют ведущие ранги: болезни нервной системы (15,7%), болезни эндокринной системы (14,3%); патология системы кровообращения (13,8%).

По всем классам болезней наиболее высокая распространенность заболеваний отмечена в группах 60-69 лет – 394,3 на 100 работающих, а наименьшая – в группе 20-29 лет – 178,9. Распространенность заболеваний среди работников основной группы во все возрастные периоды в 2,2 раза превышала показатели частоты заболеваний в группе контроля.

Стаж работы оказывает значительно влияние на частоту распространенности заболеваний среди работников предприятия по определенным классам заболеваний: болезней эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной, мочеполовой систем.

Выводы: В структуре заболеваемости основной группы первые ранговые места занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни нервной системы, болезни эндокринной системы и нарушение обмена веществ. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительный профессиональный контакт работников нефтедобывающей промышленности с вредными факторами производственной среды оказывает значительное влияние на распространенность заболеваний по таким классам нозологий как болезни эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной и мочеполовой систем.

Ключевые слова: распространенность заболеваний, относительный риск, нефтедобывающая промышленность, работники, малые дозы радиации.

Abstract

PREVALENCE OF DISEASES IN OIL INDUSTRY WORKERS**Dujcebai D. Janabayev**, <http://orcid.org/0000-0001-8051-6637>;**Kuralai B. Ilbekova**, <http://orcid.org/0000-0001-9950-9808>;**Yerlan T. Kashkinbayev**, <http://orcid.org/0000-0002-6095-459X>;**Meyrat M. Bakhtin**, <http://orcid.org/0000-0001-6117-5101>;**Danara S. Ibrayeva**, <http://orcid.org/0000-0002-1640-1728>;**Sholpan K. Khussain**, <http://orcid.org/0000-0001-7640-5686>;**Maksut K. Sharipov**, <http://orcid.org/0000-0001-6060-0495>;**Polat K. Kazymbet**, <http://orcid.org/0000-0003-3091-1721>;

Institute of radiobiology and radiation protection NPJSC "Astana Medical University",
Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

The relevance of this problem is due to the increase in the number of workers exposed to substances of chemical nature (a mixture of hydrocarbon compounds, gas pollution), ionizing radiation, as well as heavy physical activity, industrial noise, vibration, adverse climatic factors that contribute to the development of production-related diseases with moderate and severe manifestations as a consequence of unfavorable working conditions and late diagnosis.

Objective: to study the level of prevalence of diseases in oil industry workers depending on the duration of exposure to occupational factors.

Material and methods: the article presents the results of a cohort retrospective study among persons exposed to long-term effects of negative technogenic factors on the frequency and risk of somatic diseases in oil industry workers. The study covers 2024 people, including 1073 employees of the main group of JSC "Ozenmunaigas" and 951 employees who make up the control group.

The digital material was processed by the method of variational statistics taking into account a small sample and finding: arithmetic mean (M), average error (m), followed by the establishment of reliability P and Student's t-test. For all these analyses, the differences were considered significant at a significance level of $p < 0.05$, where the minimum confidence was 95%.

Results: calculation of extensive indicators in the main group showed that diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (15.8%), diseases of the endocrine system (13.5%), diseases of the nervous system (13.3%) occupied the largest share in the structure of the prevalence of diseases among workers.

In the control group, diseases of the following classes are the leading ranks: diseases of the nervous system (15.7%), diseases of the endocrine system (14.3%); pathology of the circulatory system (13.8%).

For all classes of diseases, the highest prevalence of diseases was observed in the groups of 60-69 years – 394.3 per 100 workers, and the lowest – in the group of 20-29 years – 178.9. The prevalence of diseases among employees of the main group in all age periods was 2.2 times higher than the frequency of diseases in the control group.

Work experience has a significant impact on the incidence of diseases among employees of the enterprise for certain classes of diseases: diseases of the endocrine, cardiovascular, digestive, musculoskeletal, genitourinary systems.

Conclusions: diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, diseases of the nervous system, diseases of the endocrine system and metabolic disorders occupy the first rank places in the structure of morbidity of the main group. The data obtained indicate that long-term professional contact of oil industry workers with harmful factors of the production environment has a significant impact on the prevalence of diseases in such classes of nosologies as diseases of the endocrine, cardiovascular, digestive, musculoskeletal and genitourinary systems.

Keywords: prevalence of diseases, relative risk, oil industry, workers, small doses of radiation.

Түйіндеме

**МҰНАЙӨНДІРУШІ ӨНЕРКӘСІП ЖҰМЫСШЫЛАРЫНЫҢ
АУРУДЫҢ ТАРАЛУЫ****Дуйсебай Д. Джанабаев**, <http://orcid.org/0000-0001-8051-6637>;**Куралай Б. Ильбекова**, <http://orcid.org/0000-0001-9950-9808>;**Ерлан Т. Кашкинбаев**, <http://orcid.org/0000-0002-6095-459X>;**Мейрат М. Бахтин**, <http://orcid.org/0000-0001-6117-5101>;**Данара С. Ибраева**, <http://orcid.org/0000-0002-1640-1728>;**Шолпан К. Хусаин**, <http://orcid.org/0000-0001-7640-5686>;**Максут К. Шарипов**, <http://orcid.org/0000-0001-6060-0495>;**Полат К. Казымбет**, <http://orcid.org/0000-0003-3091-1721>;

«Астана медицина университеті» КеАҚ Радиобиология және радиациялық қорғау институты, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Бұл мәселенің өзектілігі химиялық заттардың (көмірсутек қосылыстарының қоспасы, газдануы), иондаушы радиацияның, сондай-ақ ауыр физикалық жүктеменің, өндірістік шудың, дірілдің, қолайсыз климаттық факторлардың әсеріне ұшырайтын, еңбектің қолайсыз жағдайлары мен кеш диагностиканың салдары ретінде орташа және айқын көріністері бар өндірістік-шартты аурулардың дамуына ықпал ететін қызметкерлер санының артуы болып табылады.

Зерттеу мақсаты: кәсіптік-негізделген факторлардың әсер ету ұзақтығына байланысты мұнай өндіру өнеркәсібі жұмыскерлерінде аурулардың таралу деңгейін зерттеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері: мұнай өндіру өнеркәсібі қызметкерлерінің соматикалық ауруларының жиілігіне және даму қаупіне байланысты теріс техногендік факторлардың ұзақ мерзімді әсеріне ұшыраған тұлғалар арасындағы когорттық ретроспективті зерттеу нәтижелері ұсынылған. Зерттеу 2024 адамды қамтиды, оның ішінде «Өзенмұнайгаз» АҚ – 1073 негізгі топ қызметкерлері және 951 қызметкер бақылау тобын құрайды.

Сандық материал вариациялық статистика әдісімен шағын іріктеуді және табуды есепке ала отырып өңделді: орта арифметикалық (M), орташа қатені (m), кейіннен Стьюдент бойынша T және P анықтылық критерийлерін белгілеумен өңделді. Барлық келтірілген талдаулар үшін айырмашылықтар $p < 0,05$ мәнділік деңгейінде дұрыс деп саналды, мұнда ең төменгі нақтылық 95% құрады.

Зерттеу нәтижелері: негізгі топтағы экстенсивті көрсеткіштерді есептеу қызметкерлер арасында аурулардың таралу құрылымында едәуір үлес сүйек-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тін ауруларына (15,8%), эндокриндік жүйе ауруларына (13,5%), сондай-ақ жүйке жүйесі ауруларына тиесілі екендігі (13,3%) анықталды.

Бақылау тобында келесі топтардың аурулары жетекші дәрежелерді құрайды: жүйке жүйесінің аурулары (15,7%), эндокриндік жүйенің аурулары (14,3%) және қанайналым жүйесінің патологиясы (13,8%).

Аурулардың барлық топтары бойынша аурудың ең жоғары таралуы 100 қызметкерге шаққанда 60-69 жастағы топтарда – 394,3, ал ең төменгісі – 20-29 жас тобында – 178,9 құрады. Негізгі топ қызметкерлері арасында аурулардың таралуы барлық жас кезеңдерінде бақылау тобындағы аурулар жиілігінің көрсеткіштерінен 2,2 есе асып түсті.

Жұмыс өтілі эндокриндік жүйе, жүрек-қан тамырлары, ас қорыту, сүйек-бұлшықет, несеп-жыныс жүйесі аурулары бойынша кәсіпорын қызметкерлері арасында аурулардың таралу жиілігіне айтарлықтай әсер етеді.

Қорытынды: негізгі топтағы аурушандық құрылымында бірінші дәрежелі орындар зат алмасудың бұзылуына, сүйек-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тінінің ауруларына, жүйке жүйесінің, эндокриндік жүйенің ауруларына тиесілі. Алынған деректер, мұнай өндіру өнеркәсібі қызметкерлерінің өндірістік ортаның зиянды факторларымен ұзақ кәсіби байланысы эндокриндік, жүрек-қан тамырлары, ас қорыту, сүйек-бұлшықет және несеп-жыныс жүйесінің аурулары сияқты нозология топтары бойынша аурулардың таралуына айтарлықтай әсер ететінін куәландырады.

Негізгі сөздер: аурулардың таралуы, салыстырмалы қауіп-қатер, мұнай өндіру өнеркәсібі, қызметкерлер, радиацияның төмен дозалары.

Библиографическая ссылка:

Джанабаев Д.Д., Ильбекова К.Б., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К., Шарипов М.К., Казымбет П.К. Распространенность заболеваний у работников нефтедобывающей промышленности // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 88-102.

Janabayev D.D., Ilbekova K.B., Kashkinbayev Ye.T., Bakhtin M.M., Ibrayeva D.S., Khussain Sh.K., Sharipov M.K., Kazymbet P.K. Prevalence of diseases in oil industry workers // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 88-102.

Жаңабаев Д.Д., Ильбекова Қ.Б., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К., Шарипов М.Қ., Қазымбет П.Қ. Мұнайөндіруші өнеркәсіп жұмысшыларының аурудың таралуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 88-102.

Введение

Общезвестно, что в процессе добычи и транспортировки нефти работники имеют контакт с источниками ионизирующей радиации, преимущественно природными радионуклидами, содержащимися в добываемом сырье, оседающими на промышленном оборудовании и промышленных отходах. В результате ранее проведенных исследований установлено, что в технологическом оборудовании накапливаются радиоактивные

отложения с повышенным содержанием природных радионуклидов — радия, урана, тория и продуктов их распада. В пластовых водах нефтяных и газовых месторождений присутствует радий, в виде соединений с хлоридами [3, 7, 15]. При добыче нефти или газа из-за нарушения сульфатного равновесия хлориды радия переходят в практически нерастворимые в пресной воде сульфатные соединения, которые и оседают в виде осадков на технологическом оборудовании. Процесс образования радиоактивных отложений может

происходить по нескольким причинам - из-за понижения температуры добываемой жидкости при ее движении от забоя скважины до устья, из-за применения для заводнения вод, несовместимых по своему химическому составу с пластовыми.

Современный уровень условий труда в нефтедобыче характеризуется совершенствованием технологий и техники, что создает реальные предпосылки коренного оздоровления условий труда и окружающей среды [1, 3, 12-14, 17]. В тоже время сохраняется высокая доля ручного труда, воздействие производственного шума, вибрации, нефти и ее компонентов, неблагоприятного микроклимата, физическое и нервно-эмоциональное напряжение, а также социально-экономических условий жизни на здоровье нефтяников [19]. Наличие комплекса вредных производственных факторов приводит к развитию у работающих профессиональных, производственно-обусловленных заболеваний. Вредные факторы трудового процесса не только являются основой формирования профессиональной патологии, но и способны запускать патогенетические механизмы развития и прогрессирования общих заболеваний [11].

Одним из важнейших индикаторов здоровья общества является состояние здоровья работников, определяющее качество трудовых ресурсов и демографическую ситуацию в стране, производительность труда. В числе отраслей производства, определяющих уровень научно-технического прогресса страны и ее экономическое развитие, одно из ведущих мест принадлежит нефтедобывающей промышленности [8].

Актуальность данной проблемы обусловлена увеличением числа работников, подвергающихся воздействию веществ химической природы (смесь углеводородных соединений, загазованность), ионизирующей радиации, а также тяжелой физической нагрузке, производственному шуму, вибрации,

неблагоприятным климатическим факторам, способствующие развитию производственно-обусловленных заболеваний с умеренными и выраженными проявлениями как следствие неблагоприятных условий труда и поздней диагностики [9, 18, 2].

Цель исследования: изучить уровень распространенности заболеваний у работников нефтедобывающей промышленности в зависимости от длительности воздействия профессионально-обусловленных факторов.

Материалы и методы. Когортное ретроспективное исследование проведено 2017-2019 г.г. Сотрудниками института были осуществлены командировки медицинской группы в г. Жанаозен Мангистауской области для проведения выкопировки данных амбулаторных карт работников основной и контрольной группы в разработанную Институтом «Карту медицинского осмотра работников нефтегазового комплекса».

Объектом исследования было выбрано АО «Озенмунайгаз» (г. Жанаозен) (далее – АО «ОМГ»), в дочерних предприятиях которого работают около 11 тысяч работников.

В зависимости от условий профессиональной деятельности работники были разделены на 2 группы исследования: основную (1073) и контрольную (сравнительную) (951) с общей численностью 2024 человек мужского пола.

В основную группу вошли работники следующих профессий: операторы, машинисты, слесари, сварщики, такелажники и другие. Отбор работников в основную группу основывался на предварительных результатах санитарно-гигиенических и радиометрических исследований территорий нижеуказанных управлений АО «Озенмунайгаз» (ОМГ), включая рабочие места, где показатели превышают фоновые значения (таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика основной группы исследования.

Название управления	Аббревиатура	Количество человек
Управление по химизации и экологии	УХиЭ	146
Нефтегазодобывающее предприятие-1	НГДУ-1	112
Нефтегазодобывающее предприятие-2	НГДУ-2	330
Нефтегазодобывающее предприятие-3	НГДУ-3	214
Нефтегазодобывающее предприятие-4	НГДУ-4	11
Управление буровых работ	УБР	170
Управление подготовки нефти и производственного обслуживания	УПНиПО	20
Управление по ремонту и нефтепромыслового оборудования и технологических коммуникаций	УРНОиТК	70
Всего:		1073

Контрольную группу составили работники с идентичными социальными, организационно-экономическими и климатическими факторами с основной группой, но работа, которых не предусматривает контакта с негативными производственными факторами физической и химической природы.

В контрольную группу были включены работники следующих предприятий и ТОО: «Mangystau Service Company», «Семсер», «Озен жылу», «Қазақстан Темір Жолы», «KMG Security», «Tenge oil and gas», «Озен инвест», «Kunan Holding» по следующим профессиям: водители, пожарные, начальники, охранники, электрики, монтажники, дежурные, сторожи, осмотрщики, технический персонал. Кроме того, также

были отобраны работники следующих управлений: АО «ОМГ»: Узеньэнергонефть (УЭН), управление по химизации и экологии (УХиЭ), управление буровыми работами (УБР), управление по ремонту и нефтепромыслового оборудования и технологических коммуникаций УРНОиТК (водители, начальники отделов, экономисты, инженеры, директора) (таблица

2). Контрольную группу составили работники с идентичными социальными, организационно-экономическими и климатическими факторами с основной группой, но работа, которых не предусматривает контакта с негативными производственными факторами физической и химической природы.

Таблица 2.

Характеристика контрольной группы исследования.

Название управления	Аббревиатура	Количество человек
«Mangystau Service Company»	«Mangystau Service Company»	190
«Семсер»	«Семсер»	73
«Озен жылу»	«Озен жылу»	60
«Қазақстан Темір Жолы»	«Қазақстан Темір Жолы»	59
«KMG Security»	«KMG Security»	42
«Tenge oil and gas»	«Tenge oil and gas»	51
«Озен инвест»	«Озен инвест»	22
«Kunan Holding»	«Kunan Holding»	15
Каспий Проф Снаб	Каспий Проф Снаб	21
Управление Узеньэнергонефть	УЭН	239
Управление по химизации и экологии	УХиЭ	87
Управление буровых работ	УБР	57
Управление по ремонту и нефтепромыслового оборудования и технологических коммуникаций	УРНОиТК	35
Всего:		951

Оценка состояния здоровья работников нефтедобывающего производства проводилась по данным распространенности заболеваний с временной утратой трудоспособности по формам статистического учета и отчетности: журнал выдачи листов с временной утратой трудоспособности; материалы амбулаторно-поликлинической обращаемости (амбулаторные карты (форма-025-у); госпитальная обращаемость (истории болезни (форма - 003-у); карты выбывшего из стационара (форма 066-у), а также данные результатов обязательных периодических медицинских осмотров за 6 лет в динамике (с 2013-2018 гг.).

Клиническое обследование основной и контрольной групп проводилось в рамках ежегодного обязательного профилактического медицинского осмотра работников согласно приказу Министра национальной экономики Республики Казахстан от 28 февраля 2015 года № 175 «Об утверждении Правил проведения обязательных медицинских осмотров» на базе поликлиники ТОО «Медикер-плюс» города Жанаозен комиссией врачей следующих специалистов: терапевт, хирург, невролог, дерматолог, окулист, ЛОР-врач, профпатолог, за исключением врача аллерголога, которого в настоящее время в городе не имеется, а по области – лишь 2 специалиста.

Для получения более подробной информации об обследованных, нами были выкопированы сведения о распространенности заболеваний из амбулаторных карт (Ф.025-у) работников, прошедших медицинский осмотр и амбулаторных карт городских поликлиник при амбулаторном лечении. После выкопировки сведений создана электронная база данных работников нефтедобывающего предприятия в составе ОРЭР.

Для заключительного анализа данных использовали метод эпидемиологического анализа, включающий

изучение уровня, структуры и динамики распространенности заболеваний за шестилетний период времени (2013-2018 гг). Для проведения сравнения частот и ожидаемой вероятности развития распространенности соматических заболеваний были созданы группы согласно основным нозологиям, имеющимся у работников основной и контрольной групп. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) и с учетом специфики воздействия техногенных факторов нефтедобывающего производства, были выделены следующие группы болезней: крови, кроветворных органов; эндокринной системы и нарушения обмена веществ; нервной системы; глаза и его придаточного аппарата; уха и сосцевидного отростка; системы кровообращения; органов дыхания; органов пищеварения; кожи и подкожной клетчатки; костно-мышечной системы и соединительной ткани; мочеполовой системы; новообразований; врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений; травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин.

Статистическая обработка исследований проводилась с использованием статистических программ SPSS Statistics (версия 20), а также редактора электронных таблиц MS Excel 2007 на персональном компьютере IBM PS «Pentium III» с учетом существующих методических подходов.

Цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики с учетом малой выборки и нахождением: средней арифметической (M), средней ошибки (m) с последующим установлением критериев достоверности t и P по Стьюденту. Для всех приведенных анализов различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, где минимальная достоверность составляла 95%.

Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска использовался расчет грубых относительных рисков (ОР). Показатель относительного риска сравнивается с 1 для того, чтобы определить характер связи фактора и исхода: при значениях ОР равному 1, можно сделать вывод, что исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом); при значениях более 1 делается вывод о том, что фактор повышает частоту исходов [6, 16, 20, 10].

Результаты исследования

По результатам эпидемиологического исследования в основной группе, которая была представлена работниками АО «ОМГ», только 5,6% лиц из 1073 работников не имели хронических заболеваний. На каждого работника, связанного с добычей и

переработкой нефти приходилось 2,9 диагноза заболеваний различных органов и систем.

Расчет экстенсивных показателей в основной группе показал, что в структуре распространенности заболеваний среди работников наибольший удельный вес занимали болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (15,8%), болезни эндокринной системы (13,5%), болезни нервной системы (13,3%).

В контрольной группе болезни следующих классов составляют ведущие ранги: болезни нервной системы (15,7%), болезни эндокринной системы (14,3%); патология системы кровообращения (13,8%).

Структура распространенности заболеваний среди работников основной группы представлена на рисунке 1 и в таблице 3.

Класс заболевания по МКБ 10.

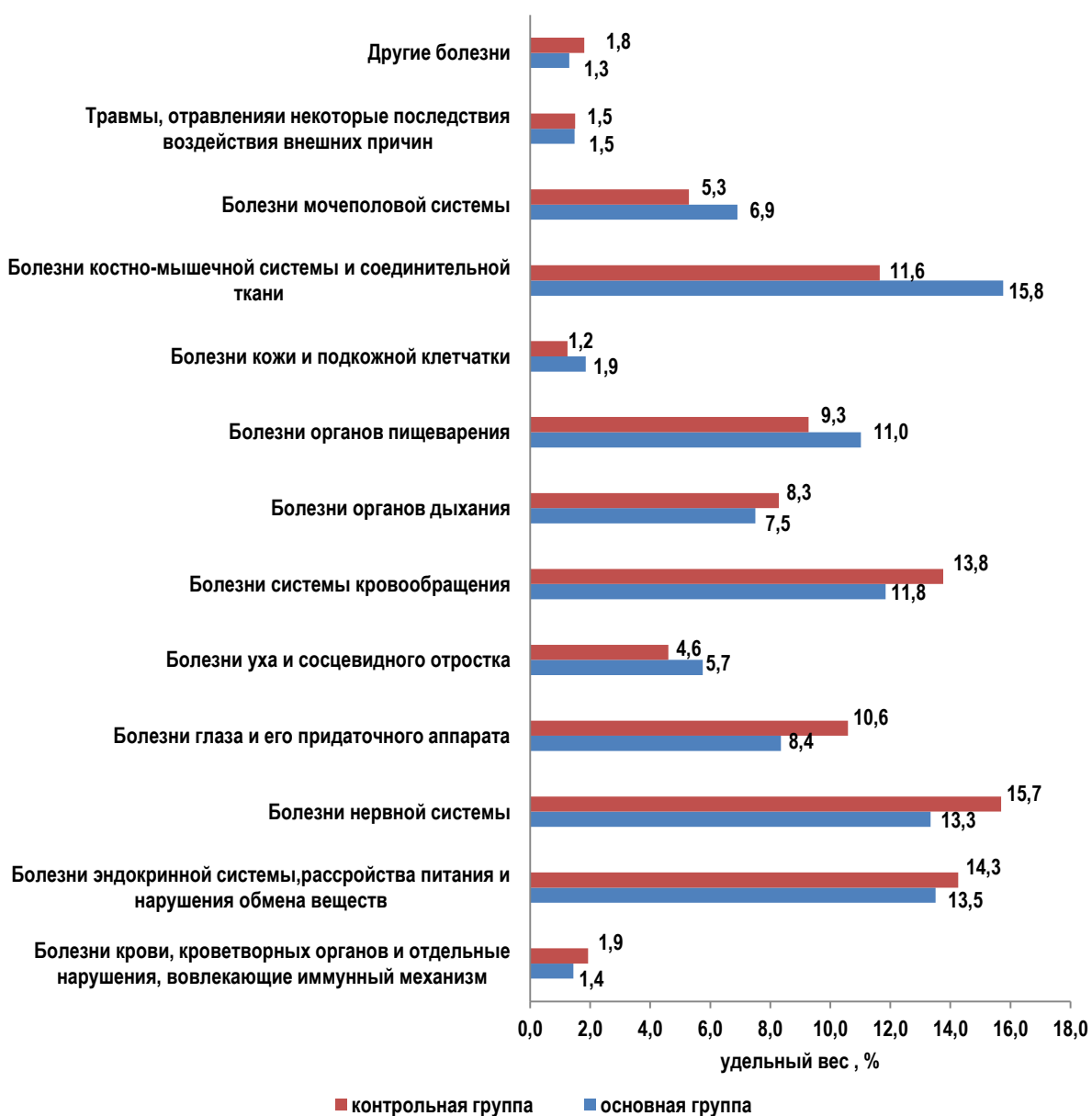


Рисунок 1. Структура распространенности заболеваний среди работников основной группы по классам болезней (в % к итогу).

Таблица 3.

Структура распространенности заболеваний среди работников исследуемых групп (в % к итогу).

Класс заболевания по МКБ 10	Удельный вес класса заболеваний (в %)	
	Основная группа (n=1073)	Контрольная группа (n=951)
Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (A00-B99)	0,6	1,3
Новообразования (C00-D48)	0,3	0,2
Болезни крови, кроветворных органов (D50-D89)	1,4	1,9
Болезни эндокринной системы и нарушение обмена веществ (E00-E90)	13,5	14,3
Болезни нервной системы (G00-G99)	13,3	15,7
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	8,4	10,6
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)	5,7	4,6
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	11,8	13,8
Болезни органов дыхания (J00-J99)	7,5	8,3
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	11,0	9,3
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	1,9	1,2
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	15,8	11,6
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	6,9	5,3
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)	0,2	0,2
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00-R99)	0,2	0,1
Травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	1,5	1,5
Всего:	100,0	100,0

Были рассчитаны интенсивные показатели (частоты) распространенности заболеваний среди работников основной и контрольной групп. Это позволило определить статистическую значимость

различий среди работников АО «ОМГ», связанных с добычей и переработкой нефти и работниками группы сравнения (таблица 4).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика распространенности заболеваний среди работников исследуемых групп (на 100 работающих).

Класс заболевания по МКБ 10	Распространенность заболеваний на 100 работающих		P
	Основная группа (n=1073)	Контрольная группа (n=951)	
Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (A00-B99)	1,7	2,2	0,4
Новообразования (C00-D48)	0,8	0,4	0,2
Болезни крови, кроветворных органов (D50-D89)	4,2	3,2	0,2
Болезни эндокринной системы и нарушение обмена веществ (E00-E90)	40,0	24,0	0,001
Болезни нервной системы (G00-G99)	39,6	26,5	0,001
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	24,7	17,8	0,001
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)	17,0	7,7	0,001
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	35,1	23,2	0,001
Болезни органов дыхания (J00-J99)	22,7	14,0	0,001
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	32,7	15,6	0,001
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	5,5	2,1	0,001
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	46,7	19,6	0,001
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	20,5	8,9	0,001
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99)	0,6	0,4	0,6
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях (R00-R99)	0,6	0,2	0,1
Травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98)	4,4	2,5	0,2
Всего:	296,8	168,3	

Наиболее выраженные различия показателей распространенности заболеваний были выявлены для основных групп соматических заболеваний: эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной, мочеполовой систем, а также болезней глаза, уха и кожи.

Таким образом, распространенность заболеваний среди работников основной группы (296,8%) в 1,6 раза превышала показателя контрольной группы (168,3%). В структуре распространенности заболеваний первые ранговые места среди работников основной группы составили болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни нервной системы, болезни эндокринной системы. Болезни следующих классов составляют ведущие ранги среди работников, входящих в контрольную группу. Здесь на первом месте стоят болезни нервной системы, затем следуют болезни эндокринной системы и нарушение обмена и на третьем месте болезни системы кровообращения.

Превалирование болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани связано с условиями труда работников нефтедобывающих предприятий, которые подвергаются к вредным воздействием климатических факторов (открытый воздух, высокая и низкая температура), а также по тяжести труда относятся к вредным условиям (по хронометражу рабочего установлены вынужденные положения тела (поза) рабочего, поднятие тяжести во время работы) труда класс 31.-3.3 [5].

В основной группе работников АО «ОМГ» средний возраст составил 48 лет, возрастной диапазон варьировал от 23 до 68 лет. Работники основной и контрольной групп были разделены на пять возрастных групп: 1-я группа (20–29 лет), 2-я группа (30–39 лет), 3-я группа (40–49 лет), 4-я группа 50-59 лет и 5-я 60 лет и более. Возрастное подразделение работников представлено в таблице 5.

Таблица 5.

Распределение работников основной группы по возрасту.

Возрастные группы	20-29	30-39	40-49	50-59	свыше 60
Количество человек	34 (3,1%)	303 (28,3%)	388 (36,2%)	272 (25,3%)	76 (7,1%)

На следующем этапе исследования была определена по возрастной оценке уровня распространенности

болезней по каждому классу болезней по МКБ-10, которая представлена в таблице 6.

Таблица 6.

Повозрастная распространенность заболеваний среди работников основной группы (на 100 работающих).

Наименование классов болезней по МКБ-10	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,0	1,6	2,0	1,4	1,3
Новообразования	0,0	0,6	1,5	0,3	0,0
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	8,8	2,6	4,1	5,1	6,5
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	26,4	29,0	42,7	50,7	38,1
Болезни нервной системы	47	49,5	39,6	30,5	26,3
Болезни глаза и его придаточного аппарата	8,8	20,1	18,0	36,7	42,1
Болезни уха и сосцевидного отростка	11,7	12,2	13,9	20,5	42,1
Болезни системы кровообращения	8,8	14,1	23,9	58,0	105,2
Болезни органов дыхания	14,7	29,7	20,1	21,3	10,5
Болезни органов пищеварения	14,7	23,4	35,5	36,0	51,3
Болезни кожи и подкожной клетчатки	11,7	4,6	6,9	4,0	3,9
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	11,7	34,0	53,3	55,1	50,0
Болезни мочеполовой системы	11,7	18,1	24,4	20,2	14,4
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	0,0	0,3	0,2	1,1	1,3
Отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях	2,9	0,3	0,5	0,7	1,3
Травмы, отравления и некоторые др. последствия воздействия внешних причин	2,9	3,9	4,9	5,1	1,3

Было выявлено в целом, что для большинства классов болезней по возрастной динамике уровня распространенности заболеваний носила нарастающий характер. В этой группе заболеваний находились болезни системы кровообращения, эндокринной системы и расстройства обмена веществ, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни

уха, болезни органов пищеварения. Класс болезней нервной системы, напротив, характеризовался снижающейся по направлению к старшему возрасту динамикой распространенности заболеваний. Данный факт объясняется преобладанием синдрома вегетососудистой дистонии у работников основной группы, которая по литературным данным, наиболее характерна для лиц молодого возраста [4].

Распространенность таких классов болезней как инфекционные, новообразования, болезни крови, дыхательной и мочеполовой системы, кожи не имели четкой корреляции с возрастом работников основной

группы. Возрастная динамика наиболее часто встречающихся групп болезней представлена на рисунке 2.

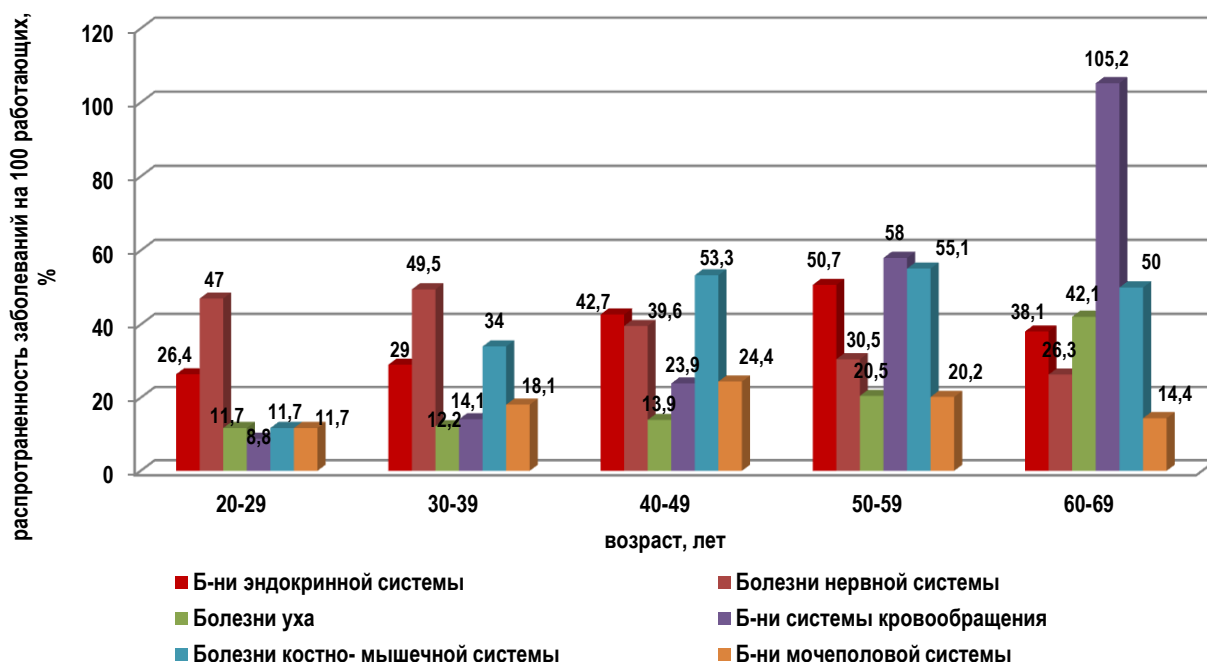


Рисунок 2. Повозрастная распространенность заболеваний среди работников основной группы в разрезе наиболее значимых классов (на 100 рабочих соответствующего возраста).

В группе контроля распределение работников по возрастам представлено в таблице 7. В данной группе исследования возрастные показатели работников были в диапазоне 45-48 лет, что классифицируется по ВОЗ

как средний возраст. Однако вычисление интенсивных показателей на 100 работников позволяет видеть объективную картину повозрастной распространенности заболеваний работников.

Таблица 7.

Распределение работников контрольной группы по возрасту.

Возрастные группы	20-29	30-39	40-49	50-59	свыше 60
Количество человек	212 (22,3%)	276 (29%)	224 (23,5%)	180 (19%)	59 (6,2%)

Увеличение распространенности заболеваний с возрастом в группе контроля демонстрировали следующие группы болезней: заболевания эндокринной системы, глаза и его придаточного аппарата, болезни системы кровообращения и костно-мышечной системы (таблица 8).

Но наиболее выраженные изменения были обнаружены в первой возрастной подгруппе работников 20-29 лет, где частота встречаемости заболеваний в основной группе работников оказалась выше более чем в 4 раза. При анализе распространенности заболеваний на 100 работников различных групп заболеваний в данном возрастном диапазоне было выявлено более раннее развитие заболеваний костно-мышечной, мочеполовой, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, а также заболеваний уха у работников основной

группы. Во второй возрастной группе 30-39 лет существенные отличия в распространенности заболеваний так же были вызваны преобладанием заболеваний вышеперечисленных систем, особенно костно-мышечной.

Также были рассчитаны интенсивные показатели по распространенности заболеваний на 100 рабочих в каждом возрастном диапазоне. Анализ данных показывает, что в целом по всем классам болезней наиболее высокая распространенность заболеваний отмечена в группах 60-69 лет – 394,3 на 100 работающих, а наименьшая – в группе 20-29 лет – 178,9. Распространенность заболеваний среди работников основной группы во все возрастные периоды превышала показатели частоты заболеваний в группе контроля (рисунок 3).

Таблица 8.

Повозрастная распространенность заболеваний среди работников контрольной группы (на 100 работающих).

Наименование классов болезней по МКБ-10	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,0	1,4	3,1	5,5	0,0
Новообразования	0,0	0,0	0,4	1,1	1,7
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	0,4	5,0	5,8	1,6	0,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	5,6	14,1	34,8	39,4	49,1
Болезни нервной системы	14,1	27,1	36,1	32,2	13,5
Болезни глаза и его придаточного аппарата	7,5	10,8	17,8	33,8	38,9
Болезни уха и сосцевидного отростка	1,8	6,1	8,4	14,4	13,5
Болезни системы кровообращения	0,9	6,1	23,2	49,4	103,3
Болезни органов дыхания	3,7	11,6	18,7	22,2	18,6
Болезни органов пищеварения	1,8	9,4	28,1	24,4	20,3
Болезни кожи и подкожной клетчатки	0,4	1,8	3,1	3,3	1,7
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0,9	7,6	29,9	41,1	38,9
Болезни мочеполовой системы	0,9	6,8	14,7	11,6	16,9
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	0,4	0,3	0,9	0,0	0,0
Отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях	0,0	0,0	0,0	0,5	1,7
Травмы, отравления и некоторые др. последствия воздействия внешних причин	0,4	2,5	4,4	2,2	3,3

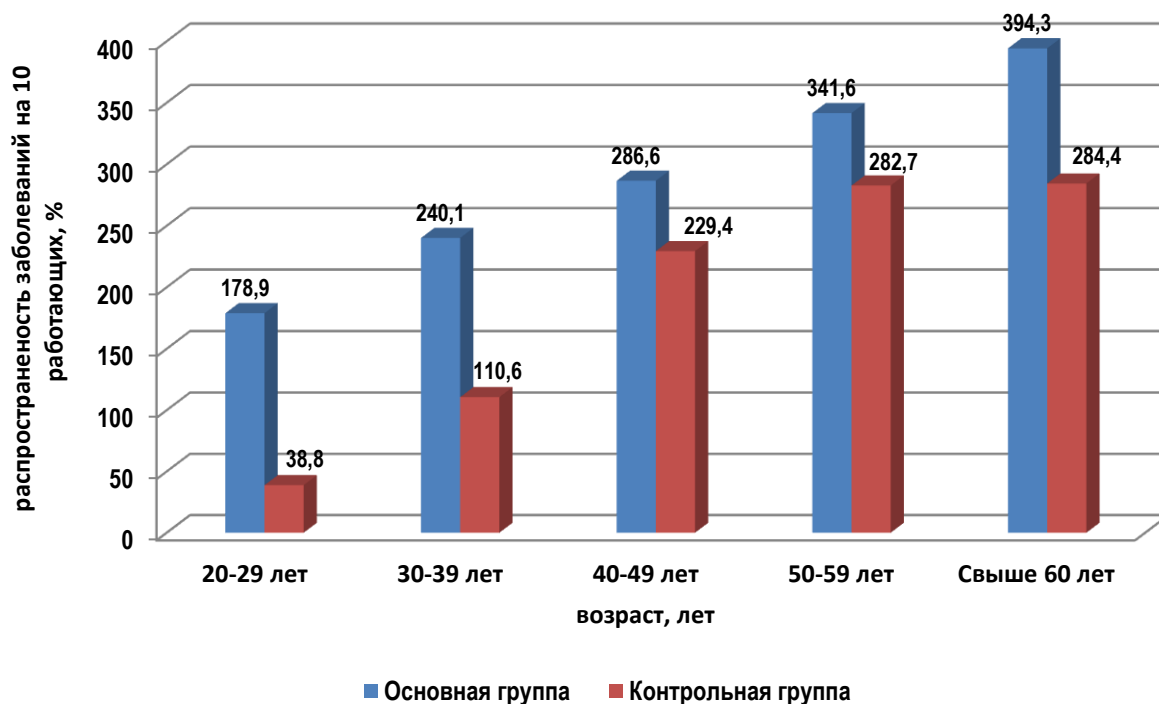


Рисунок 3. Сравнительная характеристика распространенности заболеваний работников основной и контрольной групп по возрастам.

Более высокие цифры распространенности заболеваний в старших возрастных группах вполне естественны, так как кроме большей склонности к болезненным состояниям из-за естественного старения организма, они обусловлены ещё и большей по сравнению с предыдущими группами обращаемостью лиц старшего трудоспособного возраста за

медицинской помощью к врачам основных профилей по поводу обострений хронических заболеваний.

Выраженные различия при сравнении распространенности заболеваний основной и контрольной групп по отдельным классам болезней в других возрастных диапазонах представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Сравнение распространенности заболеваний работников исследуемых групп по возрасту

Класс заболевания по МКБ 10	Возрастные группы														
	20-29		30-39		40-49		50-59		60-69						
	АО «СМГ» гр 34	Контрол. гр 212	Р	АО «СМГ» гр 303	Контрол. гр 276	Р	АО «СМГ» гр 388	Контрол. гр 224	Р	АО «СМГ» гр 272	Контрол. гр 180	Р	АО «СМГ» гр 76	Контрол. гр 59	Р
Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (A00-B99)	0	0		1,6	1,4		2	3,1		1,4	5,5	*	1,3	0	
Новообразования (C00-D48)	0	0		0,6	0		1,5	0,4		0,3	1,1		0	1,7	
Болезни крови, кроветворных органов (D50-D89)	8,8	0,4	*	2,6	5		4,1	5,8		5,1	1,6	*	6,5	0	*
Болезни эндокринной системы и нарушение обмена веществ (E00-E90)	26,4	5,6	*	29	14,1	*	42,7	34,8		50,7	39,4	*	38,1	49,1	
Болезни нервной системы (G00-G99)	47	14,1	*	49,5	27,1	*	39,6	36,1		30,5	32,2		26,3	13,5	
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	8,8	7,5		20,1	10,8	*	18	17,8		36,7	33,8		42,1	38,9	
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)	11,7	1,8	*	12,2	6,1		13,9	8,4	*	20,5	14,4		42,1	13,5	*
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	8,8	0,9	*	14,1	6,1	*	23,9	23,2		58	49,4		105,2	103,3	
Болезни органов дыхания (J00-J99)	14,7	3,7	*	29,7	11,6	*	20,1	18,7		21,3	22,2		10,5	18,6	
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	14,7	1,8	*	23,4	9,4	*	35,5	28,1	*	36	24,4	*	51,3	20,3	*
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	11,7	0,4	*	4,6	1,8	*	6,9	3,1	*	4	3,3		3,9	1,7	
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	11,7	0,9	*	34	7,6	*	53,3	29,9	*	55,1	41,1	*	50	38,9	
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	11,7	0,9	*	18,1	6,8	*	24,4	14,7	*	20,2	11,6	*	14,4	16,9	
Врожденные аномалии (пороки развития, деформации и хромосомные нарушения)	0	0,4		0,3	0,3		0,2	0,9		1,1	0		1,3	0	
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях	2,9	0		0,3	0		0,5	0		0,7	0,5		1,3	1,7	
Травмы, отравления и некоторые последствия воздействия внешних причин	0	0,4		1,6	2,5		2	4,4		1,4	2,2		1,3	3,3	
Всего болезней	178,9	38,8		240,1	110,6		286,6	229,4		341,6	282,7		394,3	321,4	

Таким образом, анализ данных показывает, что в целом по всем классам болезней наиболее высокая распространенность заболеваний отмечена в группах 60-69 лет – 394,3 на 100 работающих, а наименьшая – в группе 20-29 лет — 178,9. Распространенность заболеваний среди работников основной группы во все возрастные периоды в 2,2 раза превышала показатели частоты заболеваний в группе контроля.

В обеих группах исследования возрастные показатели распространённости заболеваний работников были в диапазоне 45-48 лет, что данная возрастная группа классифицируется по ВОЗ как средний возраст. Однако вычисление интенсивных показателей на 100 работников позволяет видеть объективную картину повозрастной распространенности заболеваний работников.

Наиболее выраженные изменения были обнаружены в первой возрастной подгруппе работников 20-29 лет, где частота встречаемости заболеваний в основной группе работников оказалась выше более чем в 4 раза.

Стаж работы отражает накопленную дозу воздействия факторов производственной среды и следствием этого может быть рост неблагоприятных изменений в состоянии здоровья работающих. Для выявления связи распространенности заболеваний среди рабочих основной группы со стажем работы все рабочие были разделены на 3 группы в зависимости от продолжительности стажа на данном производстве: до 9 лет, от 10 до 19 лет и 20 и выше лет. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Распространенность заболеваний среди рабочих основной группы в зависимости от стажа работы (на 100 рабочих).

Класс заболевания по МКБ-10	Стаж			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	0- 9 лет	10-19 лет	20 лет и >			
	на 100 работающих (n=441)	на 100 работающих (n=363)	на 100 работающих (n=269)			
Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания	2,5	1,1	1,1	1,4	0,9	0,2
Новообразования	0,6	1,1	3,3	0,4	0,05	0,008
Болезни крови, кроветворных органов	4	4,6	4	0,7	0,7	0,9
Болезни эндокринной системы и нарушение обмена веществ	35,3	39,1	49	0,2	0,01	0,001
Болезни нервной системы	14,7	41,6	33,4	0,9	0,03	0,02
Болезни глаза и его придаточного аппарата	23,5	25,3	26	0,5	0,8	0,4
Болезни уха и сосцевидного отростка	14	17,6	21,1	0,1	0,2	0,01
Болезни системы кровообращения	22	34,5	56,8	0,001	0,001	0,001
Болезни органов дыхания	27,4	18,1	19,3	0,002	0,7	0,01
Болезни органов пищеварения	27,4	33,3	40,5	0,07	0,06	0,001
Болезни кожи и подкожной клетчатки	5,4	6,6	4	0,4	0,1	0,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	35,6	55,3	53,5	0,001	0,6	0,001
Болезни мочеполовой системы	17	19,2	27,8	0,4	0,01	0,001
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	0,2	0,8	0,7	0,2	0,9	0,3
Симптомы, признаки, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях	0,2	0,8	1,1	0,2	0,7	0,1
Травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин	4	4,4	4,8	0,8	0,8	0,6
Всего болезней	233,8	303,4	346,4			

Примечание: * -p <0,05 – показатели, статистически значимо отличающиеся от группы контроля.

Распространенность заболеваний среди работников в основной группе зависела от стажа, как и ожидалось, в стажевой группе свыше 20 лет регистрировался наиболее высокий уровень распространенности заболеваний, а в группе стажа от 0 до 9 лет –

наименьший, однако разница оказалась статистически недостоверной.

В разрезе отдельных классов болезней существенные различия распространенности заболеваний были обнаружены, так, при сравнении

первой группы со второй (стаж до 9 лет и стаж 10-19 лет) достоверные различия регистрировались в группе заболеваний кровообращения, пищеварительной и костно-мышечной систем, где уровень заболеваемости нарастал с увеличением стажа работы на производстве. Вместе с тем, в группе болезней органов дыхания выявлен существенно более высокий уровень заболеваемости у работников, чей стаж был от 0 до 9 лет, что может быть связано с недостаточностью адаптации к условиям труда в первые годы работы.

Сравнение распространенности заболеваний второй группы (стаж 10-19 лет) и третьей группы (рабочих со стажем 20 лет и более) показало статистически значимые различия для следующих классов заболеваний: болезни эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной, мочеполовой систем. Для данных заболеваний была характерна ожидаемо более высокая частота встречаемости в группе с наибольшим стажем. Болезни дыхательной системы были достоверно ассоциированы со стажем работников от 0 до 9 лет.

Таким образом, согласно полученным данным можно предположить то, что стаж работы оказывает значительное влияние на частоту распространенности заболеваний среди работников предприятия по определенным классам заболеваний: болезней эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, костно-мышечной, мочеполовой систем.

Обсуждение результатов

По результатам наших исследований было выявлено, что распространенность заболеваний среди работников основной группы в 1,6 раза превышала показателя контрольной группы. В структуре распространенности заболеваний первые ранговые места среди работников основной группы составили болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни нервной системы, болезни эндокринной системы. Болезни следующих классов составляют ведущие ранги среди работников, входящих в контрольную группу. Здесь на первом месте стоят болезни нервной системы, затем следуют болезни эндокринной системы и нарушение обмена и на третьем месте болезни системы кровообращения.

За последние десятилетия имеются лишь единичные работы по исследованиям направленных на изучение заболеваемости и распространенности заболеваний среди работников нефтедобывающих предприятий и выявления связи с производственными факторами.

В исследованиях ряда авторов установлено, что работники объектов нефтегазодобычи, нефтегазоперерабатывающих производств болеют в 1,5 раза чаще, чем население трудоспособного возраста, профессионально несвязанное с нефтедобывающим комплексом. В основных производственных группах ведущее место среди соматической патологии занимают болезни системы кровообращения, органов пищеварения, дыхания, костно-мышечной) и эндокринной системы [1, 5].

В работах ряда авторов было доказано, что среди работников нефтедобывающих предприятия в особенности у буровиков нефтяных скважин,

комплексные производственные факторы способствует развитию профессиональных заболеваний периферической нервной системы и опорно-двигательного аппарата: пояснично-крестцовых радикулитов, вегетативного полиневрита, плече-лопаточного периартрита, эпикондилита плеча, сложных сочетанных поражений [1, 5, 21, 22].

Результаты наших исследований позволяют отнести некоторые классы болезней к профессионально-обусловленным, например, - болезни системы костно-мышечной системы, нервной, эндокринной системы, уха, кожи. В совокупности полученные результаты исследования свидетельствовали о негативном влиянии условий труда на общую заболеваемость работников нефтедобывающей промышленности, подвергшихся комплексным вредным факторам. Вредные условия труда на нефтедобывающих предприятиях оказывают влияние на формирование, уровень и характер общесоматической заболеваемости.

Выводы

1. В структуре распространенности заболеваний работников основной группы АО «ОМГ» первые ранговые занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни нервной системы, болезни эндокринной системы, среди заболеваний костно-мышечной системы превалирует вертеброгенная патология пояснично-крестцового уровня.

2. Выявлены различия при сравнении уровня общей распространенности заболеваний согласно возрасту работников основной группы: с увеличением возраста увеличивается и частота возникновения хронических заболеваний. Наибольшая распространенность заболеваний регистрируется в группах работников от 50 до 60 и свыше 60 лет.

3. Распространенность заболеваний рабочих основной группы зависит от длительности трудового стажа: ее уровень у работников с большим стажем (от 10 до 19 лет и более 20 лет) оказался выше, чем распространенность заболеваний рабочих с меньшим стажем (до 10 лет) по следующим классам заболеваний ($p < 0.05$): болезни эндокринной системы, уха и сосцевидного отростка, системы кровообращения, пищеварения, костно-мышечной системы.

Литература:

1. Бадреев З.Ш., Бойко Н.А. Бурение скважин по экологически чистой технологии // Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе. 2001. № 1. С. 14 - 15.
2. Бакиров А. Закономерности формирования профессиональных рисков в процессе добычи и переработки нефти // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2005. №2(40). С.23.
3. Бахтин М.М., Кашкинбаев Е.Т., Хусайн Ш.К., Шарипов М.К., Ибраева А.К., Будько О.Г., Аханова З.А., Алтаева Н.З., Казымбет П.К. Оценка радиационной обстановки на нефтяных месторождениях Мангистауской области // Астана медициналық журналы. 2019. № 2. С. 615 – 618.
4. Воробьева О.В., Русая В.В. Вегетативная дисфункция, ассоциированная с тревожными расстройствами // Клиническая эффективность. 2011, 17. Медфорум. Москва. 46 с.

5. Гимранова Г.Г. Особенности формирования нарушений здоровья и их профилактика у работников нефтедобывающей промышленности: дис. ... д-р мед. наук: 14.02.04. Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека. Уфа, 2010. 265 л.

6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

7. Емелин А.С., Дричко В.Ф., Зельдин А.Л. и др. Естественная радиоактивность на нефтепромыслах // Гигиена и санитария. 1972. №4. С.111-113.

8. Измеров Н.Ф. Охрана здоровья рабочих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе // Медицина труда и промышленная экология. 2002. №1. С.1 – 7.

9. Измеров Н.Ф. Национальный проект «Здоровье» роль медицины труда // Медицина труда и промышленная экология. 2007. №12. С.4-8.

10. Измерова Н.Ф., Денисова Э.И. Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство / под ред.– М.: Тровант, 2003. 448 с.

11. Калимуллин А.А., Габитов Г.Х. Приоритетные направления научно-технического прогресса в области охраны окружающей среды в ОАО АНК «Башнефть» // Сборник тезисов докладов научно-практической конференции, посвященной 60-летию девонской нефти. - Октябрьский, 2004. С. 110 - 112.

12. Корабельников И.В., Маймулов В.Г., Глушкова Л.И., Потапова А.И. Гигиенические проблемы безопасности при нефтегазодобыче // Гигиена: прошлое, настоящее, будущее: науч. Труды ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. - М., 2005. Вып. I. С. 307 - 310.

13. Коршак А.А., Шаммазов А.М. Основы нефтегазового дела: учебник для ВУЗов. Уфа, 2001. 544 с.

14. Кранивский Е.И., Рыжиков В.П., Смирнов Ю.Г. и др. Дезактивация радиоактивных отходов нефте- и газодобывающих производств // Материалы XIV Геол. съезда Республики Коми. Сыктывкар, 2004. С. 194-195.

15. Казымбет П.К., Кашкинбаев Е.Т., Хусаин Ш.К., Шарипов М.К., Белгибекова К.М. Анализ и оценка условий труда работников нефтедобывающего предприятия АО «Озенмунайгаз» по данным аттестации рабочих мест // Астана медициналық журналы. 2019. №2. С. 613-615.

16. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие для практических занятий / под ред. В.З. Кучеренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.

17. Саламатова Т.В. Возможно ли экологически обоснованное природопользование при нефтедобыче? // Защита окружающей среды в нефтегазодобывающем комплексе. 2004. № 3. С. 26 - 31.

18. Стародубов В.И. Сохранение здоровья работающего населения - одна из важнейших задач здравоохранения // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 1 С. 1–8.

19. Хайдаров А.М., Саяхов Ф.Л. и др. Экологически безопасная электромагнитная технология освоения трудноизвлекаемых запасов нефти ТПНГП // Экология северных территорий России. Проблемы, прогноз ситуации, пути развития, решения: материалы международной конференции. Архангельск, 2002. Т. 1. С.114 - 116.

20. Харисова И.М., Шарафутдинова Н.Х., Павлова М.Ю., Куреева Э.Ф., Щеланская Л.В. Применение статистики в медицине и здравоохранении. Руководство для самостоятельной работы студентов медицинских вузов. Уфа: Изд-во БГМУ, 2006. - 111 с.

21. Moeller D.W. Environmental health // Harvard University Press. 2005. 76 p.

22. Nils B., Trond R., Bente E.M. Compensation for Occupational Injury and Disease in Norway: Ranking of Job Groups // J. Occup. & Environm. Med. 2000. Vol.42 (6).- P.621-628

References:

1. Badreev Z.Sh., Bojko N. A. Burenie skvazhin po ekologicheski chistoj tekhnologii [Drilling wells using environmentally friendly technologies]. *Zashhita okruzhayushhej sredy v neftegazovom komplekse* [Environmental protection in the oil and gas industry]. 2001. №1. pp. 14 - 15. [in Russian].

2. Bakirov A. Zakonomnosti formirovaniya professional'nykh riskov v protsesse dobychi i pererabotki nefti [Legality of formation of professional risks in the process of oil production and refining]. *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Byulleten' ISC SB RAS], 2005. №2(40). p.23. [in Russian].

3. Bakhtin M.M., Kashkinbaev E.T., Khusain Sh.K., Sharipov M.K., Ibraeva A.K., Bud'ko O.G., Ahanova Z.A., Altaeva N.Z., Kazymbet P.K. Otsenka radiatsionnoi obstanovki na neftyanykh mestorozhdeniyakh Mangistauskoj oblasti [Assessment of radiation situation at oil facilities of Mangistau region]. *Astana meditsinalyk zhurnaly* [Astana Medical Journal]. 2019. № 2. pp. 615–618 [in Russian].

4. Vorob'eva O.V., Rusaja V.V. Vegetativnaya disfunktsiya, assotsirovannaya s trevozhnymi rasstrojstvami [Autonomic dysfunction associated with anxiety disorders]. *Klinicheskaya effektivnost'* [Clinical efficacy]. 2011, 17, (Medforum (Moskva)) p.46 [in Russian].

5. Gimranova G.G. *Osobennosti formirovaniya narushenij zdorov'ya i ih profilaktika u rabotnikov neftedobyvayushhej promyshlennosti* [Features of formation of health disorders and their prevention in oil indust] : dis. ... d-r med. nauk: 14.02.04. Ufimskij NII mediciny truda i ekologii cheloveka [Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology]. Ufa, 2010. 265. p. [in Russian].

6. Glanc S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medical and biological statistics] Per. s angl. M.: Praktika, 1998. 459 p [in Russian].

7. Emelin A.C., Drichko V.F., Zel'din A.L. i dr. Estestvennaya radioaktivnost' na neftepromyslakh [Natural radioactivity in oil fields]. *Gigiya i sanitariya* [Hygiene and sanitation]. 1972. №4. pp. 111-113. [in Russian].

8. Izmerov N. F. Okhrana zdorov'ya rabochikh i profilaktika professional'nykh zabolevanii na sovremennom etape [Protection of health of a spring and prevention of occupational pains at sweets]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2002. № 1. pp.1–7 [in Russian].

9. Izmerov N.F. Natsional'nyi proekt «Zdorov'e» rol' meditsiny truda [National «Health» project-role of industrial medicine]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*

[Occupational medicine and Industrial ecology]. 2007. №12. pp.4-8 [in Russian].

10. Izmerova N.F., Denisova Je.I. *Professional'nyi risk dlya zdorov'ya rabotnikov: Rukovodstvo* [Occupational health risk for employees: The manual]. – M.: Trovant, 2003. 448 p [in Russian].

11. Kalimullin A.A., Gabitov G.X. *Prioritetnye napravleniya nauchno- tehničeskogo progressa v oblasti okhrany okruzhayushhei sredy v OAO ANK «Bashneft»* [Priority directions of scientific and technical progress in the field of environmental protection in «Bashneft»]. *Sbornik tezisov dokladov nauchno-praktičeskoj konferentsii, posvyashhennoj 60-letiyu devonskoj nefti*. [Collection of abstracts of scientific and practical conference dedicated to the 60th anniversary of Devon oil] - Oktyabr'skii, 2004. pp. 110-112 [in Russian].

12. Korabel'nikov I.V., Majmulov V.G., Glushkova L.I., Potapova A.I. *Gigienicheskie problemy bezopasnosti pri neftegazodobyche* [Potapova hygienic safety problems in oil and gas production]. *Gigiena: proshloe, nastoyashhee, budushhee*: Trudy FNCG im. F.F. Erismana [Hygiene: past, present, future: proceedings of Federal scientific center of hygiene named after F.F. Erisman]. M., 2005. Vyp. I. pp. 307 – 310 [in Russian].

13. Korshak A.A., Shammazov A.M. *Osnovy neftegazovogo dela: uchebnik dlya VUZov* [Basic oil and gas business: textbook for universities Ufa] Ufa, 2001. 544 p. [in Russian].

14. Kranivskii E.I., Ryzhakov V.P., Smirnov Ju.G. i dr. *Dezaktivatsiya radioaktivnykh otkhodov nefte- i gazodobyvayushhikh proizvodstv* [Deactivation of radioactive waste of oil and gas]. *Materialy XIV Geol. s'ezda Respubliki Komi* [17th Geological Congress of the Republic of Komi]. Syktyvkar, 2004. pp.194-195 [in Russian].

15. Kazymbet P.K., Kashkinbaev E.T., Husain Sh.K., Sharipov M.K., Belgibekova K.M. *Analiz i otsenka uslovii truda rabotnikov nefteobrabotvayushhego predpriyatiya AO «Ozenmunaigas» po dannym attestatsii rabochikh mest* [Analysis and assessment of working conditions of employees of the oil-producing enterprise of JSC "Ozenmunaigas" according to the certification of workplaces]. *Astana meditsinalyĭ zhurnaly*. [Astana Medical Journal] 2019. № 2. pp.613-615 [in Russian].

16. Kucherenko V.Z. *Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obshhestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya: uchebnoe posobie dlya praktičeskikh zanyatii* [Application of statistical analysis methods to the study of public health some health issues: a practical training manual] – M.: GJeOTAR-Media, 2011. 256 p [in Russian].

17. Salamatova T.V. *Vozmozhno li ekologičeski obosnovannoe prirodopol'zovanie pri nefteobrabotke* [Is it possible to use environmentally friendly natural resources in oil production]. *Zashhita okruzhayushhei sredy v neftegazodobyvayushhem komplekse*. [Environmental protection in the oil and gas industry]. 2004. № 3. pp. 26-31 [in Russian].

18. Starodubov V.I. *Sokhranenie zdorov'ya rabotayushhego naseleniya — odna iz vazhneishikh zadach zdravookhraneniya* [Reducing the healthy workforce of the population is one of the most important problems of treason]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. [Occupational medicine and Industrial ecology]. 2005. №1. pp.1–8. [in Russian].

19. Khaidarov A.M., Sayakhov F.L. i dr. *Ekologičeski bezopasnaya elektromagnitnaya tekhnologiya osvoeniya trudnoizvlekaemykh zasobov nefti TPNGP* [Environmentally safe electromagnetic technology the development of unconventional oil TPGP]. *Ekologiya severnykh territorii Rossii. Problemy, prognoz situatsii, puti razvitiya, resheniya: materialy mezhdunarodnoi konferentsii* [Ecology of the Northern territories of Russia. Problems, situation forecast, ways of development, solutions: proceedings of the international conference]. Arhangel'sk, 2002. T.1. pp.114 – 116 [in Russian].

20. Kharisova I.M., Sharafutdinova N.H., Pavlova M.Ju., Kireeva Ye.F., Shhepanskaya L.V. *Primenenie statistiki v meditsine i zdravookhraneni*. Rukovodstvo dlya samostoyatel'noi raboty studentov meditsinskikh vuzov [Application of statistics in medicine and healthcare. Manual for independent work of medical students]. Ufa: Izd-vo BGMU, 2006. 111 p [in Russian].

21. Moeller D.W. *Environmental health*. Harvard University Press. 2005. 76 p.

22. Nils B., Trond R., Bente E.M. *Compensation for Occupational Injury and Disease in Norway: Ranking of Job Groups*. *J. Occup. & Environm. Med.* 2000. Vol.42 (6). P.621-628

Контактная информация:

Кашкинбаев Ерлан Турсынбайулы - главный специалист Института радиобиологии и радиационной защиты НАО «Медицинский университет Астана».

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000. г. Нур-Султан, Бокейхана 17, кв 11

Телефон 8 (7172) 539448.

Email: kashkinbaev@amu.kz

Получена: 1 апреля 2019 / Принята: 15 мая 2019 / Опубликовано online: 30 октября 2019

УДК 615.5-002.525.2-085-00

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Елдос А. Хамитов¹,

Зайтуна А. Хисметова¹,

Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>

Гульяш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Аркадий-Ави Котляр², <https://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

¹ НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

² Клиника боли и Институт кардиальной реабилитации, Медицинский центр им. Каплана,
Реховот, Израиль

Резюме

Актуальность. Приверженность определяется как «степень, в которой поведение человека совпадает с рекомендациями врача». Плохое соблюдение терапевтических схем является распространенной проблемой у пациентов, с хроническими заболеваниями, включая системную красную волчанку (СКВ). Это приводит к более высоким рискам обострений заболевания, госпитализации и неблагоприятного прогноза у больных с волчаночным нефритом. Несоблюдение режима лечения является многофакторным для большинства пациентов и варьируется в зависимости от непреднамеренных и преднамеренных закономерностей. Уровень низкой приверженности у пациентов с СКВ варьирует от 3% до 76%.

В настоящее время в Республике Казахстан (РК) не проводилось исследований, изучающих факторы, влияющие на приверженность к терапии у больных с СКВ и оценивающих последствия низкой приверженности.

Целью нашего исследования было изучить влияние медико-социальных факторов на приверженность к терапии у пациентов с СКВ.

Материалы и методы: проведено поперечное исследование сплошным методом, включающим всех пациентов, с зарегистрированным диагнозом СКВ. Анализ приверженности к назначенному лечению проводился при помощи анкетирования короткой версией шкалы приверженности к лечению Morisky (MMAS-4). Полученные ответы классифицировали на две группы: «приверженные к терапии» – лица, набравшие 4 балла и «не приверженные к терапии» – пациенты, набравшие меньше 4-х баллов по результатам анкетирования.

Процедура обработки данных была произведена в программе SPSS 20.0 для Windows. В первую очередь, в настоящем исследовании был оценен тип распределения данных и далее, было произведено вычисление описательной статистики качественных и числовых переменных.

Качественные переменные были представлены в абсолютных числах и их процентах. Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) использовался для оценки разности частот в группах. Критическое значение считалось значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В ходе исследования нами было выявлено, что среди всех участников исследования, приверженными к лечению по данным MMAS-4 являлись всего 11 (16,4%). При этом 56 (83,6%) респондентов имели низкую приверженность, периодически, забывая соблюдать назначенное лечение, не соблюдая его кратность или игнорируя прием в связи с опасением побочных эффектов. Низкая приверженность также была специфична для лиц, с более низким уровнем образования, более низким доходом, старшим возрастом и длительным диспансерным наблюдением у ревматолога.

Заключение. Анализ полученных в ходе исследования данных свидетельствует о высокой актуальности проблемы низкой приверженности пациентов с СКВ к терапии. Необходимо проведение республиканских исследований и разработка программ профилактики низкой приверженности к терапии заболеваний соединительной ткани. Эффективные меры общественного здравоохранения должны быть предприняты на локальном и государственном уровне.

Ключевые слова: Системная красная волчанка, приверженность, организация медицинской помощи, диспансеризация, реабилитация.

Abstract

FACTORS INFLUENCE ADHERENCE TO THERAPY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Yeldos A. Khamitov¹,
Zaituna A. Khismetova¹,
Maiya V. Goremykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>
Guliash A. Tanysheva¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>
Arkady – Avi Kotlyar², <https://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

¹ «Semey Medical University» NJSC,
Semey city, Republic of Kazakhstan

² The Outpatient Pain Clinic and Institute of Cardiac Rehabilitation, of Kaplan Medical Center,
Rehovot, Israel

Background. Adherence is defined as “the degree to which a person’s behavior meets a doctor’s recommendation”. Poor adherence to therapeutic regimens is a common problem in patients with chronic diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE). This leads to a higher risk of disease, hospitalization and poor prognosis in patients with lupus nephritis. Non-compliance with the treatment regimen is multifactorial for most patients and varies depending on unintended and intentional patterns. The level of low adherence of patients with SLE varies from 3% to 76%.

Currently, no studies are being conducted in the Republic of Kazakhstan (RK), factors affecting adherence to treatment of patients with SLE are being studied, and the consequences of low adherence are being evaluated.

The aim of our study was to study the effect of medical and social factors on adherence to therapy in patients with SLE.

Materials and methods. The continuous method, including all patients with a registered diagnosis of SLE. Morisky Treatment Adherence Scale (MMAS-4). The answers received are classified into two groups: “adherents of therapy” - persons who scored 4 points and “non-adherents of therapy” - patients who scored less than 4 points according to the results of the survey. The data processing procedure was performed in SPSS 20.0 for Windows. As a result, the analysis of the described statistics of qualitative and numerical results was carried out. Qualitative variables were presented in absolute numbers and their percentages. The Pearson chi-square test (χ^2) was used to evaluate the difference in the groups. The critical value was considered significant at $p < 0.05$.

The results of the study. According to MMAS-4, only 11 participants (16.4%). At the same time, 56 (83.6%) of respondents have a low commitment, periodically forgetting to follow the prescribed treatment, not observing its brevity or ignoring the reception with dangerous side effects. Low adherence was also specific for people with low income, older age, and long-term follow-up at a rheumatologist.

Conclusion. The research results indicate the high relevance of the problems of low adherence of patients with SLE to therapy. It is necessary to conduct national research and develop programs to prevent low adherence to the treatment of connective tissue diseases. Effective public health measures must be taken at the local and state level.

Keywords: systemic lupus erythematosus, adherence, organization of medical care, medical examination, rehabilitation.

Түйіндеме

**ЖҮЙЕЛІК ҚЫЗЫЛ ЖЕГІМЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ТЕРАПИЯНЫ
ҰСТАНУҒА ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР**

Елдос А. Хамитов¹,
Зайтуна А. Хисметова¹,
Майя В. Горемыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-528X>
Гульях А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>
Аркадий-Ави Котляр², <https://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті»,
Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Ауырсыну клиникасы және кардиалды оңалту, Каплан атынд. Медициналық орталық,
Реховот, Израиль.

Әзектілігі. Ұстану «адамның мінез-құлқының дәрігердің нұсқаулығына сәйкес келетін дәрежесі» ретінде анықталады. Терапевтік режимдерді ұстанбау созылмалы аурулары бар науқастарда, оның ішінде жүйелі қызыл жегіні (ЖҚЖ) қоса алғанда жиі кездесетін проблема болып табылады. Бұл аурудың шиеленісу қаупінің жоғарылауына, госпитализацияға және қызыл жегі нефритімен ауыратын науқастарда болжамның нашарлауына әкеледі. Емдеу режимін сақтамау көптеген пациенттер үшін көп факторлы болып табылады және жоспарланбаған

және қасақана жүйелілікке байланысты өзгереді. ЖҚЖ-мен ауыратын науқастарда төмен ұстаным деңгейі 3% -дан 76% -ға дейін өзгереді.

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында (ҚР) ЖҚЖ-мен ауыратын науқастардағы терапияны ұстануға әсер ететін факторларды зерттейтін және төмен ұстанудың салдарын бағалайтын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Біздің зерттеудің мақсаты ЖҚЖ –мен науқастардағы терапияны ұстануға медициналық – әлеуметтік факторлардың әсер етуін зерделеу болды.

Материалдар мен әдістер: ЖҚЖ диагнозы бар барлық пациенттерді қосқанда, үздіксіз әдіспен көлденең зерттеу жүргізілді. Белгіленген емді ұстануды талдау Morisky (MMAS-4) емделуге бейімділік шкаласының қысқа нұсқасы бар сауалнамалар көмегімен жүргізілді. Алынған жауаптар екі топқа жіктелді: «терапияның ұстанымдар» - 4 балл жинаған адамдар және «терапияға бейім емес» - сауалнама нәтижелері бойынша 4 балдан төмен емделушілер. Деректерді өңдеу процедурасы Windows үшін SPSS 20.0 жүйесінде орындалды. Ең алдымен, осы зерттеуде мәліметтерді тарату түрі бағаланып, әрі қарай сапалық және сандық айнымалылардың сипаттамалық статистикасы есептелді. Сапалық айнымалылар абсолютті сандармен және олардың пайыздарымен ұсынылды. Пирсон хи-квадрат критерилері (χ^2) топтар арасындағы жиіліктер арасындағы айырмашылықты бағалау үшін қолданылды. Критикалық мән $p < 0.05$ кезінде маңызды болып саналды.

Зерттеулер нәтижелері. Зерттеу барысында бізбен барлық қатысушылардың тек 11 (16,4%) MMAS-4 деректері бойынша емдеуді ұстанатындығын анықтадық. Сонымен қатар, респонденттердің 56 (83,6%) міндеттемелері төмен, кезеңділікпен, белгіленген емдеуді ұмытып, оның көбеюін байқамай, жанама әсерлерден қорыққандықтан қабылдауды елемеді. Төмен деңгей білімі, табысы төмен, жасы үлкен және ревматологтың ұзақ мерзімді бақылауы бар адамдарға да тән болды.

Қорытынды. Зерттеу барысында алынған мәліметтерді талдау ЖҚЖ бар науқастардың терапияға аз бейімділігі мәселесінің жоғары өзектілігін көрсетеді. Дәнекер тіндерінің ауруларын емдеудің төмен деңгейінің алдын алу үшін ұлттық зерттеулер жүргізу және бағдарламалар жасау қажет. Денсаулық сақтаудың тиімді шаралары жергілікті және мемлекеттік деңгейде қабылдануы керек.

Негізгі сөздер: Желілік қызыл жегі, ұстаным, медициналық көмекті ұйымдастыру, диспансеризация, оңалту.

Библиографическая ссылка:

Хамитов Е.А., Хисметова З.А., Горемыкина М.В., Танышева Г.А., Котляр А. Факторы, влияющие на приверженность к терапии у пациентов с системной красной волчанкой // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 103-109.

Khamitov Ye.A., Khismetova Z.A., Goremykina M.V., Tanysheva G.A., Kotlyar A. Factors influence adherence to therapy in patients with systemic Lupus Erythematosus // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 103-109.

Хамитов Е.А., Хисметова З.А., Горемыкина М.В., Танышева Г.А., Котляр А. Жүйелік қызыл жегімен пациенттердегі терапияны ұстануға әсер ететін факторлар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 103-109.

Введение

Приверженность к лечению имеет большое значение для контроля лечения и его эффективности при острых и хронических заболеваниях. Даже в развитых странах приверженность к длительной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями составляет в среднем только 50% [12].

При системной красной волчанке (СКВ) в настоящее время имеются весьма противоречивые данные о факторах, связанных с приверженностью к лечению [4, 10].

По данным исследований приверженность зависит от многих характеристик группы населения (этническая принадлежность, социально-экономические факторы, система здравоохранения в стране проживания) и выбранного метода оценки приверженности. Детерминантами, о которых часто сообщают в работах по изучению данной проблемы, являются депрессия [11, 8, 9, 1.], опасения больного относительно побочных эффектов лекарств [6, 3, 11, 5], более низкий уровень образования [1, 6], количества лекарств [9, 1.],

когнитивные функции [5], взаимоотношения пациента и врача, включающие доверие, коммуникации и поведение привязанности [3, 2].

В настоящее время в Республике Казахстан (РК) не проводилось исследований, изучающих факторы, влияющие на приверженность к терапии у больных с СКВ и оценивающих последствия низкой приверженности.

Целью нашего исследования было изучить влияние медико-социальных факторов на приверженность к терапии у пациентов с СКВ.

Материалы и методы. Нами было проведено поперечное исследование сплошным методом, включающим всех пациентов, с зарегистрированным диагнозом СКВ в период с января 2018 по декабрь 2018 года. Пациенты были отобраны из числа зарегистрированных на диспансерном учете у ревматологов города Семей.

Анализ приверженности к назначенному лечению проводился при помощи анкетирования короткой версией шкалы приверженности к лечению Morisky

(MMAS-4). Полученные ответы классифицировали на две группы: «приверженные к терапии» – лица, набравшие 4 балла и «не приверженные к терапии» – пациенты, набравшие меньше 4-х баллов по результатам анкетирования [14].

Факторами риска, влияющими на приверженность были приняты медико-социальные характеристики: пол, возраст, уровень образования, доход, длительность диспансерного учета у врача ревматолога, индекс органических повреждений (The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics – SLICC) и активности заболевания (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI).

Статистический анализ

Процедура обработки данных была произведена в программе SPSS 20.0 для Windows. В первую очередь, в настоящем исследовании был оценен тип распределения данных и далее, было произведено вычисление описательной статистики качественных и числовых переменных. Качественные переменные были представлены в абсолютных числах и их процентах. Критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) использовался для оценки разности частот в группах. Критическое значение считалось значимым при $p < 0,05$.

Этика

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие перед

участием. Протокол исследования был зарегистрирован на уровне местного комитета по этике Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей», протокол №7 от 30.05.2017 года.

Характеристика популяции

Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Всего в исследование приняло участие 67 человек. Из них 66 (98,5%) женщин и 1 (1,5%) мужчина. Средний возраст ($\pm CO$) участников составил 39,2 (± 12 лет). Процентное соотношение казахов и русских составило 86,6% (58) и 13,4% (9) соответственно. Структура уровня образования составила 20,9% (14) с незаконченным высшим образованием, 35,8% со средним, 25,4% со средне-специальным и лишь 17,9% с высшим образованием. По данным комитета по статистике национальной экономики РК – 83 тысячи тенге соответствует медианной заработной плате в РК в 2017 (<https://inbusiness.kz/ru/news/kazakhstan-na-podeme-kazahstancy-v-recessii#gallery-2>), при этом в нашей группе исследования 92,5% имели доход меньше указанного расчетного показателя и 7,5% выше указанной цифры. Возраст на появления первых симптомов заболевания составил 30 ± 11 лет. При этом 89,6% (60) находились на диспансерном учете более 1-го года и 10,4% (7) имели статус впервые выявленного заболевания.

Таблица 1.

Демографическая характеристика группы исследования, n=67.

Характеристики		Абс.ч.	%
Пол	Женский	66	98,5%
	Мужской	1	1,5%
	Всего	67	100,0%
Национальность	Казахи	58	86,6%
	Русские	9	13,4%
Возраст, среднее±стандартное отклонение	39±12 лет		
Образование	Незаконченное среднее	14	20,9%
	Среднее	24	35,8%
	Среднеспециальное	17	25,4%
	Высшее	12	17,9%
Доход	Менее 83 тысяч тенге*	62	92,5%
	Более 83 тысяч тенге*	5	7,5%
Статус диспансерного учета у ревматолога	Впервые выявленный (менее 1 года)	7	10,4%
	Зарегистрирован на Д учете более 1 года	60	89,6%
Возраст на появления первых симптомов заболевания, среднее±стандартное отклонение	30±11 лет		

* **Примечание** – 83 тысячи тенге соответствует медианной заработной плате в РК в 2017 году (Halyk Finance, Комитет по статистике национальной экономики РК, 2017 г.) [<https://inbusiness.kz/ru/news/kazakhstan-na-podeme-kazahstancy-v-recessii#gallery-2>]

Результаты исследования

В ходе исследования нами было выявлено, что среди всей популяции больных приверженными к лечению по данным MMAS-4 являлись всего 11 (16,4%).

При этом большая часть, соответственно 56 (83,6%) имела низкую приверженность, периодически забывая употреблять назначенное лечение, не соблюдая его кратность или игнорируя прием в связи с наличием опасением побочных эффектов (таблица 4).

По данным оценки влияния различных медицинских и социальных факторов на приверженность к терапии СКВ выявлены следующие особенности.

Таблица 2. Приверженность к терапии СКВ в зависимости от пола.

MMAS-4	Абс.ч.	%
Привержены	11	16,4%
Не привержены	56	83,6%
Всего	67	100,0%

Так гендерное распределение приверженности к лечению представлено в таблице 3. Женщины были распределены следующим образом: 11 (16,7%) женщин были привержены к лечению и 55 (83,3%) не

привержены ($\chi^2=0,199$, Ст.св.=1, $p=0,655$). Один мужчина, представленный в исследовании, по данным оценки с помощью опросника MMAS-4 оказался также не приверженным к терапии.

Таблица 3.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от пола.

Пол	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Женский	11	16,70%	55	83,30%	0,199	1	0,655
Мужской	0	0,00%	1	100,00%			

Возрастная стратификация представленная в таблице 4 показала наличие выраженной статической взаимосвязи между возрастом и уровнем приверженности к терапии: чем взрослее были участники, тем менее выражена была приверженность, $\chi^2=12,712$, Ст.св.=5, $p=0,026$.

Так самая молодая возрастная группа 10-19 лет на 75,0% (3) была представлена приверженными пациентами, при этом большая часть – 76,9% (10) в взрослой группе 50-59 лет была представлена не приверженными к лечению пациентами.

Таблица 4.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от возраста.

Возрастная группа	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
10-19	3	75,00%	1	25,00%	12,712	5	0,026
20-29	2	16,70%	10	83,30%			
30-39	2	11,10%	16	88,90%			
40-49	1	5,30%	18	94,70%			
50-59	3	23,10%	10	76,90%			
60 и >	0	0,00%	1	100,00%			

По данным оценки влияния уровня образования на приверженность к терапии СКВ получены убедительные данные о взаимосвязи между уровнем образования и приверженностью: более высокий уровень образования был связан с более высоким

уровнем приверженности к лечению ($\chi^2=30,010$, Ст.св.=1, $p=0,000$). Однако стоит отметить, что в группе приверженных к терапии СКВ не оказалось пациентов, как с высшим образованием, так и с незаконченным средним (таблица 5).

Таблица 5.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от уровня образования.

Уровень образования	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Незаконченное среднее	0	0,0%	14	25,0%	30,010	3	0,000
Среднее	1	9,1%	23	41,1%			
Среднеспециальное	10	90,9%	7	12,5%			
Высшее	0	0,0%	12	21,4%			

С точки зрения анализа взаимосвязи приверженности к терапии СКВ и уровня дохода получены следующие данные: В группе приверженных 81,8% (9) имели доход менее 83 тысяч тенге, тогда как

в группе не приверженных, данная категория составила 94,6% (53) обследованных, $\chi^2=30,010$, Ст.св.=1, $p=0,000$ (таблица 6).

Таблица 6.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от уровня дохода.

Уровень дохода	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Менее 83 тысяч тенге*	9	81,8%	53	94,6%	30,010	1	0,000
Более 83 тысяч тенге*	2	18,2%	3	5,4%			

Среди приверженных к лечению 72,7% (8) были зарегистрированы на диспансерном учете более 1 года, такая же ситуация в группе не приверженных: большая

часть обследованных 92,9% (52) была зарегистрирована в на Д учете более 1 года, $\chi^2=3,982$, Ст.св.=1, $p=0,046$ (таблица 7).

Таблица 7.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от статуса Д учета у ревматолога.

Статус Д учета у ревматолога	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Зарегистрирован на Д учете менее 1 года	3	27,3%	4	7,1%	3,982	1	0,046
Зарегистрирован на Д учете более 1 года	8	72,7%	52	92,9%			

По данным анализа приверженности к лечению с точки зрения индекса SLICC различий не выявлено: обе группы «привержены» и «не привержены»

представлены на 100% индексом SLICC =1 и > баллов, есть поражения (таблица 8).

Таблица 8.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от индекса SLICC.

Индекс SLICC	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Нет поражения, SLICC =0	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-
Есть поражения, SLICC =1 и > баллов	11	100,0%	56	100,0%			

При этом приверженность к терапии СКВ в зависимости от индекса SLEDAI показала что большая часть обеих групп 100% (11) приверженных и 98,2% (55)

имела уровень индекса SLEDAI =>4, $\chi^2=0,199$, Ст.св.=1, $p=0,655$ (таблица 9).

Таблица 9.

Приверженность к терапии СКВ в зависимости от индекса SLEDAI.

Индекс SLEDAI	MMAS-4				χ^2	D.f.	p-оценка
	Привержены		Не привержены				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
SLEDAI <4	0	0,0%	1	1,8%	0,199	1	0,655
SLEDAI =>4	11	100,0%	55	98,2%			

Обсуждение

Пожиженная лекарственная терапия является неотъемлемым компонентом лечения хронических системных заболеваний, и отсутствие приверженности к ней является большой проблемой достижения хорошего качества жизни пациента и достижения контроля над заболеванием. Мета-анализ 21 исследования (46 847 пациентов) показал, что пациенты с низкой приверженностью имели в два раза более высокую смертность по сравнению с пациентами с хорошей приверженностью. Приверженность лечению также была связана с улучшением общего состояния здоровья [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790458].

Медикаментозная терапия СКВ является индивидуализированным, сложным, длительным, имеющим обширный режим дозирования процессом. При этом, процесс лечения обычно изменяется со временем в соответствии с каждым эпизодом активного заболевания. Низкое соблюдение приверженности к медикаментозной терапии в СКВ связано с увеличением смертности, что также приводит к значительному экономическому бремени [15].

Ключевыми мерами по повышению приверженности могут быть образовательные (консультирование по

самомендменту лекарственными средствами и контролю заболевания) и психологические подходы, усиливающие включение терапевтических мер в повседневную жизнь пациента [7].

В оценке приверженности к медикаментозной терапии нет «золотого стандарта». В ряде работ по изучению приверженности к терапии и оценке ее влияния на исходы заболевания СКВ рекомендовалось использовать 8-элементную шкалу приверженности лекарственным препаратам Мориски Грина (Morisky Medication Adherence Scales – MMAS-8) [9].

По данным исследования N. Costedoat-Chalumeau и соавт., 2013 [4] частота несоблюдения приверженности к терапии у пациентов с СКВ варьирует от 3% до 76%. Два исследования показали, что неопределяемая концентрация гидроксихлорохина в крови (HCQ) может быть простым, объективным и надежным маркером несоблюдения приверженности у пациентов с СКВ. Раннее выявление несоблюдения может препятствовать неправильной интерпретации клинической картины болезни, когда нарушение приверженности может имитировать низкий ответ на терапию [15].

По результатам исследования X. Xie и соавт., 2018 включившего 140 пациентов с СКВ распространенность

отсутствия приверженности к терапии составила 75%. Такие факторы, как низкое образование, сельская резиденция, бездетность, ограниченное понимание инструкций по применению, побочные эффекты, неудовлетворенность лечением и улучшением физического здоровья были связаны с повышенным риском несоблюдения терапии [16].

Недавний систематический обзор, посвященный оценке приверженности к лекарственной терапии среди пациентов с СКВ показал, что более половины пациентов ее не соблюдают [4].

По данным исследования Oliveira-Santos и соавт., (2011) было выявлено, что 13,8% пациентов с СКВ прекратили принимать лекарство, потому что это заставляло их чувствовать себя хуже. Данные результаты отражают то, что пациент не знает, как правильно справляться с дискомфортом, вызванным употреблением лекарств, и для облегчения дискомфорта, лечение прекращается. Поэтому, улучшая навыки самоменджмента, побочные эффекты, возможно несколько нивелировать, что в свою очередь сможет уменьшить несоблюдение приема лекарств у пациентов с СКВ. Это мнение также подтверждено при других хронических состояниях [13].

Заключение

Таким образом, анализ полученных в ходе исследования данных свидетельствует о высокой актуальности проблемы низкой приверженности пациентов с СКВ к терапии. Необходимо проведение республиканских исследований и разработка программ профилактики низкой приверженности к терапии заболеваний соединительной ткани. Эффективные меры общественного здравоохранения должны быть предприняты на локальном и государственном уровне.

Литература:

1. *Abdul-Sattar A.B., Abou E.I. Magd S.A.* Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate // *Rheumatol Int* 2015; 35: 1045–1051.
2. *Bennett J.K., Fuertes J.N., Keitel M. et al.* The role of patient attachment and working alliance on patient adherence, satisfaction, and health-related quality of life in lupus treatment // *Patient Educ Couns* 2011; 85: 53–59.
3. *Chambers S.A., Raine R., Rahman A. et al.* Why do patients with systemic lupus erythematosus take or fail to take their prescribed medications? A qualitative study in a UK cohort. *Rheumatol Oxf Engl* 2009; 48: 266–271.
4. *Costedoat-Chalumeau N., Pouchot J., Guettrot-Imbert G., Le Guern V., Leroux G., Marra D., Piette, J.C.* Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus

patients // *Best practice & research Clinical rheumatology* 2013; 27(3): 329–340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238690>

5. *Daleboudt G.M.N., Broadbent E., Mc Queen F. et al.* Intentional and unintentional treatment nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Care Res* 2011; 63: 342–350.

6. *Garcia-Gonzalez A., Richardson M., Garcia Popa-Lisseanu M. et al.* Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 883–889.

7. *Haynes R.B., Yao X., Degani A. et al.* Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005:CD000011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235271> (Дата обращения: 10.09.2019).

8. *Julian L.J., Yelin E., Yazdany J., et al.* Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 240–246.

9. *Marengo M.F., Waimann C.A., de Achaval S., et al.* Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring // *Lupus*. 2012; 21: 1158–1165.

10. *Mehat P., Atiquzzaman M., Esdaile J.M. et al.* Medication nonadherence in systemic lupus erythematosus: a systematic review // *Arthritis Care Res* 2017; 11: 1706–1713.

11. *Mosley-Williams A., Lumley M.A., Gillis M., et al.* Barriers to treatment adherence among African American and white women with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2002; 47: 630–638.

12. *Sabate E.*, World Health Organization (eds). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization, 2003, 198 p.

13. *Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., Padwal R.S., Tsuyuki R.T., Varney J., Johnson J.A.* A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // *Bmj*. 2006; 333(7557): 15.

14. *Tan Xi & Patel, Isha & Chang, Jongwha.* (2014). Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm*. 5. 10.24926/iip.v5i3.347.

15. WHO. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_reportpdf; 2003. (Дата обращения: 10.09.2019).

16. *Xie X. et al.* Predictors of medication nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus in sichuan: a cross-sectional study // *Patient preference and adherence* 2018; 12: 1505-1511.

Контактная информация:

Хамитов Елдос Акказыевич – преподаватель кафедры Общественного здоровья, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103

Телефон: 87011833606, 87772582681

E-mail: doctor.khamitov@gmail.com

Received: 09 August 2019 // Accepted: 03 September 2019 / Published online: 30 October 2019

UDC 616.361-002

DYNAMICS OF MARKERS OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS WHEN APPLYING AN INTEGRATED PROTEIN-AMINO ACID AND VITAMIN PRODUCT (MARE'S MILK)

Maya S. Zhumabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2632-6717>

Gulmira S. Dossatayeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4226-3741>

Galiya M. Shaimardanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1414-8618>

Larissa V. Kozina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0581-6231>

Viktor A. Tkachev², <https://orcid.org/0000-0003-4455-3427>

¹ JSC "National Scientific Medical Center",
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² NJSC "Medical University of Astana", Department of Propaedeutics of Internal Diseases,
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Abstract

Introduction: Primary biliary cholangitis (PBC), formerly primary biliary cirrhosis, is a rare progressive cholestatic liver disease, whose hallmark features include a persistently elevated alkaline phosphatase level, presence of anti-mitochondrial antibodies (AMA) and characteristic histology. For 30 years ursodeoxycholic acid (UDCA), a bile acid, has been the only available therapeutic agent. PBC is associated with the development of end-stage liver disease, increased morbidity and mortality. UDCA has been shown to improve serum biochemistries, histology and delay the need for liver transplantation. The clinical issue is that approximately 25%-40% of patients do not respond to this standard therapy. In recent years, many trials have investigated alternative and adjunctive treatments. In way of the search for a safe and effective treatment for PBC mares milk acquires high potential in terms of affecting one of the links in the pathogenesis of PBC by modeling the composition of the intestinal microbiome. The intestinal microbiome plays an important role in the pathogenesis of PBC by regulating bile acid metabolism and immune responses.

The aim of the study – to evaluate the effect of a complex protein-amino acid and vitamin product (mares milk) on the indicators of markers of intrahepatic cholestasis in patients with PBC (primary endpoint).

Material and methods of the study. From September 2018 to the present time, an interventional non-randomised clinical trial (identifier NCT03665519) has been conducted in National Scientific Medical Center and currently, 23 patients have completed the study. Inclusion criteria: Patients with verified diagnosis of PBC, aged 18 to 75 years. Exclusion criteria: alcohol and/or drug dependence, presence of liver cirrhosis class C based on Child Pugh classification, allergic reaction to dairy products, presence of mental diseases, severe concomitant pathology, pregnancy and/or lactation, lactose intolerance. Participants from experimental (main) group were administered a supplement (sublimated mare milk 40 g/day) for 3 months accompanied with standard UDCA therapy (dosage of 15/kg/day). PBC patients from control group were administered only UDCA therapy (dosage of 15/kg/day). Markers of intrahepatic cholestasis were evaluated: gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) at the beginning of the study and after 3 months in patients of both groups.

Comparison of the dynamics between the groups was carried out in the context of visits using the one-way analysis of variance based on the Fisher criterion and the non-parametric Kruskal-Wallis test.

The level of statistical significance in the comparative analysis was adopted at 0.95 ($\alpha = 0.95$). It means the expected level of reliability, statistical significance, at which the null hypothesis of the absence of statistical differences in the comparative analysis is rejected, should be less than 0.05 ($p < 0.05$).

The results of the study. In patients of the main group, the level of ALP was significantly reduced to $6,72 \pm 0,632$ compared with the observation in the control group ($9,30 \pm 1,553$). Comparing the dynamic level of GGTP in patients of the main group, this indicator was significantly reduced to $3,88 \pm 0,611$ compared with the control group ($5,53 \pm 0,770$). The study showed a significant decrease in the main markers of intrahepatic cholestasis in patients with complex protein-protein and vitamin product (mare's milk).

The conclusion: The study showed a significant decrease in the main markers of intrahepatic cholestasis in patients after taking complex protein-amino acid and vitamin product (mares milk). Thus, the use of mares milk is an effective addition to the standard therapy of PBC.

Key words: *primary biliary cholangitis, cholestasis, microbiome, mares milk.*

Резюме

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ИНТРАГЕПАТИЧЕСКОГО ХОЛЕСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМПЛЕКСНОГО ПРОТЕИН-АМИНО-КИСЛОТНОГО И ВИТАМИННОГО ПРОДУКТА (САУМАЛ)

Майя С. Жумабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2632-6717>

Гульмира С. Досатаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4226-3741>

Галия М. Шаймарданова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1414-8618>

Лариса В. Козина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0581-6231>

Виктор В. Ткачев², <https://orcid.org/0000-0003-4455-3427>

¹ АО «Национальный научный медицинский центр»,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский Университет Астана», Кафедра пропедевтики внутренних болезней,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Актуальность. Первичный билиарный холангит (ПБХ), известный ранее как первичный билиарный цирроз - это редкое прогрессирующее холестатическое заболевание печени, отличительными признаками которого являются повышенный уровень щелочной фосфатазы, обнаружение антимитохондриальных антител (АМА) и характерная гистологическая картина. В течение почти 30 лет урсодезоксихолевая кислота (УДХК), является единственным доступным терапевтическим средством. ПБХ связан с развитием терминальной стадии заболевания печени (цирроза), повышенной заболеваемостью и смертностью. Было показано, что УДХК улучшает биохимические показатели, гистологическую картину и задерживает необходимость трансплантации печени. Клиническая проблема заключается в том, что приблизительно 25-40% пациентов не реагируют на стандартную терапию УДХК. В последние годы во многих исследованиях были исследованы альтернативные и дополнительные методы лечения. В свете поиска безопасного и эффективного метода лечения кобылье молоко приобретает высокий потенциал в плане воздействия на одно из звеньев патогенеза ПБХ путем моделирования композиции кишечного микробиома. Микробиом кишечника играет важную роль в этиопатогенезе ПБХ путем регулирования метаболизма желчных кислот и иммунных реакций.

Цель данного исследования: оценить влияние комплексного белково-аминокислотного и витаминного продукта (кобылье молоко) на показатели маркеров внутрипеченочного холестаза у больных с ПБХ.

Материалы и методы исследования: с сентября 2018 года по настоящее время на базе Национального научного медицинского центра проводится экспериментальное нерандомизированное клиническое исследование ([clinicaltrials.gov identifier NCT03665519](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03665519)), Критериями включения были возраст от 18 лет, наличие верифицированного диагноза ПБХ, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, наличие цирроза печени класс С по Чайлд-Пью, наличие известной аллергии на молочные продукты, психические заболевания, тяжелая сопутствующая патология, беременность и/или лактация, непереносимость лактозы. В настоящее время завершили исследование 23 пациента (14 – из основной группы, 9 – из контрольной группы). Основную группу составили 14 человек, пациенты этой группы в дополнение к стандартной терапии (препараты урсодезоксихолевой кислоты) в течение 3 месяцев употребляли белково-аминокислотный и витаминный продукт (сублимированное кобылье молоко, разведенное в воде) в дозе 40 г в сутки. В контрольную группу вошли 9 человек, участники этой группы получали только стандартную терапию ПБХ. Оценивались маркеры внутрипеченочного холестаза: гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и щелочная фосфатаза (ЩФ) в начале исследования и через 3 месяца у пациентов обеих групп.

Сравнение динамики между группами проводилось в контексте визитов с использованием одностороннего дисперсионного анализа на основе критерия Фишера и непараметрического критерия Крускала-Уоллиса.

Уровень статистической значимости в сравнительном анализе был принят на уровне 0,95 ($\alpha = 0,95$). Это означает, что ожидаемый уровень достоверности, статистической значимости, при котором отвергается нулевая гипотеза об отсутствии статистических различий в сравнительном анализе, должен быть менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования: у пациентов основной группы уровень ЩФ был достоверно снижен до $6,72 \pm 0,632$ по сравнению с наблюдением в контрольной группе ($9,30 \pm 1,553$). Сравнивая динамику уровня ГГТП, у пациентов основной группы данный показатель был достоверно снижен до $3,88 \pm 0,611$ по сравнению с группой контроля ($5,53 \pm 0,770$). Исследование показало достоверное снижение основных маркеров внутрипеченочного холестаза у пациентов на фоне приема комплексного белково-аминокислотного и витаминного продукта (кобылье молоко).

Выводы: таким образом, применение сублимированного кобыльего молока может стать эффективным многообещающим дополнением к стандартной терапии ПБХ.

Ключевые слова: первичный желчный холангит, холестаз, микробиом, кобылье молоко.

Түйіндеме

БІРІНШІЛІК БИЛИАРЛЫ ХОЛАНГИТКЕ ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ ПРОТЕИН-АМИН ҚЫШҚЫЛДЫ ВИТАМИН ӨНІМІ (САУМАЛ) ҚОЛДАНУДАҒЫ ИНТРАГЕПАТИКАЛЫҚ ХОЛЕСТАЗ МАРКЕРЛЕРІНІҢ ДИНАМИКАСЫ

Майя С. Жумабаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-2632-6717>

Гульмира С. Досатаева ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4226-3741>

Галия М. Шаймарданова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-1414-8618>

Лариса В. Козина ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0581-6231>

Виктор В. Ткачев ², <https://orcid.org/0000-0003-4455-3427>

¹ АҚ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық»,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы,

КеАҚ «Астана Медициналық университеті»,

Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Бұрын бастапқы билиарлы цирроз ретінде белгілі біріншілік билиарлы холангит ағзада сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы, антимитохондриялық антиденелерді (АМА) анықталуы, сондай – ақ сәйкес гистологиялық көрініспен ерекшеленетін бауырдың сирек прогрессивті холестатикалық ауруы болып табылады. 30 жылға жуық уақыт бойы урсодеоксикол қышқылы жалғыз қол жетімді емдік агент болып келді. Біріншілік билиарлы холангит бауыр ауруының (цирроз), сатылы аурудың және өлімнің жоғарылауымен байланысты. Урсодеоксил қышқылы биохимиялық параметрлерді, гистологиялық көріністі жақсартып, бауыр трансплантациясының қажеттілігін кешіктіретіні көрсетілді. Клиникалық мәселе - науқастардың шамамен 25–40% - ына урсодексил қышқылымен жүргізілетін стандартты терапия әсері болмайды. Соңғы жылдары көптеген зерттеулер балама және қосымша терапияны зерттеді. Емдеудің қауіпсіз және тиімді әдісін іздестіру кезінде саумалмен емдеу ішек микробиомының құрамын модельдеу арқылы біріншілік билиарлы холангит патогенезіндегі байланыстардың біріне әсер ету тұрғысынан үлкен әлеуетке ие болады. Ішек микробиомы өт қышқылдарының метаболизмі мен иммундық реакцияларды реттей отырып, біріншілік билиарлы холангит этиопатогенезінде маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты: күрделі ақуыз-амин қышқылы мен витаминдік өнімнің (саумал) біріншілік билиарлы холангитпен ауыратын науқастардағы бауыршілік холестаздың көрсеткіштеріне әсерін бағалау.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Клиникалық сынақ (clinicaltrials.gov identifier NCT03665519) 2018 жылдың қыркүйегінен қазіргі уақытқа дейін Ұлттық ғылыми медициналық орталық негізінде жүргізілді, зерттеуге 18 жасқа толған зерттеу шарттарымен толық танысып, рұқсаттама алынған науқастар іріктеліп алынды. Шығару критерийлері: алкогольге және есірткіге тәуелділік, Child-Pugh сәйкес С тобындағы бауыр циррозының болуы, сүт өнімдеріне белгілі аллергия, психикалық ауру, ауыр патология, жүктілік және / немесе лактация, лактозаға төзбеушілік. Қазіргі уақытта 23 науқас зерттеуді аяқтады (негізгі топтан 14, бақылау тобынан 9). Негізгі топ 14 адамнан тұрды, осы топтың пациенттері стандартты терапиядан басқа (урсодеоксил қышқылына арналған препараттар) 3 ай бойы күніне 40 г дозада ақуыз-амин қышқылы мен витаминді өнімді (сублимацияланған саумал,) тұтынды. Бақылау тобы 9 адамнан тұрды, осы топтың қатысушылары тек біріншілік билиарлы холангит үшін стандартты терапияны алды. Жүрекшілік холестаздың белгілері бағаланды: гамма-глутамилтранспептидаза (GGTP) және сілтілі фосфатаза (ALP) зерттеу басында және 3 айдан кейін екі топтың науқастары.

Топтар арасындағы динамиканы салыстыру Фишер сынағы және параметрлі емес Крускал-Уоллис сынағы негізінде дисперсияны бір жақты талдауды қолдана отырып бірнеше келулер уақытында жүргізілді.

Салыстырмалы талдауда статистикалық маңыздылық деңгейі 0,95 ($\alpha = 0.95$) деңгейінде қабылданды. Бұл салыстырмалы анализде статистикалық айырмашылықтар жоқ деген болжам болған сенімділіктің, статистикалық маңыздылық деңгейі 0,05-тен ($p < 0.05$) кем болуы керек дегенді білдіреді.

Зерттеу нәтижелері: негізгі топтағы науқастар ($6,72 \pm 0,632$) сілтілі фосфатаза деңгейін бақылау тобындағы нәтижелермен салыстырғанда ($9,30 \pm 1,553$) едәуір төмендеді. ГГТП деңгейінің динамикасын салыстыра отырып, негізгі топтағы емделушілерде бұл көрсеткіш бақылау тобымен ($5,53 \pm 0,770$) салыстырғанда $3,88 \pm 0,611$ дейінге азайды. Зерттеу күрделі ақуыз-амин қышқылды витаминдік өнім (саумал) бар емделушілерде ішілік холестаздың негізгі көрсеткіштерінің айтарлықтай төмендегенін көрсетті.

Қорытынды: Сонымен, сублимиленген саумалды қолдану біріншілік билиарлы холангиттің стандартты терапиясына тиімді және перспективалы қосымша емдеу әдісі бола алады.

Негізгі сөздер: біріншілік билиарлы холангит, холестаз, микробиом, саумал.

Библиографическая ссылка:

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В. Динамика маркеров интрагепатического холестаза у пациентов с первичным билиарным холангитом при применении интегрированного протеин-амино-кислотного и витаминного продукта (саумал) // Наука и Здоровоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 110-115.

Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.S., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Tkachev V.V. Dynamics of markers of intrahepatic cholestasis in patients with primary biliary cholangitis when applying an integrated protein-amino acid and vitamin product (mare's milk) // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 110-115.

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В. Біріншілік биліарлық холангітке шалдыққан науқастардың комплексты протеин-амин қышқылды витамин өнімі (саумал) қолданудағы интрагепатикалық холестаз маркерлерінің динамикасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 110-115.

Background

Primary biliary cholangitis (PBC), formerly primary biliary cirrhosis, is a rare progressive cholestatic liver disease, whose hallmark features include a persistently elevated alkaline phosphatase level, presence of anti-mitochondrial antibodies (AMA) and characteristic histology. The prevalence of PBC in different countries varies and ranges from 40 to 400 cases of the disease per 1 million people; the highest values are recorded in northern Europe. Over the past decade, in some western regions, the prevalence of PBC has increased to 1 case per 700 people, a similar trend is observed in Kazakhstan. In the structure of mortality from cirrhosis of the liver of all types, the proportion of PBC is approximately 2% [1, 6, 7].

The results of studies carried out in the last 30 years made it possible to distinguish two main aspects of the etiology and pathogenesis of PBC - a genetic predisposition and trigger environmental factors [2,8].

Due to the lack of etiotropic therapy for PBC, the only justified pathogenetic treatment from the point of view of evidence-based medicine is the long-term, almost lifetime use of ursodeoxycholic acid. Treatment of patients with PBC with immunosuppressive drugs is ineffective or insufficiently effective. Taking the fact into consideration, that PBC is a slowly progressing disease, this ultimately leads to the need for liver transplantation [1, 3, 4].

However, liver transplantation is available only to a small percentage of patients due to the widespread deficiency of donor organs and the high cost of the procedure itself, the risk of complications associated with major surgery.

Despite improved survival with standard therapy, about 30% of patients with PBC show a lack of response to therapy and a poor prognosis. Orientation to the relationship between the exchange of bile acids and intestinal microbiome offers new perspectives for the treatment of PBC [5].

In way of the search for a safe and effective treatment for PBC mares milk acquires high potential in terms of affecting one of the links in the pathogenesis of PBC by modeling the composition of the intestinal microbiome. The intestinal microbiome plays an important role in the pathogenesis of PBC by regulating bile acid metabolism and immune responses.

The aim. To evaluate the effect of a complex protein-amino acid and vitamin product (mares milk) on the indicators of markers of intrahepatic cholestasis in patients with PBC.

Material and methods of the study.

From September 2018 to the present time, an interventional non-randomised clinical trial (clinicaltrials.gov identifier NCT03665519) has been conducted at the National Scientific Medical Center and currently, 23 patients with PBC have completed the study. All patients were recruited from the outpatient clinic of National Scientific Medical Center.

Inclusion criteria: Patients with verified diagnosis of PBC, aged 18 to 75 years. The diagnosis of PBC was based on the following three criteria:

1. biochemical evidence of cholestasis (elevation of alkaline phosphatase (ALP) in serum);
2. a positive test for AMA;
3. a liver biopsy with histological evidence of non-suppurative destructive cholangitis and destruction of interlobular bile ducts. Patients who met at least two of the three criteria were included in the study.

Exclusion criteria: alcohol and/or drug dependence, presence of liver cirrhosis class C based on Child Pugh classification, allergic reaction to dairy products, presence of mental diseases, severe concomitant pathology, pregnancy and/or lactation, lactose intolerance.

All patients voluntarily participated in the study, informed consent was signed. The protocol of this study was reviewed and approved by the Local Bioethics Commission. National Scientific Medical Center, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan. Protocol №051/CT-29.

The age of the patients ranged from 22 to 55 years, the average age was 46.1. The participants are divided into 2 groups. The main group consisted of 14 people; in addition to standard therapy (ursodeoxycholic acid UCDA 15 mg/kg), patients in this group consumed a protein-amino acid and vitamin product (freeze-dried sublimated mares milk, diluted in water) at a dose of 40 g per day during 3 months.

The control group included 9 people; participants in this group received only standard therapy for PBC (ursodeoxycholic acid UCDA 15 mg/kg). Participants from both groups underwent analysis before and after 3 months. Markers of intrahepatic cholestasis were evaluated: gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) at the beginning of the study and after 3 months in patients of both groups.

Data processing and research were carried out using analysis of variance based on the Fisher criterion - the F-criterion, and the nonparametric method using the Kruskal-Wallis criterion. The statistical significance of the intragroup

dynamics in the groups of patients — the control and the main, from the time factor — the visit number of patient visits was evaluated.

The level of statistical significance in the comparative analysis was adopted at 0.95 ($\alpha = 0.95$). It means the expected level of reliability, statistical significance, at which the null hypothesis of the absence of statistical differences in the comparative analysis is rejected, should be less than 0.05 ($p < 0.05$).

Processing was carried out using software products:

- Microsoft Excel spreadsheet editor for generating tabular data and primary processing of materials, calculating descriptive statistics;

- specialized software StatSoft STATISTICA for Windows version 6.1 for conducting in-depth statistical analysis, group comparison, building histograms and span diagrams of medium and median.

- Comparison of the dynamics between the groups was carried out in the context of visits using the one-way analysis of variance based on the Fisher criterion - the F-criterion and the non-parametric Kruskal-Wallis test.

The results of the study

In patients of the main group, the level of alkaline phosphatase was significantly reduced to 6.72 ± 0.632 compared with the observation in the control group (9.30 ± 1.553). Comparing the dynamics of the GGT level, in the patients of the main group, this indicator was significantly reduced to 3.88 ± 0.611 compared with the control group (5.53 ± 0.770). Thus, in the main group compared with the control group, a statistically significant dynamics was observed in the studied laboratory indicators of cholestasis.

Below are tables with descriptive statistics (Tables 1-5).

Table 1.

Descriptive statistics for the main group, visit number 1.

№	Indicator	n	Average + standard error	Standard deviation	Confidence Interval for Medium		Median
					-95%	+95%	
1	GGT	14	$5,98 \pm 1,056$	4,479	3,755	8,210	4,32
2	ALP	14	$8,20 \pm 0,858$	3,638	6,389	10,008	6,81

Table 2.

Descriptive statistics for the core group, visit number 2.

№	Indicator	n	Average + standard error	Standard deviation	Confidence Interval for Medium		Median
					-95%	+95%	
1	GGT	14	$3,88 \pm 0,611$	2,287	2,557	5,199	3,43
2	ALP	14	$6,72 \pm 0,632$	2,363	5,357	8,086	6,48

Table 3.

Descriptive statistics for the control group, visit number 1.

№	Indicator	n	Average + standard error	Standard deviation	Confidence Interval for Medium		Median
					-95%	+95%	
1	GGT	9	$6,22 \pm 0,803$	3,408	4,527	7,917	5,56
2	ALP	9	$8,95 \pm 1,147$	4,866	6,532	11,371	7,77

Table 4.

Descriptive statistics for the control group, visit number 2.

№	Indicator	n	Average + standard error	Standard deviation	Confidence Interval for Medium		Median
					-95%	+95%	
1	GGT	9	$5,53 \pm 0,770$	2,309	3,752	7,301	6,35
2	ALP	9	$9,30 \pm 1,553$	4,660	5,721	12,884	7,56

Table 5.

A summary table of the results of the assessment of the visit dynamics between the main and control groups using the Kruskal-Wallis test and the Fisher dispersion test (F-test).

Indicator	№ visits	Degrees of freedom	Kruskal-Wallis test	p	Degrees of freedom	F-test	p
GGT	Visit 1	(1;36)	0,4414	0,5064	(1;34)	0,0327	0,8575
	Visit 2	(1;23)	2,8929	0,0890	(1;21)	2,8260	0,1076
ALP	Visit 1	(1;36)	0,1001	0,7517	(1;34)	0,2763	0,6025
	Visit 2	(1;23)	2,0992	0,1474	(1;21)	3,1113	0,0923

As can be seen from figures No. 1, 2 in the main group there was a significant decrease in cholestasis indicators - GGT, ALP.

Discussion

The studied biochemical markers - ALP and GGT - are early markers of cholestasis for establishing the diagnosis of PBC, and are also the main validated indicators for assessing the effectiveness of UDCA therapy and

stratifying the risk of disease progression. There are various criteria for evaluating the response to UDCA (Paris, Barcelona, Amsterdam, Toronto, etc.), but this was not part of the research objectives [4]. Initially, patients with PBC at various stages of the disease (from early to advanced fibrosis) participated in the main and control groups, most of the patients took UDCA preparations for more than 2 years.

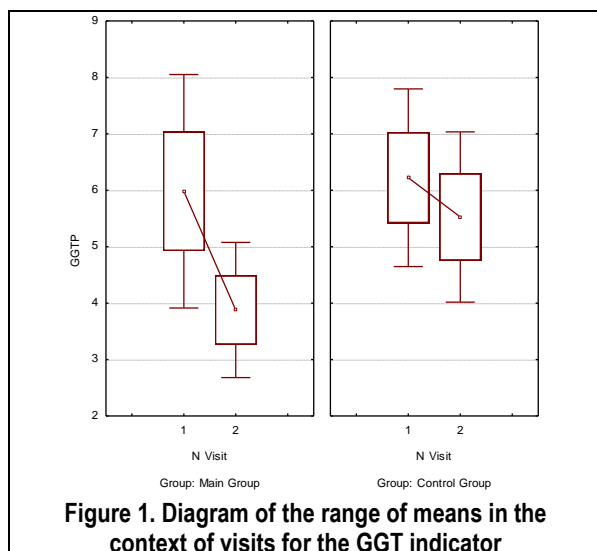


Figure 1. Diagram of the range of means in the context of visits for the GGT indicator

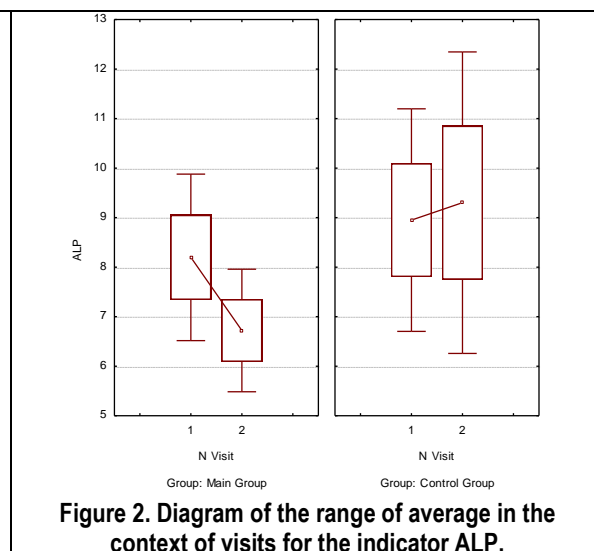


Figure 2. Diagram of the range of average in the context of visits for the indicator ALP.

The study showed a significant decrease in the main markers of intrahepatic cholestasis of ALP and GGT in patients of the main group while taking a complex protein-amino acid and vitamin product (mares milk) as compared with the control group.

In this case, a decrease in cholestasis can be caused not only by the choleric and cholekinetic effects of the studied product (sublimated mares milk), but also by its indirect effect on the metabolism of bile acids through the intestinal microbiome, exerting a pre- and probiotic effect. According to preliminary data, the majority of patients in the main group who had signs of a constipation syndrome on the background of PBC showed stool normalization, which also influenced an improvement in the quality of life, however, the study of the influence of mares milk on microbiome continues in the framework of this clinical trial.

It is known that pruritus is also one of the main clinical indicators of cholestasis, much worsening the quality of life. This indicator was evaluated on an appropriate scale, but it should be remembered that pruritus is very difficult for an objective assessment. A detailed analysis of the mares milk influence on the intensity of itching (pruritus) and changes in the quality of life is beyond the scope of this study and will be the subject of study in future reports of this ongoing clinical trial (NCT03665519).

During the study, none of the patients in the main group showed any adverse effects while taking the product, and there was no deterioration in the condition and rapid progression (decompensation) of the PBC.

This clinical trial of using mares milk in PBC patients is conducted for the first time in Kazakhstan.

The conclusion. The biochemical response in the form of improved indicators of cholestasis markers (ALP and GGT) is the most validated tool for assessing the effectiveness of treatment of PBC. The study showed a significant decrease in the main markers of intrahepatic cholestasis in patients after taking complex protein-amino

acid and vitamin product (mares milk). Thus, the use of freeze-dried mares milk is an effective addition to the standard therapy of PBC.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest in this paper.

Funding. This work was supported by the grant from the Ministry of education and science of Republic of Kazakhstan. This funding source had no role in the design of this study and will not have any role during its execution, analyses, interpretation of the data, or decision to submit results.

The research results were not published earlier in other publications.

References:

1. David Chascsa, Elizabeth J. Carey, Keith D. Lindor Old and new treatments for primary biliary cholangitis // Liver international April 2017 Volume 37, Issue 4, Pages: 471-623 <https://doi.org/10.1111/liv.13294>
2. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // Journal of Hepatology. 2017. Vol. 67. P. 145–172
3. Goldblatt J., Taylor P.J., Lipman T. et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. P. 1235–1241.
4. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. Autoimmune liver diseases in the practice of a clinician. 2011, Moscow, 112p.
5. Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353, № 12. P. 1261–1273.
6. Leuschner U. Autoimmune liver disease and overlap syndrome. 2005, M., 174 p.
7. Sheptulina A.F., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. A critical assessment of the pathogenetic factors of primary biliary cirrhosis // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013. N3. P.39-48.
8. Younossi Z. M., Kiwi M.L., Boparai N. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95. P. 497-502.

Contact Information:

Shaimardanova Galiya Masugutovna – doctor of medical sciences, Head of the Department of Pathomorphology, JSC National Scientific Medical Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Mailing address: Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan, 42 Abylay Khan Avenue.

Phone: +77017299148, 8 (7172) 57-76-18

E-mail: galiya_masugut@mail.ru

Received: 30 August 2019 // Accepted: 25 September 2019 / Published online: 30 October 2019

UDC 613.952-2.468.6

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF D - PENICILLAMINE IN THE NEONATAL PERIOD

Lajos Lakatos^{1*}, Jan Aaseth^{2,3}, Maryam Dadar⁴, Geir Bjørklund^{5*}

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary;

² Research Department, Innlandet Hospital Trust, Brumunddal, Norway;

³ IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴ Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran;

⁵ Council for Nutritional and Environmental Medicine (CONEM), Mo i Rana, Norway.

Abstract

Originally D-penicillamine (D-PA) was used due to its potential benefits in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia caused by hemolytic diseases in newborn infants or immaturity of the liver enzyme uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UDP-glucuronosyltransferase). In that period, the prevalence of retinopathy of prematurity (ROP) in infants who received treatment with D-PA. Later, studies were performed by different institutes in Poland, Hungary, the USA, Mexico, and India. Short or long-term use of the medication didn't seem to have caused toxicity or intolerance, even D-PA in the newborn period was given in higher doses compared with the doses used in adult patients. Several bilirubin-induced neurologic dysfunctions in the infants, including ROP and autism spectrum disorder, are possibly caused by metal accumulation, unconjugated bilirubin (UCB), as well as UCB-copper complexes in sensitive regions of the central nervous system. Apparently, neonatal hemolysis of red blood cells leads to an unphysiological release of copper and iron from the cells, which pass the blood-brain-barrier (BBB) via the bloodstream. Also, reactive oxygen species contributing to an increased BBB permeability, which creates a dangerous vicious circle in the neonatal brain. In this paper, we present two cases of neonatal hyperbilirubinemia, which indicate the potential neuroprotective effects of D-PA.

Key words: *D-penicillamine; copper; bilirubin; neurologic dysfunction; retinopathy prematurity; autism.*

Резюме

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ Д - ПЕНИЦИЛЛАМИНА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Lajos Lakatos^{1*}, Jan Aaseth^{2,3}, Maryam Dadar⁴, Geir Bjørklund^{5*}

¹ Кафедра педиатрии, медицинский факультет, Дебреценский университет, Дебрецен, Венгрия;

² Научно-исследовательский отдел, Innlandet Hospital Trust, г. Брумунддал, Норвегия;

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Университет им. Сеченова), Москва, Россия;

⁴ Научно-исследовательский институт вакцины и сыворотки Рази, Организация сельскохозяйственных исследований, образования и распространения знаний (AREEO), Карадж, Иран;

⁵ Совет по питательной и экологической медицине (CONEM), г. Мо и Рана, Норвегия.

D-пеницилламин (D-PA) изначально нашел применение благодаря его потенциальным преимуществам в лечении гипербилирубинемии новорожденных, вызванной гемолитическими заболеваниями или незрелостью фермента печени уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансферазы (UDP-глюкуронозилтрансферазы). В тот период была установлена повышенная распространенность ретинопатии недоношенных (ROP) у детей, получавших лечение D-PA. Позднее исследования проводились различными институтами в Польше, Венгрии, США, Мексике и Индии. Кратковременное или длительное использование препарата, по-видимому, не вызывало токсичности или непереносимости, D-PA в период новорожденности даже давали в более высоких дозах по сравнению с дозами, применяемыми у взрослых пациентов. Некоторые вызванные билирубином неврологические дисфункции у детей, включая ROP и расстройства аутистического спектра, возможно, вызваны накоплением металлов, неконъюгированным билирубином (UCB), а также UCB комплексами с медью в чувствительных областях центральной нервной системы. По-видимому, неонатальный гемолиз эритроцитов приводит к нефизиологическому выделению меди и железа из клеток, которые проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) через кровотоки. Кроме того, активные формы кислорода способствуют увеличению проницаемости ГЭБ, что создает опасный порочный круг в мозге новорожденных. В этой статье мы представляем два случая гипербилирубинемии новорожденных, которые указывают на потенциальные нейропротективные эффекты D-PA.

Ключевые слова: *D-пеницилламин; медь; билирубин; неврологическая дисфункция; ретинопатия новорожденных; аутизм.*

Түйіндеме

НЕОНАТАЛДЫ КЕЗЕҢДЕГІ Д-ПЕНИЦИЛЛАМИННІҢ НЕЙРОПРОТЕКТОРЛЫҚ ӘСЕРЛЕРІ

Lajos Lakatos^{1*}, Jan Aaseth^{2,3}, Maryam Dadar⁴, Geir Bjørklund^{5*}

¹ Педиатрия кафедрасы, медициналық факультет, Дебрецен университеті, Дебрецен, Венгрия;

² Ғылыми – зертету бөлімі, Innlandet Hospital Trust, Брумундал қ., Норвегия;

³ И.М. Сеченов атынд. Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университеті (Университет им. Сеченова), Мәскеу қ., Ресей

⁴ Рази вакцина және сары су ғылыми - зерттеу институты, Ауыл шаруашылық зерттеулерін, білімді ұйымдастыру және ілімді тарату (AREEO), Карадж қ., Иран;

⁵ Тағамдық және экологиялық медицина бойынша Кеңес (CONEM), Мо және Рана қ., Норвегия

D-пеницилламин (D-PA) бастапқыда гемолитикалық аурулар немесе бауыр уридин-5'-дифосфо-глюкуроносил трансфераза (UDP-глюкуроносил трансферазасы) ферменттерінің гемолитикалық аурулардан туындаған неонаталды гипербилирубинемияны емдеудегі ықтимал артықшылықтарына байланысты қолданылды. Сол кезеңде D-PA емін қабылдаған шала туған балаларда ретинопатияның (РОП) көп таралуы анықталды. Кейінірек зерттеу Польша, Венгрия, АҚШ, Мексика және Үндістандағы әртүрлі институттармен жүргізілді. Препаратты қысқа мерзімді немесе ұзақ мерзімді қолдану, ұйтылықты немесе тәзбеушілікті тудырмады, D-PA тіпті ересек емделушілерде қолданылған дозалармен салыстырғанда неонаталды кезеңде жоғарырақ дозаларда да берілді. Балалардағы билирубиннен туындаған кейбір неврологиялық дисфункциялар, оның ішінде РОП қоса алғанда және аутизм спектрінің бұзылыстары, металлдарды жинақтаумен, байланбаған билирубинмен (UCB) және орталық жүйке жүйесінің сезімтал аймақтарында мыс кешендері бар UCB тудыруы мүмкін. Эритроциттердің неонаталды гемолизі қанқұйылуы арқылы гематозцефаликалық тосқауылынан (BBB) өтетін қан жасушаларынан мыс пен темірдің физиологиялық емес бөлінуіне әкеледі. Содан басқа, белсенді оттегі түрлері ГЭБ өткізгіштігін арттырады, бұл нәрестелер миында қауіпті қатерлі шеңбер жасайды. Осы мақалада біз D-PA потенциалды нейропротективті әсерлеріне көрсететін жаңа туылғандар гипербилирубинемияның екі жағдайын ұсынамыз.

Негізгі сөздер: D-пеницилламин; мыс; билирубин; неврологиялық дисфункция; жаңа туылғандар ретинопатиясы; аутизм.

Библиографическая ссылка:

Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund Нейропротекторные эффекты Д – пеницилламина в неонатальном периоде // Наука и Здравоохранение. 2019. 5 (Т.21). С. 116-120.

Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund Neuroprotective effects of D-Penicillamine in the neonatal period // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 5, pp. 116-120.

Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund Неонаталды кезеңдегі Д-пеницилламиннің нейропротекторлық әсерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 5 (Т.21). Б. 116-120.

Introduction

Currently, 50% of pregnancies in the USA result in postnatal or prenatal mortality, considerable congenital disabilities, neurological developmental problems, or in other ways, chronically sick and unhealthy babies [7,28,9]. In recent years, the prevalence of immune reactive or neurotoxic conditions like attention deficit disorder (ADD), autism spectrum disorder (ASD), dyslexia, learning disabilities, as well as schizophrenia have increased rapidly [38,35,34]. In the organism, misplaced copper and iron ions catalyze the initiation and acceleration of the activity of oxygen radicals [31]. The interaction that exists between oxygen radicals and their target creates a free radical cascade. Free radicals attack and cause disruption of nearby cells, which additional will produce free radicals, and so on [30,23]. Reactive oxygen species and free radicals are drawn towards iron and copper ions [15,26], attack cells, disrupt cell membranes, neurotransmitters, neuroreceptors, and enzyme systems [32]. In particular,

neuro-systems are vulnerable to peroxidative destruction since they have a high level of fat insulate. To this concept, ASD, ROP, and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND) are neurodevelopmental and neurodegenerative diseases of the immature brain due to accumulation of unconjugated bilirubin (UCB), UCB-copper complex (as prooxidant), and free metals, respectively, in relevant brain parts, including the basal ganglia. The chelator D-penicillamine (D-PA) is an α -amino acid metabolite of penicillin without antibiotic properties (Fig. 1). D-PA can contribute to healthy cells through the reduction of free radicals via the removal of metal ions (in particular iron and copper), which catalyzes lipid peroxidation [3,16].

Furthermore, heme oxygenase activity, the peroxidation of lipid in the membranes of red blood cells and hemolysis, as well as the activity of uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UDP-glucuronosyltransferase) prior to and after D-PA treatment can be described as critical areas for bilirubin excretion and production [19]. The

peroxidation of lipids also has been evaluated being a membrane damage mechanism in many hemolyses due to red cell disorders [12]. The susceptibility of red blood cells to autooxidation is three times higher in newborn babies compared with adults [37]. Also, a significant reduction in the fluorescence detection of cell lipid extracts and the hemolysis can be achieved by the in vitro D-PA preincubation [17]. It may be an acceptable drug to interact as a binding agent with the copper for use to control the occurrence of icterus neonatorum [17]. Although the same accurate information has been known over the last decades, the complete mechanism of D-PA action is still unknown.

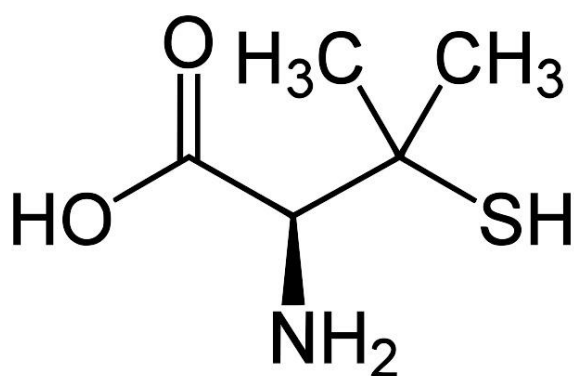


Fig. 1. The metal chelator D-penicillamine (dimethylcysteine, D-PA) is a metabolite of penicillin consisting a thiol, a carboxylic acid, and an amine.

We present two cases of neonatal hyperbilirubinemia from the Department of Pediatrics at Kenézy Gyula Hospital and Clinic in Debrecen, which indicate the potential neuroprotective effects of D-PA.

Case reports

Case 1.

The first patient was an ABO-incompatible preterm infant (birth weight: 2200 g.), who received treatment with D-PA during the neonatal time period [11]. Because of serious hemolysis, an early exchange transfusion was required, but not even this intervention was able to stop the rapid increase in the bilirubin level. At the beginning of the second exchange, the cardiopulmonary arrest occurred requiring resuscitation. At an extremely high bilirubin level (32.5 mg/dl) and with acute symptoms of bilirubin encephalopathy, the intravenous D-PA administration was started. After the first dose, a considerable fall of 6.5 mg/dl in the bilirubin level in four hours was observed, and due to the treatment, it was possible to observe that the hyperbilirubinemia gradually disappeared. Today, this patient is an opera singer and member of a famous German opera house. What makes this case even more remarkable is that neonatal hyperbilirubinemia frequently causes sensorineural hearing impairment.

Case 2.

It was cared for a term infant girl who was born at 39 weeks' gestation to a 24-year-old, blood group O, Rh-positive mother. The pregnancy was uncomplicated, and group A, an Rh-positive baby, weighed 3100 g. At 50 hours of age, the bilirubin level (Sebi) was 416 mmol/l

(24.3 mg/dl); the hemoglobin value was 130 g/l. The baby was transferred to the neonatal unit, and the physicians decided to perform an exchange transfusion. At the admission, the baby's parents, who were members of the Jehovah's Witnesses, requested written in the chart that blood not under any circumstances, should be administered. On the other hand, they authorized the application of alternative therapies, i.e., 300 mg D-PA per day (divided into three doses) orally administered for three days, intravenous fluids, recombinant human erythropoietin (rhEPO), and phototherapy. The treatment with rhEPO was started with on day seven as a subcutaneous injection (200 U/kg) and was until day 23, given every second day, supplemented with vitamin E, folic acid, and iron. For this infant with ABO-HDN, the clinical data are shown in Table 1. Interestingly, she also has an excellent voice. At 16 years old, she was the winner of a school song festival. Also, she is a very good student in mathematics.

Table 1.

Clinical data of the reported infant (case 2).

Postnatal age	Serum bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	Hemoglobin (g/l)	Treatment
50 hours	416=24.3	130	D-PA+PT
58 hours	354=20.7		D-PA+PT
76 hours	277=16.2		D-PA+PT
100 hours	233=13.6	115	
Seven days	214=12.5	113	rhEPO
Nine days		95	rhEPO
12 days		87	rhEPO
15 days		98	rhEPO
20 days		101	rhEPO
25 days		120	
Six months		125	

Abbreviations: D-penicillamine (D-PA); physiotherapy (PT); recombinant human erythropoietin (rhEPO)

Discussion

Although many well-trained physicians have been practicing chelation in cases of neonatal hyperbilirubinemia also in Poland, and the USA [18,25,11,39,33], this therapeutic approach is still considered controversial. The use of D-PA as a copper chelator is accepted routinely for the treatment of Wilson's disease (WD), and it should then be initiated as soon as the disease is diagnosed, in many cases, in young children [14]. D-PA, as well as trientine, can reduce the copper content in the brain of experimental animals and in cases of WD, thereby preventing the development of severe neurological signs and symptoms [19, 8, 1].

Since D-PA is classified as an orphan drug by the U.S. Food and Drug Administration [13], intravenous D-PA is not sold in the normal drug market. Orphan drugs are pharmaceutical agents developed for the treatment of very rare medical conditions, which otherwise would not without support from the government been profitable to produce. These conditions are termed orphan diseases.

Already for more than two decades ago, it was known that the copper metabolism of fetuses is different from

adults and similar to WD [10]. This knowledge has led researchers to suggest that WD patients have an error in the change from the neonatal mode to the adult mechanism. Both in normal fetuses and in patients with WD, the biliary excretion of copper is considerably reduced, i.e., low plasma values of copper, as well as low or absent plasma concentration of caeruloplasmin [27].

Several heavy metal ions, in particular, iron and copper, have a crucial pathogenic role in neurodegenerative disorders, including BIND or other neonatal conditions, having an impact both on oxidative stress and the structure of proteins (misfolding) [4,5,6, 24]. A recently published long-term follow-up study [29] indicates that the administration of D-PA to newborn infants can give significant neuroprotection in severe cases of ROP and BIND. Also, oxidative stress and copper dyshomeostasis have been concerned with neurodevelopmental/neurodegenerative disorders like ASD. It is considered that elevated copper levels may be an etiological factor in ASD [40,2,20,36,21,22]. In newborn babies, the high activity of heme oxygenase may reflect the enzyme-inducing actions of metals (in particular copper and iron), which are derived by the breakdown of fetal erythrocytes [22].

Conclusion

D-PA is the most common drug for the treatment of copper overload. Also, some preterm infants have been treated with D-PA for severe jaundice and to prevent retinopathy during the last 28-40 years by Hungarian neonatologists. D-PA also alleviates oxidative stress and acts as a powerful antioxidant. D-PA also can reveal neuroprotective effects in BIND, and ROP, and may act protectively against other neurodegenerative disorders. However, it should be taken into account that D-PA may give rise to side effects. Monitoring of blood count, liver function tests, and urinary protein are recommended because of possible adverse effects.

Disclosure statement

All authors have no conflicts of interest to disclose.

References:

1. Aaseth J. Experimental copper chelation: clinical implications // *Erudite J Drugs*. 2012;1:1-3.
2. Almandil N.B., Alkuroud D.N., AbdulAzeez S., Al Sulaiman A., Elaissari A., Borgio J.F. Environmental and genetic factors in autism spectrum disorders: Special emphasis on data from Arabian studies // *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4):658.
3. Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal // *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
4. Bjørklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013;73(2):225-36.
5. Bjørklund G., Chartrand M. Nutritional and environmental influences on autism spectrum disorder // *J Nutr Disorders The*. 2016;6:e123.
6. Bjørklund G., Saad K., Chirumbolo S., Kern J.K., Geier D.A., Geier M.R. et al. Immune dysfunction and

neuroinflammation in autism spectrum disorder // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2016;76(4):257-68.

7. Brooks D., Asta K., Sturza J., Kebede B., Bekele D., Nigatu B. et al. Patient preferences for prenatal testing and termination of pregnancy for congenital anomalies and genetic diseases in Ethiopia // *Prenat Diagn*. 2019; 39(8):595-602.
8. Cao Y., Skaug M.A., Andersen O., Aaseth J. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper // *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:188-92.
9. Chen L., Wang W.-J., Auger N., Xiao L., Torrie J., McHugh N.G.-L. et al. Diabetes in pregnancy in associations with perinatal and postneonatal mortality in First Nations and non-Indigenous populations in Quebec, Canada: population-based linked birth cohort study // *BMJ Open*. 2019;9(4):e025084.
10. Chowrimootoo G., Scowcroft H., Seymour C.A. Caeruloplasmin isoforms in Wilson's disease in neonates // *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1998;79(3):F198-F201.
11. Christensen R., Alder S., Richards S., Lambert D., Schmutz N., Wiedmeier S. et al. D-Penicillamine administration and the incidence of retinopathy of prematurity // *J Perinatol*. 2007;27(2):103.
12. Goldstein B.D., Harber L.C. Erythropoietic protoporphyria: lipid peroxidation and red cell membrane damage associated with photohemolysis // *J Clin Invest*. 1972;51(4):892-902.
13. Hadjivasiliou A. Evaluate Pharma // *Orphan Drug Report*. 2014. 20.15.
14. Horn N., Møller L.B., Nurchi V.M., Aaseth J. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: Choosing the right compounds in the right combinations at the right time // *J Inorg Biochem*. 2018.
15. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // *Toxicology*. 2011;283(2-3):65-87.
16. Kandanapitiye M.S., Gunathilake C., Jaroniec M., Huang S.D. Biocompatible D-penicillamine conjugated Au nanoparticles: targeting intracellular free copper ions for detoxification. *J Mater Chem B*. 2015;3(27):5553-9.
17. Lakatos L., Balla G. D-Penicillamine in the neonatal period. LAP Lambert Academic Publishing. 2016.
18. Lakatos L., Kövér B. Az újszülöttkori hyperbilirubinaemiák D-Penicillamin terapiája. D-Penicillamine Therapy In Neonatal Hyperbilirubinaemias // *A Preliminary Report. Orv Hetil (Hungarian J Med)*. 1974;115:307-11.
19. Lakatos L., Balla G., Pataki I. Copper-induced oxidative/nitrosative stress and excitotoxicity in the neonatal period: neuroprotection with D-Penicillamine // *Pediatr Dimens*. 2017;2:1-6.
20. Lakatos L. Penicillamine-Preventing or. Curing" Autism Spectrum Disorders in the Neonatal Period. 2017:51-2.
21. Macedoni-Lukšič M., Gosar D., Bjørklund G., Oražem J., Kodrič J., Lešnik-Musek P. et al. Levels of metals in the blood and specific porphyrins in the urine in children with autism spectrum disorders // *Biol Trace Elem Res*. 2015;163(1-2):2-10.
22. Maines M.D., Kappas A. Metals as regulators of heme metabolism // *Science*. 1977;198(4323):1215-21

23. Martínez A., Reina M. Copper or free radical scavenger? // *Computational and Theoretical Chemistry*. 2017;1104:1-11.
24. Meguid N.A., Anwar M., Bjørklund G., Hashish A., Chirumbolo S., Hemimi M. et al. Dietary adequacy of Egyptian children with autism spectrum disorder compared to healthy developing children // *Metab Brain Dis*. 2017;32(2):607-15.
25. Nagy A., Felszeghi E. Per os D-Penicillaminnal és fototerápiával sikeresen kezelt Rh-isoimmunisation // *Gyermekgyógyászat*. 2000;51:81-3.
26. Nimse S.B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // *Rsc Advances*. 2015;5(35):27986-8006.
27. Öhrvik H., Aaseth J., Horn N. Orchestration of dynamic copper navigation—new and missing pieces // *Metallomics*. 2017;9(9):1204-29.
28. Pasupathy D., Denbow M., Rutherford M. Obstetricians RCo, Gynaecologists. The Combined Use of Ultrasound and Fetal Magnetic Resonance Imaging for a Comprehensive Fetal Neurological Assessment in Fetal Congenital Cardiac Defects: Scientific Impact Paper No. 60. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(7):e142-e51.
29. Pataki I., Balla G., Nagy A., Berkes A., Szolos A. Long-term follow up of patients treated with D-Penicillamine in the neonatal period // *J Neonatal Biol*. 2018;7(270):2167-0897.1000270.
30. Perrone S., Tataranno M.L., Stazzoni G., Buonocore G. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn // *Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3(07):1043
31. Perry G., Sayre L.M., Atwood C.S., Castellani R.J., Cash A.D., Rottkamp C.A. et al. The role of iron and copper in the aetiology of neurodegenerative disorders // *CNS drugs*. 2002;16(5):339-52.
32. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases // *Indian journal of clinical biochemistry*. 2015;30(1):11-26.
33. Qureshi M.J., Kumar M. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001073.pub2>
34. Rohlman D.S., Ismail A., Bonner M.R., Rasoul G.A., Hedy O., Dickey L.O. et al. Occupational pesticide exposure and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescent pesticide applicators in Egypt // *Neuro Toxicology*. 2019;74:1-6.
35. Sirivichayakul S., Kanchanatawan B., Thika S., Carvalho A.F., Maes M. A New Schizophrenia Model: Immune Activation is Associated with the Induction of Different Neurotoxic Products which Together Determine Memory Impairments and Schizophrenia Symptom Dimensions // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(2):124-40.
36. Skalny A.V., Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Grabeklis A.R., Bjørklund G., Skalnaya M.G. et al. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder // *Metab Brain Dis*. 2017;32(1):195-202.
37. Stocks J., Offerman E., Modell C., Dormandy T. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease // *Br J Haematol*. 1972;23(6):713-24.
38. Strunecka A., Strunecky O. Chronic Fluoride Exposure and the Risk of Autism Spectrum Disorder // *Int. J Environ Res Public Health*. 2019;16(18):3431.
39. Tandon M., Dutta S., Dogra M.R., Gupta A. Oral D-penicillamine for the prevention of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized, placebo-controlled trial // *Acta Pædiatrica*. 2010;99(9):1324-8.
40. Walker L.R., Rattigan M., Canterino J. A case of isolated elevated copper levels during pregnancy // *J. Pregnancy*. 2011;2011.

***Corresponding authors:**

Lajos Lakatos: Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary.

Postal address: 4032 Debrecen, Hungary, Nagyerdei krt. 95.

Phone: +36 52 411600/56288

Email: lakatos.lajos@med.unideb.hu

Geir Bjørklund - Council for Nutritional and Environmental Medicine

Toften 24, 8610 Mo i Rana, Norway

E-mail: bjorklund@conem.org

Мазмұны

Әдебиеттерге шолу

Серикова-Есенгельдина Д.С., Горемыкина М.В., Глушкова Н.Е.

Остеоартроздың және жаппай эндопротездеудің эпидемиологиялық аспектілері

Касымов К.Т., Тлемисов А.С., Жунусов Е.Т., Токтаров Е.Н., Тлебальдыева А.Т.

Жамбастың артқы жартысақинасының тұрақсыз жарақаттарының хирургиялық емі. Әдебиеттік шолу

Николаева А.С., Танышева Г.А.

Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В.

Біріншілік биллярлы холангит ауруына шалдыққан науқастардың саумал пайдалану барысындағы өткішқылы және ішек микробиом метаболизмі

Біртума зерттеулер

Ахметова А.Ж., Акильжанова А.Р., Молкенов А.Б., Каиров У.Е., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Кожамкулов У.А.

Қазақстан территориясында таралған көптік дәріге төзімді *M. TUBERCULOSIS* штамдарының молекулалық сипаттамасы

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережелов Д.А., Аскарова Ш.Н., Кушугулова А.Р.

Қазақ популяциясының клинико-метаболическі ерекшеліктері: мультиомикеті мәліметтер негізінде жас-ассоциацияланған биомаркерлерді іздеу

Сафарова (Янцен) Ю.И., Олжаев Ф.С., Умбаев Б.А., Еркебаева А.С., Каренкина А.С., Котов И.В., Russell A.J., Аскарова Ш.Н.

Биоинженерия және жасуша терапиясын қолдану арқылы сүйек тіндерінің аз энергиялы жарақаттарын емдеудің перспективті тәсілдері

Қазымбет П.Қ., Джанабаев Д.Д., Сайфулина Е.А., Кашкинбаев Е.Т., Ибраева Д.С., Хусаин Ш.К.

Аз дозалы радиацияға ұшыраған уран өнеркәсібі жұмысшылар когортасындағы соматикалық аурулардың қаупін бағалау. Хабарлама II

Жаңабаев Д.Д., Ілбекова Қ.Б., Кашкинбаев Е.Т., Бахтин М.М., Ыбраева Д.С., Хусаин Ш.К., Шарипов М.Қ., Қазымбет П.Қ.

Мұнайөндіруші өнеркәсіп жұмысшыларының аурудың таралуы

Хамитов Е.А., Хисметова З.А., Горемыкина М.В., Танышева Г.А., Котляр А.

Жүйелік қызыл жегімен пациенттердегі терапияны ұстануға әсер ететін факторлар

Жумабаева М.С., Досатаева Г.С., Шаймарданова Г.М., Козина Л.В., Ткачев В.В.

Біріншілік биллярлық холангитке шалдыққан науқастардың комплексті протеин-амин қышқылды витамин өнімі (саумал) қолданудағы интрагепатикалық холестаза маркерлерінің динамикасы

Клиникалық жағдай

Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund

Неонаталды кезеңдегі Д-пеницилламиннің нейропротекторлық әсерлері

Table Of Contents

Reviews

5-10 **Serikova-Esengeldina D.S., Goremykina M.V., Glushkova N.E.**

Epidemiological aspects of osteoarthritis and total arthroplasty

11-22 **Kassymov K.T., Tlemissov A.S., Zhunussov E.T., Toktarov E.N., Tlebaldyeva A.T.**

Surgical treatment of unstable injuries of the posterior pelvic ring. Literature review

23-36 **Nikolaeva A.S., Tanyшева G.A.**

Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. Literature review

37-44 **Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.S., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Tkachev V.A.**

Intestinal microbiome and bile acids metabolism in patients with primary biliary cholangitis using mare's milk

Original articles

45-52 **Akhmetova A.Zh., Akilzhanova A.R., Molkenov A.B., Kairov U.E., Bismilda V.L., Chingissova L.T., Kozhamkulov U.A.**

Molecular characterization of multidrug resistant *M. Tuberculosis* strains distributed in the territory of Kazakhstan

53-67 **Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhepov D.A., Askarova Sh.N., Kushugulova A.R.**

Clinical and metabolic features of the kazakh population: search for biomarkers of the age-associated pathology based on multiomics data

68-80 **Safarova (Yantsen) Yu.I., Olzhayev F.S., Umbayev B.A., Yerkebayeva A.S., Karenkina A.S., Kotov I.V., Russell A.J., Askarova Sh.N.**

Perspective approaches for treatment of low-energy injury bone tissue injuries using bioengineering methods and cell therapy

81-87 **Kazymbet P.K., Dzhanaabayev D.D., Saifulina E.A., Kashkinbayev Ye.T., Ibrayeva D.S., Khussain Sh.K.**

Risk assessment of somatic diseases in the cohort of uranium industry workers exposed to radiation in small doses. Message II.

88-102 **Janabayev D.D., Ilbekova K.B., Kashkinbayev Ye.T., Bakhtin M.M., Ibrayeva D.S., Khussain Sh.K., Sharipov M.K., Kazymbet P.K.**

Prevalence of diseases in oil industry workers

103-109 **Khamitov Ye.A., Khismetova Z.A., Goremykina M.V., Tanyшева G.A., Kotlyar A.**

Factors influence adherence to therapy in patients with systemic Lupus Erythematosus

110-115 **Zhumabayeva M.S., Dossatayeva G.S., Shaimardanova G.M., Kozina L.V., Tkachev V.V.**

Dynamics of markers of intrahepaticcholestasis in patients with primary biliary cholangitis when applying an integrated protein-amino acid and vitamin product (mare's milk)

Clinical case

116-120 **Lajos Lakatos, Jan Aaseth, Maryam Dadar, Geir Bjørklund**

Neuroprotective effects of D-penicillamine in the neonatal period

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 29.10.2019 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 15,3.
Тираж 500 экз.