

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

УДК 616.248

© Коллектив авторов, 2020

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

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

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материал и методы

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

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

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

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

Результаты и обсуждение

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

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

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

Таблица

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сведения об авторах статьи:

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

REFERENCES

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

УДК 616.24-002-078
© Коллектив авторов, 2020

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

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

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

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

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

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

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

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

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