

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

REFERENCES

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

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

© Коллектив авторов, 2020

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материал и методы

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

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

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

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

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

$$ВИК = (1 - ДАД/ЧСС) \times 100,$$

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

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

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

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

Длительность курсового применения препарата – 14 дней.

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

Результаты и обсуждение

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

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

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

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 3

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

Сведения об авторах статьи:

Шорманов Игорь Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.

Ворчалов Михаил Михайлович – к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.

Косенко Максим Вадимович – старший преподаватель кафедры физической культуры и спорта ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)30-56-41. E-mail: kafuro@mail.ru.

Соловьёв Андрей Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры урологии с нефрологией; ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.

Шорманова Наталия Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852) 30-56-41.

Чирков Александр Николаевич – к.м.н., доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.

Чирков Иван Александрович – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)59-34-95. E-mail: kafuro@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

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

REFERENCES

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

12. Tyuzikov, I.A. Optimizaciya diagnostiki zabolevaniy jedinstvennoy pochki u muzhchin na osnovе mezhdisciplinarnogo podhoda / I.A. Tyuzikov, A. P. Ivanov // Klinicheskaya nefrologiya. – 2013. – № 2. – S. 25-29. (In Russ.).
13. Tyuzikov, I.A. Sistemnyy metabolicheskiy faktor patogeneza zabolevaniy jedinstvennoy pochki u muzhchin (pilotnoye issledovanie) / I.A. Tyuzikov, A. P. Ivanov // Urologiya. – 2012. – № 3. – S. 11-14. (In Russ.).
14. SHormanov, I.S. Farmakologicheskaya podderzhka adaptivnykh vozmozhnostey organizma v usloviyaheksperimental'noy nogooperacionnogostressa / I.S. SHormanov [i dr.] // Medicinskiy vestnik Bashkortostana. – 2016. – Tom. 11, № 2 (62). – S. 47-52
15. Guzmán, D.C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21052943> / D.C. Guzmán [et al.] // Arch Pharm Res. – 2010. – 33(10). C 1671-1677. (In Russ.).
16. Kérdő, I. Einaus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage / I. Kérdő // Acta neurovegetativa. – 1966. – Bd. 29 (2). P. 250-268.
17. Kolik, L.G. Efficacy of peptide anxiolytic selank during modeling of withdrawal syndrome in rats with stable alcoholic motivation / L.G. Kolik, A.V. Nadorova, M.M. Kozlovskaya // Bull Exp Biol Med. – 2014. – 157(1). P. 52-55.
18. Kurra, V. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency / V. Kurra [et al.] // Am J Hypertens. – 2009. – 22(9). P. 964-970.
19. Kvetnansky, R. Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems / R. Kvetnansky, X. Lu, M.G. Ziegler // Adv Pharmacol. – 2013. – 68. P. 359-397.
20. Levin, O. Phyto-adaptogens--protection against stress? / O. Levin // Harefuah. – 2015. – 154(3). P. 183-186.
21. Zung, W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders / W.W.K. Zung // Psychosomatics. – 1971. – 12. P. 371-379.

УДК 575:618

© Коллектив авторов, 2020

И.Р. Гилязова^{1,2,3}, М.А. Бермишева^{1,3}, Е.А. Климентова^{1,3},
Р.И. Сафиуллин², А.А. Измайлов², В.Н. Павлов², Э.К. Хуснутдинова^{1,2,3}
**АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ СИНДРОМА ВЕРНЕРА
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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