

Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская

## НОСИТЕЛЬСТВО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TLR2(ARG753GLN), TLR3(PHE412LEU) И КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-1 $\beta$ , IL-6 В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МОЗГОВЫМ ИНСУЛЬТОМ

Читинская государственная медицинская академия,  
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, e-mail: pochta@chitgma.ru, г. Чита

### Резюме

В результате молекулярно-генетического исследования (ПЦР) у 128 пациентов с диагнозом мозговой инсульт и 113 относительно здоровых резидентов Забайкальского края обнаружены все аллели TLR2(Arg753Gln) и TLR3(Phe412Leu) в гомо- и гетерозиготном состоянии. В сравнении с контрольной группой у больных ОНМК (острым нарушением мозгового кровообращения) чаще выявлялся генотип TLR2-753Arg/Arg (OR=2,41) и аллель TLR2-753Arg (OR=2,21). У носителей Phe-аллели TLR3 (Phe412Leu) и генотипа Arg/Gln TLR2(Arg753Gln) среди лиц клинической группы в сыворотке крови определялся более высокий уровень IL-1 $\beta$  (3). Носительство Arg-аллели TLR2(Arg753Gln) ассоциируется с высокими значениями сывороточного IL-6 в острейший период заболевания и сохранением повышенной концентрации в плазме цитокина к концу острого периода инсульта.

*Ключевые слова:* инсульт, толл-рецепторы, цитокины.

Yu.A. Krohaleva, N.N. Stambovskaya

## CARRIAGE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN TLR2, TLR3 AND THE CONCENTRATION OF IL-1 $\beta$ , IL-6 IN PLASMA OF PATIENTS WITH CEREBRAL STROKE

Chita state medical Academy, Chita

### Summary

Molecular genetic studies in 128 patients with the diagnosis of cerebral stroke and 113 of relatively healthy residents of the Zabaikalye territory demonstrated all alleles of TLR2(Arg753Gln) and TLR3(Phe412Leu) in homo and heterozygous condition. In comparison with the control group in patients with stroke we found more often genotype TLR2-753Arg/Arg (OR=2,41) and an allele TLR2-753Arg (OR=2,21). The carriers of the Phe-allele TLR3 (Phe412Leu) and genotype Arg/Gln TLR2(Arg753Gln) in those clinical groups in serum higher levels of IL-1 $\beta$  was determined. Carrier Arg-allele TLR2(Arg753Gln) is associated with high values of serum IL-6 in the acute period of the disease and the persisting high plasma concentrations of the cytokine by the end of the acute period of stroke.

*Key words:* stroke, toll-like receptors, cytokines.

Исследования последних лет показали сложность и многогранность патогенеза церебрального инсульта. В частности, данные некоторых экспериментальных работ [1, 2, 9] позволили установить влияние исходного иммунного статуса на характер изменения ткани мозга при его ишемии. Доказано, что основная роль в возникновении и поддержании локального воспаления в зоне инфаркта принадлежит цитокинам [4]. В настоящее время исследования направлены на изучение новых этиопатогенетических факторов, влияющих на течение острого периода инсульта, среди которых особое место занимает роль толл-подобных рецепторов.

Толл-рецепторы (англ. Toll-like receptor, TLR; от нем. toll — замечательный) – белки, инициирующие синтез провоспалительных цитокинов путем активации ядерного фактора и способные запускать иммунный ответ как при инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях [5]. Особый интерес вызывает изучение полиморфизма толл-подобных рецепторов и его влияния на цитокиновый баланс у больных мозговым инсультом.

Цель исследования – определение содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 у больных мозговым инсультом в разные периоды заболевания (1-е, 10-е и 21-е сутки), в том числе

и с учетом носительства генетического полиморфизма TLR2(Arg753Gln) и TLR3(Phe412Leu) среди относительно здоровых резидентов и больных мозговым инсультом.

### Материалы и методы

В клиническую группу вошли 128 пациентов обоих полов в возрасте 52 $\pm$ 5,4 лет, находящихся на лечении в стационарах г. Чита с диагнозом мозговой инсульт. Критериями отбора больных в исследуемую группу явились наличие объективно доказанного (методами нейровизуализации) ОНМК. Контрольную группу составили 113 относительно здоровых резидентов обоих полов, не имеющих признаков цереброваскулярной патологии в возрасте 43 $\pm$ 5,4 лет ( $p>0,05$ ). Представители клинической и контрольной групп являлись жителями Забайкальского края. У всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании, работа одобрена ЛЭК (протокол № 30 от 9.11.11 г.).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Амплификацию проводили в термоциклере «Бис-М110» (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались

стандартные наборы НПФ «Литех» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнялась в проходящем в ультрафиолетовом свете после электрофореза в 3 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия. Концентрацию интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) исследовали в плазме крови, взятой трижды у больных мозговым инсультом (в 1-е, на 10-е и 21-е сутки от начала заболевания, n=81) и единожды у здоровых резидентов (n=94). Определение данных цитокинов проводили тест-системами фирмы «Вектор-Бест» (Россия) с помощью иммуноферментного анализатора Expert 96 (Великобритания).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программных пакетов Biostat и Excel 2007. При проведении описательной статистики вычисляли медиану (Me), 25 и 75 перцентили. Достоверность различий оценивали по критерию Манна – Уитни (U-тест). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку пользовались критерием  $\chi^2$ .

Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odd ratio (OR)) с расчетом для него 95 % доверительного интервала (CI).

### Результаты и обсуждение

IL-1 наряду с другими цитокинами является ключевым медиатором микроглияльных нейроиммунных функций и вырабатывается локально в ответ на ишемию головного мозга. После перенесенного инсульта уровень этого цитокина остается достоверно повышенным в течение нескольких дней [7]. Экспериментально доказано, что в условиях глобальной или фокальной ишемии степень повышения продукции IL-1 $\beta$  коррелирует со степенью окончательных нейрональных потерь [6, 8]. IL-6 обладает как провоспалительным так и противовоспалительным действием. Повышение уровня IL-6 в остром периоде ишемического инсульта, особенно в первые 48 часов ассоциировано с большим объемом инфаркта мозга по данным компьютерной томографии и неблагоприятным прогнозом заболевания [1, 4].

При исследовании концентрации IL-1 (3 и IL-6 в динамике острого периода церебрального инсульта мы отмечаем незначительное, но достоверное повышение концентрации изучаемых интерлейкинов, причем IL-1 $\beta$  максимально к концу острого периода, а IL-6 – к моменту завершения формирования инфаркта мозга (10 сут.) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов в крови больных мозговым инсультом в динамике острого периода заболевания, пг/мл (Me; 25-й; 75-й перцентили)

| Цитокины     | Клиническая группа (n=81)       |                    |                     | Контрольная группа (n=94) |
|--------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|
|              | 1-е сутки                       | 10-е сутки         | 21-е сутки          |                           |
| IL-1 $\beta$ | 0 (0; 0) <sup>xy</sup>          | 1,09 (0; 12,16)*   | 1,25 (0; 12,36)*    | 0 (0; 0)                  |
| IL-6         | 3,07 <sup>xy</sup> (2,14; 5,46) | 8,2* (4,54; 28,99) | 6,72* (3,99; 14,37) | 1,62 (0,94; 2,9)          |

Примечание. u, \* –  $p < 0,0001$  сравнение данных клинической и контрольной групп; u, x –  $p < 0,0001$  статистически значимая разница с 21 сутками от начала инсульта; u, v –  $p < 0,0001$  сравнение с 10-ми сутками.

По своей структурной организации TLR относятся к семейству рецепторов IL-1 (IL-1R). Все TLRs имеют сходное строение и представляют собой интегральные трансмембранные белки. В состоянии покоя неактивированные TLRs находятся на мембране клеток в мономерном состоянии. Большинство рецепторов образуют гомодимеры, в то время как, TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6 в зависимости от лиганда. При активации экзогенными или эндогенными лигандами рецепторы димеризуются, что приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки и активации синтеза цитокинов [3, 10, 12]. Известно, что среди полиморфизмов генов, влияющих на структуру и функции TLR выделяют SNP в областях, отвечающих за формирование внешнего распознающего LRR-домена и внутреннего TIR-домена, изменение структуры и функций которых может приводить к нарушению проведения сигнала от активированного рецептора внутрь клетки.

В результате молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии (табл. 2).

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов TLR2(Arg753Gln), TLR3(Phe412Leu) у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае

| SNP              | Группа                     | Аллель             | Частота аллеля, P | $\chi^2$ ; p  | Генотип                                   | Частота генотипа, % | $\chi^2$ ; p  |
|------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|---------------|-------------------------------------------|---------------------|---------------|
| TLR2 (Arg753Gln) | клиническая группа (n=128) | -753Arg<br>-753Gln | 0,9<br>0,1        | 8,61<br>0,003 | -753Arg/Arg<br>-753Arg/Gln<br>-753Gln/Gln | 82<br>17,2<br>0,8   | 8,85;<br>0,01 |
|                  | контрольная группа (n=113) | -753Arg<br>-753Gln | 0,82<br>0,18      |               | -753Arg/Arg<br>-753Arg/Gln<br>-753Gln/Gln | 65,5<br>31,9<br>2,6 |               |
| TLR3 (Phe412Leu) | клиническая группа (n=128) | -412Phe<br>-412Leu | 0,7<br>0,3        | 0,02<br>0,88  | -412Phe/Phe<br>-412Phe/Leu<br>-412Leu/Leu | 49,2<br>44,5<br>6,3 | 2,19;<br>0,33 |
|                  | контрольная группа (n=113) | -412Phe<br>-412Leu | 0,7<br>0,3        |               | -412Phe/Phe<br>-412Phe/Leu<br>-412Leu/Leu | 54<br>36,3<br>9,7   |               |

Примечание.  $\chi^2$ ; p – статистически значимая разница между клинической и контрольной группами.

Исходя из полученных данных о распределении частот, относительный риск развития мозгового инсульта у носителей генотипа Arg/Arg равен 2,41 [CI 95 %: 1,33-4,36], у обладателей генотипа Arg/Gln – 0,44 [CI 95 %: 0,24-0,81], а для Gln/Gln-респондентов – 0,29 [CI 95 %: 0,03-2,82]. СЖ для лиц, имеющих дикий аллель составляет 2,21 [CI 95 %: 1,29-3,78], для резидентов, несущих мутантный аллель 0,45 [CI 95%: 0,26-0,78]. Таким образом, можно отметить, что носительство мутантного аллеля обладает протективными, а нормального - предикторными свойствами, для развития ОНМК.

Степень риска возникновения ишемического инсульта у лиц с генотипом Phe/Phe TLR3 оказалась 0,83 [CI 95 %: 0,5-1,37], у гетерозигот этот показатель равен 1,41 [CI 95 %: 0,84-2,37], для носителей генотипа Leu/Leu C)R=0,62 [CI 95 %: 0,24-1,6]. Риск развития забо-

левания для обладателей дикого и мутантного аллелей практически не отличается 0,97 [CI 95 %: 0,65-1,44] против 1,03 [CI 95 %: 0,69-1,54]. Таким образом, возможно, что полиморфизм *TLR3 (Phe412Leu)* не связан с возникновением мозгового инсульта у жителей Забайкальского края.

При анализе ассоциации носительства изучаемых полиморфных маркеров и концентрации интерлейкинов у больных ишемическим инсультом отмечено, что у обладателей Phe-аллели *TLR3 (Phe412Leu)* и генотипа *Arg/Gln TLR2 (Arg753Gln)* определяется более высокий уровень IL-1p. Arg-аллель *TLR2 (Arg753Gln)* ассоциируется с высокими значениями IL-6, а гетерозиготное состояние *TLR2(Arg753Gln)* – с сохранением повышенной концентрации в плазме IL-6 к концу острого периода инсульта (табл. 3). Подводя итоги проведенного исследования можно предположить, что полиморфизм *TLR2 (Arg753Gln)* и *TLR3 (Phe412Leu)* приводит к генетически детерминированным конформационным изменениям рецепторов с последующими

изменениями передачи сигнала в клетку, что в свою очередь вызывает цитокиновый дисбаланс, влияющий на исход и течение ОНМК.

В сравнении с контрольной группой у больных мозговым инсультом в Забайкальском крае отмечено частотное преобладание генотипа *TLR2-753Arg/Arg* и аллели *TLR2-753Arg*. У обладателей Phe-аллели *TLR3 (Phe412Leu)* и генотипа *Arg/Gln TLR2(Arg753Gln)* определен более высокий уровень IL-1p. Arg-аллель *TLR2(Arg753Gln)* ассоциируется с высокими значениями IL-6, а гетерозиготное состояние *TLR2(Arg753Gln)* – с сохранением повышенной концентрации в плазме IL-6 к концу острого периода инсульта. Вероятно, настоящий феномен объясняется генетически детерминированными конформационными изменениями толл-рецепторов с последующими изменениями передачи сигнала в клетку, что в конечном итоге вызывает цитокиновый дисбаланс, влияющий на исход и течение ОНМК.

Таблица 3

Взаимосвязь носительства полиморфных вариантов толл-рецепторов с показателями IL-1p и IL-6 у больных мозговым инсультом (Ме; 25-й; 75-й процентиля)

| Группа                    | TLR                       | Генотип аллель | 1-е сутки от начала инсульта |                                     | 10-е сутки от начала инсульта |                                   | 21-е сутки от начала инсульта    |                                |
|---------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                           |                           |                | IL-1p                        | IL-6                                | IL-1p                         | IL-6                              | IL-1p                            | IL-6                           |
| Клиническая группа (n=81) | TLR2 (Arg 753Gln)         | Arg/Arg        | 0 (0; 0,23) <sup>3</sup>     | 6,72 (3,62; 14,37) <sup>1,3,5</sup> | 0 (0;9,33) <sup>2</sup>       | 7,32 (4,54; 19,71) <sup>1,4</sup> | 0 (0; 8,58)                      | 2,87 (2; 5,41) <sup>2</sup>    |
|                           |                           | Arg/Gln        | 0 (0; 0,16) <sup>3,4</sup>   | 9 (4,59;22,98) <sup>1,5</sup>       | 8,85(0; 21,12) <sup>2</sup>   | 15,62 (5,54;48,42) <sup>1</sup>   | 8,58 (1,73; 11,4 7) <sup>2</sup> | 3,56 (2,85; 4,78) <sup>1</sup> |
|                           |                           | Arg-аллель     | 0 (0; 0,23) <sup>3</sup>     | 6,72 (3,62; 14,37) <sup>1,3,5</sup> | 0(0;9,33) <sup>2</sup>        | 7,32 (4,54; 19,71) <sup>1,4</sup> | 0 (0; 8,58)                      | 2,87 (2; 5,41) <sup>2</sup>    |
|                           | TLR3 (Phe 412Leu)         | Phe/Phe        | 0 (0; 0,45) <sup>3</sup>     | 9,43 (4,04; 18,67) <sup>1,4</sup>   | 2,39 (0;13,81) <sup>1</sup>   | 9,87 (4,24; 53,93) <sup>1,4</sup> | 1,25 (0; 8,99) <sup>2</sup>      | 2,68 (1,61; 4,95) <sup>2</sup> |
|                           |                           | Phe/Leu        | 0 (0; 0,16)                  | 6,08 (4,06; 13,3) <sup>1,4</sup>    | 0 (0;8,03)                    | 6,19 (4,59; 18,37) <sup>1,4</sup> | 0 (0; 9,13)                      | 3,07 (2,54; 6,25) <sup>1</sup> |
|                           |                           | Leu/Leu        | 0 (0;0)                      | 4,83 (2,66; 7,94) <sup>1</sup>      | 0 (0; 4,56)                   | 9,54 (7,17; 26,82) <sup>1,5</sup> | 7,87 (0; 18,39)                  | 3,89 (3,29; 4,78) <sup>1</sup> |
|                           |                           | Phe-аллель     | 0 (0; 0,45)                  | 9,43 (4,04; 18,67) <sup>1,4</sup>   | 2,39 (0; 13,81)               | 9,87 (4,24; 53,93) <sup>1,4</sup> | 1,25 (0; 8,99)                   | 2,68 (1,61; 4,95) <sup>2</sup> |
|                           |                           | Leu-аллель     | 0 (0; 0,16)                  | 5,92 (3,77; 12,82) <sup>1,4</sup>   | 0 (0; 7,46)                   | 7,09 (4,68; 19,71) <sup>1,5</sup> | 0 (0; 13,81)                     | 3,36 (2,78; 5,61) <sup>1</sup> |
|                           | Контрольная группа (n=94) | Arg/Arg        | 0 (0; 0,76)                  | 1,64 (1,04; 3,06)                   | не исследовали                |                                   | не исследовали                   |                                |
|                           |                           | Arg/Gln        | 0 (0; 0,11)                  | 1,64 (1,09; 2,25)                   |                               |                                   |                                  |                                |
|                           |                           | Arg-аллель     | 0 (0; 0,76)                  | 1,64 (1,04; 3,06)                   |                               |                                   |                                  |                                |
|                           |                           | Phe/Phe        | 0 (0; 0,05)                  | 1,59 (1,04; 2,89)                   | не исследовали                |                                   | не исследовали                   |                                |
|                           |                           | Phe/Leu        | 0 (0;0,16)                   | 1,83 (1,19; 2,63)                   |                               |                                   |                                  |                                |
|                           |                           | Leu/Leu        | 0 (0; 0)                     | 1,54 (0,74; 2,73)                   |                               |                                   |                                  |                                |
|                           |                           | Phe-аллель     | 0 (0; 0,05)                  | 1,59 (1,04; 2,89)                   |                               |                                   |                                  |                                |
|                           |                           | Leu-аллель     | 0 (0;0,12)                   | 1,79 (0,97; 2,82)                   |                               |                                   |                                  |                                |

Примечание. u, <sup>1</sup> – p<0,01; u, <sup>2</sup> – p<0,05 – сравнение данных клинической и контрольной групп; u, <sup>3</sup> – p<0,05 – сравнение с 10-ми сутками; u, <sup>4</sup> – p<0,01; u, <sup>5</sup> – p<0,05 статистически значимая разница с 21-ми сутками от начала инсульта.

### Литература

1. Байракова А.П. Роль и биологическое значение ТОЛЛ-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма // Вестник Российской АМН. – 2008. – № 1. – С. 45-54.
2. Ганнушкина И.В. Аспекты дизрегуляции в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. – М.: Медицина, 2002. – 363 с.
3. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиоло-

- гии // Вестник дерматологии и венерологии. –2011. – № 2. – С. 18-25.
4. Лысенко В.И., Дьолог Н.В. Ишемический инсульт – особенности патогенеза и алгоритм базисной терапии. – март 2009. - Режим доступа: <http://uf.ua/lib/470> (дата обращения 1.11.2015).
5. Меджитов Р., Джановой К. Врожденный иммунитет // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 3. – С. 161-167.

6. Охтова Ф.Р. Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование): дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.11: защищена 9.12.14; утв. 5.05.15. – М., 2014.

7. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.

8. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20-22.

9. Суслина З.А., Пирадова М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 288 с.

10. Цыган В.Н., Иванов А.М. Генетический полиморфизм иммуногенной сигнальной системы // Инфектология. – 2011. – № 2. – С. 21-27.

11. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrera P. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia // Cerebrovasc Dis. – 2009. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. 48-64.

12. Phillip A., Koblansky A., Sankar A. Toll-Like Receptors Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors // Rev. Cell Dev. Biol. – 2006. – P. 22-37.

### Literature

1. Bairakova A.P. Role and biological meaning of TOLL-like receptors in anti-infective resistance of organism // Newsletter of RAMS. – 2008. – № 1. – P. 45-54.

2. Gannushkina I.V. Aspects of dysregulation in pathogenesis of cerebral circulation disorder. – M.: Medicine, 2002. – P. 363.

3. Katunina O.P. Functions of TOLL-like receptors as a component of innate immunity and their involvement in pathogenesis of dermatopathy of different etiology // Newsletter of dermatology and venerology. – 2011. – № 2. – P. 18-25.

4. Lisenko V.I., Dyolog N.V. Ischemic stroke – peculiarities of pathogenesis and algorithm of basis therapy. – March 2009. – access mode: <http://uf.ua/lib/470> (accessed date 01.11.2015).

5. Medzhitov P., Dzhanov K. Innate immunity // Kazan medical journal. – 2004. – Vol. 85, № 3. – P. 161-167.

6. Okhotova F.R. Ischemic stroke and test results of cell-bound and humoral immunity (clinic-immunological

research): author's thesis of Candidate of Medical Science / F.R. Okhotova. – M., 2014.

7. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions // Cytokines and inflammation. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 16-22.

8. Skvortsova V.I. Mechanisms of disturbing influences concerning cerebral ischemia and modern therapeutic strategies // Stroke. – 2003. – № 9. – P. 20-22.

9. Suslina Z.A., Piradova M.A. Stroke: diagnosis, treatment, prophylaxis. – M.: MED press-inform, 2008. – P. 288.

10. Tsigan V.N., Ivanov A.M. Genetic polymorphism of immunogenic signaling system. // Infectology. – 2011. – № 2. – P. 21-27.

11. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrera P. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia // Cerebrovasc Dis. – 2009. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P. 48-64.

12. Phillip A., Koblansky A., Sankar A. Toll-Like Receptors Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors // Rev. Cell Dev. Biol. – 2006. – P. 22-37.

**Координаты для связи с авторами:** Крохалева Юлия Александровна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЧГМА; Страмбовская Наталья Николаевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной генетики, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЧГМА, тел.: 8-(3022)-35-34-78, +7-924-477-00-95, e-mail: [strambovskaya@yandex.ru](mailto:strambovskaya@yandex.ru).



УДК 616.895.8-085:615.21:338.5 (048.8)

К.В. Крот, С.Ю. Мешалкина, Е.В. Слободенюк

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35,  
тел. 8-(4212)-76-13-91, e-mail: [наука@mail.fesmu.ru](mailto:наука@mail.fesmu.ru), г. Хабаровск

### Резюме

В статье представлен литературный обзор исследований, рассматривающих лекарственную терапию шизофрении с применением фармакоэкономических подходов. При выборе схемы фармакотерапии помимо традиционной лекарственной составляющей, определена необходимость учета «стоимости» более эффективных лекарственных