

На правах рукописи



Смирнов Алексей Валерьевич

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В
КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАССЕ**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Брусина Елена Борисовна

Официальные оппоненты:

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии.

Лялина Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Ведущая организация: федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (г. Москва).

Защита состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://omsk-osma.ru> Омского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Ширлина Наталья Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема возникновения злокачественных новообразований является значимой в современном обществе из-за высокой заболеваемости и смертности [Fidler M. M., et al., 2018]. Только в 2020 году в мире было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев заболеваний раком и 9,9 млн случаев смерти от него [Sung H., et al., 2021].

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте злокачественным новообразованием (после рака лёгкого) и пятой по значимости причиной смертности у мужчин во всем мире. Особенно актуальна данная проблема в развитых странах Европы, Азии и Северной Америки [Аксель, Е. М. и др., 2019].

В Российской Федерации (РФ) средний уровень стандартизованной заболеваемости РПЖ за последние 15 лет составляет $35,02^{0}/_{0000}$ с постоянной тенденцией к росту. Начиная с 2007 года, его темп прироста является одним из наибольших среди всех опухолей обоих полов, а стандартизованный показатель заболеваемости за 15 лет вырос на 54,09% со среднегодовым темпом прироста 2,91%. В группе мужчин 60 лет и старше он является доминирующим видом рака и составляет в структуре 18,6% [под ред. Каприна А. Д. и др., 2022].

По уровню смертности в РФ РПЖ занимает третье место после рака лёгкого и рака желудка. В 2021 году стандартизованный показатель смертности составил $11,44^{0}/_{0000}$, увеличившись за 15 лет на 10,70% со среднегодовым темпом прироста 0,66% [под ред. Каприна А. Д. и др., 2022].

В Кемеровской области – Кузбассе с 2007 по 2021 гг. наблюдались более выраженные темпы роста как заболеваемости, так и смертности от РПЖ: стандартизованный показатель заболеваемости вырос на 97,42% (с $20,89^{0}/_{0000}$ до $41,24^{0}/_{0000}$) со среднегодовым темпом 4,60%. Стандартизованный показатель смертности увеличился на 44,01% – с $10,93^{0}/_{0000}$ до $15,76^{0}/_{0000}$ при среднегодовом темпе прироста 2,38% [под ред. Чиссова В. И. и др., 2009; под ред. Каприна А. Д. и др., 2022].

Несмотря на положительные изменения санитарно-гигиенических условий жизни населения, такие факторы, как употребление алкоголя, курение, гиподинамия, особенности диеты, а также производственные канцерогены, характерные для каждого региона, вносят существенный вклад в риск развития злокачественных новообразований (ЗНО). В настоящее время в РФ эти факторы создают совокупный экономический ущерб от основных ЗНО более 250 млрд рублей в год, 70% из которых приходится на систему здравоохранения [Концевая А. В. И др., 2020]. С РПЖ связано ежегодное увеличение экономических расходов на 10% [Нао S., et al., 2020].

В системе профилактики РПЖ в последние годы произошло улучшение системы скрининга, что позволило увеличить долю больных, выявляемых на ранних стадиях опухолевого процесса. Вместе с тем действие региональных факторов риска в системе профилактических мероприятий остаётся неучтённым.

Кемеровская область – Кузбасс – регион с развитой угольной и химической промышленностью, высокой плотностью преимущественно городского населения (86,1%), постоянно подвергающегося воздействию вредных производственных, экологических факторов и генотоксикантов, значение которых в канцерогенезе предстательной железы в научной литературе почти не освещалось [Савилов Е. Д. и др., 2017; Cortes-Ramirez J., et al., 2018]. Кроме того, в последние два десятилетия существенно изменились условия и образ жизни, структура питания, а соответственно и факторы риска. С этих позиций регионально-ориентированная концепция профилактики РПЖ требует научного обоснования, уточнения и совершенствования.

Степень разработанности темы

Изучению РПЖ посвящено большое количество исследований. В достаточной степени освещены вопросы распространённости, динамики, структуры заболеваемости и смертности от него в мире, основные факторы риска, а также предложены эффективные мероприятия по вторичной и третичной профилактике. Однако влияние на заболеваемость населения факторов риска, обусловленных региональными особенностями (этническая неоднородность населения, производственные канцерогены, метаболические факторы), изучено недостаточно. Комплексное исследование этих факторов позволит создать более эффективную систему скрининга и первичной профилактики, что может уменьшить суммарное бремя от этой болезни в будущем.

Цель исследования

Совершенствование региональной системы профилактики рака предстательной железы на основе комплексного изучения факторов риска.

Задачи исследования

1. Изучить уровни и динамику заболеваемости и смертности от рака предстательной железы на территории Кемеровской области – Кузбасса за период с 2010-2021 гг.
2. Исследовать структуру заболеваемости раком предстательной железы в Кемеровской области – Кузбассе.
3. Дать оценку факторам риска развития рака предстательной железы у населения Кемеровской области – Кузбасса.
4. Выявить основные метаболические параметры гомеостаза, влияющие на канцерогенез простаты.

5. Предложить новые подходы в профилактике рака предстательной железы на региональном уровне.

Научная новизна

Установлено, что ведущую роль в формировании заболеваемости РПЖ имеют конституциональные факторы риска и спонтанные однонуклеотидные мутации в гене рецептора андрогенов. Обнаружено прямое влияние на опухолевый процесс наличия хронического простатита в анамнезе. Получены новые данные об этнических особенностях формирования заболеваемости РПЖ на примере малочисленных коренных народностей Южной Сибири (шорцы).

Выявлено значение в канцерогенезе метаболического синдрома (дислипидемия) и гормонального профиля пациентов (высокий уровень андрогенов). Установлено, что наличие более 22 копий триплета САG в первом экзоне гена *AR* является значительным фактором риска развития РПЖ. Выявлены факторы, имеющие протективное значение: высокая физическая активность, частое употребление рыбы, овощей и фруктов.

Разработаны мероприятия для оптимизации существующей регионально-ориентированной системы профилактики РПЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования результаты легли в основу методических рекомендаций «Профилактика рака предстательной железы» (утверждены 4 октября 2022 г. Министерством здравоохранения Кузбасса), внедрённых в практическую деятельность медицинских организаций: акты внедрения № 3397 (ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского», город Кемерово) и № 3155 (ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», город Томск), а также в учебный процесс кафедр «Эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии», «Лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии», «Общественного здоровья, организации и экономики здравоохранения имени профессора А. Д. Ткачёва» ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения № 312, 525).

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области эпидемиологии. В разработке дизайна исследования использованы общенаучные подходы и методы, включавшие эпидемиологические (описательное и аналитическое исследования), социологические (прямое и косвенное личное закрытое анкетирование участников), биохимические (определение параметров минерального (концентрации калия, натрия), почечного (мочевина, креатинин,

скорость клубочковой фильтрации), метаболического гомеостаза (АСТ, АЛТ, глюкоза натощак, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТАГ, общий билирубин), а также общего простатического специфического антигена (ПСА) и общего тестостерона в сыворотке венозной крови участников), молекулярно-генетические (определение однонуклеотидных полиморфизмов в генах *BRCA2* (6174delT) и *AR* (количество *CAG*-повторов в первом экзоне) методом ассиметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального) и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость и смертность от рака предстательной железы во всех районах Кемеровской области – Кузбасса характеризуются устойчивой тенденцией к росту, обусловленной появлением новых и/или интенсификацией существующих факторов риска.

2. Основными факторами риска рака предстательной железы на территории Кузбасса являются возраст старше 50 лет, полиморфизм (*CAG*)_n в гене *AR*, наличие РПЖ у близких родственников, курение, частое употребление алкоголя, жирной и жареной пищи, наличие дислипидемии по показателям общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триацилглицеринов, а также высокие уровни тестостерона.

3. В основе совершенствования региональной системы профилактики и скрининга рака предстательной железы лежит введение системы эпидемиологического мониторинга за факторами риска, расширение перечня определяемых факторов риска и тщательный скрининг групп мужчин, подверженных высокой вероятности заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется дизайном исследования, соответствующим цели и поставленным задачам, критериям доказательной медицины, достаточной мощностью выборки, а также корректной статистической обработкой данных.

Комиссия, сформированная в соответствии с приказом ректора ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 210 от 25 ноября 2022 г., подтвердила подлинность первичных материалов, а также личный вклад автора.

Основные положения и выводы были доложены и широко обсуждены на следующих мероприятиях:

- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» 2020 (г. Москва, 21-23 октября 2020);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным

участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» 2021 (г. Москва, 20-22 октября 2021);

– Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» (г. Севастополь, 14-15 апреля 2022);

– Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (г. Кемерово, 14-15 апреля 2022);

– Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» 2022 (г. Москва, 16-18 ноября 2022).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр «Эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии», «Лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии», «Общей, факультетской хирургии и урологии» ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 6 от 1 декабря 2022 г.

Результаты исследования опубликованы в 8 печатных работах, в числе которых две – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки высшего образования Российской Федерации, и одна – в издании, входящем в базу Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, трёх глав по результатам собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и одного приложения.

Диссертационная работа изложена на 130 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами и 21 рисунком. Список литературы содержит 165 литературных источников, из них 135 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автором определены цель, задачи, объём исследования, разработана программа, выбраны объекты и методы исследования, собраны исходные данные, проведена статистическая обработка и анализ результатов эпидемиологических и лабораторных исследований. На основании сформированных выводов разработаны предложения для совершенствования системы региональной профилактики рака предстательной железы. Автор сформулировал основные положения, выводы диссертации, подготовил научные

публикации и текст диссертационной работы. В целом доля личного вклада автора в выполнении работы – 90%.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 7366 случаев заболевания РПЖ и 3117 случаев смерти от него за 12 лет (с 2010 по 2021 гг.). Сведения получены из базы данных регионального ракового регистра государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кузбасский клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ «ККОД»).

Для выявления факторов риска, способствующих развитию РПЖ в Кемеровской области – Кузбассе, на базах поликлиники №1 ГБУЗ «ККОД» и отделения урологии государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (ГАУЗ «ККБСМП им. М.А. Подгорбунского») с ноября 2020 года по декабрь 2021 года автором была составлена выборка из 635 пациентов, среди которых:

1) участники группы наблюдения – 305 человек. В неё вошли пациенты с РПЖ, подтверждённым гистологическим методом на основании прижизненного биопсийного материала из тканей предстательной железы. Средний возраст пациентов группы составил 68,2 лет;

2) участники группы сравнения – 330 человек. Группа сформирована из пациентов, проходивших лечение по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы и других урологических заболеваний (мочекаменная болезнь, варикоцеле, цистит, орхоэпидидимит, гидроуретронефроз, гломеруло- и пиелонефрит). Средний возраст пациентов группы составил 68,0 лет.

Для всех участников из медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у) или медицинской карты стационарного больного (форма № 003/у) получены следующие данные: дата рождения, рост, масса тела, основной диагноз (для группы наблюдения: стадия рака по классификации TNM, степень дифференцировки опухоли по Глиссону), наличие сопутствующей патологии, принадлежность к группам крови систем АВ0 и резус-фактора (Rh), концентрации в сыворотке венозной крови минеральных и биохимических параметров гомеостаза, общего ПСА и общего тестостерона. Остальные факторы риска выявлены на основании анкетирования всех пациентов, включённых в исследование.

Для определения наличия однонуклеотидных полиморфизмов в генах *BRCA2* (6174delT) и *AR* (количество САG-повторов в первом экзоне) у 200 участников исследования (100 человек из группы наблюдения и 100 человек

группы сравнения) было взято 2 мл периферической венозной крови в одноразовые пластиковые вакуумные пробирки с нанесенным на внутреннюю поверхность антикоагулянтом – двузамещённой калиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА-К2) в концентрации 1,2 – 2,0 мг сухой ЭДТА-К2 на 1 мл крови.

В исследовании широко использовались методы эпидемиологического описательного ретроспективного сплошного анализа заболеваемости и смертности, показатели которых рассчитывались прямым методом стандартизации, изучена структура заболеваемости, проведён компонентный анализ прироста абсолютного количества заболевших. Выполнено эпидемиологическое аналитическое ретроспективное выборочное исследование типа «случай-контроль» с использованием метода соответствующих (метчируемых) пар при формировании сравниваемых групп: все участники исследования были мужского пола, старше 40 лет и проживали в Кемеровской области – Кузбассе не менее 10 лет подряд (медиана возраста 68 лет с межквартильным интервалом 43-92 года). Применялись социологические (прямое и косвенное личное закрытое анкетирование), биохимические (определение параметров минерального (концентрации калия, натрия), почечного (мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации), метаболического гомеостаза (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза натощак, общий холестерин, липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триацилглицерины (ТАГ), общий билирубин), а также общего ПСА и общего тестостерона в сыворотке венозной крови участников), молекулярно-генетические (определение однонуклеотидных полиморфизмов в генах *BRCA2* (6174delT) и *AR* (количество CAG-повторов в первом экзоне)) и статистические методы исследования.

Наличие геномных полиморфизмов оценивалось на основании образцов венозной крови, взятых у 200 участников исследования (100 человек из опытной и 100 человек из группы сравнения). ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции. Для выявления мутации в гене *BRCA2* 6174delT (rs80359550) и (CAG)*n* полиморфизма гена *AR* в первом экзоне использовали коммерческие тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). Определение осуществляли с помощью метода ассиметричной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для постановки ПЦР использовали амплификатор «CFX96» (BioRad, США).

Определение числа CAG-повторов в гене *AR* проводили методом ПЦР с последующим анализом длины продуктов амплификации в электрофорезе с использованием 7% полиакриламидного геля. Реакцию амплификации

проводили на термоциклере «Терцик» (НПФ «ДНК-Технология», Россия) Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью видеосистемы для гелей «GelDocXR+ System» (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка и графическое представление данных осуществлялись в программе GraphPad Prism9 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США) и Microsoft Office Excel 2007. Описательные данные были представлены медианой с межквартильным интервалом. Определение необходимого объема выборки проводилось в программе «EpiInfo™» версии 7.2, расчет проводился методом Kelsey J. L., et al. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Межгрупповое сравнение двух независимых групп проводилось при помощи показателя отношения шансов (ОШ), критерия согласия Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса, а также U-критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу менее 5% ($p < 0,05$). Для корреляционного анализа использован расчёт коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Проведен многофакторный анализ выбранных предикторов (множественная логистическая регрессия) с построением ROC-кривой и вычислением площади под ней.

Результаты и обсуждение

С 2010 по 2021 гг. в Кемеровской области – Кузбассе было зарегистрировано 7366 случаев заболеваний РПЖ Средний стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в Кемеровской области – Кузбассе за 12 лет составил $35,22^{0/0000}$, 95% ДИ [33,95 – 36,91]. Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости отмечался в 2019 году – $44,04^{0/0000}$, 95% ДИ [42,48 – 46,60]. Минимальный стандартизованный показатель заболеваемости зарегистрирован в 2010 году – $28,28^{0/0000}$, 95% ДИ [26,85 – 29,71].

Многолетняя динамика стандартизованной заболеваемости РПЖ с 2010 по 2021 гг. имела тенденцию к росту, рисунок 1. По сравнению с 2010 годом стандартизованный показатель заболеваемости увеличился на 45,83% с $28,28^{0/0000}$, 95% ДИ [26,85 – 29,71] в 2010 году до $41,24^{0/0000}$, 95% ДИ [39,75 – 42,73] в 2021 году, среднегодовой темп прироста составил 4,43%.

Обнаружено, что впервые с 2013 года в 2020 году наблюдалось снижение грубого и стандартизованного показателей заболеваемости в среднем на 5,6% по сравнению с 2019 годом. Подобные изменения можно объяснить снижением обращаемости населения и приостановкой планового приема больных в условиях карантинных ограничений, вызванных пандемией COVID-19. Без учёта последних двух лет динамика заболеваемости РПЖ в Кемеровской области – Кузбассе характеризовалась общим приростом на 55,73% со среднегодовым темпом 5,57%.

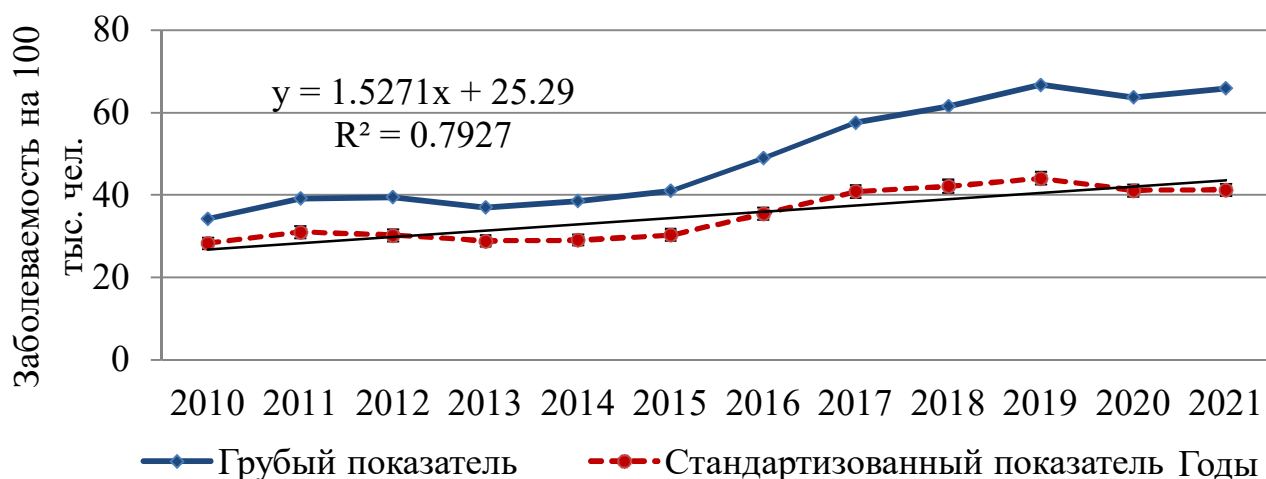


Рисунок 1 – Многолетняя динамика заболеваемости раком предстательной железы в Кемеровской области – Кузбассе с 2010 по 2021 гг. (°/0000).

Наибольшая частота данного заболевания приходилась на группу населения в возрасте от 70 до 79 лет (538,61°/0000, 95% ДИ [477,08 – 605,84], 276 человека). Немного меньше РПЖ был распространён у мужчин 80 лет и старше (472,73°/0000, 95% ДИ [387,95 – 570,47], 108 человек). На третьем месте были лица от 60 до 69 лет (240,56°/0000, 95% ДИ [215,77 – 267,42], 342 человека). В оставшихся группах (40 и 50 лет) заболеваемость почти не регистрировалась: 41,81°/0000, 95% ДИ [31,91 – 53,81] – 60 человек в возрасте от 50 до 59 лет и 3,92°/0000, 95% ДИ [1,58 – 8,08] – 7 человек в возрастной группе от 40 до 49 лет.

В 2010 году в Кемеровской области – Кузбассе было зарегистрировано 445 новых случаев РПЖ. В структуре заболеваемости мужского населения ЗНО он занимал третье место (9,86% из 4514 больных раком мужчин) после рака трахеи, бронхов и лёгкого (1023 человек или 22,66%) и колоректального рака (473 человека или 10,48%). Далее следовали рак желудка (415 человек или 9,19%), рак кожи без меланомы (402 человека или 8,91%) и прочие виды рака (1756 человек или 38,90%).

В 2021 году в Кемеровской области – Кузбассе было зарегистрировано 793 новых случаев РПЖ. В структуре заболеваемости всеми ЗНО мужского населения он занял второе ранговое место (16,11% из 4909 онкологически больных мужчин), по-прежнему уступая раку трахеи, бронхов и лёгкого (962 человека или 19,60%).

В 2010 году на I-II стадии РПЖ было выявлено 37,6% больных. Доля лиц с III стадией опухолевого процесса составила 49,7%, с IV стадией – 12,7%. В 2021 году удельный вес больных с I-II стадией заболевания составил 69,5%, с III стадией РПЖ – 8,6%, а доля больных с IV стадией опухолевого процесса – 21,3%. Стадия не была установлена у 0,6% пациентов. За исследуемый период прослеживается тенденция к росту числа больных на ранних стадиях заболевания. В 2021 году по сравнению с 2010 годом доля больных с I-II стадией РПЖ

увеличилась почти вдвое ($p < 0,001$). Вместе с тем прослеживается и увеличение пациентов с IV стадией РПЖ на 67,7% ($p < 0,001$). Удельный вес зарегистрированных больных с III стадией значительно уменьшился – почти в 6 раз ($p < 0,001$).

При анализе многолетней динамики смертности от РПЖ с 2010 по 2021 гг. в Кемеровской области – Кузбассе наблюдался рост стандартизованного показателя смертности мужского населения на 17,17% с $13,45^{0/0000}$, 95% ДИ [12,47 – 14,43] в 2010 году до $15,74^{0/0000}$, 95% ДИ [14,83 – 16,69] в 2021 году со среднегодовым темпом 2,22%. Среднемноголетний стандартизованный показатель смертности за весь период наблюдения составил $14,61^{0/0000}$, 95% ДИ [13,12 – 16,10].

За исследуемый период во всех районах Кемеровской области – Кузбасса наблюдался выраженный рост заболеваемости РПЖ, рисунок 2. Наибольший среднегодовой темп прироста имел Междуреченский район – 21,69%. Наименьший среднегодовой прирост заболеваемости отмечался в Гурьевском районе – 1,27%. В большинстве районов (в 14 из 19) среднегодовые темпы прироста превосходили аналогичный показатель по всей изучаемой территории.

В 2010 году в Кузбассе имелось два района с высоким уровнем заболеваемости: Кемеровский район с входящими в него городами административного значения и Юргинский район. В пяти районах отмечался умеренный уровень заболеваемости. Оставшиеся 12 районов имели низкий уровень заболеваемости.

В 2021 году в Кемеровской области – Кузбассе низкий уровень заболеваемости отмечался в Прокопьевском и Тяжинском районах. Умеренной заболеваемостью характеризовались показатели в Гурьевском, Мариинском и Таштагольском районах. Оставшиеся 14 районов имели высокий уровень заболеваемости.

Таким образом, за 12 лет в большинстве районов Кемеровской области – Кузбасса произошло значительное увеличение заболеваемости и смертности от РПЖ, что может быть связано как с улучшением скрининга и диагностики, так и с действием специфических факторов риска.

Компонентный анализ прироста количества заболевших показал, что рост заболеваемости в большей степени обусловлен появлением новых и/или интенсификацией существующих факторов риска изучаемого заболевания (85,84%), чем «постарением» населения (14,44%).

По данным популяционного ракового регистра Кемеровской области – Кузбасса средняя величина возраста постановки диагноза РПЖ соответствовала $69,26 \pm 22,54$ лет. При этом средняя продолжительность жизни больных мужчин составляла $73,51 \pm 19,01$ года. В 2021 году в Кемеровской области был

зарегистрировано 793 случая РПЖ, из них только 7 случаев приходились на мужчин в возрасте до 50 лет. Таким образом установлено, что возраст старше 50 лет является значимым фактором риска изучаемой патологии: $\chi^2 = 1820,43$, $df = 1$, $p < 0,0001$.

Изучалось наличие у близких родственников пациента (первой и второй степеней родства: отцы, братья) случаев рака простаты. Так, лица, имевшие родственников с подобным диагнозом, в 4 раза чаще заболели РПЖ, чем пациенты с неотягощенным семейным анамнезом: $\chi^2 = 7,525$, $df = 1$, $p = 0,006$.

При определении геномных полиморфизмов у всех обследованных мужчин не была обнаружена делеция в гене *BRCА2*. Вместе с тем установлено, что увеличение САG-триплета более 22 копий в первом экзоне гена *AR* является значительным фактором риска: $\chi^2 = 23,311$, $df = 1$, $p < 0,0001$.

В 2010 году среди шорцев старше 45 лет было зарегистрировано 10 случаев РПЖ (из 4948 мужчин данной этнической группы, проживавших в Кузбассе) – $202,10^{0/0000}$, 95% ДИ [96,77 – 371,36]. В Кемеровской области – Кузбассе за 2010 год всего заболело РПЖ 445 человек из 1266010 мужчин – $34,22^{0/0000}$, 95% ДИ [32,71 – 39,40]. Установлено, что заболеваемость РПЖ среди шорцев Кемеровской области – Кузбасса от 3 до 12 раз выше (учитывая доверительные интервалы), чем всего населения.

Выявлено, что работники умственного или лёгкого физического труда (1 и 2 группы по тяжести трудового процесса: руководители предприятий, педагоги, инженерно-технические рабочие и др.) имели почти вдвое более высокие шансы развития РПЖ: $\chi^2 = 9,618$, $df = 1$, $p = 0,002$, ОШ = 1,68, 95% ДИ [1,20 – 2,34].

Из диетических факторов связь с РПЖ показало частое употребление (≥ 3 раз в неделю) жирной жареной пищи – $\chi^2 = 13,264$, $df = 1$, $p < 0,001$, ОШ = 1,84, 95% ДИ [1,32 – 2,58] и молочных продуктов с высоким ($> 15\%$) содержанием жира (сыр, сливки, сливочное масло) – $\chi^2 = 4,724$, $df = 1$, $p = 0,030$, ОШ = 1,43, 95% ДИ [1,13 – 1,98]. При оценке влияния курения установлено, что мужчины, чей индекс курящего человека был ≥ 20 пачек/лек, имели в 2 раза более высокие шансы развития РПЖ, чем некурящие: $\chi^2 = 18,624$, $df = 1$, $p < 0,001$. Обнаружено, что употребление алкоголя более 3 стандартных доз (1 порция ≈ 10 грамм спирта: 330 мл пива / 120-150 мл вина / 40 мл водки) ≥ 2 раз в неделю также является фактором риска: $\chi^2 = 19,262$, $df = 1$, $p < 0,001$. Несмотря на связь употребления алкоголя и РПЖ, выявить группу напитков, вносящих наибольший вклад, не удалось. Обнаружена слабая связь между раком простаты и гипокинезией (хождение пешком менее 60 минут в день): $\chi^2 = 4,873$, $df = 1$, $p = 0,027$.

Расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена показал умеренную прямую связь между индексом массы тела (ИМТ) и частотой

употребления жирной жареной пищей ($r = 0,58$), а также обратную связь между ИМТ и физической активностью ($r = - 0,51$), рисунок 2.

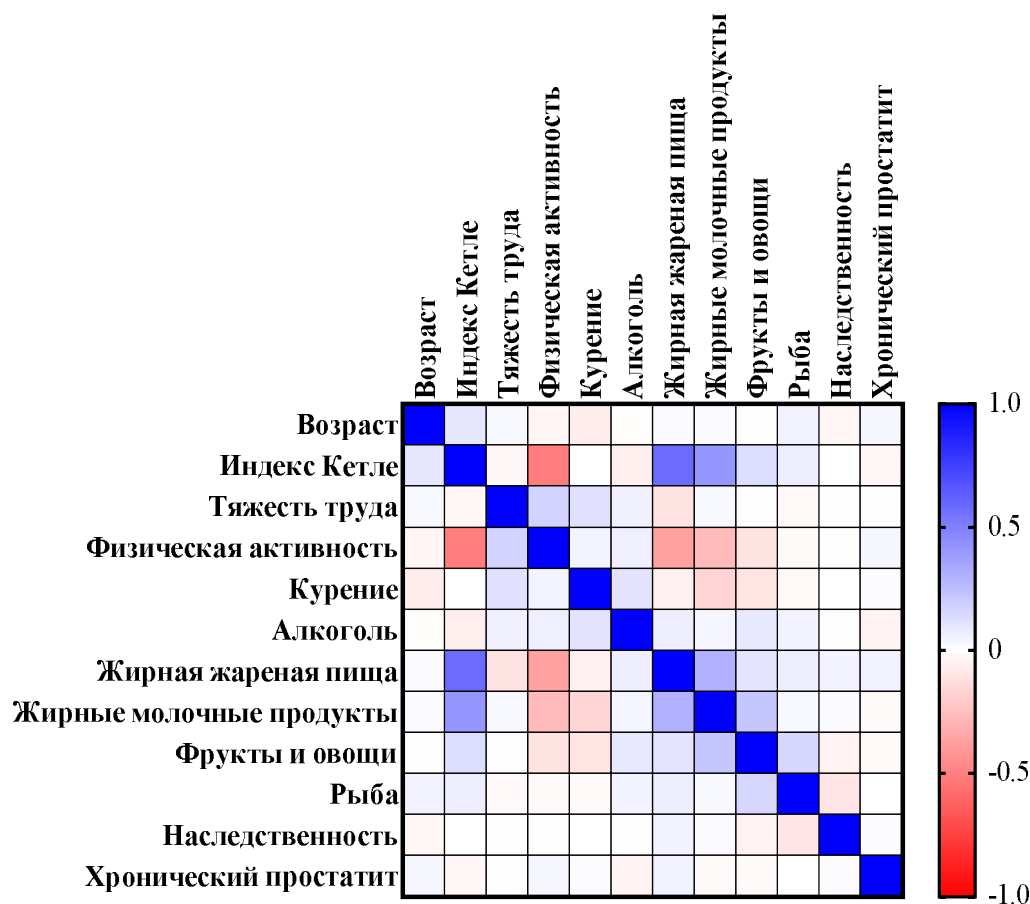


Рисунок 2 – Тепловая карта коэффициентов ранговой корреляционной матрицы исследуемых факторов риска по Спирмену в Кемеровской области – Кузбассе (2020-2021 гг.).

Обнаружены факторы, снижающие шансы развития РПЖ. Так, люди, употреблявшие 3 и более раз в неделю рыбу, а также фрукты и овощи, чаще встречались в группе сравнения: $\chi^2 = 4,764$, $df = 1$, $p = 0,029$ для рыбы и $\chi^2 = 5,425$, $df = 1$, $p = 0,020$ для фруктов и овощей соответственно.

Выявлено сопутствующее заболевание, влияющее на канцерогенез предстательной железы: мужчины с хроническим простатитом имели в 1,5 раза более высокие шансы развития рака – $\chi^2 = 6,096$, $df = 1$, $p = 0,014$, ОШ = 1,66, 95% [ДИ = 1,11 – 2,50].

При сравнении групп по показателям липидного обмена выявлены достоверные различия преобладания их повышенных уровней в группе наблюдения: для общего холестерина – $\chi^2 = 5,193$, $df = 1$, $p = 0,023$, для ЛПНП – $\chi^2 = 4,468$, $df = 1$, $p = 0,035$, для ТАГ – $\chi^2 = 3,905$, $df = 1$, $p = 0,048$.

Известно, что гиперхолестеринемия может быть результатом наследственной патологии метаболизма жирных кислот, развиваться вторично при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта или стать результатом

алиментарной дислипидемии, напрямую зависящей от особенностей питания. Нами проведено сравнение между высоким потреблением жиров (жирной жареной пищи и молочных продуктов с содержанием жира более 15%) и гиперхолестеринемией среди пациентов группы наблюдения. Выявлено, что оба типа питания достоверно влияют на шансы развития гиперхолестеринемии, а также, вероятно, и РПЖ: для жирной жареной пищи – $\chi^2 = 4,847$, $df = 1$, $p = 0,028$, ОШ = 4,16, 95% ДИ [1,15 – 15,61], для молочных продуктов с содержанием жира более 15% – $\chi^2 = 12,536$, $df = 1$, $p < 0,001$, ОШ = 10,00, 95% ДИ [2,48 – 42,47].

Обнаружено, что концентрация общего ПСА в сыворотке крови $>4,0$ нг/мл чаще наблюдались у больных РПЖ ($\chi^2 = 120,731$, $df = 1$, $p < 0,001$), что подтверждает его диагностическую значимость. Выявлено, что концентрация общего тестостерона $>24,9$ нмоль/л в 5 раз чаще регистрировалась в группе наблюдения: $\chi^2 = 32,912$, $df = 1$, $p < 0,001$. Выполненный корреляционный анализ показал прямую сильную связь общего тестостерона со стадией опухолевого процесса: $r = 0,81$, 95% ДИ [0,71 – 0,83]. Это позволяет сделать вывод, что его роль в канцерогенезе является очевидной.

При анализе корреляционной матрицы выявлена прямая умеренная связь общего холестерина с ЛПНП и ТАГ: $r = 0,62$ и $r = 0,55$ соответственно. Подтверждается, что имеется прямая умеренная связь между уровнями общего ПСА и концентрацией общего холестерина в сыворотке крови ($r = 0,51$).

Проведен анализ множественной логистической регрессионной модели всех предикторов, показавших влияние на шансы развития РПЖ. При этом наибольшее влияние установлено для наследственной предрасположенности (коэффициент логистической регрессии $1,46 \pm 0,51$, $p = 0,0014$), частого употребления жирной жареной пищи ($0,97 \pm 0,17$, $p = 0,0022$) и злоупотребления алкоголем ($0,75 \pm 0,17$, $p < 0,0001$). Полученная логистическая регрессионная модель для факторов риска РПЖ, кроме биохимических, имеет площадь под кривой 0,852, 95% ДИ [0,822 – 0,882], $p < 0,0001$ с чувствительностью 73,4% и специфичностью – 86,7%.

Логистическая регрессионная модель для показателей жирового обмена, характеризуется чувствительностью 57,4%, специфичностью – 68,5%, для общего ПСА – чувствительностью 74,2% и специфичностью – 88,9%, для общего тестостерона – чувствительностью – 74,6%, специфичностью – 64,7%.

Современная региональная система профилактических мероприятий неинфекционных заболеваний в РФ, в том числе и РПЖ, организована в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 года «Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» № 404н и клиническим рекомендациям по РПЖ от 2021 года.

Исходя из результатов проведённого исследования можно сделать вывод, что существующая система профилактики РПЖ в большей степени направлена на раннее выявление заболевания (скрининг), чем на первичную профилактику с коррекцией существующих факторов риска.

Во-первых, отсутствуют четко обозначенные критерии включения тех или иных в граждан в группу риска по РПЖ в соответствии с их возрастом.

Во-вторых, ни одна из двух анкет, используемых для диспансеризации граждан старше 18 лет, не содержит вопросы о частоте употребления жирной пищи, а также наличия хронического простатита в анамнезе. Также не учитывается наследственная предрасположенность в семейном анамнезе, пагубное употребление алкоголя и не определяется величина риска курения у граждан старше 65 лет, хотя на данную возрастную группу приходится наибольшая частота изучаемого заболевания.

В целях совершенствования предупреждения и скрининга РПЖ на региональном уровне предложены мероприятия, включающие преморбидный, первичный, вторичный и третичный уровни профилактики.

1. Преморбидная профилактика должна проводиться среди всего населения региона и быть направлена на формирование здорового образа жизни, отказ от вредных привычек, а также проведение системного гигиенического обучения и воспитания населения в рамках профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний. Для профилактики РПЖ на подобном уровне рекомендуется проводить пропаганду активного образа жизни с высокой физической активностью (хождение пешком не менее 60 минут в день), отказа от курения, ограничения употребления алкоголя, жирной и жареной пищи, увеличения в рационе фруктов, овощей и рыбы. Необходимо включить в медицинские осмотры регулярное определение уровня в сыворотке крови общего тестостерона, параметров жирового обмена (общий холестерин, ТАГ, ЛПНП) с своевременной коррекцией обнаруженных факторов риска.

2. Основной задачей первичной профилактики РПЖ должно являться введение эпидемиологического мониторинга факторов риска во всех субъектах РФ. Рекомендуется проводить опрос граждан посредством единой анкеты для всех возрастных групп с установлением следующих факторов риска: возраста старше 55 лет, наследственности (наличие близких родственников с РПЖ), факта курения в настоящем и прошлом, общего стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в день (данные необходимы для расчёта индекса курящего человека, который при значении ≥ 20 пачек/лет свидетельствует об угрозе развития онкологических заболеваний), риска пагубного потребления алкоголя (более 3 стандартных доз ≥ 2 раз в неделю), физической активности (время хождения пешком в течение дня), нерационального питания (частота

употребления жирной и жареной пищи, рыбы, фруктов и овощей в неделю) и наличия хронического простатита в анамнезе. Для дополнительной оценки риска рекомендуется учитывать уровни в сыворотке крови общего тестостерона, общего холестерина (уже определяемого для оценки сердечно-сосудистого риска), а также ЛПНП и ТАГ. В случае подтверждения по результатам анкетирования наличия одного или нескольких факторов риска РПЖ должен проводиться второй этап диспансеризации для таких граждан, включающий углублённое профилактическое консультирование с целью коррекции выявленных факторов, рисунок 3.



Рисунок 3 – Предложения по рационализации системы первичной и вторичной профилактики рака предстательной железы на региональном уровне.

**Предложения по оптимизации отмечены зеленым цветом*

3. В качестве вторичной профилактики следует осуществлять скрининг РПЖ среди мужчин от 45 лет с пятилетним интервалом без ограничения по возрасту методом определения уровня общего ПСА в сыворотке крови. При обнаружении его концентрации от 4 нг/мл и более, согласно утвержденному приказу, пациента следует сразу направлять на специализированную консультацию у врача-хирурга или врача-уролога, рисунок 3.

К группам повышенного риска следует относить людей, у которых по результатам осмотра и анкетирования будет обнаружено 3 и более

предрасполагающих к заболеванию факторов, в том числе возраст старше 55 лет и повышение уровней как минимум одного из следующих показателей: общего тестостерона, общего холестерина, ЛПНП и/или ТАГ. Данная группа граждан должна проходить углублённое профилактическое консультирование с коррекцией обнаруженных факторов. Целесообразно расширить лабораторные исследования для групп риска ежегодным определением уровня общего ПСА.

4. Согласно действующим клиническим рекомендациям по РПЖ, третичная профилактика проводится среди пациентов II и III клинических групп и имеет цель предотвращение развития таких нежелательных явлений, возникающих в процессе терапии, как недержание мочи, эректильная дисфункция, цистит и рецидив опухоли. Рекомендована реабилитация пациентов с проведением психоэмоциональной поддержки, купирования болевого синдрома и комплекса упражнений лечебной физической культуры.

Предложенная система расширяет охват способствующих заболеванию факторов, уточняет степень их влияния у конкретного пациента и усиливает контроль за группами риска, что позволит с большей вероятностью узнавать о наличии предрасположенности к раку простаты, своевременно корректировать обнаруженные поведенческие факторы риска, а также проводить раннюю диагностику данного заболевания. Система подобного плана не вносит кардинальных изменений в существующую схему и обладает возможностью к сужению или расширению круга контролируемых предикторов, позволяет при минимальных экономических и временных затратах внедрить её в практическое здравоохранение субъектов РФ с учётом их региональных особенностей.

ВЫВОДЫ

1. В Кемеровской области – Кузбассе установлен рост заболеваемости РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости вырос на 45,83% с $28,28^0/0000$, 95% ДИ [26,85 – 29,71] в 2010 году до $41,24^0/0000$, 95% ДИ [39,75 – 42,73] в 2021 году при среднегодовом темпе прироста 4,43%. Многолетняя динамика смертности от РПЖ за анализируемый период характеризовалась тенденцией к росту, стандартизованный показатель смертности увеличился на 17,17% с $13,45^0/0000$, 95% ДИ [12,47 – 14,43] до $15,76^0/0000$, 95% ДИ [14,84 – 16,69] со среднегодовым темпом прироста 2,22%.

2. РПЖ стал самым распространённым видом (16,11%) в структуре заболеваемости мужского населения ЗНО в Кемеровской области – Кузбассе после рака трахеи, бронхов и лёгкого (19,60%). Во всех районах Кузбасса регистрировались высокие уровни заболеваемости и смертности с устойчивой тенденцией к росту. Установлено, что увеличение количества заболевших в большей степени связано с появлением новых и/или интенсификацией существующих факторов риска.

3. Ведущая роль в развитии РПЖ принадлежит конституциональным факторам риска: возраст старше 50 лет (ОШ 319,57, $p < 0,0001$), полиморфизм (CAG)_n в первом экзоне гена *AR* более 22 копий (ОШ 4,39, $p < 0,0001$) и наличие родственников первой степени родства с РПЖ (ОШ 4,08, $p = 0,006$). Выявлены этнические особенности в формировании заболеваемости РПЖ ($p = 0,01$). Обнаружены такие социально обусловленные факторы риска, как работа в первой (умственный труд) и второй (лёгкая физическая активность) группах по тяжести трудового процесса (ОШ 1,45, $p = 0,027$), а также курение (ОШ 2,04, $p < 0,001$), злоупотребление алкоголем (ОШ 2,12, $p < 0,001$) и малая физическая активность (ОШ 1,45, $p = 0,002$).

4. Установлено значение в канцерогенезе предстательной железы таких факторов пищевого поведения, как частое употребление жирной и жареной пищи (ОШ 1,84, $p < 0,001$) и молочных продуктов с содержанием жира $> 15\%$ (ОШ 1,43, $p = 0,03$). Обнаружена связь шансов развития РПЖ с хроническим простатитом в анамнезе (ОШ 1,66, $p = 0,014$). Выявлены факторы, имеющие защитное действие: работа, связанная с высокой физической активностью (ОШ 0,60, $p = 0,020$), частое употребление рыбы (ОШ 0,64, $p = 0,029$), а также фруктов и овощей (ОШ 0,68, $p = 0,020$). Регрессионная модель для обозначенных факторов риска имеет площадь под кривой 0,852, $p < 0,0001$ с чувствительностью 73,4% и специфичностью – 86,7%.

5. Установлено, что шансы развития РПЖ увеличивают высокие концентрации биохимических параметров гомеостаза: общего тестостерона (ОШ 5,30, $p < 0,001$), ЛПНП (ОШ 3,96, $p = 0,035$), общего холестерина (ОШ 2,90, $p = 0,023$), ТАГ (ОШ 2,71, $p = 0,048$). Показано наличие прямой умеренной связи между концентрацией общего тестостерона и стадией опухолевого процесса ($r = 0,62$). Регрессионная модель для биохимических факторов риска имеет площадь под кривой 0,713, $p < 0,0001$ с чувствительностью 74,6% и специфичностью – 64,7%.

6. Регионально-ориентированная система профилактики РПЖ должна быть усовершенствована введением эпидемиологического мониторинга за факторами риска, пропагандой среди населения здорового образа жизни с отказом от вредных привычек (курение, чрезмерное употребление алкоголя), повышением физической активности, сокращением в рационе жирной и жареной пищи, увеличением приёма фруктов, овощей и рыбы. Необходимо ежегодное обследование взрослого населения на наличие дислипидемии по показателям общего холестерина, ЛПНП и ТАГ, определением общего ПСА и общего тестостерона для мужчин 64 лет и старше с пятилетним интервалом, а также расширением мероприятий по вторичной профилактике групп риска ежегодным скринингом пациентов методом ПСА-тестирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Введение эпидемиологического мониторинга факторов риска РПЖ на всех территориях РФ.
2. Дополнение анкет, используемых для диспансеризации взрослого населения, вопросами о наличии РПЖ у близких родственников, хронического простатита в анамнезе, стаже курения и частоте употребления жирной пищи для граждан всех возрастных групп.
3. Включение в систему профилактики РПЖ определения концентраций общего тестостерона и параметров жирового обмена (общего холестерина, ЛПНП и ТАГ).
4. Ежегодное медицинское обследование и ПСА-тестирование мужчин из групп риска.
5. Формирование здорового образа жизни, улучшение осведомлённости населения об основных факторах риска РПЖ и необходимость регулярного медицинского обследования мужчин в целях ранней диагностики заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых эпидемиологическим проявлениям РПЖ по всему миру, заболеваемость и смертность от него по-прежнему остаются высокими как на территории РФ, так и за рубежом. В настоящем исследовании уточнены многие факторы риска данного заболевания и предложены мероприятия по совершенствованию региональной системы профилактики и скрининга. Однако ещё не до конца изучена роль многих диетических и метаболических факторов риска. Недостаточно внимания в исследованиях уделено и гормональному профилю, хотя влияние андрогенов на канцерогенез очевидно. До сих пор эти сведения широко используются лишь в лечении, а не в предупреждении изучаемого заболевания. Наконец, применяемая сегодня система профилактики не учитывает характерные региональные особенности эпидемиологии рака простаты, не следит за изменениями их динамики и направлена больше на определение характерных онкомаркеров у пациентов, как общий ПСА, чем предикторов данного заболевания у всего населения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рак предстательной железы: динамика заболеваемости и смертности в Кемеровской области / Смирнов А. В., Магарилл Ю. А., Штернис Т. А. // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 87-92.
2. Влияние дислипидемии на шансы развития рака предстательной железы / Смирнов А. В., Груздева О. В., Помешкин Е. В., Брагин-Мальцев А. И. // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 42-52.

3. Эпидемиологический анализ факторов риска развития рака предстательной железы / Смирнов А. В., Брусина Е. Б., Магарилл Ю. А., Гордеева Л. А. // **Профилактическая медицина.** – 2022. – Т. 25, № 8, – С. 75-82.

4. Смирнов, А. В. Тенденции заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Кемеровской области / А. В. Смирнов, Е. Б. Брусина // Проблемы медицинской микологии: материалы Всероссийского Конгресса по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии XXIII Кашкинские чтения (Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2020 г.). – 2020. – Т. 22, № 3 – С. 128.

5. Смирнов, А. В. Факторы риска рака предстательной железы в Кемеровской области / А. В. Смирнов // Проблемы медицины и биологии: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Кемерово, 22-23 апреля 2021 г.) Часть 2 / отв. ред. А. С. Сухих, Д. Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2021. – С. 176-178.

6. Смирнов, А. В. Биохимические параметры гомеостаза как фактор риска развития рака предстательной железы / А. В. Смирнов // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022: сборник тезисов LXXXIII научно-практической конференции с международным участием / Отв. ред. Н. А. Гавришева. – СПб., 2022. – С. 165.

7. Смирнов, А. В. Анализ современных тенденций заболеваемости и смертности от рака предстательной железы / А. В. Смирнов // Проблемы медицины и биологии: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Кемерово, 14-15 апреля 2022 г.) Часть 2 / отв. ред. Н.А. Шабалдин, Д.Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 52-54.

8. Смирнов, А. В. Влияние различных факторов риска на шансы развития рака предстательной железы в Кемеровской области / А. В. Смирнов // Проблемы медицины и биологии: материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Кемерово, 14-15 апреля 2022 г.) / отв. ред. Н.А. Шабалдин, Д.Ю. Кувшинов. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 54-57.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИМТ	– индекс массы тела (индекс «Кетле»)

ЛПНП	–	липопротеины низкой плотности
ОШ	–	отношение шансов
ПСА	–	простатический специфический антиген
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РПЖ	–	рак предстательной железы
РФ	–	Российская Федерация
ТАГ	–	триацилглицерины
ЭДТА-К2	–	двузамещённая калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты
(CAG) _n	–	количество повторов триплета цитозин-аденин-гуанин
<i>AR</i>	–	Adrenergic Receptor (ген андрогенового рецептора)
<i>BRCА2</i>	–	Breast Cancer 2 (ген рака яичников и молочной железы)
COVID-19	–	Coronavirus Diseases 2019
χ^2	–	критерий согласия Пирсона «Chi-квадрат»
‰_{0000}	–	относительный показатель на 100 тысяч человек

Подписано в печать 09.03.2023 г.

Формат 60 х 84 / 16.

Бумага – офсетная.

П. л. – 1,0.

Способ печати – оперативный.

Тираж 100 экз.

Отпечатано с готового авторского макета ООО «ВВС-А»
650099, г. Кемерово, ул. Д. Бедного, 1, оф. 423 т. (3842) 75-26-74
e-mail: ilya2k@bk.ru