

ISSN 1813-1905 (print)  
ISSN 2312-1017 (online)



3(83) `2023

YAKUT MEDICAL JOURNAL



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

Главный редактор  
Романова А.Н., д.м.н.

Редакционная коллегия:  
зам. гл. редактора и ответств. секретарь  
Попова Т.Е., д.м.н.,  
научный редактор  
Бурцева Т.Е., д.м.н.

Редакционный совет:  
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Воевода М.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)  
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)  
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)  
Нельсон Дебора, MD, профессор (США)  
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)  
Пузырев В.П., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Томск)  
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)  
Слепцова С.С., д.м.н., профессор (Якутск)  
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)  
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)  
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)  
Часнык В.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Редакторы  
Чувашова И.И.,  
Кононова С.И.,  
(англ.яз.) Посельская Н.В.

Компьютерная верстка  
Санниковой М.И.

Адрес издательства, редакции:  
677000, г. Якутск, Ярославского, 6/3,  
тел./факс (4112) 31-9394,  
e-mail: yscredactor@mail.ru  
ymj-red@mail.ru  
http: // www.ymj.mednauka.com

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

*Издаётся с 2003 г.  
Периодичность 4 раза в год*

*Зарегистрирован Управлением Федеральной службы  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций по Республике Саха (Якутия)  
от 13.12.2016 г.*

*Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00579*

*Подписной индекс: 78781  
Цена свободная*

*Журнал включен:*

*в утвержденный ВАК РФ Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, в которых рекомендована публикация основных  
научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук по биологическим наукам и медицине*

*в Российский индекс научного цитирования*

*в международную справочную систему «Ulrich's International Periodical  
Directory»*

*в международную базу цитирования «Web of Science»*

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## Оригинальные исследования

- Гончарова А.С., Егоров Г.Ю., Колесников Е.Н., Максимов А.Ю., Романова М.В., Сагалянц А.Б., Бондаренко Е.С.  
Исследование влияния XAV-939 на опухолевые стволовые клетки колоректального рака человека на гетеротопических моделях in vivo  
Алешина О.О., Аверьянова И.В.  
Особенности физического развития в возрастном и этническом аспектах среди женщин Магаданской области  
Корытина Г.Ф., Маркелов В.А., Ахмадишина Л.З., Азнабаева Ю.Г., Кочетова О.В., Ларкина А.П., Хуснутдинова Н.Н., Измайлова С.М., Загидуллин Н.Ш., Викторова Т.В.  
Гены над-зависимых деацетилаз семейства сиртуинов и риск развития различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких  
Николаева И.Э., Гольдерова А.С., Иванова В.Г., Кириллина М.П., Николаева Т.И.  
Созревание моноцитов в дендритные клетки по морфологическим признакам при раке молочной железы  
Федорова С.А., Попова С.А., Мордосова М.Л., Старостина М.И.  
Длина поколения в якутской популяции в XVIII-XIX вв.  
Терещенко С.Ю., Шубина М.В., Горбачева Н.Н.  
Генетические и клинические маркеры лактазной недостаточности у подростков центральных и южных регионов Восточной Сибири

## Методы диагностики и лечения

- Аргунова О.Г., Таппахов А.А., Дмитриева Н.Г., Макарова А.Н., Иванова М.Г.  
Стабилометрия в комплексной реабилитации пациентов после церебрального инсульта  
Ахвердян Ю.Р., Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е.  
Взаимосвязь системного уровня хемерина и клинико-лабораторных показателей у пациентов с ревматоидным артритом  
Макаров А.Д., Тобохов А.В., Пестерева В.Н., Ноев Д.Д., Сосина С.С., Тяпतिргянова Т.М.  
Остеобластические метастазы у больного с низкодифференцированной когезивной карциномой желудка  
Хафизова А.М., Давыдова Т.К., Варламова М.А.  
Нейропсихологическое исследование пациентов со спиноцереbellарной атаксией 1 типа

## Здоровый образ жизни. Профилактика

- Кононова С.К., Николаев В.М., Винокурова Д.М., Сидорова О.Г., Романова А.Н.  
Отношение молодежи г. Якутска к проблеме искусственного прерывания беременности  
Кириллина М.П., Софронова С.И., Николаев В.М., Гольдерова А.С., Комзин К.В.  
Практическое применение иммуноцитохимического метода исследования в диагностике предраковых заболеваний шейки матки

## Original research

- 5 Goncharova A.S., Egorov G.Yu., Kolesnikov E.N., Maksimov A.Yu., Romanova M.V., Sagakyants A.B., Bondarenko E.S.  
Study of XAV-939 effect on cancer stem cells of human colorectal cancer in heterotopic models in vivo  
9 Alyoshina O.O., Averyanova I.V.  
Physical development of women in Magadan Region in age and ethnic aspects  
14 Korytina G.F., Markelov V.A., Akhmadishina L.Z., Aznabaeva Yu.G., Kochetova O.V., Larkina A.P., Khusnutdinova N.N., Izmailova S.M., Zagidullin N.Sh., Viktorova T.V.  
Nad-dependent deacetylase genes of sirtuin family and risk of developing various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease  
18 Nikolaeva I.E., Golderova A.S., Ivanova V.G., Kirillina M.P., Nikolaeva T.I.  
Maturation of monocytes into dendritic cells by morphological signs in breast cancer  
21 Fedorova S.A., Popova S.A., Mordosova M.L., Starostina M.I.  
Generation length in the Yakut population in the XVIII-XIX centuries.  
24 Tereshchenko S.Yu., Shubina M.V., Gorbacheva N.N.  
Genetic and clinical markers of lactase deficiency in adolescents in the central and southern regions of Eastern Siberia

## Diagnostic and Treatment Methods

- 29 Argunova O.G., Tappakhov A.A., Dmitrieva N.G., Makarova A.N., Ivanova M.G.  
Stabilometry in complex rehabilitation of patients after cerebral stroke  
33 Akhverdyan Yu.R., Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Polyakova J.V., Seewordova L.E.  
Relationship of the systemic level of chemerin and clinical - laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis  
36 Makarov A.D., Tobokhov A.V., Pestereva V.N., Noev D.D., Sosina S.S., Tyaptirgyanova T.M.  
Osteoblastic metastases in a patient with low-grade cohesive gastric carcinoma  
40 Khafizova A.M., Davydova T.K., Varlamova M.A.  
Neuropsychological study of patients with spinocerebellar ataxia type 1

## Healthy Lifestyle. Prevention

- 44 Kononova S.K., Nikolaev V.M., Vinokurova D.M., Sidorova O.G., Romanova A.N.  
The attitude of young people in Yakutsk to the problem of artificial termination of pregnancy  
47 Kirillina M.P., Sofronova S.I., Nikolaev V.M., Golderova A.S., Komzin K.V.  
Practical application of the immunocytochemical research method in the diagnosis of precancerous diseases of the cervix

### Гигиена, санитария, эпидемиология и медицинская экология

### Hygiene, Sanitation, Epidemiology and Medical Ecology

- Олесова Л.Д., Чевычелов А.П., Собакин П.И., Охлопкова Е.Д.,  
Попова Т.Е., Софронова С.И., Романова А.Н.  
Состояние адаптационного потенциала работающего  
населения в зоне повышенного радиационного излучения  
Маринова Л.Г., Маркова С.В., Захарова Н.М.,  
Егорова В.Б., Николаева Е.С.  
Физическое развитие детей дошкольного возраста  
муниципальных районов Республики Саха (Якутия)
- 51 Olesova L.D., Chevychelov A.P., Sobakin P.I., Okhlopko E.D.,  
Popova T.E., Sofronova S.I., Romanova A.N.  
The state of the adaptive potential of the working population  
in the zone of increased radiation exposure  
58 Marinova L.G., Markova S.V., Zakharova N.M.,  
Egorova V.B., Nikolaeva E.S.  
Physical development of preschool children  
of municipal districts of the Republic of Sakha (Yakutia)

### Актуальная тема

### Topical Issue

- Курочкина Ю.Д., Королев М.А., Лetyagina Е.А., Банщикова Н.Е.,  
Сизиков А.Э., Богодерова Л.А., Убшаева Ю.Б.,  
Омельченко В.О., Акимова А.А., Муллагалиев А.А.,  
Чумасова О.А., Ильина Н.А.  
Факторы риска развития пневмонии у больных  
иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями,  
получающих ГИБП в условиях COVID-19  
Зайцева Н.В., Долгих О.В., Субботина А.А., Ярома А.В.  
Полиморфизм гена микросомальной эпиксидгидролазы *EPHX1*  
(rs1051740) у часто болеющих детей,  
проживающих в промышленном регионе юга Сибири  
Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносоев М.И.  
Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с разви-  
тием остеоартроза коленного сустава у больных с ожирением  
Зайкова З.А., Кравченко Н.А.  
Рак молочной железы:  
статистика заболеваемости и смертности  
Курашова Н.А., Петрова А.Г., Ваняркина А.С., Рычкова Л.В.,  
Даренская М.А., Москалева Е.В., Колесникова Л.И.  
Интегральный показатель оценки окислительного стресса  
в крови новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей  
Пшеничкова В.Г., Терютин Ф.М., Чердонова А.М.,  
Борисова Т.В., Федорова С.А., Барашков Н.А.  
Анализ варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4*  
у *GJB2*-негативных пациентов с потерей слуха в Якутии  
Давидович Н.В., Галиева А.С., Кукалевская Н.Н.,  
Башилова Е.Н., Давыдова Н.Г., Оправин А.С., Бажукова Т.А.  
Эндотелиальная дисфункция в патогенезе  
воспалительных заболеваний пародонта
- 61 Kurochkina Yu.D., Korolev M.A., Letyagina E.A., Bانشchikova N.E.,  
Sizikov A.E., Bogoderova L.A., Ubshaeva Yu.B.,  
Omelchenko V.O., Akimova A.A., Mullagaliev A.A.,  
Chumasova O.A., Ilyina N.A.  
Risk factors for the development of pneumonia in patients  
with immuno-inflammatory rheumatic diseases receiving GIBP  
in conditions of COVID-19  
65 Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Subbotina A.A., Yaroma A.V.  
Polymorphism of the microsomal epoxide hydrolase *EPHX1* gene  
(rs1051740) in often ill children living  
in the industrial region of southern Siberia  
68 Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I.  
Analysis of associations of candidate gene polymorphism  
with the development of knee osteoarthritis in obese patients  
72 Zaikova Z.A., Kravchenko N.A.  
Breast cancer:  
morbidity and mortality statistics  
75 Kurashova N.A., Petrova A.G., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V.,  
Darenskaya M.A., Moskaleva E.V., Kolesnikova L.I.  
Blood integrated indicator of oxidative stress  
in infants born to HIV-infected mothers  
79 Pshennikova V.G., Teryutin F.M., Cherdonova A.M.,  
Borisova T.V., Fedorova S.A., Barashkov N.A.  
Analysis of the c.757A>G p.(Ile253Val) variant of the *SLC26A4* gene  
in *GJB2*-negative patients with hearing loss in Yakutia  
84 Davidovich N.V., Galieva A.S., Kukalevskaya N.N.,  
Bashilova E.N., Davydova N.G., Opravin A.S., Bazhukova T.A.  
Endothelial dysfunction in the pathogenesis  
of inflammatory periodontal diseases

### Арктическая медицина

### Arctic Medicine

- Аверьянова И.В., Вдовенко С.И.  
Сравнительный анализ тепловизионных изображений  
жителей-северян в возрастном аспекте  
Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Елфимова А.Э.,  
Аликина В.А., Зябишева В.Н.  
Взаимосвязь показателей гипоталамо-гонадной оси  
и дофамина с метеорологическими факторами  
у здоровых мужчин, проживающих в Субарктике
- 88 Averyanova I.V., Vdovenko S.I.  
Comparative analysis of thermal imaging pictures  
of Northerners in the age aspect  
93 Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Elfimova A.E.,  
Alikina V.A., Zyabisheva V.N.  
The relationship of parameters of the pituitary-gonadal axis  
and dopamine with meteorological factors  
in healthy men living in the Subarctic

### Научные обзоры и лекции

### Scientific Reviews and Lectures

- Патракеева В.П., Контиевская Е.В.  
Современные представления об апоптозе  
Бодиенкова Г.М., Щепина М.О.  
Роль полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *CNTF*  
(rs1800169) в развитии и течении неврологических расстройств
- 97 Patrakeeva V.P., Kontievskaya E.V.  
Modern concepts about apoptosis  
102 Bodienkova G.M., Shchepina M.O.  
The role of the *BDNF* (rs6265) and *CNTF* (rs1800169) gene polymorphic  
variants in the development and progression of neurological disorders

## Точка зрения

## Point of View

- Кононова И.В., Малышева Л.А. 106 Kononova I.V., Malysheva L.A.  
Предпосылки для изучения болезней системы  
кровообращения с использованием биоимпедансного анализа  
у жителей Якутии Background for studying circulatory system  
diseases using bioimpedance analysis  
in residents of Yakutia
- Софронова С.И., Николаев В.М., Кириллина М.П., 111 Sofronova S.I., Nikolaev V.M., Kirillina M.P.,  
Романова А.Н., Охлопкова Е.Д. Romanova A.N., Okhlopko E.D.  
Хеликобактерная инфекция и неалкогольная жировая  
болезнь печени у работающего населения Южной Якутии:  
поиск ассоциации Helicobacter pylori infection and non-alcoholic fatty liver disease  
in the working population of South Yakutia:  
association research
- Николаев В.М., Софронова С.И., Томтосова Е.В., 114 Nikolaev V.M., Sofronova S.I., Tomtosova E.V.,  
Румянцев Е.К., Слепцова Н.А. Rumyantsev E.K., Sleptsova N.A.  
Уровень эндогенной интоксикации у лиц  
с избыточной массой тела The level of endogenous intoxication  
in overweight individuals

## Случай из практики

## Clinical Case

- Евсеева С.А., Никифорова М.И., Данилов Н.А., 117 Evseeva S.A., Nikiforova M.I., Danilov N.A.,  
Желобцова А.Ф., Иннокентьева Н.Н., Иванова О.Н.,  
Иванова И.С., Бурцева Т.Е. Zhelobtsova A.F., Innokentieva N.N., Ivanova O.N.,  
Ivanova I.S., Burtseva T.E.  
Острый токсический гепатит  
на фоне сахарного диабета I типа у подростка Acute toxic hepatitis on the background  
of type I diabetes mellitus in an adolescent
- Альтшулер Н.Э., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И., Попугаев К.А., 120 Altshuler N.E., Kruglyakov N.M., Bagzhanov G.I., Popugaev K.A.,  
Куцый М.Б., Аникьева Е.А., Докукин А.А. Kutcyi M.B., Anikyeva E.A., Dokukin A.A.  
Надпочечниковая и тиреоидная дисфункции  
при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии,  
потребовавшем применения терапевтической нормотермии. Adrenal and thyroid dysfunction  
in non-traumatic subarachnoid hemorrhage  
requiring therapeutic normothermia.  
Clinical observation
- Аргунова Е.Ф., Николаева С.А., Кондратьева С.А., 123 Argunova E.F., Nikolaeva S.A., Kondratyeva S.A.,  
Ядреева О.В., Протопопова Н.Н.,  
Егорова В.Б., Лукашевич А.С. Yadreeva O.V., Protopopova N.N.,  
Egorova V.B., Lukashevich A.S.  
Клинический случай мегалобластной анемии у подростка  
в сочетании с COVID-19 Clinical case of megaloblastic anemia  
in a teenager with COVID-19
- Слепцова С.С., Слепцов С.С., Индеева Л.Д., Антипина В.Н., 126 Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Indeeva L.D., Antipina V.N.,  
Новгородова К.О., Васильева М.М. Novgorodova K.O., Vasilyeva M.M.  
Лихорадка денге в Республике Саха (Якутия):  
случай завозной инфекции Dengue fever in the Republic of Sakha (Yakutia):  
a case of imported infection
- Черкасова Т.М., Гуревич Н.Л., Казанина А.Б., 129 Cherkasova T.M., Gurevich N.L., Kazanina A.B.,  
Никишина Е.В., Акулова Н.А. Nikishina E.V., Akulova N.A.  
Клинический случай неиммунной водянки у недоношенного  
новорожденного с хромосомной аномалией A clinical case of non-immune hydrops in a premature newborn  
with a chromosomal anomaly





## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.С. Гончарова, Г.Ю. Егоров, Е.Н. Колесников,  
А.Ю. Максимов, М.В. Романова, А.Б. Сагакянц,  
Е.С. Бондаренко

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.01

УДК 57.084.1

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ XAV-939 НА ОПУХОЛЕВЫЕ СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ЧЕЛОВЕКА НА ГЕТЕРОТОПИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ *IN VIVO*

Исследовано содержание клеток, имеющих маркеры опухолевых стволовых клеток (ОСК) в образцах ксенотрансплантатов колоректального рака (КРР) человека, выделенных у животных-опухоносителей после воздействия малой молекулой XAV-939, 5-фторурацилом, а также комбинацией XAV-939 с 5-фторурацилом. На момент окончания эксперимента в группе, которой вводили комбинацию препаратов, опухолевые узлы были значительно меньше, чем в контроле. Наиболее высокие уровни клеток с фенотипическими признаками ОСК были характерны для образцов контрольной группы и образцов, полученных в группе с воздействием 5-фторурацилом в режиме монотерапии, а в группах с воздействием XAV-939, а также комбинацией XAV-939 и 5-фторурацила отмечалось снижение количества данных клеток. Полученные данные характеризуют XAV-939 как перспективное вещество для дальнейшего изучения его эффективности в отношении ОСК при КРР при комбинации данного препарата со стандартной терапией.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, опухолевые стволовые клетки, CD44, CD133.

The purpose of this study was to investigate the numbers of cells with CSC markers in samples of human colorectal cancer (CRC) xenografts isolated in animals with tumors after exposure to the small molecule XAV-939, 5-fluorouracil, and to the combination of XAV-939 with 5-fluorouracil. By the end of the experiment, tumor nodules in the group of animals receiving the combination of drugs were significantly smaller than in the control group. The highest levels of cells with phenotypic signs of CSCs were characteristic of samples from the control group, and for samples obtained from the group receiving 5-fluorouracil as monotherapy. Decreased numbers of these cells were observed in groups receiving XAV-939 and the combination of XAV-939 and 5-fluorouracil. The obtained data characterize XAV-939 as a promising substance for further study of its effectiveness against CSC in CRC when this drug is combined with standard therapy.

**Keywords:** colorectal cancer, CRC, cancer stem cells, CD44, CD133.

**Введение.** На сегодняшний день колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей. Считается, что неудовлетворительные результаты лечения связаны с существованием популяции, отличающихся низкой скоростью пролиферации и способностью к мультипотентной дифференцировке, а также устойчивостью к разным видам противоопухолевого воздействия [1]. Данная популяция клеток характеризуется наличием различных специфических маркеров, биологические функции которых способствуют формированию

признаков, свойственных ОСК [2]. Такие белки, как CD44, CD133, часто используются для идентификации ОСК, а также в качестве прогностических маркеров течения заболевания при КРР [6].

Немаловажным является резистентность долгоживущих, низкопролиферативных ОСК к цитотоксическим воздействиям, что указывает на необходимость разработки и применения таргетных препаратов, направленных на ОСК и нарушение их сигналинга, например пути Wnt, имеющего важное значение в поддержании пула ОСК, кроме того, в ряде исследований была показана связь его активации с прогрессированием ряда злокачественных опухолей, включая КРР, в связи с чем ингибирование Wnt сигнального пути рассматривается как перспективное терапевтическое направление при КРР [5, 11].

В последние годы активно обсуждается возможность применения специфической терапии, направленной на связанный с ОСК сигналинг в сочетании с традиционными химиотерапевтическими режимами для элиминации как дифференцированных раковых клеток, так и популяции ОСК с целью предотвращения возможного рециди-

ва [8]. На данный момент несколько десятков различных соединений, в том числе и малых молекул, проходят различные стадии доклинических и клинических исследований [2]. Как один из возможных вариантов ингибирования Wnt сигналинга рассматривается применение малой молекулы XAV-939 [7]. В работах по изучению возможных механизмов действия этого кандидата было показано, что в клетках КРР SW480, обработанных XAV-939, происходила стабилизация уровня белкового комплекса, включающего белки Axin, APC, GSK-3b, Ck1a, тем самым обеспечивая блокировку аномально активированного сигнального пути Wnt [3]. Помимо этого, на клеточной линии H446 было показано, что в сравнении с другими ингибиторами пути Wnt XAV-939 проявляет сильную специфичность в отношении этого сигналинга, не влияя на другие молекулярные пути [4]. Однако упомянутые работы были выполнены с использованием клеточных линий, поэтому немаловажной задачей является проведение работ по исследованию влияния ингибитора сигнального пути Wnt XAV-939 на ОСК на моделях *in vivo*, полученных путем ксенотрансплантации клинических образцов, которые в значительной

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону: **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательного лабораторного центра, fateyeva\_a\_s@list.ru, **ЕГОРОВ Георгий Юрьевич** – аспирант, **КОЛЕСНИКОВ Евгений Николаевич** – д.м.н., зав. отд., rniol@list.ru, **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., зам. генерального директора по перспективным научным разработкам, mloi@list.ru, **РОМАНОВА Мария Вадимовна** – м.н.с., m.v.mindar@gmail.com, **САГАКЯНЦ Александр Борисович** – к.б.н., доцент, зав. лаб., asagak@rambler.ru, **БОНДАРЕНКО Елена Сергеевна** – м.н.с., rniol@list.ru.

степени способны отражать сложную биологию и поведение человеческих опухолей в ответ на ту или иную терапевтическую стратегию.

В связи с вышеперечисленными фактами **целью** данной работы являлось исследовать содержание клеток, имеющих маркеры ОСК в образцах ксенотрансплантатов КРР человека, выделенных у животных-опухоносителей после воздействия малой молекулой XAV-939, 5-фторурацилом, а также комбинацией XAV-939 с 5-фторурацилом.

**Материалы и методы исследования.** Для генерации подкожных опухолей был использован полученный ранее в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России перевиваемый ксенотрансплантат КРР человека. Первичная опухоль была взята от пациента с диагностированным раком селезеночного угла ободочной кишки T<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> при выполнении хирургического этапа лечения, а именно резекции поперечно-ободочной кишки. У пациента было получено письменное согласие на передачу биологического материала.

Эксперимент выполняли на 20 мышах женского пола линии Balb/c Nude, полученных из «SPF-вивария» ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Возраст мышей составлял 5-6 недель, вес колебался в диапазоне 20-24 г. Содержание животных осуществляли в SPF виварии Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все манипуляции в ходе эксперимента были выполнены в соответствии с этическими принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г). Протокол исследования прошел одобрение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Для данного исследования использовался подкожный ксенотрансплантат четвертой генерации, для создания которого была выполнена имплантация фрагментов опухолевого ксенотрансплантата третьей генерации под кожу бедра мышам Balb/c Nude. При этом применяли инъекционную анестезию с использованием ветеринарных препаратов «Ксила» в дозе 20 мг/кг для премедикации и «Золел-100» в дозе 50 мг/кг для наркотизации.

Исследуемую молекулу XAV-939 (Sigma-Aldrich) вводили животным перорально в дозе 25 мг/кг, 5-фторурацил – внутривенно в дозе 25

мг/кг, 0,9% NaCl – внутривенно, стерильную воду – перорально. Режим введения 2 раза в неделю. Животные контрольной группы получали с той же кратностью вещества-носители: 0,9% раствор NaCl, стерильная вода.

Мышей-опухоносителей распределили на 4 группы, в каждой n=5: группа 1 – 5-фторурацил («5-Fu»), группа 2 – XAV-939, группа 3 – XAV-939+5-фторурацил («XAV-939+5-Fu») и группа 4 – контрольная.

Для распределения животных по группам в качестве критерия использовали объем опухолевого узла к моменту начала введения препарата, что составило 50±20% мм<sup>3</sup>. Распределение животных по группам выполняли таким образом, чтобы разброс значений объемов опухолевых узлов в группах был минимальный.

Замеры опухолевых узлов выполняли два раза в неделю, их объемы определяли с помощью формулы –  $V = a \times b \times c \times \pi / 6$ , где V – объем опухоли (мм<sup>3</sup>), а, b, c – линейные размеры эллипсоида (мм).

Определение количества клеток, имеющих маркеры ОСК CD45-44+, CD45-133+, CD45-44+133+, выполняли в образцах ксенотрансплантатов КРР человека, выделенных у животных-опухоносителей. Измерения осуществляли на проточном цитометре FacsCanto II (Becton Dickinson, США) с двумя лазерами, характеризующимися длинами волн возбуждения флуорофоров 488 нм и 633 нм с возможностью использовать до 6 моноклональных антител одновременно в одной пробирке. Данную работу выполнили с использованием набора моноклональных антител: CD44 FITC (BD Pharmingen, USA)/CD133 APC (BD, USA)/CD45 APC-Cy7 (BD, USA).

Полученные данные анализировали при помощи пакета программ STATISTICA и Excel. Для проверки гипотезы о нормальном распределении использовали тест Шапиро-Уилка, после чего оценивали различия между группами, применяя к полученным данным непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

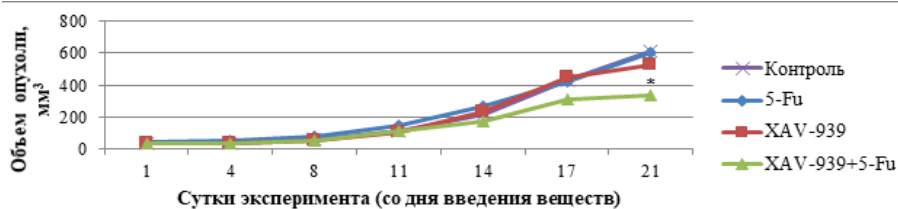


Рис. 1. Динамика роста опухоли в экспериментальных и контрольной группах. \* Статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

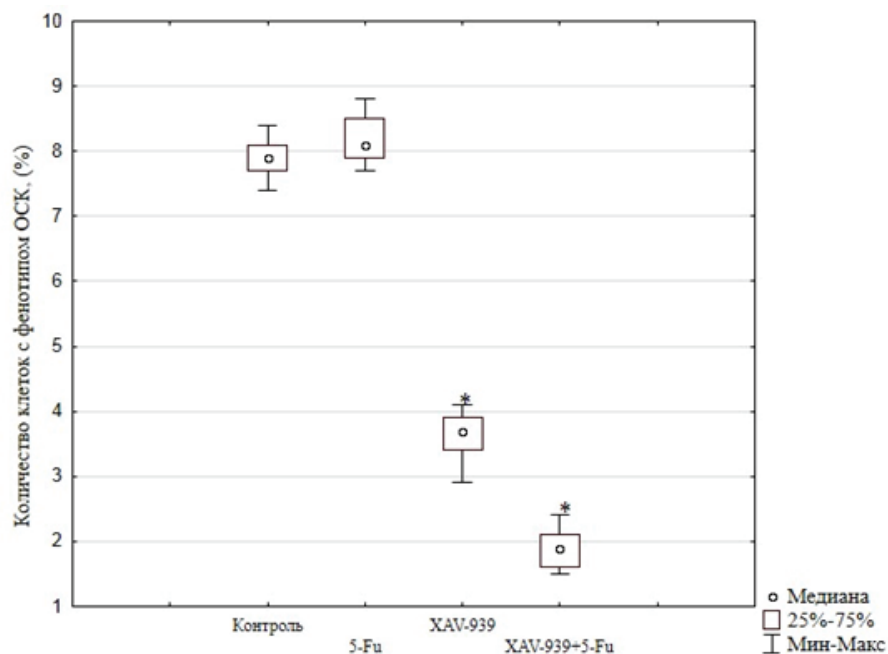


Рис. 2. Количество клеток с фенотипом CD45-44+ в экспериментальных и контрольной группах. \*Статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни ( $p\text{-val} < 0,05$ )

**Результаты и обсуждение.** В ходе эксперимента была выявлена динамика роста ксенотрансплантатов трех экспериментальных и одной контрольной групп. Объем опухоли в группе с введением 5-фторурацила и в группе, где животным вводили XAV-939, значительно не отличался от объемов опухолей контрольной группы. Объем опухолевых узлов в экспериментальной группе, с воздействием комбинацией малой молекулы XAV-939 с 5-фторурацилом составил 335,2 мм<sup>3</sup>, что было статистически значимо меньше объемов опухолей в контрольной группе – 609,3 мм<sup>3</sup> ( $p\text{-val}<0,05$ ). Данные, демонстрирующие динамику роста опухолевых узлов, представлены на рис. 1.

При определении количества клеток с фенотипом CD45-44+ было выявлено, что их уровень в контрольной группе составил 7,9 % [7,7 %; 8,1 %], в группе, принимавшей 5-фторурацил, содержание данных клеток составило 8,1 % [7,9 %; 8,5 %]. Процент клеток, несущих молекулу CD44 в группе, принимавшей исследуемое вещество XAV-939, составил 3,7 % [3,4 %; 3,9 %], что было статистически значимо меньше количества клеток с этим фенотипом в образцах группы контроля ( $p\text{-val}<0,05$ ). В группе с комбинацией препаратов 5-фторурацил и XAV-939 содержание клеток с фенотипом CD45-44+ составило 1,9 % [1,6 %; 2,1%], что так же, как и в группе с монотерапией XAV-939, было статистически значимо меньше количества клеток CD45-44+ в образцах контрольной группы ( $p\text{-val}<0,05$ ).

Экспериментальные данные, характеризующие количество клеток с фенотипом CD45-44+, отображены на рис. 2.

При анализе количества клеток с фенотипом CD45-133+ было выявлено, что в контрольной группе их содержание составило 8,1% [7,9%; 8,4%], а в группе с введением 5-фторурацила – 6,4% [6,3%; 7,7%]. В образцах группы, принимавшей препарат XAV-939, было выявлено 5,3% [4,9%; 5,5%] клеток с фенотипом CD45-133+, а у группы с комбинацией препаратов 5-фторурацил и XAV-939 содержание данных клеток составило 5,1% [4,4%; 5,3%]. Как в группе с монотерапией XAV-939, так и в группе с воздействием комбинацией XAV-939 и 5-фторурацилом количество клеток CD45-133+ было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе ( $p=0,0122$ ).

Распределение количества клеток с фенотипом CD45-133+ в экспериментальных группах отображено на рис. 3.

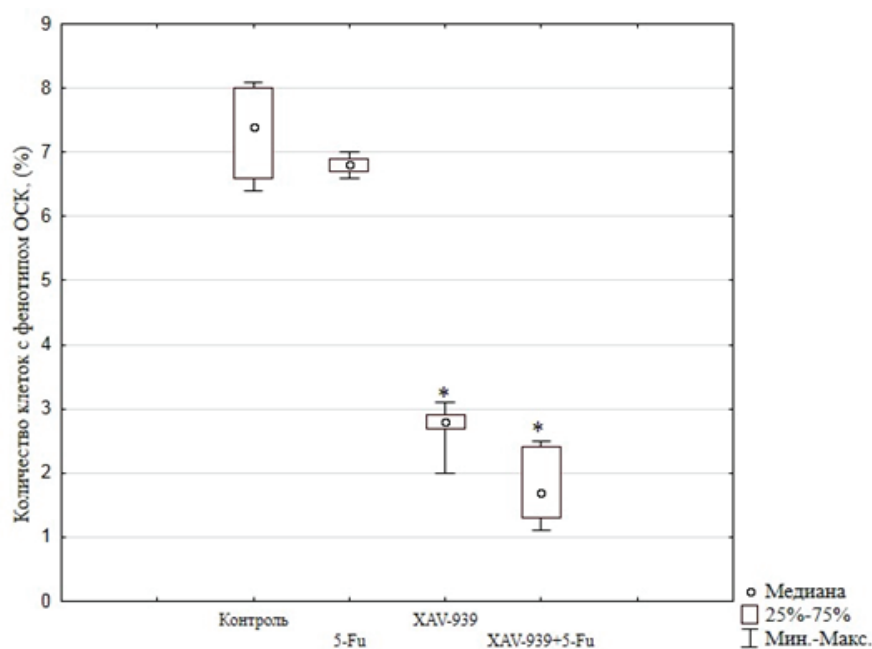
В ходе работы также было опреде-

лено количество клеток с фенотипом CD45-44+133+: в контрольной группе их количество составило 7,4% [6,6%; 8%], в группе с введением 5-фторурацила процентное содержание клеток составило 6,8% [6,7%; 6,9%]. В образцах ксенотрансплантатов животных, принимавших XAV-939, количество клеток с фенотипом CD45-44+133+ составило 2,8% [2,7%; 2,9%], а у животных, принимавших комбинацию препаратов – 1,7% [1,3%; 2,4%] клеток, что было

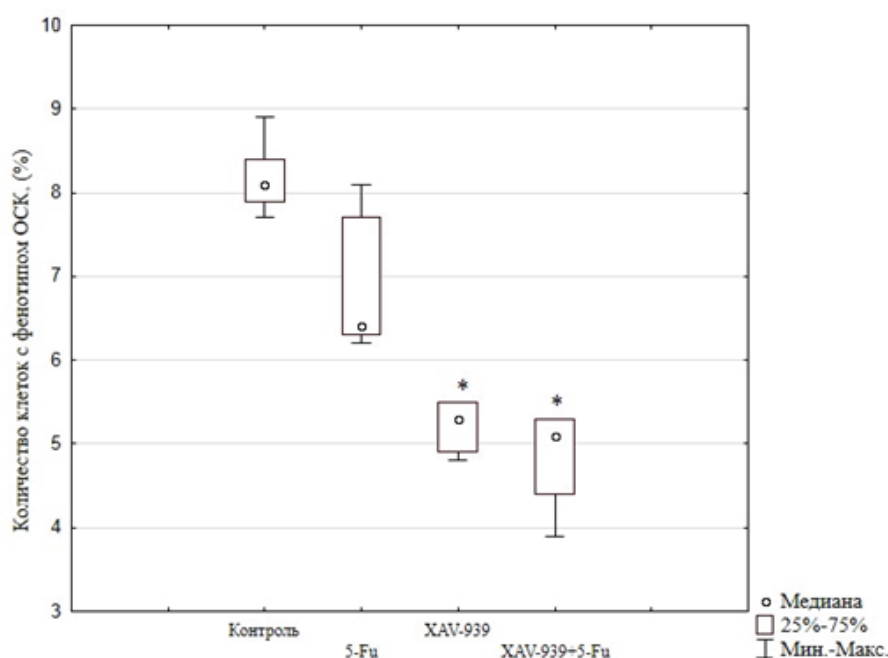
статистически значимо меньше, чем в образцах группы контроля ( $p\text{-val}<0,05$ ).

Данные, характеризующие количество клеток с фенотипом CD45-44+133+, отображены на рис. 4.

Анализ массива литературных данных последних лет демонстрирует значительный рост интереса к изучению ОСК, их биологических функций и роли в онкогенезе [7,10,11]. В ряде работ по изучению прогностического потенциала маркеров ОСК CD44 и CD133 при



**Рис. 3.** Количество клеток с фенотипом CD45-133+ в экспериментальных и контрольной группах. \*Статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни ( $p<0,05$ )



**Рис. 4.** Количество клеток с фенотипом CD45-44+133+ в экспериментальных и контрольной группах. \*Статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни ( $p<0,05$ )

KPP было показано, что высокие уровни экспрессии этих белков ассоциированы с высоким риском рецидивирования и метастазирования опухоли [9, 10]. Согласно исследованиям L. Spelt и соавт. (2018) пациенты, опухоли которых характеризовались высоким содержанием клеток с фенотипом CD45-133+, имели худшую выживаемость, чем пациенты без данного исследуемого маркера [9]. Напротив, при нокдауне *CD44* было продемонстрировано подавление инвазии, пролиферации и миграции опухолевых клеток. Кроме того, на клеточной линии KPP человека SW620 было показано, что экспрессия маркеров OCK CD44+ и CD133+ связана с феноменом лекарственной устойчивости к цитостатикам [3].

В ходе нашего исследования было показано, что наиболее высокие уровни клеток с фенотипическими признаками OCK были характерны для образцов контрольной группы и образцов, полученных в группе с воздействием 5-фторурацилом в режиме монотерапии, что в сочетании с отсутствием значимого снижения объема опухолевых узлов в этой группе можно рассматривать как признак резистентности к этому препарату, что согласуется с описанными в литературе тенденциями, характеризующими OCK и их динамику. Статистически значимое снижение объемов опухолевых узлов в группе с воздействием комбинацией

препаратов указывает на более выраженную эффективность сочетанного действия этих препаратов, чем воздействие ими в режиме монотерапии.

**Вывод.** В ходе данной работы было показано снижение количества клеток с фенотипом OCK CD45-44+, CD45-133+, CD45-44+133+ в образцах ксенотрансплантатов в группах животных с воздействием с тестируемым веществом XAV-939, а также комбинацией XAV-939 и 5-фторурацилом, что можно рассматривать как признак подавления сигнального пути Wnt. Полученные данные характеризуют XAV-939 как перспективное вещество для дальнейшего изучения его эффективности в отношении OCK при KPP при комбинации данного препарата со стандартной терапией.

## Литература

1. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы / О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. 2021. Т. 2, № 2. С. 50–56.  
Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem / O.I. Kit, E. A. Dzhenkova, Je. A. Mirzoyan [et al.] // South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2):50–56
2. Annett S., Robson T. Targeting cancer stem cells in the clinic: Current status and perspectives // Pharmacology & Therapeutics. 2018; 187: 13–30. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.001
3. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling induces the transcription of cystathionine- $\gamma$ -lyase, a stimulator of tumor in colon cancer / K. Fan, N. Li, J. Qi [et al.] // Cellular Signalling. 2014; 26(12):2801–2808. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.08.023.
4. Wnt inhibitor XAV939 suppresses the viability of small cell lung cancer NCI-H446 cells and induces apoptosis / W. Guo, F. Shen, W. Xiao [et al.] // Oncology Letters. 2017; 14(6):6585–6591. DOI: 10.3892/ol.2017.7100.
5. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Contributes to Paclitaxel Resistance in Bladder Cancer Cells with Cancer Stem Cell-Like Properties / R. Jiménez-Guerrero, A. Belmonte-Fernández, M. L. Flores [et al.] // Int J Mol Sci. 2021; 23(1):450. DOI: 10.3390/ijms23010450.
6.  $\beta$ -carotene regulates cancer stemness in colon cancer in vivo and in vitro / K. E. Lee, M. Kwon, Y. S. Kim [et al.] // Nutr Res Pract. 2022; 16(2):161–172. DOI: 10.4162/nrp.2022.16.2.161.
7. XAV-939 inhibits epithelial-mesenchymal transformation in pulmonary fibrosis induced by crystalline silica via the Wnt signaling pathway / Z. Lv, H. Xu, X. Si [et al.] // Environ Toxicol. 2022. DOI: 10.1002/tox.23693.
8. MicroRNA-148a/152 cluster restrains tumor stem cell phenotype of colon cancer via modulating CCT6A / X. Peng, G. Chen, B. Lv [et al.] // Anti-Cancer Drugs. 2022; 33(1):e610. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001198.
9. The Prognostic Role of Cancer Stem Cell Markers for Long-term Outcome After Resection of Colonic Liver Metastases / L. Spelt, A. Sasor, D. Ansari // Anticancer Res. 2018; 38(1):313–320.
10. P. Xia, X.-Y. Xu Prognostic significance of CD44 in human colon cancer and gastric cancer: Evidence from bioinformatic analyses // Oncotarget. 2016; 7(29):45538–45546. DOI: 10.18632/oncotarget.9998.
11. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target / H. Zhao, T. Ming, S. Tang // Mol Cancer. 2022; 21(1):144. DOI: 10.1186/s12943-022-01616-7.



О.О. Алешина, И.В. Аверьянова

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В ВОЗРАСТНОМ И ЭТНИЧЕСКОМ АСПЕКТАХ СРЕДИ ЖЕНЩИН МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.02

УДК 612.6

Изучена динамика основных антропометрических показателей среди женщин различных этнических групп и регионов проживания зрелого и пожилого возраста.

Полученные данные позволили установить, что от зрелого к пожилому периоду онтогенеза исследуемые выборки характеризуются снижением длины тела на фоне возрастания массы тела, индекса массы тела и окружности талии. Выявлены возрастные и этнические особенности соматометрического статуса женщин Магаданской области, результаты которых необходимо учитывать при формировании региональных нормативов физического развития.

**Ключевые слова:** антропометрические показатели, этническая принадлежность, популяция человека, женщины Магаданской области, ожирение.

The dynamics of the main anthropometric indicators among women of different ethnic groups and regions of residence of mature and old age was studied.

The data obtained made it possible to establish that from the mature to the elderly period of ontogenesis, the studied samples are characterized by a decrease in body length against the background of an increase in body weight, body mass index and waist circumference. The age and ethnic features of the somatometric status of women in the Magadan region were revealed, the results of which must be taken into account when forming regional standards for physical development.

**Keywords:** anthropometric indicators, ethnicity, human population, women of the Magadan region, obesity.

**Введение.** По данным ВОЗ, ожирение признано «эпидемией XXI века» в связи с постоянным ростом данного заболевания [27]. По экспертным оценкам, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [24]. Для выявления отклонений в физическом развитии в течение многих десятилетий в клинической практике здравоохранения используются антропометрические показатели как способ выявления заболеваний, классификации аномалий и оценки дальнейшего лечения человека [29]. Они также являются интегративными характеристиками, определяющими качество жизни населения, реагируя на экологические, социальные и гигиенические изменения факторов окружающей среды [18]. Антропометрический метод является недорогим, неинвазивным и универсально применимым для оценки размера, пропорций и состава человеческого тела, которые характеризуются изменчивостью на протяжении жизни человека [5, 31].

Неизбежным следствием социаль-

но-экономического развития и совершенствования медицинских технологий является рост численности пожилого населения [22]. Данная группа характеризуется повышенным риском возникновения многих заболеваний, в том числе кардиометаболических [14, 33]. Тщательный мониторинг показателей физического развития и ИМТ на протяжении жизни представляет собой не только способ выявления избыточного веса и ожирения, но также может являться предиктором ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний в пожилом возрасте [28].

В условиях Севера на организм человека дополнительное негативное влияние оказывает совокупность неблагоприятных климатических факторов [3]. В связи с меньшей надежностью функциональных систем и ограниченностью адаптационных возможностей люди пожилого возраста являются наиболее уязвимой к климатогеографическим факторам Севера группой [2]. При этом важным моментом является изучение соматометрических показателей не только пришлого, но также коренного населения, для которого субэкстремальные и экстремальные условия северных регионов могут считаться адекватными [6]. Не теряет актуальность и мониторинг показателей физического развития аборигенной популяции Севера

России, так как в первом десятилетии XXI века для данной группы характерен рост «болезней цивилизации», в том числе сердечно-сосудистых и эндокринных [4].

Таким образом, **целью** данной работы является анализ основных соматометрических показателей женщин разных этнических групп зрелого и пожилого возраста, проживающих на территории Магаданской области.

**Материалы и методы исследования.** На базе филиала «Северо-Эвенская районная больница» государственного бюджетного учреждения «Магаданская областная больница» проведен анализ амбулаторных карт и результатов диспансеризации жителей Северо-Эвенского городского округа. Аналогичная работа была проведена на базе Магаданского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника» (амбулаторного отделения №1).

В ходе работы проведен сбор и анализ основных соматометрических показателей: длина тела (ДТ, см), масса тела (МТ, кг), окружность талии (ОТ, см). На основе полученных данных проведен расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле  $ИМТ = МТ/ДТ^2$ , где ДТ – длина тела в метрах. Интерпретация показателя ИМТ женщин-европеоидов проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организа-

ции здравоохранения (ВОЗ) [34]. Для женщин-аборигенов использовалась интерпретация, предложенная для азиатской популяции [21].

Всего были проанализированы данные 1064 женщин зрелого и пожилого возраста. Возрастная классификация женщин проводилась согласно периодизации, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии в 1965 г. [8]. Полученные данные разделены на 6 групп согласно этническому и возрастному критериям: 1-я и 2-я – аборигенное население зрелого и пожилого возраста п. Эвенск, 3-я и 4-я – европеоидное население зрелого и пожилого возраста п. Эвенск, 5-я и 6-я – европеоидное население зрелого и пожилого возраста г. Магадана. Выборка аборигенного населения состоит из двух народов: эвены и коряки, которые относятся к монголоидному антропологическому типу [15]. Европеоидное население представлено уроженцами Магаданской области в 1–2 поколениях, преимущественно из числа славян.

Исследования проведены в рамках региональной программы «Колымское долголетие» и пилотного проекта «Репродуктивное здоровье» за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН.

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Статистический анализ полученных данных проведен с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Результаты представлены в виде среднего значения и его ошибки ( $M \pm m$ ). В работе критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 представлены основные показатели физического развития женщин аборигенного и европеоидного населения Магаданской области. В табл. 2 отражены статистически значимые различия между изучаемыми характеристиками. Необходимо отметить, что длина тела является ведущим показателем для оценки физического развития, характеризующимся генетической детерминированностью [16] и тенденцией изменяться с возрастом [30]. В ходе исследования выявлено выраженное, статистически значимое возрастное снижение длины тела как среди аборигенного населения, так и среди европеоидов п. Эвенска и г. Магадана. Стоит отметить, что статистически значи-

мо наиболее низкие показатели длины тела в зрелом и пожилом возрасте отмечены среди женщин-аборигенов п. Эвенска относительно европеоидного населения, что является характерной особенностью коренных малочисленных народов Севера [1, 12]. При этом выборки европеоидного населения не отличаются между собой по данному показателю.

Масса тела является показателем морфологического состояния организма [16], который отражает уровень здоровья и образ жизни человека [25]. В ходе работы выявлено статистически значимое увеличение данного показателя в возрастном аспекте в каждой изучаемой группе. Женщины-аборигены, как и по показателю длины тела, имеют значимо низкие значения массы тела относительно двух европеоидных групп. Стоит отметить, что европеоидное население п. Эвенска и г. Магадана не имеет между собой различий по данному показателю как в зрелом, так и в пожилом возрасте.

Наибольший интерес представляет показатель ИМТ, увеличение которого повышает вероятность развития хронических неинфекционных заболеваний, риск ухудшения здоровья [17] и рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых и метаболических

Таблица 1

Антропометрические показатели женщин различных возрастных и этнических групп, ( $M \pm m$ )

Наименование показателя	Аборигенное население п. Эвенска		Европеоидное население п. Эвенска		Европеоидное население г. Магадана	
	зрелого возраста (1)	пожилого возраста (2)	зрелого возраста (3)	пожилого возраста (4)	зрелого возраста (5)	пожилого возраста (6)
Средний возраст, лет	41,3 $\pm$ 1,3	62,3 $\pm$ 1,0	39,5 $\pm$ 1,1	62,8 $\pm$ 1,2	43,4 $\pm$ 0,4	67,3 $\pm$ 0,4
Длина тела, см	157,8 $\pm$ 1,1	154,5 $\pm$ 1,2	164,3 $\pm$ 1,1	160,3 $\pm$ 1,3	163,3 $\pm$ 0,3	160,3 $\pm$ 0,4
Масса тела, кг	62,1 $\pm$ 1,2	65,8 $\pm$ 1,4	71,7 $\pm$ 1,2	74,9 $\pm$ 1,1	71,0 $\pm$ 0,6	74,5 $\pm$ 0,9
Окружность талии, см	81,4 $\pm$ 1,6	87,5 $\pm$ 2,6	89,3 $\pm$ 1,8	89,7 $\pm$ 2,5	82,6 $\pm$ 1,7	87,9 $\pm$ 0,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,0 $\pm$ 0,6	27,6 $\pm$ 1,0	26, $\pm$ 1,0	29,7 $\pm$ 1,1	27,3 $\pm$ 0,5	29,4 $\pm$ 0,4
N	52	22	34	23	702	226

Таблица 2

Статистически значимые различия между исследуемыми группами

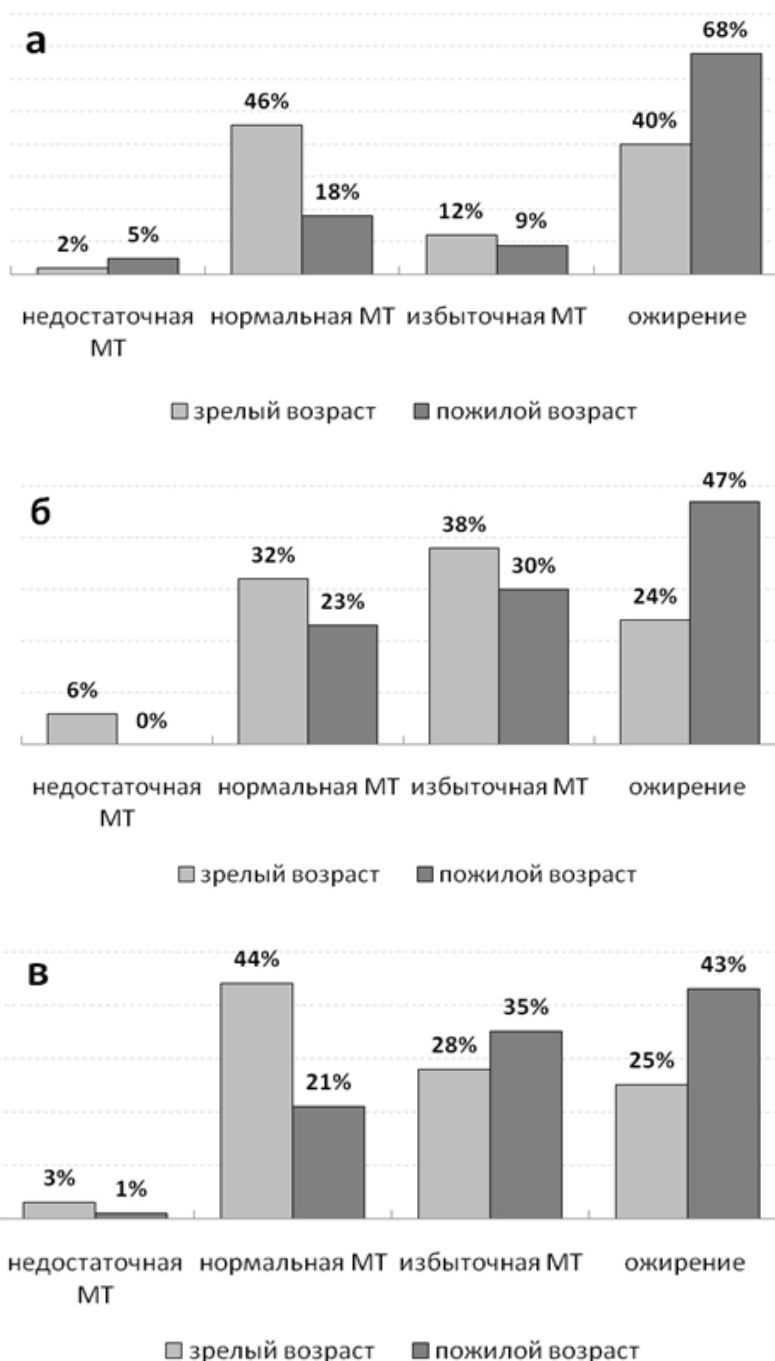
Наименование показателя	Группы								
	1-2	3-4	5-6	1-3	1-5	3-5	2-4	2-6	4-6
Длина тела, см	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,38	p<0,01	p<0,001	p=1
Масса тела, кг	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,60	p<0,01	p<0,001	p=0,78
Окружность талии, см	p<0,05	p=0,89	p<0,001	p<0,01	p=0,61	p<0,01	p=0,54	p=0,88	p=0,49
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p=0,39	p=0,99	p=0,24	p=0,16	p=0,09	p=0,79

заболеваний [19, 32]. Данный индекс используется для выявления избыточного веса и ожирения, которые обозначают избыток массы тела, возникающий из-за дисбаланса между тремя энергетическими компонентами: потреблением пищи, расходом энергии и накоплением энергии [23]. В ходе анализа средних значений ИМТ среди женщин-аборигенов п. Эвенска как в зрелом, так и в пожилом возрасте выявлено ожирение, а европеоидное население Магаданской области характеризуется наличием избыточной массы тела. При этом отмечено возрастное статистически значимое увеличение данного показателя в каждой группе, которое объясняется выраженным ростом массы тела на фоне снижения длины тела.

Для более подробного изучения индекса массы тела была проведена дифференциация анализируемых групп по данному параметру, результаты которой представлены на рисунке. Исходя из представленных данных видно, что в группе женщин аборигенного населения (рисунок, а) недостаточная масса тела была отмечена у 2% представителей зрелого и 5% пожилого возраста. Нормальная и избыточная масса тела была выявлена у 46 и 12% в зрелом возрасте, и у 18 и 9% женщин пожилого возраста соответственно, тогда как ожирение было зафиксировано у 40% женщин зрелого возраста с увеличением доли встречаемости в пожилом возрасте до 68%.

На рисунке 1, б представлена дифференциация по ИМТ для группы лиц европеоидного населения п. Эвенска. Из приведенных данных видно, что для 6% женщин зрелого возраста характерна недостаточность массы тела, с отсутствием в данной категории лиц пожилого возраста. Нормальная масса тела была зафиксирована у 32% женщин в зрелом возрасте и 23% в пожилом. Избыточная масса тела отмечена у 38% лиц в выборке зрелого возраста, у 30% - пожилого. Среди женщин европеоидного населения п. Эвенска зрелого возраста 24% имеют ожирение, в пожилом возрасте с данным показателем отмечено 47% лиц.

Среди лиц зрелого возраста европеоидного населения г. Магадана (рисунок, в) недостаточная масса тела выявлена у 3%, нормальная - у 44%, избыточная - у 28%, а ожирение характерно для 25% женщин. В пожилом возрасте недостаточная МТ была зафиксирована у 1% обследуемых, нормальная - у 21%, избыточная МТ и ожирение были отмечены у 35% и



Распределение по индексу массы тела (МТ) среди женщин а) аборигенного населения п. Эвенск, б) европеоидного населения п. Эвенск, в) европеоидного населения г. Магадана

45% жителей г. Магадана соответственно.

Таким образом, среди аборигенного и европеоидного населения п. Эвенска отмечается снижение как нормальной, так и избыточной массы тела, наблюдаемое на фоне выраженного возрастания лиц с ожирением. Отличительной особенностью европеоидного населения г. Магадана является снижение частоты встречаемости нормальной массы тела за счет возраста-

ния доли лиц с избыточной МТ и ожирением от группы зрелого возраста к пожилому. Так, у женщин-европеоидов г. Магадана доля лиц с ожирением от среднего к пожилому возрасту возросла на 18%, тогда как у европеоидов п. Эвенска на 23%, а у аборигенного населения - на 28%, что сопоставимо со средней величиной данного показателя в группах.

Несмотря на то, что ИМТ является общим методом выявления ожирения,

данный показатель не отражает локализацию жировой ткани и соотношение жирового и мышечного компонента в организме [13, 20]. Наиболее точным показателем, который выявляет накопление жира в брюшной полости, считается окружность талии. Данный параметр также сильно взаимосвязан с риском возникновения различных сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний и может служить идентификатором данных заболеваний [28].

Считается, что при значении у женщин европеоидной расы ИМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, а у монголоидной  $\geq 23,0$  кг/м<sup>2</sup>, значение ОТ  $\geq 80$  см позволяет диагностировать абдоминальное ожирение [9] и, соответственно, выявить повышенные риски сопутствующих заболеваний. В данной работе женщины всех возрастов аборигенного и европеоидного населения Магаданской области характеризуются значением окружности талии, превышающим 80 см, что в совокупности с избыточной массой тела и ожирением предполагает наличие висцерального ожирения и, как следствие, повышает риск возникновения метаболического синдрома [20], сердечно-сосудистых заболеваний [9], нарушений углеводного и липидного обмена [10], а также репродуктивной функции [11]. Следует отметить, что наличие висцерального ожирения у женщин связано с более высоким риском сердечной недостаточности, чем у мужчин [26]. Также стоит отметить, что значимая возрастная динамика увеличения данного показателя выявлена только среди женщин аборигенного населения п. Эвенска и европеоидного г. Магадана, тогда как в группе европеоидов п. Эвенска его изменение является незначительным, что позволяет предположить о повышенном риске возникновения вышеперечисленных заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением, уже в зрелом возрасте. Таким образом, группа европеоидов п. Эвенска является наиболее уязвимой по отношению к риску возникновения метаболического синдрома уже в зрелом возрасте, учитывая достаточно высокие величины показателя ОТ. При этом в группах аборигенного населения п. Эвенска и европеоидного г. Магадана среднестатистические значения показатели окружности талии в зрелом возрасте практически сопоставимы с нормативным диапазоном, чего нельзя отметить в группе европеоидов п. Эвенска, где полученные величины значительно превышают данный диапазон.

**Заключение.** Таким образом, на основании проведенного сравнительного анализа физического развития лиц различных возрастных групп (зрелого и пожилого возраста) с учетом этнических особенностей, а также региона проживания показано, что от зрелого к пожилому возрасту среди женщин Магаданской области отмечается формирование неблагоприятных тенденций в физическом развитии, которые проявляются возрастозависимым снижением длины тела на фоне возрастания индекса массы тела, а также окружности талии, что является риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди женщин аборигенного населения средние значения ИМТ соответствуют ожирению в каждой возрастной группе, для женщин-европеоидов характерно наличие избыточной массы тела. Выявлено, что для аборигенного и европеоидного населения п. Эвенска характерно возрастное снижение индекса массы тела, соответствующего нормальной массе тела, за счет выраженного возрастания процента встречаемости лиц с ожирением, тогда как для европеоидного населения г. Магадана характерно снижение частоты встречаемости нормальной массы тела как за счет возрастания доли лиц с избыточной МТ, так и с ожирением. В ходе анализа показателя окружности талии женщины всех возрастов характеризуются наличием абдоминального ожирения. Достаточно высокие значения данного показателя среди европеоидов п. Эвенска уже в зрелом возрасте свидетельствуют о том, что данная группа является наиболее уязвимой по отношению к риску возникновения метаболического синдрома.

В ходе работы установлены возрастные и этнические особенности соматометрического статуса женщин Магаданской области, результаты которых необходимо учитывать при формировании региональных нормативов физического развития.

## Литература

1. Алексеева Т.И. Географическая среда и биология человека. М.: Мысль, 1977. 302 с.
2. Алексеева Т.И. Geographical environment and human biology M.: Mysl, 1997. 302 p.
3. Влияние климатозоологических условий Севера на процессы старения / И.С. Депутат [и др.] // Журнал медико-биологических исследований. 2017. № 3. С. 5-17.
4. Effect of climatic and ecological conditions of the north on ageing processes / I.S. Deputat, [et al.] // Journal of Medical and Biological Research. 2017. No. 3. P. 5-17. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.5.
5. Грибанов А.В., Данилова Р.И. Общая

характеристика климато-географических условий Русского Севера и адаптивных реакций человека в холодной климатической зоне // Север. Дети. Школа: сб. науч. тр. Архангельск, 1994. № 1. С. 3-27.

Gribanov A.V., Danilova R.I. General characteristics of climatic and geographical conditions of the Russian North and adaptive human reactions in the cold climate zone // North. Children. School: collection of scientific papers. Arhangelsk, 1994. No. 1. P. 3-27.

4. Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур: монография / А.И. Козлов [и др.] // Перм. гос. гуманитар.-пед. ун-т. 2-е изд. Пермь: ОТ и ДО, 2013. 205 с.

The health of the indigenous population of the North of the Russian Federation: on the verge of centuries and cultures: a monograph / A.I. Kozlov [et al.] // Perm State Humanitarian Pedagogical University. 2<sup>nd</sup> ed. – Perm: FROM and TO, 2013. 205 p.

5. Казакова Т.С., Нурмамедова Е.Э. Методы проведения антропометрических исследований с целью определения состояния физического здоровья // Молодой ученый. 2017. № 16 (150). С. 47-50.

Kazakova, T.S., Nurmamedova E.Je. Methods of conducting anthropometric studies to determine the state of physical health // Young scientist. 2017. No. 16 (150). P. 47-50.

6. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Клинические аспекты полярной медицины. М.: Медицина, 1986. 37 с.

Kaznacheev V.P. Kaznacheev S.V. Clinical aspects of polar medicine. Moscow, Medicine, 1986. 206 p.

7. Каюмова М.М., Гакова Е.И. Динамика избыточной массы тела среди женщин молодого и зрелого возраста открытой городской популяции: двадцатилетние тренды // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. 40 (4). С. 98-103.

Kajumova M.M., Gakova E.I. Dynamics of over body weight among women of young and mature age of open city population: twenty years of trends // Siberian scientific medical journal, 2020. 40 (4). P. 98-103. DOI: 10.15372/SSMJ20200414

8. Материалы Седьмой научной конференции по вопросам возрастной морфологии, физиологии и биохимии. [Апрель 1965 г.] / Науч.-исслед. ин-т возрастной физиологии и физ. воспитания; Акад. пед. наук РСФСР. М., 1965. 522 с.

Materials of the Seventh Scientific Conference on age morphology, physiology and biochemistry. [April 1965] / Scientific-research. in-t age physiology and phys. education. Academy of Pedagogical Sciences of RSFSR. – Moscow: 1965. 522 p.]

9. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. №1. С. 5-99.

Interdisciplinary clinical practice guidelines "management of obesity and its comorbidities" / I.I., Dedov [et al.] // Obesity and metabolism. 2021. No. 1, P.5-99. DOI: 10.14341/omet12714.

10. Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности / Т.И. Евдокимова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии.

Metabolic syndrome: the role of abdominal obesity in the pathogenesis of insulin resistance / T.I. Evdochikova [et al.] // Health and ecology issues. 2015. No. 4 (46). P. 55-59.

11. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. 65(5). С.64-74.



Misharina E.V., Abashova E.I., Potin V.V. Obesity and ovarian insufficiency // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016. 65(5) P. 64-74. DOI: 10.17816/JOWD65564-74

12. Морфологические и физиологические особенности коренного населения Крайнего Севера / Т.Е. Уварова [и др.] // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009. №2. С. 114-118.

Morphological and physiological base for living activity of indigenous population of the far north / T.E. Uvarova [et al.] // *Far Eastern medical journal*. 2009. No. 2. P. 114-118.

13. Пястолова Н.Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма // *Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация*. 2020. Т. 5, №4. С. 43-48.

Pyastolova N.B. Quetelet index as a tool for assessing the physical condition of the body // *Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation* 2020. Vol. 5. No. 4. P. 43-48. (In Russ.) DOI: 10.24411/2500-0365-2020-15406.

14. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / А.И. Дядька [и др.]. Киев: ООО «Люди в белом», 2013. 170 с.

Cardiovascular diseases in the elderly / A.I. Dyadyka, [et al.]. Kiev: ООО "People in white", 2013. 170 p.

15. Токарев С.А. Этнография народов СССР. Исторические основы быта и культуры. М.: Изд-во Московского университета, 1958. 616 с.

Tokarev S.A. Ethnography of the peoples of the USSR. Historical foundations of life and culture M.: Moscow university edit., 1958. 616 p.

16. Трушкина Л.Ю., Трушкин А.Г., Демьянова Л.М. Гигиена и экология человека: Учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2003. 448 с. Trushkina L.Ju., Trushkin A.G., Demyanova L.M. Hygiene and human ecology: Study guide. Rostov n/D: Feniks. 2003. 448 p.

17. Федяева А.В., Олейникова В.С. Антропометрические характеристики населения старших возрастных групп // *Бюллетень Национального научно-исследовательского инсти-*

тута общественного здоровья им. Н.А. Семашко. М., 2020. №1. С. 40-45.

Fedyeva A.V., Oleynikova V.S. Anthropometric characteristics of the population of older age groups // *Bulletin of semashko national research institute of public health*. 2020. No. 1. P. 40-45. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.01.007.

18. Характеристика физического развития детей Приаралья / Л.В. Лим [и др.] // *Успехи современного естествознания*. 2015. № 6. С. 35-38.

Characteristics of physical development of children of the Aral Sea region / L.V. Lim [et al.] // *Successes of modern natural science*. 2015. No. 6. P. 35-38.

19. C. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic iseaases, Y. Lu, K. Hajifathalian, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014; 383:970-983. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.

20. Carbone S., Lavie C.J., Arena R. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92:266-279. DOI:10.1016/j.mayocp.2016.11.001.

21. Consultation WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004; 363: 157-163. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3.

22. Elderly population (indicator), OECD(2019). Accessed on 12 January 2020

23. Juliaty A., Mutmainnah, Daud D., Lisal J. S. Correlation between vitamin D deficiency and fasting blood glucose levels in obese children. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 44:200-203. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.06.022.

24. Jungheim ES, Moley KH. The impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus on the oocyte and the preimplantation embryo. *Seminars in reproductive medicine*. 2008; 26 (2): 186-195. DOI:10.1016/j.ogc.2012.09.002

25. Lang T., Streeper T., Cawthon P., Baldwin K. et al. Sarcopenia: etiology, clinical con-

sequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int*. 2010; 21:543-559. DOI: 10.1007/s00198-009-1059-y

26. Manolopoulos K.N., Karpe F., Frayn K.N. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obesity*. 2010; 34:949-959. DOI: 10.1038/ijo.2009.286.

27. Noncommunicable disease country profiles. WHO: Geneva, 2014; 142.

28. Oliveira-Santos J., Santos R., Moreira C., Abreu S., Lopes L., Agostinis-Sobrinho C., Stratton G., Mota J., Associations between anthropometric indicators in early life and low-grade inflammation, insulin resistance and lipid profile in adolescence. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019; 29(8):783-792. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.05.052.

29. Rice J., Mashford-Pringle A., MacLean T., Belmore D. Needing indigenous biometrics for health in Canada. *Preventive Medicine Reports*. 2023; 31:102-115. DOI: 10.1016/j.pmedr.2023.102115.

30. Sorkin J.D., Mueller D.C., Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index. *Am J Epidemiol*. 1999; 150:969-977. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a010106.

31. Spiegeleer A., et al. Treating sarcopenia in clinical practice: where are we now? *Acta Clin Belg*. 2016; 71(4):197-205. DOI: 10.1080/17843286.2016.1168064.

32. Stocker H. Secular Trends in BMI and Waist Circumference and the Prevalence of Overweight and Obesity in Austrian Candidates for Conscription from 2007 To 2016. *International conference knowledge-based organization*. 2019; 25(2):361-367. DOI: 10.2478/kbo-2019-0107.

33. Tai P., Yang S., Liu W., Wang S., Chen K., Jia W., Han K., Liu M., He Y., Association of anthropometric and nutrition status indicators with cognitive functions in centenarians. *Clinical Nutrition*. 2021; 40(4):2252-2258. DOI:10.1016/j.clnu.2020.10.004.

34. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO. 1997; 178 p.

Г.Ф. Корицина, В.А. Маркелов, Л.З. Ахмадишина,  
Ю.Г. Азнабаева, О.В. Кочетова, А.П. Ларкина,  
Н.Н. Хуснутдинова, С.М. Измайлова, Н.Ш. Загидуллин,  
Т. В. Викторова

## ГЕНЫ НАД-ЗАВИСИМЫХ ДЕАЦЕТИЛАЗ СЕМЕЙСТВА СИРТУИНОВ И РИСК РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.03

УДК 575:599.9

Проведен анализ вклада генов сиртуинов (*SIRT2*, *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6*) в риск развития различных фенотипов ХОБЛ. В результате проведенного исследования нами выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов *SIRT1* (rs3818292), *SIRT3* (rs536715) и *SIRT6* (rs107251) с развитием обоих фенотипов ХОБЛ. Специфическим маркером развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями является локус rs3782116 гена *SIRT3*. Полученные данные подтверждают гипотезу о существенной роли НАД-зависимых протеин-деацетилаз из семейства сиртуинов и механизмов клеточного старения в формировании наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сиртуины, окислительный стресс.

The contribution of sirtuin genes (*SIRT2*, *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6*) to the risk of developing various COPD phenotypes was analyzed. As a result of the study, we have identified significant associations of polymorphic variants of genes *SIRT1* (rs3818292), *SIRT3* (rs536715) and *SIRT6* (rs107251) with the development of both COPD phenotypes. The rs3782116 locus of the *SIRT3* gene is a specific marker for the development of the COPD phenotype with frequent exacerbations. The obtained results indicate the contribution of NAD-dependent deacetylase genes of sirtuin family and cellular senescence mechanisms to COPD development.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; sirtuins; oxidative stress

**КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна** – д.б.н., доцент, гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, проф. Башкирского ГМУ Минздрава России, Уфа, guly\_kory@mail.ru, ORCID 0000-0002-1695-5173; **МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич** – очный аспирант ИБГ УФИЦ РАН, м.н.с. Ин-та фундам. медицины Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0002-0663-7219, marckelov.vitalick2017@yandex.ru; **АХМАДИШИНА Лейсан Зинуровна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0000-0003-0043-5090, l.akhmadishina@gmail.org; **АЗНАБАЕВА Юлия Геннадиевна** – к.м.н., доцент, завуч кафедры Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0002-1518-774X, 3251251@gmail.com; **КОЧЕТОВА Ольга Владимировна** – к.б.н., с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0000-0002-2944-4428, olga\_mk78@mail.ru; **ЛАРКИНА Анастасия Павловна** – м.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0009-0003-0710-6705, larina030300@gmail.com; **ХУСНУТДИНОВА Наталья Николаевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0000-0003-4127-078X, natalia.smirnova17@mail.ru; **ИЗМАЙЛОВА Светлана Михайловна** – к.б.н., доцент Башкирского ГМУ Минздрава России, izmailovas73@mail.ru ORCID 0009-0004-0130-9410; **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамилович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0003-2386-6707, znaufal@mail.ru; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0001-8900-2480, t\_vict@mail.ru.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное хроническое гетерогенное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы [6]. ХОБЛ свойственно развитие системных эффектов, которые обуславливают развитие тяжелых осложнений, дополнительно отягчающих течение болезни у отдельных пациентов. ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [6]. Курение – наиболее изученный, но не единственный фактор риска ХОБЛ; заболевание развивается в результате сложного взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов [4, 6]. Для лучшего понимания механизмов взаимосвязи между ними необходимо проведение дальнейших исследований молекулярного патогенеза ХОБЛ. На данный момент все чаще обсуждается еще один аспект патогенеза ХОБЛ – это нарушение регуляции стрессовых реакций, препятствующих клеточному старению [4]. Окислительный стресс является ключевым фактором ускоренного клеточного старения [8]. Многие эндогенные молекулы противодействуют механиз-

мам клеточного старения, и в качестве потенциальных факторов, замедляющих старение, рассматриваются НАД-зависимые протеин-деацетилазы из семейства сиртуинов [15]. Недостаточность сиртуинов рассматривается как один из механизмов ускоренного старения легких при ХОБЛ [4, 10]. Сиртуины принимают участие в образовании и функционировании митохондрий, защите мтДНК от повреждений и, таким образом, могут играть ключевую роль в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний [5].

**Целью** настоящего исследования является анализ вклада генов НАД-зависимых деацетилаз семейства сиртуинов (*SIRT2*, *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6*) в риск развития различных фенотипов ХОБЛ.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН (протоколы No.17 от 07.12.2010, No.19 от 01.11.2022). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Группа боль-

ных включала 621 индивида, из них 539 мужчин (86,79%) и 82 женщины (13,21%). Курильщиков и бывших курильщиков 510 чел. (82,13%), некурящих 111 (17,87%). Индекс курения у курильщиков и бывших курильщиков составил  $45,34 \pm 23,84$  пачки/лет. С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с фенотипами ХОБЛ, проводили сравнение группы контроля и пациентов, дифференцированных по современной классификации [7], которая включала интегральную оценку фенотипа ХОБЛ с учетом количества обострений в год, результатов специализированных опросников: оценочный тест по ХОБЛ (CAT - COPD Assessment Test), шкала оценки одышки медицинского исследовательского совета (MRC - Medical Research Council Dyspnea Scale) и показателей исследования функции внешнего дыхания. Было выделено два фенотипа: 1-я группа - тяжелая форма ХОБЛ с частыми обострениями (N=331), средний возраст составил  $65,39 \pm 10,01$  года; 2-я группа - больные ХОБЛ со стабильным течением заболевания (N=290), средний возраст  $65,03 \pm 8,17$  года. Группа контроля включала 624 индивидов (из них 555 мужчин (88,94%) и 69 женщин (11,06%)), средний возраст составил  $59,67 \pm 12,31$ , курильщики и бывшие курильщики - 526 (84,29%) и некурящие - 98 (15,71%); индекс курения у курильщиков составлял  $38,75 \pm 24,87$  пачек/лет.

Подробное описание критериев включения и исключения из групп исследования описано нами ранее [2]. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Для нашего исследования были выбраны следующие полиморфные локусы: *SIRT1* (rs3758391, rs3818292), *SIRT2* (rs10410544), *SIRT3* (rs3782116, rs536715), *SIRT6* (rs107251). Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (<https://www.oligos.ru>, ООО "ДНК-Синтез", Россия) на приборе BioRad CFX96™ («Bio-Rad Laboratories», Inc, USA). Подробно методы анализа описаны нами ранее [2].

Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ IBM SPSS Статистика 22.0. Подробное описание стандартных методов статистического анализа приведено нами ранее [2].

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 представлены данные по ча-

Таблица 1

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов сиртуинов в исследованных группах**

Ген, полиморфный локус	Генотипы, аллели	ХОБЛ, абс. (%)	Контроль, абс. (%)	P
Тяжелая форма ХОБЛ с частыми обострениями (N=331)				
<i>SIRT2</i> rs10410544 T>C	CC/CT/TT	144/134/53 (43,50/40,48/16,01)	254/271/99 (40,71/43,43/15,87)	0,653
	C/T	422/240 (63,75/36,25)	779/469 (62,42/37,58)	0,602
<i>SIRT1</i> rs3758391 T>C	TT/TC/CC	104/131/96 (31,42/39,58/29,00)	168/294/162 (26,92/47,12/25,96)	0,081
	T/C	339/323 (51,21/48,79)	630/618 (50,48/49,52)	0,799
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	AA/AG/GG	175/144/12 (52,87/43,50/3,63)	375/213/36 (60,10/34,13/5,77)	0,011
	A/G	494/168 (74,62/25,38)	963/285 (77,16/22,84)	0,236
<i>SIRT3</i> rs3782116 G>A	GG/GA/AA	165/118/48 (49,85/35,65/14,50)	239/287/98 (38,30/45,99/15,71)	0,002
	G/A	448/214 (67,67/32,33)	765/483 (61,30/38,70)	0,007
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	GG/GA/AA	222/73/36 (67,07/22,05/10,88)	324/249/51 (51,92/39,90/8,17)	0,00001
	G/A	517/145 (78,10/21,90)	897/351 (71,88/28,13)	0,004
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	CC/CT/TT	212/86/33 (64,05/25,98/9,97)	333/243/48 (53,37/38,94/7,69)	0,00001
	C/T	510/152 (77,04/22,96)	909/339 (72,84/27,16)	0,052
Больные ХОБЛ со стабильным течением заболевания (N=290)				
<i>SIRT2</i> rs10410544 T>C	CC/CT/TT	128/116/46 (44,14/40,00/15,86)	254/271/99 (40,71/43,43/15,87)	0,575
	C/T	372/208 (64,14/35,86)	779/469 (62,42/37,58)	0,512
<i>SIRT1</i> rs3758391 T>C	TT/TC/CC	81/133/76 (27,93/45,86/26,21)	168/294/162 (26,92/47,12/25,96)	0,930
	T/C	295/285 (50,86/49,14)	630/618 (50,48/49,52)	0,919
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	AA/AG/GG	148/129/13 (51,03/44,48/4,48)	375/213/36 (60,10/34,13/5,77)	0,01
	A/G	425/155 (73,28/26,72)	963/285 (77,16/22,84)	0,08
<i>SIRT3</i> rs3782116 G>A	GG/GA/AA	129/111/50 (44,48/38,28/17,24)	239/287/98 (38,30/45,99/15,71)	0,097
	G/A	369/211 (63,62/36,38)	765/483 (61,30/38,70)	0,368
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	GG/GA/AA	201/76/13 (69,31/26,21/4,48)	324/249/51 (51,92/39,90/8,17)	0,00001
	G/A	478/102 (82,41/17,59)	897/351 (71,88/28,13)	0,00001
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	CC/CT/TT	184/75/31 (63,45/25,86/10,69)	333/243/48 (53,37/38,94/7,69)	0,00001
	C/T	443/137 (76,38/23,62)	909/339 (72,84/27,16)	0,121

Примечание. P – значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов (тест  $\chi^2$  на гомогенность выборок).

Таблица 2

Результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов сиртуинов с развитием ХОБЛ в группах, дифференцированных по фенотипу заболевания

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	N	Генотип, модель	OR <sub>adj</sub> (CI95%)	P <sub>adj</sub>	P <sub>cor-FDR</sub>
Тяжелая форма ХОБЛ с частыми обострениями (N=331)						
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	G	955	AA AG+GG доминантная	1,00 1,35 (1,01-1,81)	0,046	0,046
			AA+GG AG	1,00 1,49 (1,10-2,00)	0,0097	0,0125
<i>SIRT3</i> rs3782116 G>A	A	955	GG GA+AA доминантная	1,00 0,63 (0,46-0,86)	0,0034	0,0068
			AA+GG AG	1,00 0,66 (0,48-0,90)	0,0088	0,0125
			лог-аддитивная	0,77 (0,62-0,97)	0,022	0,0244
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	A	955	GG GA+AA доминантная	1,00 0,53 (0,39-0,72)	0,00001	0,000033
			AA+GG AG	1,00 0,43 (0,30-0,59)	0,00001	0,000033
			лог-аддитивная	0,74 (0,59-0,94)	0,01	0,0125
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	T	955	CC CT+TT доминантная	1,00 0,65 (0,48-0,86)	0,003	0,0068
			CC+TT CT	1,00 0,55 (0,40-0,75)	0,00001	0,000033
Больные ХОБЛ со стабильным течением заболевания (N=290)						
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	G	914	AA AG+GG доминантная	1,00 1,45 (1,08-1,96)	0,015	0,015
			AA+GG AG	1,00 1,54 (1,14-2,08)	0,0055	0,007
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	A	914	GG GA+AA доминантная	1,00 0,48 (0,35-0,66)	0,00001	0,000035
			AA+GG AG	1,00 0,53 (0,38-0,75)	0,0002	0,00035
			лог-аддитивная	0,55 (0,42-0,72)	0,00001	0,000035
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	T	914	CC CT+TT доминантная	1,00 0,66 (0,48-0,89)	0,0061	0,0071
			CC+TT CT	1,00 0,54 (0,39-0,75)	0,0002	0,00035

Примечание. Приведены информативные модели, полученные в результате лог-регрессионного анализа; N - количество индивидов, включенных в регрессионный анализ; P<sub>adj</sub> - значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, пола, статуса и индекса курения; P<sub>cor-FDR</sub> - значимость после поправки на множественное тестирование FDR (False Discovery Rate); OR<sub>adj</sub> - отношение шансов с учетом соответствующих факторов; CI 95% - 95% доверительный интервал для OR; аддитивная модель на дозу редкого аллеля - увеличение дозы редкого аллеля в ряду: гомозигота по частому аллелю (0) - гетерозигота (1) - гомозигота по редкому аллелю (2).

стотам аллелей и генотипов генов *SIRT1* (rs3758391, rs3818292), *SIRT2* (rs10410544), *SIRT3* (rs3782116, rs536715), *SIRT6* (rs107251) в группах больных ХОБЛ с различными фенотипами заболевания и контрольной группе.

Выявлены статистически значимые различия между группами больных с тяжелой формой ХОБЛ и контролем для полиморфных локусов генов *SIRT3* (rs3782116, rs536715) и частот генотипов генов *SIRT1* (rs3818292) и *SIRT6* (rs107251). В табл. 2 представлены статистически значимые ассоциации исследованных полиморфных локусов с развитием данного фенотипа ХОБЛ.

Установлена ассоциация локуса *SIRT1* (rs3818292) с тяжелой формой ХОБЛ в доминантной модели (P<sub>adj</sub> = 0,046, OR = 1,35), риск развития заболевания возрастал у носителей гетерозиготного генотипа AG (P<sub>adj</sub> = 0,0097, OR = 1,49). Локусы rs3782116 и rs536715 гена *SIRT3* также ассоциировались с тяжелой формой ХОБЛ; так, для rs3782116 статистически значимой была ассоциация в доминантной (P<sub>adj</sub> = 0,0034, OR = 0,63) и аддитивной (P<sub>adj</sub> = 0,022, OR = 0,77) моделях и с гетерозиготным генотипом AG (P<sub>adj</sub> = 0,0088, OR = 0,66). Наиболее значимые ассоциации были установлены для локуса rs536715 в доминантной модели (P<sub>adj</sub> = 0,00001, OR = 0,53) с гетерозиготным генотипом AG (P<sub>adj</sub> = 0,00001, OR = 0,43) и локуса *SIRT6* (rs107251) с гетерозиготным генотипом CT (P<sub>adj</sub> = 0,00001, OR = 0,55).

Ассоциация развития фенотипа ХОБЛ со стабильным течением установлена с локусами *SIRT1* (rs3818292) в доминантной модели (P<sub>adj</sub> = 0,015, OR = 1,45) и гетерозиготным генотипом AG (P<sub>adj</sub> = 0,0055, OR = 1,54). Наиболее значимой в данной группе являлась ассоциация локуса гена *SIRT3* (rs536715) в доминантной (P<sub>adj</sub> = 0,00001, OR = 0,48) и аддитивной (P<sub>adj</sub> = 0,0002, OR = 0,55) моделях и с гетерозиготным генотипом AG (P<sub>adj</sub> = 0,0002, OR = 0,53). Локус *SIRT6* (rs107251) ассоциировал с развитием фенотипа ХОБЛ со стабильным течением в доминантной модели (P<sub>adj</sub> = 0,0061, OR = 0,66), значимой была ассоциация и с гетерозиготным генотипом CT локуса *SIRT6* (rs107251) (P<sub>adj</sub> = 0,0002, OR = 0,54) (табл. 2).

*SIRT1* является наиболее изученным членом семейства сиртуинов млекопитающих, играет важную роль в сигнальных путях, вовлеченных в клеточное старение и гибель клеток [5]. *SIRT1* деацетилирует многие клю-

чевые регуляторные белки и факторы транскрипции, участвующие в репарации ДНК, воспалении, экспрессии антиоксидантных генов и клеточном старении [14]. Ранее было показано,

что уровень *SIRT1* снижен в периферических легочных и циркулирующих мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ХОБЛ [12]. Нами установлено, что риск развития



обоих фенотипов ХОБЛ выше у гетерозиготных носителей локуса *SIRT1* (rs3818292).

*SIRT3* является основной митохондриальной деацетилазой, регулирующей работу многих ферментов, вовлеченных в энергетический метаболизм, компоненты дыхательной цепи, цикл трикарбоновых кислот, кетогенез и бета-окисление жирных кислот [15]. *SIRT3* может напрямую контролировать продукцию активированных форм кислорода, деацетилируя марганцевую супероксиддисмутазу, основной митохондриальный антиоксидантный фермент [13]. *SIRT3* играет про- и антиапоптотическую роль при различных патологических состояниях [15]. Нами изучена ассоциация двух функциональных полиморфизмов гена *SIRT3* (rs3782116 и rs536715) с различными фенотипами ХОБЛ. Ассоциация с развитием тяжелой формы ХОБЛ с частыми обострениями установлена для обоих полиморфных локусов, тогда как при ХОБЛ со стабильным течением заболевания ассоциация была показана только с локусом rs536715. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее специфическим маркером развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями является локус rs3782116 гена *SIRT3*. Имеются данные по ассоциации локусов гена *SIRT3* с заболеваниями, в патогенезе которых окислительный стресс и клеточное старение играют ключевую роль [11].

Локус *SIRT6* (rs107251) был связан с развитием обоих фенотипов ХОБЛ. *SIRT6* проявляет активность АДФ-рибозилтрансферазы и гистондеацетилазы и играет роль в репарации ДНК [9]. В работе [3] было показано снижение уровня *SIRT6* в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов

с ХОБЛ, вызванное воздействием сигаретного дыма. Установлена ассоциация локусов гена *SIRT6* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые часто являются коморбидной патологией при ХОБЛ и имеют сходные патогенетические механизмы, связанные с окислительным стрессом и клеточным старением [1].

**Заключение.** В результате проведенного исследования нами выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов *SIRT1* (rs3818292), *SIRT3* (rs536715) и *SIRT6* (rs107251) с развитием различных фенотипов ХОБЛ. Специфическим маркером развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями является локус rs3782116 гена *SIRT3*. Полученные данные подтверждают гипотезу о существенной роли НАД-зависимых протеин-деацетилаз из семейства сиртуинов и механизмов клеточного старения в формировании наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда No. 23-25-00019, <https://rscf.ru/project/23-25-00019/> с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).*

## Литература

1. Association of Sirtuin Gene Polymorphisms with Susceptibility to Coronary Artery Disease in a North Chinese Population / X. Song [et al.] // Biomed. Res. Int. 2022. Vol. 2022. P. 4294008. doi: 10.1155/2022/4294008.
2. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease / G.F. Korytina [et al.] // Gene. 2019. No. 692. P. 102-112. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.061.
3. Autophagy induction by *SIRT6* through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence / N. Takasaka [et al.] //

J. Immunol. 2014. Vol. 192. No.3. P. 958-968. doi: 10.4049/jimmunol.1302341.

4. Barnes P.J., Baker J., Donnelly L.E. Cellular Senescence as a Mechanism and Target in Chronic Lung Diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 200. No.5. P. 556-564. doi: 10.1164/rccm.201810-1975TR.

5. Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins // Nature. 2009. Vol. 460. No.7255. P. 587-591. doi: 10.1038/nature08197.

6. Genetic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from COPDGene / M.F. Ragland [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 200. No. 6. P. 677-690. doi: 10.1164/rccm.201808-1455SO.

7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [электронный ресурс]. Доступ по ссылке <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

8. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD // Chest. 2013. T.144. No.1. P. 266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664

9. Kugel S., Mostoslavsky R. Chromatin and beyond: the multitasking roles for *SIRT6* // Trends Biochem. Sci. 2014. Vol. 39. No.2. P. 72-81. doi:10.1016/j.tibs.2013.12.002.

10. Roles of sirtuin family members in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Zhang [et al.] // Respir. Res. 2022. Vol. 23. No.1. P.66. doi: 10.1186/s12931-022-01986-y.

11. *SIRT3*: A New Regulator of Cardiovascular Diseases / W. Sun [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. 2018. Vol. 2018. P. 7293861. doi: 10.1155/2018/7293861.

12. *SIRT1*, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Rajendrasozhan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 177. No.8. P. 861-870. doi: 10.1164/rccm.200708-1269OC.

13. *Sirt3* Impairment and SOD2 Hyperacetylation in Vascular Oxidative Stress and Hypertension / A.E. Dikalova [et al.] // Circ. Res. 2017. Vol. 121. No.5. P. 564-574. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.310933.

14. *SIRT1* negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF- $\kappa$ B pathway / L. Cao [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. 2013. Vol. 46. No.8. P. 659-669. doi: 10.1590/1414-431X20132903.

15. The sirtuin family in health and disease / Q.J. Wu [et al.] // Signal Transduct. Target Ther. 2022. Vol. 7. No.1. P. 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.

И.Э. Николаева, А.С. Гольдерова, В.Г. Иванова,  
М.П. Кириллина, Т.И. Николаева

## СОЗРЕВАНИЕ МОНОЦИТОВ В ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.04

УДК 57.085.23; 616-006.66

Учитывая сложный процесс созревания дендритных клеток в условиях культивирования, а также имеющиеся данные морфологических характеристик при различных патологических состояниях, нам представляется интересным оценить особенности морфологии клеток у онкологических больных. Целью данного исследования явилась оценка морфологических особенностей процессов созревания дендритных клеток при раке молочной железы. У онкобольных в первые дни культивирования отмечается сниженный потенциал жизнеспособности клеток и процессов созревания по сравнению со здоровыми лицами, вероятно, связанная с цитотоксичностью проводимой на момент исследования химио- и лучевой терапии. Результаты анализа клеток в последние дни культивирования указывают, что процессы активации созревания моноцитов в дендритные клетки в условиях *in vitro* у онкобольных оказались существенно выше, чем у здоровых лиц.

**Ключевые слова:** культивирование, моноциты, дендритные клетки, морфология, рак молочной железы.

Given the complex maturation process of dendritic cells under culturing conditions, as well as the available data of morphological characteristics at various pathological conditions, we find it interesting to assess the features of cell morphology in oncological patients. The purpose of this study was to assess the morphological characteristics of the processes of maturation of dendritic cells in breast cancer. In cancer patients, the potential for cellular viability and maturation compared to healthy individuals is reduced in the early days of cultivation, probably due to the cytotoxicity of chemotherapy and radiation therapy at the time of the study. Cell analysis in the last days of cultivation indicates that the processes of activation of monocyte maturation in dendritic cells in *in vitro* were significantly higher in oncobols than in healthy individuals.

**Keywords:** cultivation, monocytes, dendritic cells, morphology, breast cancer.

**Введение.** Противораковые вакцины разработаны с целью индукции иммунного ответа против опухолевых антигенов. Несмотря на десятилетия исследований и разработок, только несколько противораковых вакцин были одобрены для использования человеком. Успех этих противораковых вакцин зависит от нескольких факторов, включая тип используемых антигенов, микроокружение опухоли, иммунный ландшафт опухоли и различные составы вакцин [5]. Дендритные клетки (ДК) являются основными антигенпрезентирующими клетками, которые процессируют и представляют антигены через молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС I и II к врожденной и адаптивной иммунной системе [3, 6, 8, 11].

ДК можно выращивать (дифференцировать) в больших количествах в

специальных лабораторных условиях и их стали широко изучать на экспериментальных моделях. ДК редко встречаются среди лейкоцитов периферической крови (менее 1%) и обычно демонстрируют сложную фенотипическую и функциональную гетерогенность популяции. Описано несколько подтипов ДК с уникальными и специфическими функциями, морфологией и локализацией: 1) клетки Лангерганса; 2) миелоидные дендритные клетки; 3) дендритные клетки, полученные из моноцитов; 4) лимфоидные дендритные клетки; 5) плазмцитоподобные дендритные клетки.

Незрелые ДК имеют округлую и гладкую поверхность, тогда как зрелые ДК имеют шероховатую поверхность с множественными псевдоподиями. В незрелом состоянии ДК экспрессируют более низкие уровни костимулирующих молекул, таких как CD80, CD86, CD83 и МНС II, и секретируют более низкие уровни иммуностимулирующих цитокинов, таких как IL-12, IL-10 и TNF. Напротив, зрелые ДК экспрессируют высокие уровни костимулирующих молекул и иммуностимулирующих цитокинов, что указывает на то, что ДК находятся в фенотипически и функционально зрелом состоянии [4]. Незрелые ДК с низким уровнем активации и высокой фагоцитарной способностью

поглощают антигены и созревают, приобретая более активный фенотип. После созревания ДК образуют дендриты и быстро мигрируют в лимфатические узлы для усиления иммунного ответа [7].

Важным отличием свойств ДК новорожденных от ДК взрослых является более выраженное подавление митогенной активности в культурах с конкурентным влиянием обычных и модулированных ДК [2]. Под влиянием полисахарида Куреха незрелые дендритные клетки превращаются в зрелые дендритные клетки со сниженным захватом антигенов, но также высокой экспрессией ключевых поверхностных молекул МНС-II класса, CD40, CD80, CD86 и CD83, а также большей продукцией IL-12p70 и TNF-α [9].

Незрелые дендритные клетки при наблюдении отмечали достаточно крупные округлые клетки, практически без отростков. Ко времени созревания клетки приобретают характерную для дендритных отростчатую вытянутую форму. Указанные изменения до и после активации происходят аналогично и на дендритных клетках пациентов, и на дендритных клетках условно здоровых лиц. Результаты исследования основаны на том, что способность созревания дендритных клеток при заболевании остеомиелитом не на-

Медицинский ин-т Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова: **НИКОЛАЕВА Ирина Эдуардовна** – н.с., medbiotech@s-vfu.ru, **ГОЛЬДЕРОВА Айтиалина Семеновна** – д.м.н., н.с., проф., **ИВАНОВА Виолетта Григорьевна** – студентка 6 курса, **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н. доцент; гл. врач Якутского республ. онкологич. диспансера; **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП.

рушается. Способность дендритных клеток, выделенных из моноцитов периферической крови пациентов с хроническим остеомиелитом, вызванным *Staphylococcus aureus*, к созреванию под влиянием активаторов *in vitro* не нарушена [1].

В исследовании [10] было проведено сравнение созревания ДК из моноцитов больных циррозом печени и здоровых лиц. Более высокий выход ДК из моноцитов был обнаружен у пациентов с циррозом печени. Однако при фенотипировании CD14<sup>+</sup> клеток не было существенной разницы между больными циррозом печени и здоровыми донорами в отношении выхода ДК из предшественников CD14<sup>+</sup>. В итоге исследования сделали вывод, что при использовании адекватных условий для созревания ДК и примирования Т-клеток ДК от пациентов с циррозом сохраняют такую же способность к активации, созреванию и презентации антигена, что и у здоровых доноров.

Созревание дендритных клеток представляет собой сложный гетерогенный процесс, который может придавать различные отличительные функциональные свойства. В исследованиях китайских ученых [12] проверяли влияние сурфактина на созревание дендритных клеток. Результаты исследования показали, что по сравнению с незрелыми ДК зрелые ДК образуют более длинные отростки. Сурфактин может индуцировать морфологическое, фенотипическое и функциональное созревание дендритных клеток и в этом процессе NF-κB был вовлеченным сигнальным путем.

Таким образом, учитывая сложный процесс созревания дендритных клеток в условиях культивирования, а также имеющиеся данные морфологи-

ческих характеристик при различных патологических состояниях нам представляется интересным оценить особенности морфологии клеток у онкологических больных.

**Целью** данного исследования являлась оценка морфологических особенностей процессов созревания дендритных клеток при раке молочной железы.

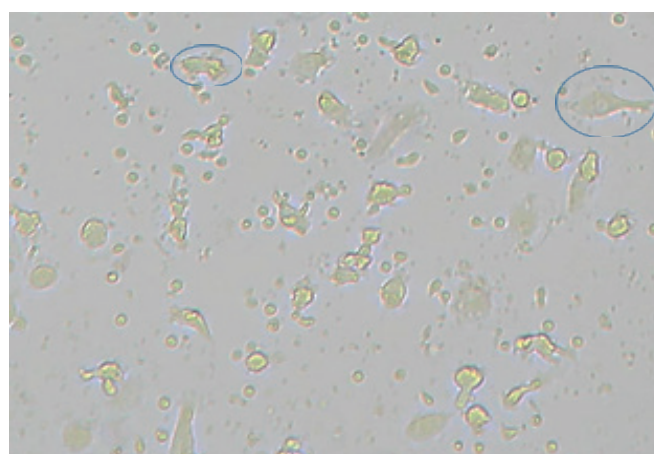
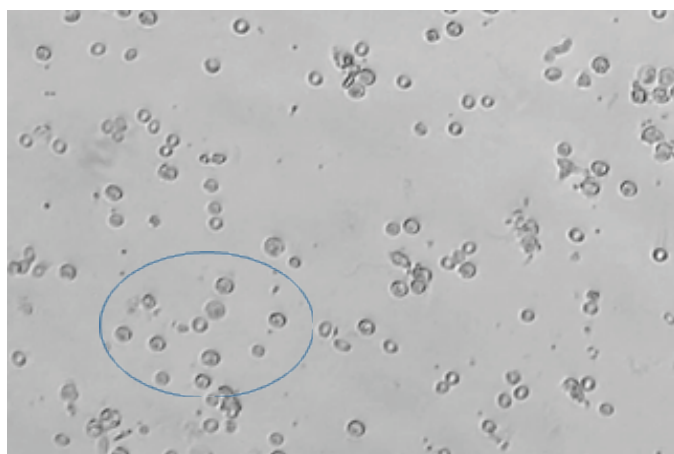
**Материал и методы исследования.** Исследования проводились на базе лаборатории медицинских биотехнологий Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Венозная кровь 19 пациентов с верифицированным диагнозом рак молочной железы с информированного добровольного согласия была предоставлена в Якутский республиканский онкологический диспансер. Дендритные клетки были выделены из моноцитов венозной крови взрослых лиц. Контрольную группу составили 4 практически здоровых добровольца без воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Все исследования проводились в стерильных условиях и ламинарном боксе. Забор венозной крови осуществляли стерильно в вакутейнеры, содержащие ЭДТА (Lab-Vac), объем венозной крови составлял около 18 мл (2 пробирки по 9 мл) и разбавлен равным объемом питательной среды RPMI-1640 («Биолот», Россия). Мононуклеарные клетки выделяли стандартным методом, путем центрифугирования в градиенте плотности Ficoll (ООО «ПанЭко») 1500 об/мин в течение 40 мин, и 2 раза отмывали центрифугируя при 1000 об/мин на 10 мин. Для адгезии моноцитов на дно культуральных флаконов объемом 75 см<sup>2</sup> суспензию мононуклеарных клеток предварительно инкубировали на 1,5

ч в условиях 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Неприкрепившиеся клетки (лимфоциты) отмывали неполной средой RPMI (ООО «Биолот», Россия). Далее к прикрепившимся моноцитам добавляли полную культуральную среду RPMI (ООО «Биолот», Россия) 10 мл с 20%-ным содержанием FBS500SA (ООО «Диам»), также ростовые факторы и факторы дифференцировки – GM-CSF (40 мкл) и IL-4 (40 мкл), которые вносили на 1-й, 3-й и 5-й дни культивирования.

Были сделаны фотографии полей зрения с нативными (неокрашенными) клетками в культивируемых флаконах под инвертированным микроскопом (АО «ЛОМО», Россия) с увеличением x10 и x40 на 2-е и 7-е дни культивирования. Для подсчета были выбраны четкие изображения с равномерным распределением клеток по всему полю зрения микроскопа. Исходная концентрация клеток в исследуемой суспензии в день посадки во флаконы была в пределах 1-1,5 млн клеток в мл. Всего для анализа были отобраны 16 полей зрения 4 здоровых лиц (по 4 поля зрения) и 76 полей зрения 19 онкобольных (по 4 поля зрения). Дифференцировка анализируемых клеток была произведена по морфологической форме на два вида: 1 – «круглые клетки», т.е. округлой формы без отростков (незрелые), и 2 – «вытянутые клетки», т.е. клетки вытянутой формы и клетки с отростками (созревающие) (рисунок).

Статистический анализ проведен с использованием пакета программы IBM SPSS Statistics 19.0. Для выявления соответствия данных нормальному закону распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова. Равенство выборочных средних проверяли по параметрическому t-критерию Стьюдента (в случае нормального



Изображения клеток под инвертированным микроскопом (объектив × 40): 2-й день культивирования (слева) – преобладают клетки круглой формы, 7-й день (справа) – клетки вытянутой формы (примеры клеток выделены овалом)



Соотношение количества посчитанных клеток в динамике, ( $Me$ ,  $Q1; Q3$ )

День культивирования	Клетки	Контрольная группа (в 16 полях зрения)	Группа онкобольных (в 76 полях зрения)	p...
2-й	«Круглые» / незрелые	113,00 (74,75; 138,00)	89,00 (42,00; 126,00)	0,184
	«Вытянутые» / созревающие	27,00 (18,25; 46,75)	18,00 (13,00; 27,00)	0,024
7-й	«Круглые» / незрелые	69,00 (47,50; 87,5)	12,00 (6,00; 25,75)	0,000
	«Вытянутые» / созревающие	27,50 (22,25; 35,00)	18,00 (9,75; 25,00)	0,001

распределения) и непараметрическому U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок (при отклонении от нормального распределения). Для оценки наличия или отсутствия связи между двумя категориальными переменными использовали критерий  $\chi^2$ . Данные представлены в таблице в виде  $Me$  (медиана),  $Q1$  и  $Q3$  (квартили 25 и 75%). Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ . Исследование проводилось в полном соответствии с этическими рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (1993 г.).

**Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ данных показал, что количество круглых клеток на 2-й день культивирования между сравниваемыми группами не выявил статистически значимых различий, хотя медиана круглых клеток у контрольной группы оказалась в 1,31 раза больше, чем у онкобольных (таблица). Тем не менее нами выявлено на 2-й день культивирования существенное различие в количестве вытянутых клеток, так, в группе онкобольных их количество оказалось значительно ниже ( $p=0,024$ ), чем в контрольной группе. Процент вытянутых клеток в группе здоровых лиц составил 19,28, а в группе онкобольных – 16,82%. На второй день культивирования морфологическая характеристика клеток по степени изменения формы моноцитов в вытянутую группу у онкобольных имеет тенденцию к снижению ( $\chi^2 = 51,56$ ;  $p=0,056$ ) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в первые дни культивирования процесс созревания в некоторой степени замедлен у онкологических больных.

Анализ полученных данных подсчета клеток на 7-й день культивирования указывает, что общее количество клеток у онкобольных уменьшилось по сравнению со 2-м днем культивирования

в 3,56 раза, тогда как у контрольной группы – в 1,45 раза. Такой существенный процент потери, т.е. низкая жизнеспособность клеток онкобольных к условиям культивирования, возможно, связана с цитотоксичным влиянием химиотерапии и лучевой терапии, которую получали на момент исследования пациентки с раком молочной железы.

Сравнительный анализ данных на 7-й день культивирования показал, что количество круглых и вытянутых клеток статистически значимо ниже оказалось у онкобольных ( $p=0,000$  и  $p=0,001$  соответственно). Тем не менее следует отметить, что доля вытянутых по форме клеток у онкобольных составила 45,85%, что в 1,56 раза больше, чем у контрольной группы (29,32%), при этом соотношение круглых и вытянутых клеток имело статистически значимое различие ( $\chi^2 = 82,14$ ;  $p=0,010$ ) и доля вытянутых клеток значимо больше у онкобольных. Таким образом, в последние дни культивирования несмотря на значимо низкое содержание клеток, процессы активации созревания моноцитов в дендритные клетки в условиях *in vitro* у онкобольных оказались выше, чем у здоровых лиц.

**Заключение.** Таким образом, полученные нами данные морфологического анализа указывают, что степень созревания дендритных клеток из моноцитов периферической крови в условиях культивирования у больных раком молочной железы и здоровых лиц имеет существенное различие. У онкобольных в первые дни культивирования отмечается сниженный потенциал жизнеспособности клеток и процессов созревания по сравнению со здоровыми лицами, что, вероятно, связано с цитотоксичностью проводимой на момент исследования химио- и лучевой терапии. Результаты анализа клеток в последние дни культивирования указывают, что процессы активации созревания моноцитов в дендритные

клетки в условиях *in vitro* у онкобольных оказались существенно выше, чем у здоровых лиц. Полученные нами данные требуют дальнейшего, более углубленного изучения с целью поиска путей повышения эффективности применения аутологических дендритноклеточных онковакцин для пациентов с раком молочной железы.

*Работа выполняется в рамках федерального проекта «Развитие человеческого капитала в интересах регионов, отраслей и сектора исследований и разработок» Национального проекта «Наука и университеты», шифр тематики FSRG-2022-0009 «Разработка и испытание новых биомедицинских клеточных продуктов, композиционных медицинских изделий».*

## Литература

1. Созревание *in vitro* дендритных клеток здоровых лиц и пациентов с хроническим остеомиелитом, вызванным *Staphylococcus aureus* / Ю. П. Рубцова, Д. Я. Алейник, О. П. Живцов [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 87–94.
2. *In vitro* dendritic cell maturation isolated from healthy people and patients with *Staphylococcus aureus* caused chronic osteomyelitis / J.P. Rubtsova, D.Ya. Aleynik, O.P. Zhivtsov [et al.] // Infection and immunity. 2019. Vol. 9. No. 1. P. 87–94. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-87-94
3. Толерогенные дендритные клетки созревание и функции в экспериментах *in vitro* / М.Э. Цатуров, В.Ю. Талаев, А.В. Матвейчев [и др.] // Медицинский альманах. 2010. № 2. С. 263–266.
4. Tolerant dendritic cells maturation and functions in *in vitro* experiments / M.E. Tsaturov, V.Y. Talaev, A.V. Matveichev [et al.] // Medical almanac. 2010. No. 2. P. 263–266.
5. Banchemreau, J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y.J., Pulendran B., Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. Annu. Rev. Immunol. 2000. No 18. P. 767–811.
6. Dudek A.M., Martin S., Garg A.D., Agostinis P. Immature, Semi-Mature, and Fully Mature Dendritic Cells: Toward a DC-Cancer Cells Interface That Augments Anticancer Immunity. Frontiers in immunology. 2013. No 4. P. 438.
7. Grimmett E., Al-Share B., Basem Alkassab M [et al.] // Cancer vaccines: past, present and future; a review article. Discover Oncology. 2022. Volume 13. Article number: 31 https://doi.org/10.1007/s12672-022-00491-4
8. Liu K, Nussenzweig MC. Origin and development of dendritic cells. Immunol Rev. 2010 Mar;234(1):45–54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00879.x. PMID: 20193011.
9. Kim M.K, Kim J. Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration. RSC Adv. 2019 Apr 10;9(20):11230–11238. doi: 10.1039/c9ra00818g. PMID: 35520256; PMCID: PMC69063012.
10. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. Annu Rev Immunol. 1991;9:271–96. doi: 10.1146/annurev.iy.09.040191.001415. PMID: 1910679.
11. Tan Y., Meng Y., Wang Z., Shan F., Wang Q., Zhang N. Maturation of morphology, phenotype and functions of murine bone marrow-derived dendritic cells (DCs) induced by polysac-



charide Kureha (PSK). Hum Vaccin Immunother. 2012 Dec 1; 8(12): 1808–1816

10. Tanoue S, Chang LY, Li Y, Kaplan DE. Monocyte-derived dendritic cells from cirrhotic patients retain similar capacity for maturation/activation and antigen presentation as those from healthy

subjects. Cell Immunol. 2015 May;295(1):36–45. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.008. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25734547; PMCID: PMC4405471

11. Wculek S.K, Cueto F.J, Mujal A.M, Melero I, Krummel M.F, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immuno-

therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20(1):7–24

12. Xu W, Liu H, Wang X, Yang Q. Surfactin Induces Maturation of Dendritic Cells in vitro. Biosci Rep. 2016 Oct 6;36(5):e00387. doi: 10.1042/BSR20160204. PMID: 27534429; PMCID: PMC5052710.

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.05

УДК 613.31:616-018

С.А. Федорова, С.А. Попова, М.Л. Мордосова,  
М.И. Старостина

## ДЛИНА ПОКОЛЕНИЯ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В XVIII-XIX ВВ.

Впервые определена длина поколения у саха (якутов) в XVIII-XIX вв. на основании анализа генеалогических данных 712 семей из Намского, Верхнеколымского, Среднеколымского, Нижнеколымского и Эльгетского улусов. Длина мужского поколения у якутов составила в среднем 35,7 года, женского - 30,5 года, что намного выше усредненных общепопуляционных значений, использованных ранее в генетических исследованиях при расчете времени генетической дивергенции по Y-хромосоме (31-32 года) и мтДНК (25-28 лет).

**Ключевые слова:** длина поколения, якуты, популяция.

The intergenerational time interval in the Sakha people (Yakuts) was determined for the first time by an analysis of genealogical data of 712 families from Namsky, Verkhnekolymsky, Srednekolymsky, Nizhnekolymsky and Elgetsky districts recorded in the 18th – 19th centuries. The male generation interval in the Yakuts averaged 35.7 years, the female generation interval was 30.5 years, which is much higher than the mean general intervals used earlier in population-genetic studies for calculating the time of genetic divergence by the Y chromosome (31-32 years) and mtDNA (25-28 years).

**Keywords:** generation length, Yakuts, population.

**Введение.** Длина поколения (generation interval) является важнейшим параметром при вычислении скорости мутирования микросателлитных повторов в Y-хромосоме и аутосомных локусах, в митохондриальной ДНК, а также при расчете времени генетической дивергенции. В ранних генетических исследованиях чаще всего использовались значения длины поколения 25 и 30 лет для Y-хромосомы, наследуемой по отцовской линии, 20 лет для мтДНК, передающейся по материнской линии, 20 и 25 лет для аутосом [15]. В частности, в основополагающей работе Л.А. Животовского при оценке скорости возникновения мутаций в STR-локусах Y-хромосомы в популяциях с документированной историей - у маори Новой Зеландии и цыган Болгарии, было принято значение длины мужского поколения, в среднем равное 25 годам [19]. Это значение было использовано многими авторами для расчета времени возникновения наименее древнего общего предка по

мужской линии (time of the most recent common ancestor) при реконструкции генетической истории различных этносов [1,10-12,14]. Позднее более обоснованной для мужских поколений стала считаться оценка около 30 лет, а для женских – 25–28 лет [1,15]. Лишь в одной работе по изучению генетической истории иберийской популяции, по данным Y-хромосомы, длина поколения была принята равной 35 годам [16].

Тем не менее следует учитывать разницу в брачных традициях и демографических параметрах у различных народов (возраст вступления в брак, уровень смертности у взрослых), которые могут сильно влиять на значения межпоколенного интервала. С целью уточнения значения данного показателя для якутской популяции мы провели определение длин мужских и женских поколений по генеалогическим данным якутов XVIII-XIX вв.

**Материалы и методы исследования.** Длины поколений были рассчитаны прямым методом по генеалогиям центральных и северных саха, восстановленных по ревизским сказкам от 1768, 1795, 1816, 1858 гг., церковным метрическим книгам за период с 1768 по 1918 гг. и материалам переписи 1917 г. [6-9]. В выборку были включены генеалогические данные 120 семей Модутского наслега [8, Табл. 1-14] и 64

семей Хатырыкского наслега [9, Табл. 1-2] Намского улуса, 58 семей I Байдунского наслега [6, Табл. 88-93] и 96 семей IV Мятюжского наслега [6, Табл. 94-101] Верхнеколымского улуса, 187 семей II Байдунского наслега [6, Табл. 1-12] и 90 семей I Кангаласского наслега [6, Табл. 14-22] Среднеколымского улуса, 55 семей I Мятюжского наслега Нижнеколымского улуса [6, Табл. 102-104], 42 семей индигирских якутов Эльгетского\* улуса [7, табл. 2, 4]. (\*Эльгетский улус был основан позднее 1770 г., занимал огромную территорию в бассейне верхней, средней и нижней Индигирки. С 1930-х гг. большая часть территории Эльгетского улуса относится к современным Абыйскому и Момскому улусам, а меньшая — Аллаиховскому улусу. Название Эльгетского улуса на сегодняшний день почти забыто).

Интервал мужского поколения  $I_m$  (отец-дети), представляющий интерес для изучения Y-хромосомы, рассчитывается как средний возраст отца при рождении всех детей. Длина женского поколения  $I_f$  (мать-дети), используемая при изучении мтДНК, определяется как средний возраст матери при рождении всех детей. Для популяции в целом длина поколения в заданный временной период равна средневзвешенным величинам общих поколенческих интервалов для входящих в нее

Ин-т естествен. наук Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова: **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с.; с.н.с. ЯНЦ КМП, sardana.fedorova@mail.ru, **ПОПОВА Сарыалла** – студентка, **МОРДОСОВА Мария** – студентка; **СТАРОСТИНА Мария Ивановна** – к.ист.н. Ин-т психологии СВФУ.

семей. Общая длина поколения  $I_0$  необходимая для исследований с использованием аутосомных локусов, рассчитывается по формуле  $I_0 = (I_m + I_f)/2$  [15]. Эти длины поколения -  $I_m$ ,  $I_f$  и  $I_0$ , зависят только от репродуктивных взрослых; люди, не имеющие детей, не могут повлиять на эти показатели. Таким образом, детская смертность и бесплодие не влияют на значения межгенерационного интервала.

Помимо межгенерационных интервалов отец-дети и мать-дети, применяемых в большинстве генеалогических исследований, нами также были рассчитаны средние интервалы отец-сын и мать-дочь как более адекватные показатели для расчета скорости мутирования STR-локусов в Y-хромосоме и в мтДНК.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 показаны значения средних длин мужских и женских поколений у жителей 8 наслегов Намского, Верхнеколымского, Среднеколымского, Нижнеколымского и Эльгетского улусов Якутии. Средние длины мужских поколений находились в пределах от 33,0 до 38,9 года для различных наслегов, женских - от 28,9 до 32,8 года. Значимых отличий в длинах поколений между коренными жителями Намского улуса и северными колымскими якутами не выявлено. Максимальные значения длины мужского поколения (38,9 года) зафиксированы в семьях индигирских якутов Эльгетского улуса, что, по-видимому, объясняется тем, что в выборку были включены родословные двух наиболее знатных родов Ефимовых и Слепцовых, отличающихся многочисленным потомством и составляющих в настоящее время основную

часть якутского населения Абыйского улуса [7]. При сравнении значений между длинами поколений отец-дети и отец-сыновья, мать-дети и мать-дочери значимых отличий не было обнаружено. Для всей исследованной выборки якутов длина мужского поколения составила в среднем 35,7 года, женского - 30,5, общая длина поколения - 33,1 года.

Рассчитанные нами длины поколений для якутской популяции значительно превышают предложенные ранее Дж. Н. Феннером усредненные общемировые значения, рассчитанные на основе анализа глобальной сводки ООН о населении 191 страны за 2000 г. (84% от всех стран мира) и данных Совета Европы за 2002 г. [15]. Кроме того, источником сведений для этой работы послужили результаты национальных переписей, специальных исследований, проводившихся в 1970–1998 гг., и данные этнографов, собранные в XIX и XX столетиях при изучении 157 популяций охотников-собираателей из Африки, Евразии, Австралии, Северной и Южной Америки. В развитых странах длина мужского поколения была оценена автором в 30,8 года, женского – 27,3 года, в менее развитых странах – 31,8 и 28,3 года, в племенах охотников-собираателей – 31,5 и 25,6 года соответственно. Дж. Н. Феннер предложил использовать при изучении дивергенции популяций по Y-хромосомам значение длины поколения, равное 31–32 годам, по мтДНК – 25–28 годам, по аутосомам – 28–30 годам [15]. Различия с данными для якутской популяции, возможно, объясняются тем, что в работе Дж. Н. Феннера длины поколений были оце-

нены непрямыми методами на основе таких параметров, как средний возраст во время первых и последних родов, смертность и средняя разность между возрастными мужчинами и женщинами при заключении первого брака. При этом следует отметить, что прямые методы оценки длин поколений по генеалогическим данным в конкретной популяции являются более точными, чем не-прямые.

Полученные нами значения для якутской популяции сопоставимы с данными M. Tremblay для франко-канадской популяции Квебека, средние значения длин поколений в которой для Y-хромосомы были оценены в 35 лет, для митохондриальной ДНК – 29 лет, для аутосомных локусов – 32 года [20]. M. Tremblay и H. Vézina проанализировали демографические параметры населения Квебека с XVII по XX в. так же, как и мы, прямыми методами анализа генеалогических данных, и пришли к заключению, что католическое население Квебека проживало тогда в условиях, характерных для многих древних сообществ: демографический контекст включал в себя естественный уровень рождаемости без применения контрацептивов, высокую смертность и относительно молодой возраст вступления в брак. Обе популяции, как якутская, так и канадская, характеризуются развитием в относительно изолированных условиях, высоким уровнем рождаемости и накоплением редких наследственных болезней [2–4, 17].

Известно, что основным фактором, влияющим на межгенерационный интервал, является средний возраст вступления в брак: чем выше воз-

Таблица 1

Длины поколений якутов в 8 наслеге Якутии в XVIII–XIX вв.

Улус: Наслег	Кол-во семей	Отец-дети	Отец-сыновья	Мать-дети	Мать-дочери	Общая длина поколения
Намский: Модутский Хатырыкский	120 64	36,0 33,4	34,7 34,6	30,3 29,2	29,9 29,4	33,2 31,3
Верхнеколымский: I Байдунский IV Мятюжский	58 96	36,0 35,5	34,6 36,1	29,8 31,3	31,3 31,1	32,9 33,4
Среднеколымский: II Байдунский I Кангаласский	187 90	36,1 37,2	37,2 36,7	31,5 30,7	31,3 30,1	33,8 34,0
Нижнеколымский I Мятюжский	55	33,0	33,0	28,7	28,9	30,9
Эльгетский	42	38,9	37,6	30,9	32,8	34,9
Суммарно	712	35,7	35,6	30,5	30,4	33,1

раст, в котором люди женятся и выходят замуж, тем длиннее интервалы между поколениями [20]. В племенах, где традиции не ограничивают раннее вступление в половые отношения вне заключения брака, в качестве начальной точки репродуктивного периода принимается возраст наступления менархе. Однако было показано, что в первые годы после менархе наблюдается низкий уровень рождаемости и дети, рожденные женщинами до 20 лет, составляют небольшую долю всех детей [18]. В исследованной нами выборке якутов XVIII-XIX вв. доля детей, рожденных женщинами до 20 лет, составляет всего 12%. На длину поколения также влияет уровень смертности у взрослых в различных возрастных группах: люди, которые умирают раньше, оставляют меньшее количество детей и межпоколенческий интервал в их линиях короче. И наоборот, у долгоживущих людей большее число детей, больший генетический вклад в последующие поколения и длины поколений в среднем выше.

Средний возраст матери при рождении первого ребенка в XVIII-XIX вв. у якутов составил 26,2 года, а у отца - 29,9 года (табл. 2), тогда как у канадцев Квебека 22,8 и 26,2 года соответственно [20]. На основании этих данных можно было бы ожидать, что длина поколения у якутов должна быть в среднем на ~3,5 года больше, чем у канадцев, но так как этого не наблюдается, то уместно предположить, что смертность у якутов в молодом возрасте была выше, чем в канадской популяции, что привело к сглаживанию

различий и примерно равным значениям в длинах поколений для обеих популяций.

Следует отметить, что средний возраст матери при рождении первого ребенка у якутов (26,2 года) оказался намного выше, чем в 11 племенах охотников-собирателей Африки, Австралии, Азии и Америки (в среднем 19,4 года) и в 40 менее развитых странах (в среднем 20,5 года) [15]. Полученное нами значение, по-видимому, нельзя объяснить поздним вступлением женщин в брак, т.к. в XIX - начале XX в. средний брачный возраст для якутов был в пределах от 16 до 21 года, для мужчин-саха - от 17 до 25 лет [5]. Расхождение с данными по другим популяциям скорее указывает на высокий уровень смертности младенцев у молодых матерей-саха и на то, что в переписи и церковные метрические книги, возможно, эти рано умершие дети не вносились. Поэтому рассчитанный нами возраст 26,2 года следует отнести к среднему возрасту матери при рождении первого *выжившего* ребенка. В то же время средний возраст матери при рождении последнего ребенка у якутов (34,2 года) оказался сравним с тем же показателем в популяциях охотников-собирателей - в среднем 34,6 года, и в менее развитых странах - в среднем 36,1 года [15].

В работе Helgason et al. были численны пополенческие интервалы между 131060 современными исландцами и их предками, родившимися между 1698 и 1742 гг. и между 1848 и 1892 гг. [13]. Авторами была отмечена тенденция к уменьшению длин поколе-

Таблица 3

Длины поколений якутов по временным периодам в XVIII-XIX вв.

Период	Длина поколения	
	Отец-дети	Мать-дети
XVIII в.	36,79	32,33
1 половина XIX в.	37,01	30,54
2 половина XIX в.	33,51	28,50

ний в течение последних 300 лет. Для женских и мужских линий, простирающихся до 1848–1892 гг., длины поколений были равны соответственно 28,12 и 31,13 года. В женских и мужских линиях, соединяющих современных исландцев с их предками, родившимися в 1698–1742 гг., соответствующие интервалы составили 28,72 и 31,93 года. Чтобы определить, наблюдается ли такая же тенденция в якутской популяции, мы рассчитали длины поколений у людей, родившихся в XVIII в. и в 1-й и 2-й половинах XIX в. (табл. 3). Обнаружено, что длина женского поколения у якутов постепенно снижается от 32,33 года в XVIII в. до 28,50 во 2-й половине XIX в., а длина мужского поколения остается высокой в XVIII в. (36,79) и 1-й половине XIX в. (37,01), но значительно снижается во 2-й половине XIX в. (до 32,3 года). Мы предполагаем, что брачные традиции и, в частности, возраст вступления в брак вряд ли могли измениться за столь короткий период развития якутского этноса, поэтому на снижение длины поколения в большей степени могло повлиять постепенное уменьшение смертности людей в молодом возрасте. Из исторических данных известно, что период с середины XVIII в. до конца XIX в. в Якутии характеризуется искоренением рабства, усилением политики христианизации и улучшением условий жизни населения [3].

**Закключение.** Таким образом, полученные нами результаты указывают на более высокие значения межпоколенческих интервалов для якутов в сравнении с другими популяциями - в среднем 35,7 года для мужских поколений и 30,5 года для женских. Наблюдается тенденция к постепенному уменьшению длин поколений в якутской популяции в период XVIII-XIX вв.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSRG-2023-0003).

Таблица 2

Средний возраст родителей в Якутии при рождении первого и последнего ребенка в XVIII-XIX вв.

Улус: наслед	Отцы		Матери	
	1	2	1	2
Намский: Модутский Хатырыкский	29,8 30,5	43,0 40,5	28,4 23,7	32,2 33,9
Верхнеколымский I Байдунский IV Мятюжский	30,0 31,2	40,7 40,0	24,5 26,0	35,1 34,4
Среднеколымский: II Байдунский I Кангаласский	30,5 30,2	42,5 42,1	27,6 25,3	35,1 34,9
Нижнеколымский I Мятюжский	27,4	39,2	23,1	33,7
Эльгетский	31,0	44,7	25,0	38,0
Суммарно	29,9	41,4	26,2	34,2

Примечание: 1 - средний возраст при рождении первого ребенка, 2 - средний возраст при рождении последнего ребенка

## Литература

1. Балановский О.П., Запороженко В.В. Хромосома-летописец: датировки генетики, события истории, соблазн ДНК-генеалогии // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 810–830.
2. Balanovsky O.P., Zaporozhchenko V.V. Chromosome as a chronicle: Genetic dating, historical events, and DNA-genealogic temptation // Genetics. 2016. Vol. 52. No. 7. P. 810–830.
3. Полиморфизм CTG-повторов гена митохондриальной протеинкиназы в популяциях Республики Саха (Якутия) и Средней Азии / Федорова С.А. [и др.] // Молекулярная биология. 2005. Т.39. №3. С.385–393.
4. Polymorphism of CTG-repeats in the DMPK gene in populations of Yakutia and central Asia / Fedorova S.A. [et al.] // Molecular Biology. 2005. V.39. No.3. P. 385–393.
5. Популяционно-генетические исследования населения Республики Саха (Якутия) / под ред. Федоровой С.А., Барашкова Н.А. Новосибирск: Наука, 2022. 188 с.
6. Genetic studies of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / edited by Fedorova S.A., Barashkov N.A. Novosibirsk: Nauka, 2022. 188 p.
7. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // Генетика. 2008. Т. 44. №10. С. 1317–1324.
8. Puzyrev V.P., Maksimova N.R. Hereditary diseases among Yakuts // Genetics. 2008. Vol. 44. No. 10. P.1317–1324.
9. Слепцов П.А. Семья и семейная обрядность у якутов: (XIX-начало XX века): автореф. дисс. ... канд. ист. наук. Ленинград, 1984. 20 с.
10. Sleptsov P.A. Family and family rituals among the Yakuts: (XIX-beginning of the XX century). Abstract of the dissertation for the degree of candidate of historical sciences. Leningrad, 1984. 20 p.
11. Старостина М.И. Колымские якуты в середине XVII–начале XX вв: (по материалам генеалогии). Якутск: Издательство Бичик, 2009. 391 с.
12. Starostina M.I. Kolyma Yakuts in the middle of the 17th - early 20th centuries: (based on genealogy materials). Yakutsk: Bichik Publishing House, 2009. 391 p.
13. Старостина М.И. Личности Эльгетского улуса: генеалогическое исследование. Пермь, 1999. 268 с.
14. Starostina M.I. Personalities of the Elgetsky ulus: a genealogical study. Perm, 1999. 268 p.
15. Суздалов И.И., Старостина М.И. Родословные жителей I Модутского наслега Намского улуса. Якутск: Издательство СВФУ, 2017. 104 с.
16. Suzdalov I.I., Starostina M.I. Pedigrees of the inhabitants of the 1st Modut nasleg of the Namsky ulus. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2017. 104 p.
17. Суздалов И.И., Старостина М.И. Родословные населения Хатырыкского наслега. Якутск: Издательство СВФУ, 2010. 110 с.
18. Suzdalov I.I., Starostina M.I. Pedigrees of the population of the Khatyryk nasleg. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2010. 110 p.
19. Тетушкин Е.Я. Генетическая генеалогия: история и методология // Генетика. 2011. Т. 47. № 5. С. 581–586.
20. Tetushkin E.Ia. Genetic genealogy: history and methodology // Genetika. 2011. V.47. No. 5. P.581–596.
21. Тетушкин Е.Я. Генетические аспекты генеалогии // Генетика. 2011. Т. 47. № 11. С. 1451–1472.
22. Tetushkin E.Ia. Genetic aspects of genealogy // Genetika. 2011. V.47. No.11. P.1451–1472.
23. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН. 2008. 235 с.
24. Fedorova S.A. Genetic portraits of the peoples of the Republic of Sakha (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lineages. Yakutsk: Publishing House of the Yakut Scientific Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. 2008. 235 p.
25. A population wide coalescent analysis of Icelandic matrilineal and patrilineal genealogies: evidence for a faster evolutionary rate of mtDNA lineages than Y chromosomes / Helgason A. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72(6). P.1370–88. doi: 10.1086/375453.
26. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia) : implications for the peopling of Northeast Eurasia / Fedorova S.A. et al. // BMC evolutionary biology. 2013. 13:127. doi: 10.1186/1471-2148-13-127
27. Fenner J.N. Cross-cultural estimation of the human generation interval for use in genetics-based population divergence studies // Am. J. Phys. Anthr. 2005. V. 128. P. 415–423.
28. Insights into Iberian population origins through the construction of highly informative Y-chromosome haplotypes using biallelic markers, STRs, and the MSY1 minisatellite / Brion M. et al. // Am. J. Phys. Anthropol. 2003. V. 122. P. 147–161.
29. Population history and its impact on medical genetics in Quebec / Laberge A.-M. Et al. // Clin Genet. 2005. V. 68(4). P. 287–301. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00497.x.
30. Riley A., Khan N., Moulton L. Les facteurs prédictifs de l'intervalle protogénésique: une étude au Bangladesh // Population. 1996. V. 51. P. 883–895
31. The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time / L.A.Zhivotovsky et al. // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74(1). P. 50–61. doi: 10.1086/380911.
32. Tremblay M. and Vézina H. New estimates of intergenerational time intervals for the calculation of age and origins of mutations // Am. J. Hum. Genet. 2000. V.66. P. 651–658.

С.Ю. Терещенко, М.В. Шубина, Н.Н. Горбачева

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОДРОСТКОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ЮЖНЫХ РЕГИОНОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.06

УДК: 616.34-008.13-053.2

Цель исследования - установить частоту генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от этнической принадлежности подростков Восточной Сибири (русские, хакасы, тувинцы) и выявить взаимосвязь лактазной недостаточности (ЛН) с клиническими характеристиками рецидивирующей боли в животе.

ФИЦ Красноярский НЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера: **ТЕРЕЩЕНКО Сергей Юрьевич** – д.м.н., проф., руковод. Клинич. отд. legise@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, **ШУБИНА Маргарита Валерьевна** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>, **ГОРБАЧЕВА Нина Николаевна** – с.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>

Установлена высокая диагностическая значимость rs4988235\*CC генотипа для диагностики ЛН у подростков Сибири. Частота встречаемости CC генотипов обоих полиморфизмов, сопряженных с ЛН, у русских подростков не отличается от европейских данных, в то время как у монголоидов (хакасов, тувинцев) данные генотипы встречаются у подавляющего большинства обследованных. Связи генетических маркеров ЛН с рецидивирующей болью в животе, верифицированной по критериям J. Apley и N. Naish, не выявлено.

**Ключевые слова:** лактазная недостаточность, подростки, водородный дыхательный тест, генетические полиморфизмы, рецидивирующая боль в животе

The aim of the study was to establish the frequency of genotypes of single nucleotide polymorphisms rs4988235 and rs182549 of the *MCM6* gene depending on the ethnicity of adoles-



cents in Eastern Siberia (Russians, Khakassians, Tuvans) and to identify the relationship between lactase deficiency (LD) and the clinical characteristics of recurrent abdominal pain (RAP).

The high diagnostic significance of the rs4988235\*CC genotype for the diagnosis of lactase deficiency in Siberian adolescents was established. The frequency of occurrence of CC genotypes of both polymorphisms associated with LD in Russian adolescents does not differ from European data, while in Mongoloids (Khakas, Tuvans) these genotypes are found in the vast majority of the examined. The relationship of genetic markers of LD with recurrent abdominal pain (RAP), verified according to J. Apley and N. Naish criteria was not revealed.

**Keywords:** lactase deficiency, adolescents, hydrogen breath test (HBT), genetic polymorphisms, recurrent abdominal pain.

**Введение:** Лактазная недостаточность (ЛН) – самый распространенный вариант дисахаридазной недостаточности. Под ЛН понимают сниженную активность кишечной лактазы – фермента пристеночного пищеварения, расщепляющего лактозу, состоящую из глюкозы и галактозы. Различают первичную (младенческую), первичную конституциональную (взрослую, позднюю) и вторичную гиполактазию.

Лактоза, основной углевод молока, является одним из ведущих источников энергии в период грудного вскармливания. Для реализации энергетической функции дисахарид должен быть гидролизован до глюкозы и галактозы, что осуществляется с помощью  $\beta$ -галактозидазы (лактаза-флоризин-гидролазы, lactase-phlorizinhydrolase, LPH), которая кодируется геном *LCT*, локализованном в хромосомном участке 2q21 [5]. Фермент LPH экспрессируется исключительно в апикальной области ворсинок тонкого кишечника с наибольшей активностью в грудном возрасте. В старшем возрасте активность фермента быстро снижается у большинства людей, что может приводить к полной непереносимости молочных продуктов с определенными клиническими последствиями. Однако примерно у трети человеческой популяции активность фермента сохраняется, то есть имеет место феномен персистенции лактазной активности к взрослому возрасту (ПЛА, в англоязычной литературе используется термин "lactasepersistence, LP"). В настоящее время имеются убедительные доказательства генетического базиса ПЛА, кодирующейся как минимум пятью однонуклеотидными полиморфизмами по доминантной модели наследования. Эти полиморфизмы локализованы выше гена *LCT* в регуляторном регионе, регулирующем экспрессию гена *LCT* – *MCM6* (minichromosome maintenance complex component 6) [7].

Популяционная частота ПЛА наиболее высока в северных европейских популяциях, снижается по направлению к югу Европы и Среднему Востоку и минимальна в неживотноводческих регионах Африки, Азии и Крайнего Севера [1]. В настоящее время популяци-

онные различия в распространенности ПЛА большинством автором рассматриваются как следствие позитивной натуральной селекции после одомашнивания скота на Среднем Востоке и Северной Африке 7500-9000 лет до н.э. В настоящее время предложено четыре наиболее вероятных гипотезы выгоды позитивного отбора индивидов с мутациями, детерминирующими ПЛА, в популяциях с развитым молочным животноводством [3, 8, 9]:

- способность без ограничений употреблять чрезвычайно богатый полезными нутриентами продукт (молоко) всю жизнь, а не только в детском возрасте;
- возможность использования молока как жидкого энергетически ценного напитка, в периоды жары и засухи;
- способность лактозы усиливать абсорбцию кальция, что особенно важно в районах с низкой обеспеченностью витамином Д;
- способность молока положительно влиять на рост и репродуктивные функции через стимуляцию инсулиноподобного фактора роста-1.

В настоящее время известно пять однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ПЛА, что подтверждено трансфекционными и клиническими исследованиями: –13910: C>T (rs4988235), –13907: C>G (rs41525747), –13915: T>G (rs41380347), –14009: T>G (rs869051967), –14010: G>C (rs145946881). Наиболее древним и изученным является полиморфизм rs4988235, практически полностью определяющий ПЛА в европейских популяциях. Другие полиморфизмы могут детерминировать ПЛА в популяциях Среднего Востока и Африки [1]. В последние годы описано еще 18 преимущественно редких полиморфизмов гена *MCM6*, которые ассоциированы с ПЛА в различных относительно небольших популяциях [1]. Среди них описана мутация – 22.018: G>A (rs182549), проявляющая полную сцепленность с полиморфным участком rs4988235.

В настоящем исследовании мы поставили **целью** установить частоту генотипов однонуклеотидных поли-

морфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от этнической принадлежности подростков Восточной Сибири (русские, хакасы, тувинцы) и выявить взаимосвязь ЛН с клиническими характеристиками рецидивирующей боли в животе.

**Материалы и методы исследования.** Наличие лактазной недостаточности устанавливали с помощью определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после пероральной нагрузки раствором лактозы с помощью специального клинически апробированного аппарата Gastrolyzer (Bedfont, Великобритания). Измеряли базальную концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, далее ребенок выпивал специально приготовленный раствор лактозы, после чего проводилась серия измерений водорода в выдыхаемом воздухе каждые 30 мин в течение 2 ч. Оценивались гастроинтестинальные симптомы во время проведения теста и после него. Тест считался положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе более 10 ppm от базального.

Геномную ДНК выделяли из образцов слюны, собранных в специальные контейнеры "Saliva DNA Collection and Preservation Devices" (Norgen Biotek Corp., Thorold, ON Canada), сорбционным методом с помощью набора "DI-AtomDNAPrepkits" («ИзоГен», Россия) согласно инструкции производителя.

У отдельной группы обследуемых (n = 170) в качестве источника геномной ДНК использовалась цельная кровь. Забор крови в объеме 3-5 мл производили в асептических условиях в вакуумные пробирки «IMPROVACUT-ER» (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли сорбционным методом из 0,1 мл взвеси лейкоцитов с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «Ампли Прайм», Россия) согласно инструкции производителя.

Генотипирование на носительство аллельных вариантов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* осуществляли на основе технологии аллельной дискриминации TaqMan с помощью полиме-

Таблица 1

**Клинические характеристики и распределение генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от результатов водородного дыхательного теста (ВДТ) с нагрузкой лактозой, абс. число (%)**

Клиническая характеристика	Отрицательный ВДТ n=115	Положительный ВДТ n=43	p
Возраст, лет	12,6±0,29	12,7±0,43	0,956
Мальчики/девочки	50/65	25/18	0,110
Масса тела, кг	50,8±2,8	49,8±2,5	0,599
Рост, см	156,1±1,9	159±2,6	0,304
Диспепсические симптомы после нагрузки лактозой	29 (25)	26 (61)	<0,001
Генотипы <i>MCM6</i> rs4988235			
ТТ	18 (16)	2 (5)	0,067
СТ	70 (61)	1 (2)	<0,001
ТТ+СТ	88 (77)	3 (7)	<0,001
СС	27 (23)	40 (93)	<0,001
Генотипы <i>MCM6</i> rs182549			
ТТ	18 (16)	2 (5)	0,067
СТ	71 (62)	1 (2)	<0,001
ТТ+СТ	89 (78)	3 (7)	<0,001
СС	26 (22)	40 (93)	<0,001

Таблица 2

**Показатели диагностической значимости носительства rs4988235\*СС генотипа для диагностики лактазной недостаточности в сравнении с водородным дыхательным тестом (“золотой стандарт”) у подростков Восточной Сибири**

Показатель	Значение	95% доверительный интервал
Чувствительность, %	93	81-99
Специфичность, %	77	69-85
Отношение правдоподобия положительного результата (Positive Likelihood Ratio)	4,11	2,91-5,83
Отношение правдоподобия отрицательного результата (Negative Likelihood Ratio)	0,09	0,03-0,27
Предсказательная значимость позитивного результата (Positive Predictive Value), %	61	52-69
Предсказательная значимость негативного результата (Negative Predictive Value), %	97	91-99
Диагностическая точность (Accuracy), %	82	74-87

разной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на детектирующем термоциклере «Rotor-Gene 6000» («Corbett Life Science», Австралия). В состав мастер-микса входила 2,5-кратная реакционная смесь, содержащая 2,5-кратный буфер Б (KCl, TrisHCl (pH8,8), 6,25мМ MgCl<sub>2</sub>), Syp-Taq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20 (М-428, «Синтол», Россия), ddH<sub>2</sub>O (М-428, «Синтол», Россия), праймеры и флюоресцирующие пробы («ДНК-Синтез», Россия). Амплификация была выполнена в объёме 25 мкл, содержащем около 30 нг ДНК, по следующему протоколу: 95°C – 3 мин; 95°C – 15 с, 55°C – 30 с, 72°C – 30 с (50 циклов). В каждый эксперимент включали отрицательный контроль, где ДНК-матрицу заменяли дистиллированной водой.

**Результаты и обсуждение.** Для выявления связи генетических маркеров ЛН с результатами водородного дыхательного теста (ВДТ) нами проведено тестирование 158 подростков (табл. 1).

Как следует из представленных в табл. 2 данных, при положительном результате ВДТ наличие генотипа СС полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* встречается почти в 5 раз чаще, чем при отрицательном ВДТ – в 93% и 22% соответственно (p<0,001).

Дополнительно нами были рассчитаны показатели диагностической значимости носительства rs4988235\*СС генотипа для диагностики лактазной недостаточности в сравнении с водородным дыхательным тестом (“золотой стандарт”) у подростков Восточной Сибири (табл. 2). Представленные в таблице данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости носительства rs4988235\*СС генотипа для диагностики ЛН у подростков Восточной Сибири.

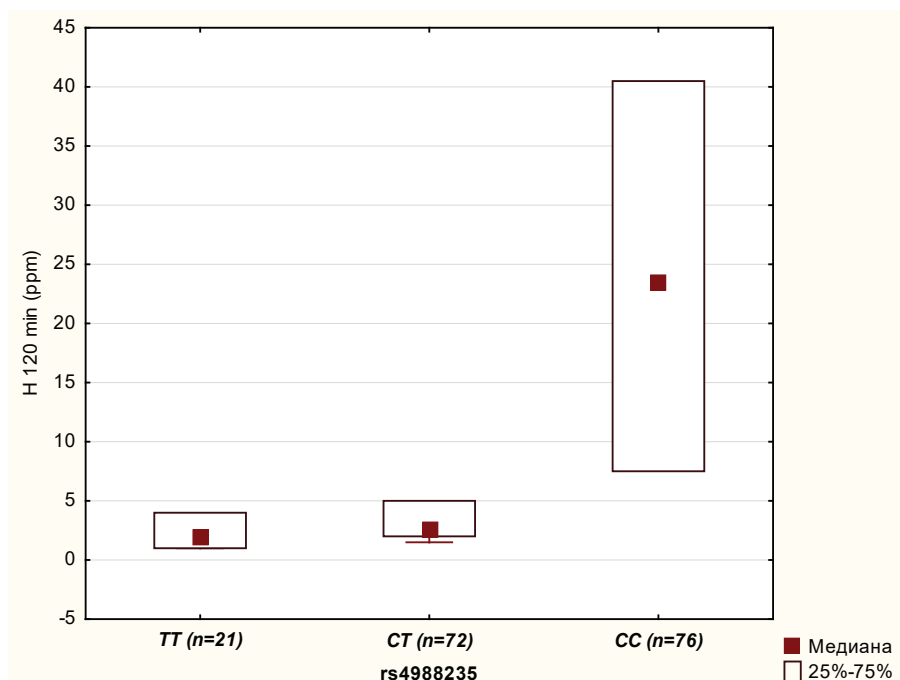
Относительно низкая специфичность носительства rs4988235\*СС генотипа для диагностики ЛН может быть обусловлена наличием вторичной ЛН, обусловленной, например, кишечными инфекциями или целиакией, а также наличием других генетических локусов и/или эпигенетических механизмов первичной ЛН.

Дополнительным свидетельством диагностической значимости может быть оценка концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 120-й мин исследования в зависимости от генотипа *MCM6* rs4988235. Как проиллюстрировано рисунком, rs4988235\*СС генотип ассоциирован со значительно более

высокими показателями концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой при сравнении с генотипами ТТ и СТ.

Данные о распределении генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от этнической принад-

лежности подростков представлены в табл. 3. Полученные результаты свидетельствуют о значительно большей распространенности СС генотипов обоих полиморфизмов, сопряженных с ЛН, у подростков монголоидов – как хакасов, так и тувинцев, в сравнении с русскими подростками (p<0.001). Так,



Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе на 120-й мин исследования в зависимости от генотипа *MCM6* rs4988235. К-W тест  $p < 0,001$ .

Таблица 3

**Распределение генотипов  
однонуклеотидных полиморфизмов  
rs4988235 и rs182549 гена *MCM6*  
в зависимости от этнической  
принадлежности подростков (русские,  
хакасы, тувинцы), абс. число (%)**

Генотип	Русские n=231	Хакасы n=66	Тувинцы n=152
Генотипы <i>MCM6</i> rs4988235			
ТТ	17 (7)	2 (3)	0 (0)
СТ	101 (44)	10 (15)*	13 (9)*
ТТ+СТ	118 (51)	12 (18)*	13 (9)*
СС	113 (49)	54 (82)*	132 (91)*
Генотипы <i>MCM6</i> rs182549			
ТТ	17 (7)	2 (3)	0 (0)
СТ	105 (46)	11 (17)*	13 (9)*
ТТ+СТ	122 (53)	13 (20)*	13 (9)*
СС	109 (47)	53 (80)*	132 (91)*

\* Статистическая значимость различий при сравнении с этнической группой "русские"  $< 0,001$ .

если у русских подростков rs4988235 генотип СС встречался примерно у половины (49%), то у хакасов и тувинцев данный генотип встречался у подавляющего большинства обследованных (82% и 91% соответственно). Таким образом, генетические маркеры

персистенции лактазной активности к взрослому возрасту регистрировались только у 20% подростков-хакасов и 9% тувинцев, тогда как у русских подростков Восточной Сибири – у 53% (определено по частоте rs4988235 ТТ+СТ, табл. 1), что соответствует частоте, выявленной у европеоидов Центральной Европы [1]. Эти данные можно рассматривать как "парадоксальные", учитывая, что южные районы Восточной Сибири (Хакасия и Тыва) характеризуются исторически высоким уровнем развития молочного животноводства и высоким потреблением молочных продуктов.

Экстремально низкие цифры распространенности генетических маркеров ПЛА ранее были описаны и для других популяций, в том числе в регионах с исторически высоким потреблением молочных продуктов [1]. Неудивительной выглядит крайне низкая распространенность ПЛА у ненцев российского Крайнего Севера (10%), которые вплоть до начала 20-го в. не употребляли в пищу молока [7]. Такая же низкая частота ПЛА (14%) была зарегистрирована, например, и у северных якутов, характеризующихся низким уровнем молочного животноводства [9]. Однако подобная низкая частота ПЛА была зарегистрирована и в южных регионах с высоким потреблением молочных продуктов – у казахов (21%), киргизов (12), бурят (18), монголов (13%) [5].

Низкая частота ПЛА, выявленная нами для хакасской и тувинской популяций, как и для других упомянутых популяций южных азиатских регионов, могут быть объяснены сочетанием нескольких культурных, пищевых и экологических факторов. Особенности содержания животных (фермерское хозяйство или преимущественный выпас скота на лугах, сезонные факторы) и пищевые традиции в некоторых популяциях приводили к необходимости ферментации молочных продуктов (например, в виде сыров, кумыса) или смешиванию молока с другими продуктами (например, употребление молока с чаем и солью, характерное для тувинцев), снижая давление эволюционных факторов отбора продуцирующих лактазу субъектов [8]. Возможно также модифицирующее влияние микробиоты кишечника, характерной для определенных популяций, на внутрикишечную ферментацию лактозы [2, 4, 6]. Наконец, миграционные процессы могли приводить к смешиванию популяций и нивелированию положительного отбора лактаза-продуцентов [1].

Нами не выявлено связи генетических маркеров ЛН с рецидивирующей болью в животе (РБЖ), верифицированной по критериям J. Apley и N. Naish (три и более эпизода абдоминальной боли за последние три месяца, нарушающих повседневную активность ребенка). Так, у подростков-русских частота носительства варианта СС полиморфного участка rs4988235 у детей без РБЖ составила 51%, а у детей с РБЖ – 43% ( $p=0.515$ ); у подростков-хакасов – 78 % и 93% соответственно ( $p=0.446$ ); у подростков-тувинцев – 93% и 85% соответственно ( $p=0.221$ ). Таким образом, маловероятной представляется этиопатогенетическая связь ЛН с РБЖ в общей несмещенной выборке подростков.

**Закключение.** Установлена высокая диагностическая значимость rs4988235\*СС генотипа для диагностики лактазной недостаточности у подростков Сибири. Частота встречаемости СС генотипов обоих полиморфизмов, сопряженных с ЛН, у русских подростков (49%) не отличается от европейских данных, в то время как у монголоидов данные генотипы встречаются у подавляющего большинства обследованных (82-91%), что можно считать «парадоксальными», учитывая, что южные районы Средней Сибири характеризуются исторически высоким уровнем развития молочного животноводства.

**Литература**

1. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*. 2020;12(9):2689. doi: 10.3390/nu12092689.
2. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. R Leis, MJ de Castro, Cde Lamas et al. *Nutrients*. 2020;12(5):1487. doi:10.3390/nu12051487
3. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. P Gerbault, A Liebert, Y Itan et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1566):863-77. doi: 10.1098/rstb.2010.0268.
4. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(2):232-6. doi: 10.1093/ajcn/64.2.232.
5. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. RK Montgomery, HA Büller, EH Rings, RJ Grand. *FASEB J*. 1991;5(13):2824-32. doi: 10.1096/fasebj.5.13.1916106.
6. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):93-103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
7. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*. 2003;37:197-219. doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
8. Why and when was lactase persistence selected for? Insights from Central Asian herders and ancient DNA. L Segurel, P Guarino-Vignon, N Marchi et al. *PLoS Biol*. 2020;18(6):e3000742. doi: 10.1371/journal.pbio.3000742.
9. Wiley AS. Lactose intolerance. *Evol Med Public Health*. 2020;2020(1):47-48. doi: 10.1093/emph/eoaa006.





## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.Г. Аргунова, А.А. Таппахов, Н.Г. Дмитриева,  
А.Н. Макарова, М.Г. Иванова

## СТАБИЛОМЕТРИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.07

УДК 616.8

Проведена клиническая и стабилметрическая оценка постральных нарушений в комплексной реабилитации пациентов после инсульта. Как у пациентов с гемипарезом, так и у пациентов с гемиатаксией после комплексной реабилитации и сеансов стабилотренинга получены статистически значимые улучшения по показателям площади статокинезиограммы, скорости перемещения центра давления, энергозатратам, а также по всем клиническим шкалам ( $p < 0,001$ ). Нами не выявлены различия по степени изменений стабилметрических параметров у пациентов с разными синдромами инсульта (гемиатаксия или гемипарез) до и после комплексной реабилитации ( $p > 0,05$ ). Установлено, что корреляция между стабилметрическими показателями и клиническими шкалами отсутствует. Результаты исследования показывают, что стабилметрия является высокоинформативным методом исследования функции равновесия у пациентов после инсульта в комплексной реабилитации, однако следует учитывать отсутствие корреляции ее параметров с клиническими шкалами.

**Ключевые слова:** инсульт, реабилитация, стабилметрия, стабилотренинг, постральные нарушения, биологически обратная связь.

We study a clinical and stabilometric evaluation of postural disorders in the complex rehabilitation of patients after a stroke. Both in patients with hemiparesis and in patients with hemiataxia, after complex rehabilitation and stabilotraining sessions, statistically significant improvements were obtained in the area of the statokinesigram, velocity of the center of pressure, energy index, as well as in all clinical scales ( $p < 0.001$ ). We did not reveal differences in the degree of changes in stabilometric parameters in patients with different stroke syndromes (hemiataxia or hemiparesis) before and after complex rehabilitation ( $p > 0.05$ ). It has been established that there is no correlation between stabilometric indicators and clinical scales. The results of the study show that stabilometry is a highly informative method for studying the balance function in patients after a stroke in complex rehabilitation, however, the lack of correlation of its parameters with clinical scales should be taken into account.

**Keywords:** stroke, rehabilitation, stabilometry, stabilotraining, postural disorders, biofeedback.

**Введение.** Инсульт остается актуальной медико-социальной проблемой современного общества в мире и в России. По данным исследования глобального бремени инсульта, с 1990 по 2010 г. в мире наблюдался абсолютный рост числа пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом (на 37 и 47% соответственно). Однако в странах с высоким уровнем дохода заболеваемость и смертность от инсульта значительно снизились (от ишемического – на 13 и 37%, геморрагического – на 19 и 38% соответственно) [14]. В 2015 г. заболеваемость и смертность от инсульта в г. Якутске (Республика Саха (Якутия), Россия) составили 3,64 и 0,83 случая на 1000 населения в год соответственно [8].

Нарушения ходьбы после инсульта выявляются примерно у 80% лиц и

значительно ограничивают бытовую и социальную активность пациента, повышают риск падений [5, 16]. Сразу после инсульта 50% пациентов не способны передвигаться самостоятельно, 12% пациентов могут передвигаться только с посторонней помощью, а после реабилитационных мероприятий доля лиц, способных самостоятельно ходить, увеличивается до 50%, однако у 18% все еще сохраняются тяжелые постральные нарушения [10]. Таким образом, двигательная реабилитация пациентов после инсульта является ключевой задачей.

Постуральный баланс человека поддерживается за счет интеграции поступающей зрительной, вестибулярной, соматосенсорной и проприоцептивной информации [9]. Кроме того, немаловажную роль в контроле за движениями играет когнитивная сфера [12]. При церебральном инсульте дезинтеграция вышеперечисленных систем приводит к развитию постральных нарушений [11]. Высокоинформативным методом исследования функции равновесия, основанным на анализе параметров центра давления (смещение по сагиттальной и фронтальной оси, скорость перемещения, площадь статокинезиограммы, энергозатраты), является стабилметрия [4, 6]. Кроме того, с помощью стабилметрической платформы возможно

проведение дозированного стабилотренинга, направленного на улучшение двигательных функций пациента с применением биологически обратной связи (БОС) [3, 13].

**Цель исследования** – клиническая и стабилметрическая оценка постральных нарушений в комплексной реабилитации пациентов после инсульта.

**Материалы и методы исследования.** Настоящее проспективное исследование проведено на базе Лечебно-реабилитационного центра Республиканской клинической больницы №3 (г. Якутск), отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие.

Критерии включения в исследование: 1) возможность сохранять равновесие без опоры в течение момента исследования и тренинга; 2) отсутствие когнитивных нарушений (MMSE > 24 баллов); 3) отсутствие тяжелых соматических заболеваний, препятствующих проведению исследования.

Критерии невключения: 1) невозможность удержать равновесие без опоры; 2) когнитивные нарушения, препятствующие качественно понимать задания и выполнять инструкции; 3) наличие нейродегенеративных забо-

**АРГУНОВА Оксана Гаврильевна** – врач Лечебно-реабилитационного центра Республиканской клинической больницы №3, г. Якутск, argunova1950@mail.ru; **ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП; **ДМИТРИЕВА Наталия Гавриловна** – зав. ЛРЦ РКБ №3; **МАКАРОВА Анна Николаевна** – зав. отд. ЛРЦ РКБ №3; **ИВАНОВА Мария Геннадьевна** – студентка Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Признак	Группа 1 (с гемиатаксией) n = 30	Группа 2 (с гемипарезом) n = 15	p-уровень
Возраст, лет	62,0 [58,75; 68,0]	61,0 [53,0; 64,25]	0,182
Время начала реабилитации после инсульта, дни	27,5 [25,0; 39,25]	30,0 [25,0; 50,0]	0,219
Муж / жен, абс.	21 / 9	19 / 11	0,584
NIHSS, баллы	3,5 [2,0; 5,75]	6,0 [4,0; 8,0]	0,005*
Индекс мобильности Ривермид	11,0 [8,0; 13,0]	11,0 [7,0; 12,0]	0,549
Шкала Бартела, баллы	85,0 [80,0; 95,0]	85,0 [71,25; 95,0]	0,403
Шкала Рэнкина, баллы	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,67

леваний нервной системы, эпилепсии в анамнезе; 4) сердечная и дыхательная недостаточность, препятствующая выполнению стабилотметрии и стабилотренинга; 5) тяжелые ортопедические нарушения; 6) пациенты только с чувствительными нарушениями или без неврологической симптоматики; 7) пациенты с полиневропатиями любой этиологии.

Исследованием охвачено 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин, медиана возраста – 61,0 [56,25; 65,75] года, медиана срока начала реабилитации – 30,0 [25,0; 40,75] дня). В зависимости от неврологического дефицита пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 30 чел. с гемиатаксией; 2-ю – 30 чел. с гемипарезом. В каждой группе было поровну пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами.

Все пациенты получали лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и медицинскими стандартами. Использовались следующие шкалы и индексы: шкала тяжести инсульта NIHSS, индекс мобильности Ривермид, шкала инвалидизации Рэнкина, шкала повседневной активности Бартела.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по поло-возрастной характеристике ( $p > 0,05$ ). Пациенты 2-й группы (с гемипарезом) изначально имели более выраженный двигательный дефицит по шкале NIHSS (табл. 1).

**Стабилотметрическое исследование** проводилось на платформе ST-150 («Мера», Россия) с соблюдением стандартных рекомендаций [4]. Пациенты проходили обследование перед первым и после последнего стабилотренинга в утреннее время до 11 ч, при этом исключались любые исследования и процедуры, способные влиять на результат (например, внутривенные инъекции, фиброгастроскопия и др.). Стабилотметрия проводилась по европейскому варианту установки стоп (пятки вместе, носки разведены на 30°) в две фазы (с открытыми и закрытыми глазами), продолжительностью 30 с каждая. Анализировались следующие показатели стабилотметрии: среднее положение центра давления (ЦД) по сагиттальной (Y) и фронтальной (X) оси; площадь статокинезиограммы (S); скорость перемещения ЦД (V), индекс энергозатрат (Ei).

**Стабилотренинг** с применением БОС проводился с использованием статического теста «Мишень» и динамического теста «Зайцы» (рис. 1). Каждый пациент, включенный в исследо-



**Рис. 1.** Стабилотренинги: А – статический тест «Мишень», пациенту путем смещения центра давления необходимо переместить желтую точку в центр мишени и удержать в таком положении максимальное количество времени (до окончания серии теста); Б – динамический тест «Зайцы», пациенту необходимо путем смещения центра давления перемещать руку, чтобы захватить зайцев

вание, прошел 10 тренингов в течение 2 нед. (по 5 раз в неделю), продолжительностью 20 мин (10 мин отводилось на тест «Мишень» и 10 мин – на тест «Зайцы»). Стабилотренинги проводились в первую половину дня, при этом интервал от предыдущей процедуры (например, массаж, физиолечение) составлял как минимум 30 мин.

Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS Statistics 22.0. Количественные данные приведены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения парных количественных данных использовался критерий Вилкоксона, для сравнения четырех независимых данных – критерий Краскела-Уоллиса. Для нивелирования латерализации процесса анализировался модуль данных по осевым параметрам (X, Y). Для сравнения динамики до и после реабилитационных мероприятий рассчитывалась разность показателей в процентах. Для корреляционного анализа применялся критерий Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** При

оценке показателей стабилотметрии у пациентов как с гемиатаксией, так и с гемипарезом получены статистически значимые улучшения по показателям площади статокинезиограммы, скорости перемещения ЦД, энергозатратам в обе фазы исследования. При гемипарезах также выявлено улучшение по смещению ЦД в сагиттальной оси в фазу ОГ, однако  $p$ -уровень приближается к 0,05 ( $p=0,041$ ). Сводные результаты стабилотметрии до и после комплексной реабилитации приведены в табл. 2.

Нами не выявлены различия по степени изменений стабилотметрических параметров у пациентов с разными синдромами инсульта (гемиатаксия или гемипарез) до и после комплексной реабилитации ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Однако у пациентов с атаксией изначально было статистически значимо большие показатели площади статокинезиограммы в фазу ЗГ ( $p=0,005$ ).

По всем клиническим шкалам и индексам во всех группах получены статистически значимые различия до и после проведения комплексной реабилитации (табл. 3).

Таблица 2

Сводные результаты стабилометрии до и после комплексной реабилитации

Признак	Значение до тренинга	Значение после тренинга	P-уровень
<b>Группа 1 (с гемиатаксией)</b>			
X (ОГ), мм	9,45 [2,35; 13,45]	9,35 [3,95; 16,73]	0,443
X (ЗГ), мм	8,65 [2,58; 15,45]	8,2 [6,1; 18,9]	0,53
Y (ОГ), мм	10,05 [6,4; 20,75]	12,35 [5,45; 18,6]	0,853
Y (ЗГ), мм	12,65 [3,95; 19,6]	15,3 [6,9; 23,63]	0,504
S (ОГ), мм <sup>2</sup>	594,95 [315,6; 941,03]	262,8 [224,0; 421,7]	< 0,001*
S (ЗГ), мм <sup>2</sup>	1431,85 [694,48; 2393,1]	600,15 [295,95; 895,23]	< 0,001*
V (ОГ), мм/с	16,35 [15,1; 21,4]	14,15 [11,75; 16,25]	0,001
V (ЗГ), мм/с	26,35 [21,71; 42,35]	20,15 [15,63; 24,85]	< 0,001
Av (ОГ), мДж/с	299,04 [173,44; 622,3]	167,12 [137,47; 372,63]	0,001
Av (ЗГ), мДж/с	830,16 [475,31; 2283,0]	396,67 [210,53; 1191,36]	< 0,001*
<b>Группа 2 (с гемипарезом)</b>			
X (ОГ), мм	6,95 [4,23; 13,95]	8,2 [4,65; 11,23]	0,984
X (ЗГ), мм	7,0 [3,38; 12,75]	8,1 [5,42; 12,6]	0,472
Y (ОГ), мм	14,2 [8,73; 24,63]	9,3 [5,0; 19,8]	0,041*
Y (ЗГ), мм	14,45 [8,8; 24,53]	12,25 [4,13; 22,23]	0,175
S (ОГ), мм <sup>2</sup>	465,1 [360,4; 657,65]	267,85 [186,95; 421,7]	0,003*
S (ЗГ), мм <sup>2</sup>	766,8 [552,48; 1149,25]	413,55 [211,78; 740,73]	< 0,001*
V (ОГ), мм/с	10,8 [9,92; 17,2]	10,65 [8,55; 13,4]	< 0,001*
V (ЗГ), мм/с	21,1 [16,56; 26,9]	14,53 [12,83; 21,0]	< 0,001*
Av (ОГ), мДж/с	175,47 [84,94; 323,62]	108,62 [72,82; 207,23]	0,004*
Av (ЗГ), мДж/с	457,07 [243,9; 928,93]	253,93 [138,04; 573,8]	< 0,001*

Примечание. В табл. 2-3 \* - статистически значимые различия.

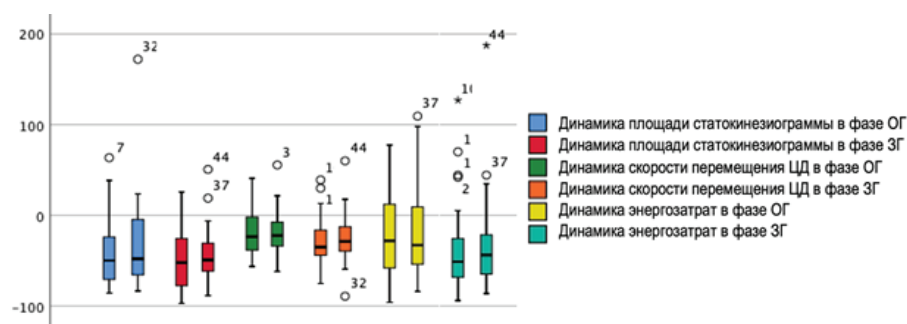


Рис. 2. Изменение стабилометрических параметров до и после комплексной реабилитации (в % от исходного уровня). Левые ящики – пациенты 1-й группы (с гемиатаксией), правые ящики – пациенты 2-й группы (с гемипарезом). Сокращения: ЦД – центр давления; фаза ОГ – с открытыми глазами; фаза ЗГ – с закрытыми глазами

Корреляционный анализ не выявил связи между динамикой изменения стабилометрических показателей до и после комплексной реабилитации и возрастом пациентов, а также со временем начала реабилитации после инсульта (максимальный срок – 129 дней). Не выявлено и корреляции между динамикой стабилометрических

показателей и динамикой оценки по клиническим шкалам (NIHSS, индекс мобильности Ривермид, шкалы Бартела и Рэнкина) до и после комплексной реабилитации. До начала комплексной реабилитации также не было выявлено корреляции между стабилометрическими показателями и клиническими шкалами ( $p > 0,05$ ), кроме умеренной

отрицательной корреляции между площадью статокинезиограммы в фазу ЗГ и суммой баллов по шкале Бартела у пациентов с атаксией ( $r = -0,468$ ,  $p = 0,01$ ).

**Обсуждение.** Нами показано применение стабилометрии для оценки эффективности комплексной медицинской реабилитации, в т.ч. с применением стабилотренинга, у пациентов с инсультом и различным неврологическим дефицитом (гемипарез или гемиатаксия).

Стабилометрия является высокоинформативным методом объективизации нарушений равновесия, кроме того может использоваться в качестве БОС-тренинга у пациентов с двигательными нарушениями [2, 6]. Бронников В.А. и соавт. на основании стабилометрического исследования пациентов с инсультом до и после реабилитации выделили 4 варианта изменений параметров, которые отражают разные этапы формирования патологического стато-локомоторного стереотипа [7].

Мы не ставили перед собой задачу определить эффективность стабилотренинга в комплексной реабилитации пациентов с церебральным инсультом, поскольку этому уже посвящен ряд исследований. Исследование Walker С. и соавт. в начале 2000-х гг. сравнивало физиотерапию и физиотерапию в комбинации с тренировками с применением БОС-системы у пациентов с гемипарезом после инсульта. Были включены 46 пациентов, у которых инсульт случился не позднее 80 дней. БОС-тренинги проводились ежедневно по 30 мин в день до выписки из стационара. В результате исследования ученые не обнаружили существенных различий по улучшению двигательных функций в двух группах и пришли к выводу, что БОС-тренинги не дают преимуществ в ранней реабилитации пациентов с инсультом [18].

Barcala L. и соавт. изучили влияние тренировки равновесия с БОС у пациентов с гемиплегией после инсульта. Основная группа проходила тренинги с использованием БОС-системы Nintendo Wii Fit в игровой форме вместе с традиционной физиотерапией, а контрольная группа – только физиотерапию. Тренинги проводились в течение 5 нед. по 2 сеанса в неделю по 30 мин. Ученые не выявили статистически значимого отличия в двух группах по параметрам симметрии тела (бароподометрия), статического равновесия (стабилометрия) и функциональной независимости и пришли к выводу, что



Таблица 3

Результаты клинических шкал и индексов у пациентов различных групп до и после комплексной реабилитации

Шкала		Группа 1 (с гемипарезом)	Группа 2 (с гемипарезом)
NIHSS, баллы	До	3,5 [2,0; 5,75]	6,0 [4,0; 8,0]
	После	1,5 [0,0; 2,0]	3,0 [3,0; 4,0]
	р-уровень	< 0,001*	< 0,001*
Индекс мобильности Ривермид	До	11,0 [8,0; 13,0]	11,0 [7,0; 12,0]
	После	13,0 [12,0; 14,0]	14,0 [12,0; 14,0]
	р-уровень	< 0,001*	< 0,001*
Шкала Бартела, баллы	До	85,0 [80,0; 95,0]	85,0 [71,25; 95,0]
	После	95,0 [90,0; 100,0]	100,0 [95,0; 100,0]
	р-уровень	< 0,001*	< 0,001*
Шкала Рэнкина, баллы	До	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]
	После	2,0 [2,0; 2,5]	2,0 [2,0; 3,0]
	р-уровень	< 0,001*	< 0,001*

улучшение было достигнуто за счет физиотерапии [17].

Влияние БОС-тренингов на восстановление инсульта в более позднем периоде (более 3 мес.) было показано Srivastava A. и соавт. В исследовании с включением 45 пациентов после инсульта (в среднем 16,51±15,14 мес.) и проведением 20 сеансов БОС-тренинга (20 мин в день, 5 дней в неделю, в течение 4 нед.) выявлены статистически значимые различия по шкале баланса Берга, функциональному статусу и индексу Бартела [15]. Успешное применение стабилметрического тренинга с использованием БОС в сочетании с функциональной электростимуляцией в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта также продемонстрировали отечественные ученые, которые проводили тренировки через день на протяжении 5 нед. (всего 15 процедур) [1].

Технологии виртуальной реальности имеют преимущества перед традиционными реабилитационными мероприятиями у пациентов с когнитивным снижением и двигательным дефицитом. Это было показано у лиц с детским церебральным параличом, которые демонстрировали больший интерес, инициативность, обучаемость и более высокую мотивацию именно при использовании в реабилитации технологий с виртуальной реальностью [19].

Отличием нашего исследования является оценка стабилметрических показателей у пациентов с различными синдромами после инсульта (гемипарез или гемипарез). В обеих

группах нами получены статистически значимые улучшения по всем стабилметрическим показателям, кроме параметров опорной симметрии (смещение ЦД во фронтальной и сагиттальной оси). Мы не выявили статистически значимого различия по динамике стабилметрических показателей в ходе комплексной реабилитации в зависимости синдрома (гемипарез или гемипарез), следовательно метод стабилметрии одинаково эффективен для контроля.

Хотя в процессе комплексной реабилитации получены улучшения по всем клиническим шкалам и индексам, мы не выявили значимой корреляционной связи со стабилметрическими показателями как до, так и после реабилитации. По нашему мнению, это связано с различной чувствительностью клинических шкал и стабилметрии для оценки функции равновесия.

Ограничениями нашего исследования является отсутствие учета когнитивных функций на равновесие и результат реабилитации (пациенты с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями не включались в исследование). Нами также не учтены данные нейровизуализации (объем, локализация ишемии или внутримозговой гематомы).

Таким образом, стабилметрия – это высокоинформативный метод исследования функции равновесия у пациентов после инсульта в комплексной реабилитации, однако следует учитывать отсутствие корреляции параметров с клиническими шкала-

ми. Дальнейшие исследования могут быть направлены на выявление роли когнитивных нарушений в процессе комплексной реабилитации пациентов после инсульта с использованием стабилметрии.

## Литература

1. Мультиимодальная технология коррекции постинсультных двигательных нарушений / Петрова Л.В., Костенко Е.В., Погонченкова И.В. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. №123(3). С. 58-67.
2. Multimodal technology for the correction of post-stroke motor disorders / Petrova L.V., Kostenko E.V., Pogonchenkova I.V. [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023. Vol. 123(3). P. 58-67. DOI: 10.17116/jnevro202312303258
3. Объективизация нарушений равновесия и устойчивости у пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде / Романова М.В., Кубряк О.В., Исакова Е.В. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. №8(2). С. 12-15.
4. Objectification of balance and stability disorders in patients with stroke in the early recovery period / Romanova M.V., Kubryak O.V., Isakova E.V. [et al.] // Annals of clinical and experimental neurology. 2014. Vol. 8(2). P. 12-15.
5. Перспективы использования инновационных БОС (биологической обратной связи)-технологий в реабилитации пациентов после инсульта / Шаповаленко Т.В., Сидякина И.В., Иванова В.В. [и др.] // Вестник восстановительной медицины. 2011. №3. С. 2-5.
6. Prospects for the use of innovative BFB (biofeedback) technologies in the rehabilitation of patients after stroke / Shapovalenko T.V., Sidiyakina I.V., Ivanova V.V. [et al.] // Bulletin of restorative medicine. 2011. Vol. 3. P. 2-5.
7. Сковртсов Д.В. Стабилметрическое исследование: краткое руководство. Москва: Миска, 2010. 176 с.
8. Skvortsov D.V. Stabilometric study: a brief guide. Moscow: Maska, 2010. –176 p.
9. Современные аспекты патофизиологии нарушений ходьбы у пациентов после инсульта и особенности их реабилитации / Хаткова С.Е., Костенко Е.В., Акулов М.А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. №119(12). С. 43-50.
10. Modern aspects of the pathophysiology of gait disorders in patients after stroke and features of their rehabilitation / Khatkova S.E., Kostenko E.V., Akulov M.A. [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019. Vol. 119(12). P. 43-50. DOI: 10.17116/jnevro201911912243
11. Современные аспекты стабилметрии и стабилотренинга в коррекции постуральных расстройств / Рудь И.М., Мельникова Е.А., Рассулова М.А. [и др.] // Медицинская реабилитация. 2017. №140(11). –С. 51-56.
12. Modern aspects of stabilometry and stabilotrainning in the correction of postural disorders / Rud I.M., Melnikova E.A., Rassulova M.A. [et al.] // Medical rehabilitation. 2017. Vol. 140(11). P. 51-56.
13. Характеристика стабилметрических и клинических показателей у пациентов с последствиями инсульта в процессе комплексной реабилитации / Бронников В.А., Смычек В.Б., Мавликаева Ю.А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. –№116(8). С. 65-70.



Characteristics of stabilometric and clinical parameters in patients with stroke consequences in the process of complex rehabilitation / Bronnikov V.A., Smychek V.B., Mavlikaeva Yu.A. [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016. Vol. 116(8). P. 65-70. DOI: 10.17116/jnevro20161168265-70

8. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год / Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М. [и др.] // Дальневосточ. медицин. ж-л. 2017. №3. С. 80-85.

Epidemiology of stroke in Yakutsk according to the territorial population register for 2015 / Chugunova S.A., Nikolaeva T.Ya., Kuzmina Z.M. [et al.] // Far Eastern Medical Journal. 2017. –Vol. 3. P. 80-85.

9. Ястребцева И.П., Кривоногов В.А. Стабилометрический тренинг с использованием биологической обратной связи различной модальности: анализ результатов // Doctor.Ru. 2018. №145(1). С. 16-20.

Yastrebtseva I.P., Krivonogov V.A. Stabilometric training using biofeedback of various modality:

analysis of results // Doctor.Ru. 2018. Vol. 145(1). P. 16-20.

10. Balaban B., Tok F. Gait Disturbances in Patients With Stroke // PM R. – 2014. – Vol. 6(7). – P. 635-642. DOI: 10.1016/j.pmrj.2013.12.017

11. Beyaert C., Vasa R., Frykberg G.E. Gait post-stroke: Pathophysiology and rehabilitation strategies // Neurophysiol Clin Neurophysiol. 2015. Vol. 45(4-5). P. 335-355. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.09.005

12. Effect of Cognitive Function on Balance and Posture Control after Stroke / Yu H.X., Wang Z.X., Liu C. Bin, et al. // Neural Plast. 2021. Vol. 6636999 DOI:10.1155/2021/6636999

13. Giggins O.M., Persson U., Caulfield B. Biofeedback in rehabilitation // J Neuroeng Rehabil. – 2013. Vol. 10(1). P. 60. DOI: 10.1186/1743-0003-10-60

14. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H., [et al.] // Lancet Glob Heal. 2013. Vol. 1(5). P. e259-81. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5

15. Post-stroke balance training: role of force platform with visual feedback technique / Srivastava A., Taly A.B., Gupta A., [et al.] // J Neurol Sci. 2009. Vol. 287(1-2). P. 89-93. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.051

16. Reliability of muscle strength assessment in chronic post-stroke hemiparesis: a systematic review and meta-Analysis / Rabelo M., Nunes G.S., Da Costa Amante N.M., [et al.] // Top Stroke Rehabil. – 2016. Vol. 23(1). – P. 26-35. DOI: 10.1179/1945511915Y.0000000008

17. Visual biofeedback balance training using wii fit after stroke: A randomized controlled trial / Barcala L., Collange Grecco L.A., Colella F. [et al.] // J Phys Ther Sci. 2013. Vol. 25(8). P. 1027-1032. DOI: 10.1589/jpts.25.1027

18. Walker C., Brouwer B.J., Culham E.G. Use of visual feedback in retraining balance following acute stroke // Phys Ther. 2000. Vol. 80(9). P. 886-895.

19. Yalon-Chamovitz S., Weiss P.L.T. Virtual reality as a leisure activity for young adults with physical and intellectual disabilities // Res Dev Disabil. 2008. Vol. 29(3). P. 273-287. DOI: 10.1016/j.ridd.2007.05.004

Ю.Р. Ахвердян, Е.В. Папичев, Б.В. Заводовский,  
Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМНОГО УРОВНЯ ЧЕМЕРИНА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМА- ТОИДНЫМ АРТРИТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.08

УДК 616.72-002.772

Целью исследования было изучение взаимосвязи уровня чемерина в сыворотке крови и клинико-лабораторных показателей пациентов с ревматоидным артритом (РА). Выявлено, что уровень чемерина в сыворотке крови имеет прямую корреляцию с массой тела и индексом массы тела пациентов, с числом болезненных суставов, а также со средней годовой дозой глюкокортикостероидов. Средняя концентрация чемерина у пациентов с ранней стадией РА достоверно выше, чем у пациентов с развернутой стадией ( $p=0,037$ ). Уровень чемерина достоверно выше у пациентов с РА, страдающих сахарным диабетом ( $p=0,007$ ). Также выявлена корреляционная связь чемерина с уровнем СРБ ( $R=0,272758$ ,  $p=0,010139$ ).

**Ключевые слова:** чемерин, ревматоидный артрит, системное воспаление, инсулинорезистентность.

The aim of the study was to study the relationship between serum levels of chemerin and clinical and laboratory parameters of patients with RA. It was found that the level of chemerin in the blood serum has a direct correlation with the weight and BMI of patients, with the number of painful joints, as well as with the average annual dose of corticosteroids. The average concentration of chemerin in patients with an early stage of RA was significantly higher than in patients with an advanced stage ( $p=0.037$ ). The level of chemerin was significantly higher in RA patients with diabetes mellitus ( $p=0.007$ ). Chemerin was also correlated with CRP levels ( $R=0.272758$ ,  $p=0.010139$ ).

**Keywords:** chemerin, rheumatoid arthritis, systemic inflammation, insulin resistance.

НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, Волгоград: **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor\_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, **ЗАВОДОВСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора, зав. лаб., <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

**Введение.** В последние годы динамично изучается класс биологически активных веществ, называемых адипокинами. Общеизвестно, что адипокины обладают широким спектром активности, в частности, играют важную роль в развитии иммунных реакций и воспаления [4]. Чемерин – один из наименее изученных адипокинов, относящийся к семейству белков кателицидин/цистатин, состоящих из антибактериальных белков кателицидинов и ингибиторов цистеиновых протеаз [5].

В отличие от других адипокинов че-

мерин представлен не только в жировой ткани, а широко распределяется во многих органах. Согласно базе данных белкового атласа человека (HPA), мРНК чемерина в высокой степени экспрессируется в эндокринных тканях (надпочечники, паращитовидная железа и др.), печени, поджелудочной железе, женской репродуктивной системе (яичники, шейка матки, эндометрий и др.), жировой ткани, легких, почках и толстой кишке [6].

Недавние исследования показали, что чемерин играет важную роль в мо-

Таблица 1

## Режим приема ГКС у пациенток исследуемой группы

Кумулятивная доза ГКС, г, Ме (Q1-Q3)	5450 [363-13250]
Продолжительность терапии ГКС, мес, Ме (Q1-Q3)	30 [10-72]
Число пациенток, принимающих ГКС в настоящий момент, n (%)	57 (64,8)
Средняя доза ГКС в настоящий момент, мг, Ме (Q1-Q3)	5.0 [0-8]

Таблица 2

## Референсные значения уровня чемерина у здоровых лиц женского пола

Возраст, годы	Уровень чемерина, нг/мл
3-19	207,2±28,3
20-39	199,3±29,6
40-59	206,4±42,2
60-79	247,5±63,1

Статистическая обработка производилась с использованием программного пакета Statistica 12.0 для Windows. Большинство показателей были непараметрическими, поэтому данные представлены в виде медианы и первого – третьего квартиля (Ме [Q1-Q3]). В случаях параметрического показателя данные представлены в виде средней, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала средней ( $M \pm \text{Std.dev}$  (95% CI). Для расчета непараметрических показателей использовались корреляция Спирмена ( $\rho$ ) и корреляция Пирсона ( $r$  –). Для межгруппового анализа применялся аналог критерия Стьюдента ( $t$ ), в случае непараметрических данных – анализ

Таблица 3

## Уровень чемерина и корреляционный анализ с клинико-лабораторными характеристиками пациентов

	Чемерин
Корреляции с общими факторами:	
Возраст	0,232; $p=0,030$
Масса тела	0,254; $p=0,017$
Рост	0,047; $p=0,66$
ИМТ	0,212; $p=0,047$
Инсулинорезистентность	-0,1; $p=0,353$
Корреляции с РА:	
Длительность	-0,079; $p=0,462$
РФ (ревматоидный фактор)	-0,075; $p=0,488$
АЦЦП	-0,144; $p=0,18$
DAS 28	-0,027; $p=0,8$
ЧБС (число болезненных суставов)	0,213; $p=0,046$
ЧПС (число припухших суставов)	0,166; $p=0,123$
ВАШ (визуальная аналоговая шкала)	0,035; $p=0,746$
Доза ГКС в настоящее время	$\rho=0,025$ ; $p=0,825$
Кумулятивная доза ГКС	$\rho=0,029$ ; $p=0,806$
Длительность приема ГКС	$\rho=-0,053$ ; $p=0,647$
Средняя годовая доза ГКС	$\rho=0,257$ ; $p=0,025$

Примечание. АЦЦП - антитела циклического цитруллинового пептида.

дулировании как физиологических, так и патофизиологических процессов. В экспериментах на животных, чемерин проявляет как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства [9]. Реагируя с рецептором ChemR23, чемерин участвует в ранней стадии острого воспаления. Предположительно, что синтез чемерина усиливается провоспалительными цитокинами, например фактором некроза опухолей альфа. При многих воспалительных заболеваниях уровень сывороточного чемерина значительно повышен [3]. Более того, ряд авторов считает, что чемерин является потенциальным маркером активности воспаления [1].

Многие исследования подтверждают, что уровень циркулирующего чемерина тесно и положительно связан с индексом массы тела (ИМТ), количеством висцерального жира и уровнем артериального давления [7]. На сегодняшний день доказана связь между уровнем чемерина в сыворотке крови и такими состояниями, как метаболический синдром, ожирение и инсулинорезистентность [10].

На наш взгляд, выяснение патологических механизмов действия чемерина может способствовать разработке новых терапевтических методов лечения различных воспалительных заболеваний. Однако в настоящее время проведено лишь небольшое количество исследований, посвященных изучению чемерина у больных ревматоидического профиля. В ряде работ показано, что уровень чемерина связан с активностью заболевания ревматоидный артрит (РА) [8]. Однако в доступной нам литературе мы нашли единичные исследования, посвященные роли чемерина в патогенезе РА, также мало освещены вопросы взаимосвязи уровня чемерина и коморбидной патологии при данном заболевании.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь уровня чемерина в сыворотке крови и клинико-лабораторных показателей пациентов с РА.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград. Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, наличие достоверного диагноза РА. Учитывая, что РА гораздо чаще встречается у лиц женского пола, а также то, что, по данным литературы, уровень чемерина у мужчин и женщин, в наше исследование были включены только лица женского пола. Под нашим наблюдением

находилось 88 женщин с диагнозом РА, средний возраст составил 56,4 года [47,5-60,7], длительность заболевания 10,0 года [4,5-17,0]. ИМТ составил 27,5 кг/м<sup>2</sup> [23,4-61,8]. По клинической стадии пациентки распределились следующим образом: ранняя стадия – 12 (13,6%) пациенток, развернутая – 31 (35,2%), поздняя – 45 (51,1%). Стадия I рентгенологических изменений была у 8 (9,1%) пациенток, стадия II – у 33 (37,5%), стадия III у 44 (50,0%), стадия IV у 4 (4,5%) больных. Активность болезни по DAS 28 составила 3,50±1,11 (3,27-3,74) балла. Число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) составило соответственно 4,72±3,87 и 0,91±1,75. В исследуемой группе преобладали позитивные по РФ и АЦЦП пациентки (соответственно 68 (77,3%) и 59 (67%). Суставные эрозии имелись у 69 (78,4%) больных. Режим приема глюкокортикостероидов (ГКС) отражен в табл. 1.

Уровень чемерина сыворотки крови определялся с помощью коммерческого набора HUMAN CHEMERIN ELISA (BioVendor) согласно прилагаемой инструкции. Референсные значения, указанные производителем в инструкции, приводятся в табл. 2.

Таблица 4

**Межгрупповой анализ уровня чемерина в зависимости от показателей РА и коморбидности пациентов**

	Чемерин
АЦЦП «+» (n=59) «-» (n=29)	Z=-0,435; p=0,664 464,0 [348,0-581,0] 437,0 [374,0-547,0]
РФ «+» (n=68) «-» (n=20)	Z=-0,313; p=0,754 470,5 [363,0-576,5] 458,0 [381,5-577,0]
Стадия РА Ранняя - 12 Развернутая - 31 Поздняя - 45	F=2,33; p=0,103 M=589,09±222,1 (448,0-730,2) M=469,29±148,8 (415,5-523,1) (p=0,037) M=488,8±161,8 (440,2-537,4)
Активность по DAS 28 1 - 19 2 - 11 3 - 51 4 - 7	K-W $\chi^2=0,31$ ; p=0,959 462,0 [360,0-528,0] 497,0 [366,0-631,0] 463,0 [360,0-593,0] 499,0 [383,0-540,0]
Рентгенологическая стадия 1 - 8 2 - 34 3 - 42 4 - 4	K-W $\chi^2=3,49$ ; p=0,312 501,0 [379,5-581,0] 498,0 [374,0-591,0] 428,0 [360,0-540,0] 496,5 [452,5-574,0]
Наличие эрозий Да 69 Нет 19	Z=-0,690; p=0,490 460,0 [366,0-572,0] 518,0 [360,0-603,0]
Функциональный класс 1 - 25 2 - 55 3 - 8 4 - 0	K-W $\chi^2=0,56$ ; p=0,906 497,0 [360,0-603,0] 477,0 [371,0-581,0] 428,0 [324,5-484,5]
Наличие сахарного диабета Да (10) Нет (78)	Z=-2,69; p=0,007 598,0 [561,0-717,5] 479,5 [366,0-593,0]

Манна-Уитни (Z). Сравнение нескольких групп производилось с использованием методики Краскелла-Уоллеса (Kruskal-Wallis) (аналог Anova для ненормально распределенных данных, в таблицах представлена в виде K-W  $\chi^2$ ). Для параметрических показателей использовался post-hoc анализ ANOVA-теста.

**Результаты и обсуждение.** Средний уровень чемерина у пациенток

с РА составил 463,5 нг/мл [366,0-576,5].

Мы провели корреляционный анализ уровня чемерина в сыворотке крови с рядом клиническо-лабораторных характеристик РА, а также дозой принимаемых ГКС (табл. 3).

Из полученных данных следует, что уровень чемерина в сыворотке крови имеет прямую корреляцию с массой тела и ИМТ пациентов, с числом бо-

лезненных суставов, а также со средней годовой дозой ГКС. Таким образом, можно предположить существование зависимости между данными показателями и концентрацией чемерина в сыворотке крови пациентов с РА.

Также мы провели межгрупповой анализ уровня чемерина в зависимости от показателей РА и коморбидности (табл. 4).

Согласно приведенным данным, средняя концентрация чемерина у пациентов с ранней стадией РА достоверно выше, чем у пациентов с развернутой стадией (p=0,037). Разница между уровнем чемерина у пациентов с ранней и поздней стадией РА также близка к статистически достоверной (p=0,066). Также отметим, что уровень чемерина достоверно выше у пациентов с РА, страдающих сахарным диабетом (p=0,007). Корреляций ИМТ и наличия сахарного диабета с режимом приема ГКС выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа чемерина с рядом общих лабораторных показателей, была выявлена связь с уровнем СРБ ( $0,14 \pm 0,06$ , min 0,003, max 0,21 г/л, Spearman - R=0,272758, p=0,010139), что полностью согласуется с литературными данными о роли чемерина в развитии воспалительных реакций.

Учитывая широкий спектр биологических эффектов адипокинов, а также влияние многих адипокинов на метаболизм костной ткани, мы исследовали возможную связь между уровнем чемерина и показателями костного обмена (табл. 5).

Согласно данным табл. 5, корреляции между концентрацией чемерина в сыворотке крови и состоянием костной ткани не выявлены.

**Заключение.** В настоящее время влияние чемерина на системное воспаление подтверждено экспериментальными исследованиями [2]. На наш взгляд, существует несколько возможных объяснений того, что более высокие концентрации чемерина у пациентов с РА выявлены на ранних стадиях заболевания. С одной стороны, можно предположить, что чемерин является типичным провоспалительным адипокином, модулирующим воспаление при РА, как и при многих других хронических заболеваниях. В дальнейшем, на поздних стадиях, на фоне снижения уровня системного воспаления и активности заболевания имеет тенденцию к снижению и сывороточный уровень чемерина. В данном контексте полученные нами данные о взаимосвязи между уровнем чемерина

Таблица 5

**Взаимосвязь между уровнем чемерина сыворотки крови и показателями костного обмена**

Корреляции с показателями костного обмена: МПКТ L1-L4 - 1,07 (0,95-1,15) МПКТ Neck - 0,89 (0,77-0,97) МПКТ Total - 0,94 (0,80-1,01) CTX-1 - $0,68 \pm 0,38$ PINP - $59,36 \pm 49,34$	$\rho=0,005$ ; $p=0,960$ $\rho=0,011$ ; $p=0,921$ $\rho=-0,001$ ; $p=0,992$ $\rho=-0,046$ ; $p=0,668$ $\rho=0,025$ ; $p=0,814$
---	--

и таким классическим маркером воспаления, как СРБ, также подтверждают это предположение. С другой стороны, возможен вариант, что чемерин обладает противовоспалительным действием и вырабатывается организмом в качестве ответа на появление системного воспаления. Данная точка зрения также имеет право на существование, и окончательные выводы можно будет делать только по результатам последующих широкомасштабных исследований.

Учитывая важную роль чемерина в метаболизме адипоцитов и адипогенезе, а также положительную корреляцию уровня чемерина сыворотки крови с ИМТ, можно предположить значимую роль данного адипокина при метаболических заболеваниях. Поскольку абдоминальное ожирение патогенетически тесно связано с инсулинорезистентностью и развитие сахарного диабета 2-го типа напрямую зависит от наличия системного воспаления, данные о более высоком системном уровне чемерина у пациентов, страдающих сахарным диабетом, логичны и легко объяснимы.

Известно, что системное воспаление

изначально индуцируется избыточным количеством висцерального жира. В дальнейшем, по мере прогрессирования воспаления, у разных групп пациентов, в зависимости от основного заболевания и коморбидности, может происходить как снижение массы тела и ИМТ, так и их увеличение. В нашем исследовании у пациентов с РА, аналогично пациентам прочих групп, описанных в литературе, выявлена положительная корреляция между уровнем чемерина и массой тела, а также ИМТ пациентов. Можно предположить, что системное воспаление, развивающееся на фоне РА, при условии повышенной концентрации чемерина не приводит к снижению массы тела и падению ИМТ.

Таким образом, изучение роли чемерина в развитии системного воспаления на фоне РА, а также его взаимосвязей с клинико-лабораторными показателями и коморбидностью является перспективным и практически значимым.

#### Литература

1. Батюшин М.М. Чемерин. Роль в регуля-

ции воспаления и возможности изучения в нефрологии // Нефрология. 2014;18(5):8-15.

Batyushin M.M. Chemerin. Role in regulation of inflammation and study of significance in nephrology // Nefrologiya. 2014;18(5):8-15.

2. Chemerin activates fibroblast-like synovocytes in patients with rheumatoid arthritis / Kaneko K. [et al.] // Arthritis Res. Ther. 2011. 13(5), R158. doi 10.1186/ar3475.

3. Chemerin in inflammatory diseases / Su X. [et al.] // Clin Chim Acta. 2021; Jun;517:41-47. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.010.

4. Chemerin induces CCL2 and TLR4 in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / Eisinger K. [et al.] // Exp Mol Pathol. 2012;92:90-6. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.10.006.

5. Chemerin regulation and role in host defense / Zabel B.A. [et al.] // Am J Clin Exp Immunol. 2014;3(1):1-19.

6. Chemerin: A Functional Adipokine in Reproductive Health and Diseases / Yu M. [et al.] // Biomedicine. 2022; 10(8):1910. doi: 10.3390/biomedicine10081910.

7. Ferland D.J., Mullick A.E., Watts S.W. Chemerin as a Driver of Hypertension: A Consideration // Am J Hypertens. 2020 Nov 3;33(11):975-986. doi: 10.1093/ajh/hpaa084.

8. Functional disability is related to serum chemerin levels in rheumatoid arthritis / Vazquez-Villegas M.L. [et al.] // Sci Rep 11, 8360 (2021) doi: 10.1038/s41598-021-87235-6

9. Handbook of Biologically Active Peptides edited by Abba J. Kastin (Second Edition), 2013.

10. Healthcare (Basel) / Jiménez-Martínez P. [et al.] // 2023 Feb 16;11(4):594. doi: 10.3390/healthcare11040594.

А.Д. Макаров, А.В. Тобохов, В.Н. Пестерева, Д.Д. Ноев,  
С.С. Сосина, Т.М. Тяптиргянова

## ОСТЕОБЛАСТИЧЕСКИЕ МЕТАСТАЗЫ У БОЛЬНОГО С НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ КОГЕЗИВНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.09

УДК 616.33-006.6:616-006.34

В статье представлено клиническое наблюдение остеобластических метастазов у пациента с низкодифференцированной когезивной карциномой желудка спустя несколько лет после проведения радикальной операции. Множественные остеобластические метастазы резко ухудшают качество жизни, негативно сказываются на выживаемости и требуют необходимости своевременного комплексного обследования пациентов с данной патологией на предмет раннего выявления "немых" костных метастазов с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

**Ключевые слова:** низкодифференцированная когезивная карцинома желудка, остеобластические метастазы, компьютерная томография, остеосцинтиграфия.

The article presents a clinical observation of osteoblastic metastases in patient with poorly cohesive gastric carcinoma after several years of radical surgery. Multiple osteoblastic metastases significantly impair the quality of life, adversely affect survival, and require complete timely examination of patients with this pathology for early detection of "silent" bone metastases in order to improve a long-term treatment outcome.

**Keywords:** poorly cohesive gastric carcinoma, osteoblastic metastases, computed tomography, bone scintigraphy.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова:  
**МАКАРОВ Альберт Дмитриевич** – к.м.н.,  
доцент, makarov\_albert@mail.ru, **ТОБОХОВ**  
**Александр Васильевич** – д.м.н. проф.,  
**НОЕВ Дмитрий Дмитриевич** – к.м.н.,  
**СОСИНА Светлана Степановна** – к.м.н.  
доцент, **ТЯПТИРГЯНОВА Татьяна Матве-**  
**евна** – д.м.н., проф.; **ПЕСТЕРЕВА Вера**  
**Николаевна** – врач терапевт РБ №1- На-  
ционального центра медицины.

Рак желудка (РЖ) - один из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей во всем мире. В 2021 г. он стал причиной 1089103

новых случаев заболеваемости и 768 793 летальных случаев и занял 6-е место по заболеваемости и 3-е – по смертности среди всех злокачествен-



ных новообразований [6]. За 2021 г. в России впервые диагноз РЖ установлен 18 672 мужчинам и 13 359 женщинам [2]. В общей структуре (оба пола) заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РЖ занял 6-е место и в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований – 2-е место [5]. При этом РЖ выявляется в России чаще всего на последних стадиях, когда уже имеются отдаленные метастазы (41,2% приходятся на 4-ю стадию). Наиболее часто при гематогенном метастазировании РЖ поражаются печень и легкие. Костные метастазы во время ведения пациента выявляются в 0,9–2,8% случаев и достигают 13% при аутопсиях. Среднее время выживаемости при обнаружении костных метастазов сокращается до 100 дней. К факторам риска развития у пациентов с РЖ костных метастазов относятся курение, низкодифференцированная аденокарцинома, высокие уровни лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, раково-эмбрионального антигена (РЭА). Способность злокачественных клеток злокачественных опухолей к метастазированию определяется многими факторами: ослаблением межклеточных контактов, нарушением связи клеток с матриксом, приобретением опухолевыми клетками способности к передвижению. Кроме того, злокачественные клетки вырабатывают ряд протеолитических ферментов, которые создают им возможность проникать через сосудистую стенку; они могут сохранять свою жизнеспособность в жидкой среде транспортного русла, а затем снова, пройдя через сосудистую стенку, осуществить выход за ее пределы и оказаться уже в органах, отдаленных от места первичной локализации опухоли. В зависимости от преобладания типа деструкции костной ткани при опухолевом поражении условно различают 3 типа метастазов: остеолитические, остеобластические и смешанные. Остеолитические метастазы характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. При этом типе отмечается высокая частота патологических переломов, которые чаще всего наблюдаются при раке молочной железы, множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого. Разрушение костной ткани главным образом обусловлено активностью остеокластов и не является следствием прямого воздействия опухоли. Остеобластические метастазы характеризуются патологическим остеогенезом, при котором плотность

образующейся новой костной ткани может быть выше нормальных значений. Встречаются при раке предстательной железы [4], мелкоклеточном раке легкого. Механизм образования таких метастазов недостаточно изучен. Смешанные метастазы, характеризующиеся одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов или наличием в метастазе как участков разрыхления костной ткани, так и очагов остеосклероза, чаще встречаются при раке молочной железы, раке желудка, колоректальном раке. Анализ результатов биопсийного материала показал, что не бывает только остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут параллельно в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью [3]. В настоящее время для выявления метастазов в костной ткани широко используются такие методы, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия [5].

**Цель** исследования: описать клинический случай развития остеобластических метастазов при низкодифференцированной когезивной карциноме желудка.

**Клинический случай.** Пациент Л., мужчина, 48 лет, поступил в отделение терапии РБ№1-НЦМ на обследование с жалобами на выраженную общую слабость, сильные боли в тазобедренных суставах и обеих нижних конечностях, крестце, усиливающиеся при ходьбе и в положении лежа, снижение аппетита, диссомнию из-за болевого синдрома.

Из анамнеза известно, что в августе 2020 г. в Якутском онкологическом диспансере больному был наложен гастроэнтероанастомоз с энтеро-энтероанастомозом по поводу перстневидно-клеточного РЖ, который, согласно новой классификации эпителиальных опухолей желудка ВОЗ от 2019 г., относится к одному из типов низкодифференцированной когезивной карциномы [1]. В августе 2021г. в г. Москве пациенту была проведена повторная операция - гастрэктомия абдоминальным доступом с удалением гастроэнтероанастомоза и энтеро-энтероанастомоза и с плоскостной резекцией головки поджелудочной железы (в связи с канцероматозным поражением капсулы поджелудочной железы), лимфодиссекция Д2 (удаление лимфатических узлов 1 и 2 порядка). Результат гистологического исследования – изъязвившаяся низкодифференцирован-

ная когезивная карцинома желудка диффузного типа по Lauren, с высокой митотической активностью и наличием раковых эмболов в просветах сосудов, с периневральной инвазией и инфильтрацией и изъязвлениями слизистой оболочки, с прорастанием подслизистого слоя и мышечной оболочки органа без прорастания серозы желудка, малого сальника, с метастазами в 2 (из 16) лимфатических узлах по малой кривизне желудка и 2 (из 5) по большой кривизне желудка. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевой ткани экспрессии онкобелка HER-2 не выявлено. После операции получал курсы адьювантной полихимиотерапии и чувствовал себя удовлетворительно и продолжил работу по специальности слесаря. Ухудшение состояния отмечает с августа 2022 г., когда появились головные боли, в связи с чем пациент прошел обследование в Якутском республиканском онкологическом диспансере: заключение ПЭТ/КТ - данных в пользу наличия метаболически активной ткани не выявлено, гепатоспленомегалия. Аметаболическая кистозная полость в области подвздошно-поясничной мышцы. Результат ФГДС: Состояние после гастрэктомии. Данных за рецидив заболевания не выявлено. На МРТ головного мозга: МР картина кортикального очага глиоза в затылочной доле справа. Внутрочерепной гипертензии нет.

На МРТ органов брюшной полости и малого таза четких данных за местный рецидив и метастазов в исследованных областях не выявлено. Единичные мелкие кисты S 5-6 печени.

Заключение колоноскопии: признаки колоноптоза и долихосигмы. В осмотренных отделах опухолевой патологии не выявлено.

В анализах крови онкомаркеры (общий ПСА, свободный ПСА, АФП, РЭА, СА 19-9) в пределах нормы.

С января 2023 г. стали беспокоить выраженные боли в костях таза, обеих нижних конечностях. Больной госпитализирован в отделение терапии РБ№1-НЦМ для уточнения диагноза.

При поступлении общее состояние больного тяжелое. Положение тела меняет медленно из-за болевого синдрома. Сознание ясное. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, обычной окраски, умеренной влажности. Высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. ЧДД 16 в мин. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧСС

67 уд в мин. SpO2 97%. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД - 140/83 мм рт.ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Аускультация живота: перистальтика кишечника выслушивается. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

В биохимическом анализе крови выявлены следующие отклонения показателей от нормы: Ферритин  $\uparrow$  1428.00 мкг/л (20.00 - 250.00). Общий холестерин  $\uparrow$  7.05 ммоль/л, общий белок  $\downarrow$  59.30 г/л, ЛДГ  $\uparrow$  530.90 ед/л. С-реактивный белок  $\uparrow$  49.92 мг/л (0.00 - 5.00).

В коагулограмме: протромбиновый индекс  $\downarrow$  55.00 %, протромбиновое время  $\uparrow$  19.50 сек, МНО  $\uparrow$  1.40. Фибриноген  $\uparrow$  5.59 г/л. Общий анализ крови: эритроциты (RBC)  $\downarrow$   $2.87 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты (WBC)  $6.08 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин (HGB)  $\downarrow$  90.00 г/л, гематокрит (HCT)  $\downarrow$  27.60 %, тромбоциты (PLT)  $\downarrow$   $127.00 \cdot 10^9$ /л, (PCT)  $\downarrow$  0.12 %. В лейкоцитарной формуле: палочкоядерные нейтрофилы  $\uparrow$  - 12.0 %, СОЭ по Панченкову  $\uparrow$  61.00 мм.

#### Данные исследований:

КТ органов брюшной полости: КТ-признаки инфильтрации мягких тканей вокруг брюшной аорты (рис.1) и с вовлечением тела поджелудочной железы (рецидив?). Множественные очаги остеосклероза в костях, возможно вторичного характера (рис. 2-3).

Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей: со стороны вен нижних конечностей изменений не выявлено.

Электромиография игольчатая (одна мышца): по ЭМГ нарушение проведения по малоберцовому нерву справа довольно выраженной степени, проксимальные отделы.

МРТ органов брюшной полости с контрастированием: печень в размерах не увеличена, контуры ее ровные и четкие. В S4 сегменте правой доли определяется мелкая киста размером до 4 мм, в остальном структура паренхимы гомогенная. Желчный пузырь не увеличен, с четкими ровными контурами, дно пузыря деформировано по типу "фригийской шапочки". В области тела по задней стенке определяется локальное эндофитное утолщение стенки пузыря размером 3 мм, адсорбирующее препарат парамагнетика. МР-сигнал содержимого протоков однородный. Внутри- и вне-

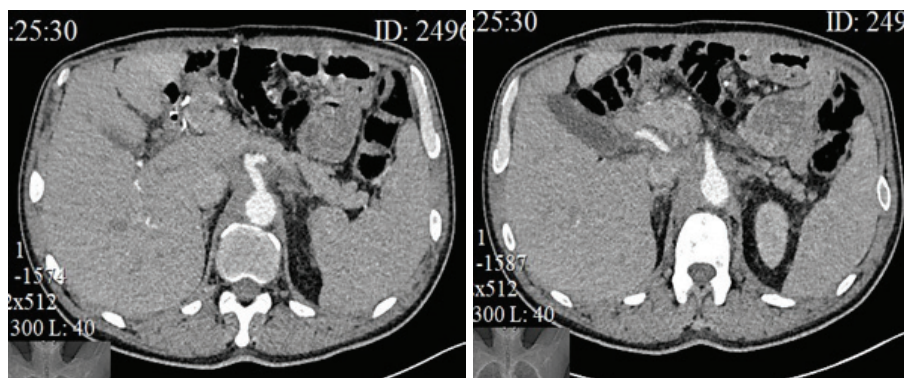


Рис. 1. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. На томограммах отмечается инфильтрация мягких тканей вокруг брюшной аорты

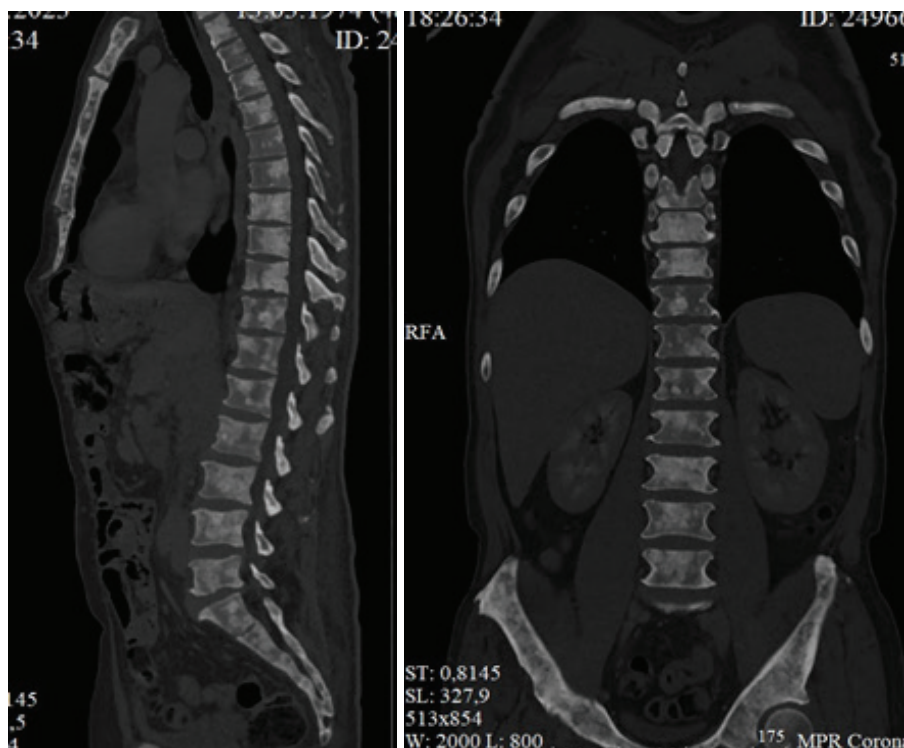


Рис. 2. На КТ томограммах в костях скелета определяются множественные очаги остеосклероза

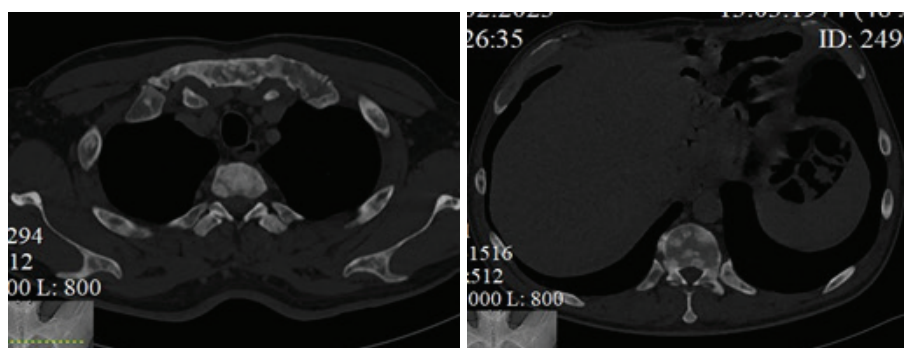


Рис. 3. Множественные очаги остеосклероза в грудине, в позвонках



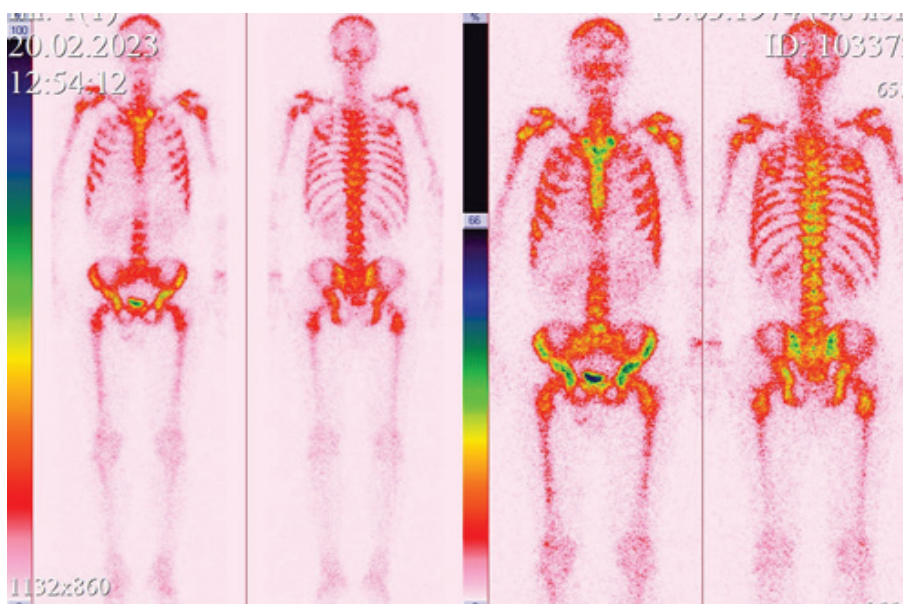


Рис. 4. Множественные очаги гиперфиксации РФП в костях скелета

печеночные желчные протоки не расширены, общий желчный проток – 7 мм. Воротная вена – 17 мм. Селезенка увеличена, размерами – 141x53x112 мм (СИ=836), однородной структуры. Поджелудочная железа полностью визуализируется, размеры: головка – 25 мм, тело – 24 мм, хвост – 18 мм. Контуры поджелудочной железы четкие, паренхима гомогенная, без изменения МР-сигнала. Вирсунгов проток не расширен. Парапанкреатическая жировая клетчатка не изменена. Почки расположены обычно, с ровными и четкими контурами, в размерах не увеличены. Хорошо дифференцируются корковое и мозговое вещество, без изменения МР- сигнала. ЧЛС и мочеточники не расширены. Паранефральная клетчатка слева тяжистая и слабо отечная, на фоне которой левый надпочечник четко не контурируется. Правый надпочечник не изменен. Дополнительных объемных образований в зоне исследования не выявлено. Парааортально, на уровне супра-, юкта и инфраренального отделов брюшной аорты, определяется патологический инфильтрат, без четких границ, циркулярно окружающий саму аорту и проксимальные отделы почечных артерий, чревного ствола, на протяжении примерно 109 мм, слабо и гомогенно абсорбирующий препарат парамагнетика. При этом просвет брюшной аорты и ее парных и непарных ветвей не сужены. Нижняя полая вена не расширена. Увеличенных лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено. На

DWI (b1000) выявленный патологический инфильтрат с ограничением диффузии. На уровне исследования отмечается диффузное снижение МР-характеристик сигнала костного мозга позвонков на T2ВИ. Заключение: Патологический инфильтрат на уровне супра-, юкта- и инфраренального отделов брюшной аорты, вероятнее всего, имеет место секундарное (метастатическое) поражение парааортальных лимфоузлов.

Данные ЭФГДС - слизистая пищевода бледно розовая. Зубчатая линия четкая. Кардия смыкается. Анастомоз функционирует. В области приводящей петли определяется уплотнение до 0,5 см (рубец?), взяты 2 фрагмента биопсии. Гемостаз холодным раствором NaCl 10% 10.0 мл. Слизистая отводящей петли тонкой кишки бледно-розовая. Со взятием биопсии: 2 фрагмента. Заключение: Состояние после гастрэктомии, взята биопсия. Результат биопсии: опухолевый процесс не выявлен.

Остеосцинтиграфия: при планарной скintiграфии скелета, выполненной в передней и задней проекциях, через 3 ч после введения РФП определяются зоны гиперфиксации радиофармпрепарата в проксимальных концах плечевых и бедренных костей, в ребрах, в подвздошных и седалищных костях таза с обеих сторон. Заключение: Сцинтиграфические признаки множественного очагового поражения плечевых и бедренных костей, ребер, грудных, костей таза с обеих сторон (рис.4).

На основании жалоб, анамнеза

и проведенных исследований поставлен окончательный клинический диагноз: Низкодифференцированная когезивная карцинома желудка, канцероматоз капсулы поджелудочной железы. Состояние после лапаротомии, наложения гастроэнтероанастомоза от 08.2020г. Состояние после установки порт системы от 09.2020 г. Состояние после 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Состояние после 4 курсов ПХТ (2-я линия). Прогрессирование заболевания (12.2020 г). Состояние после 3 курсов ПХТ (3-я линия). Состояние после гастрэктомии абдоминальным доступом с удалением гастроэнтероанастомоза и энтероэнтероанастомозов и плоскостной резекцией головки поджелудочной железы, лимфодиссекция D2 (03.2021г). рТ3N1M1. Состояние после 4-го адьювантного курса ПХТ. Прогрессирование заболевания: множественные метастазы в кости таза, бедренные и плечевые кости, ребра; ограниченный фиброз мягких тканей вокруг верхней половины брюшной аорты и с вероятным вовлечением тела поджелудочной железы. Выраженный болевой синдром, плохо купируемый нестероидными противовоспалительными средствами.

Больному проведено симптоматическое лечение: стол №5, нутрифлекс 40/80 в/в кап. для парентерального питания, омепразол с противоязвенной целью, трамадол 2,0 мл с обезболивающей целью, диклофенак 3,0 мл с обезболивающей целью, витамины В12 по 200 мкг в день, кетотифен 1мг 1 раз вечером с седативной целью. Состояние без перемен, сохраняется выраженный болевой синдром в тазобедренных суставах, крестце. Пациент выписан с рекомендациями и направлен в ЯРОД к онкологу и химиотерапевту для подбора эффективной обезболивающей лекарственной терапии и возможного проведения локальной лучевой терапии.

**Заключение.** Низкодифференцированная когезивная карцинома желудка зачастую диагностируется на поздних стадиях и имеет неблагоприятный прогноз. Наш клинический случай демонстрирует, что данная форма рака может быть источником множественных остеобластических метастазов, резко ухудшающих качество жизни и негативно сказывающихся на выживаемости, и требует необходимости своевременного комплексного обследования пациентов с данной патологией на предмет раннего выявления “немых” костных метастазов с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

## Литература

1. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г., 5-е издание // Архив патологии. 2020. 82 (4). С.58-69.

Danilova N.V., Oleinikova N.A., Malkov P.G. Classification of epithelial tumors of the stomach WHO 2019, 5th edition // Archive of Pathology. 2020. 82 (4). P.58-69.

2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. 252 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2021

(morbidity and mortality) / Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia. 2020. 252 p.

3. Использование остеомодифицирующих агентов (ома) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях / Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И. [и др.] // Злокачественные опухоли. 2020. 10(3s2-2):35-44. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-38.

Osteomodifying agents (oma) for the prevention and treatment of bone pathology in malignant neoplasms / Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I. [et al.] // Malignant tumors. 2020. 10(3s2-2):35-

44. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3x2-38.

4. Dushyanthen S [et al.]. The osteoblastic and osteoclastic interactions in spinal metastases secondary to prostate cancer/ Cancer Growth Metastasis.6:2013

5. Goudarzi B [et al.]. Detection of bone metastases using diffusion weighted magnetic resonance imaging: comparison with (11)C-methionine PET and bone scintigraphy. Magn Reson Imaging. 28(3):372-379, 2010.

6. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, Freddie Bray Global Cancer Statistics. 2020. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.10

УДК 159.922-616.8

А.М. Хафизова, Т.К. Давыдова, М.А. Варламова

## НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ АТАКСИЕЙ 1 ТИПА

В статье описано нейропсихологическое исследование пациентов со спиноцеребеллярной атаксией 1 типа (СЦА1), по данным госпитального регистра Клиники ЯНЦ КМП. Целью исследования было выявление нейропсихологических особенностей при СЦА1.

В результате проведенного исследования были выявлены нейропсихологические особенности, проявляющиеся при СЦА1. Для пациентов данной группы характерна связь между уровнем образования и нарушениями в когнитивной сфере.

**Ключевые слова:** нейропсихологическое исследование, спиноцеребеллярная атаксия I типа, нейродегенеративное заболевание.

This article describes the neuropsychological study of patients with spinocerebellar ataxia type 1 according to the clinic register YSC CMP. The purpose of the study was to identify neuropsychological features of SCA1.

As a result of the study, neuropsychological features manifested in SCA type 1 were identified. Patients in this group are characterized by a relationship between the level of education and impairments in the cognitive sphere.

**Keywords:** neuropsychological research, spinocerebellar ataxia type 1, neurodegenerative disease.

Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа (СЦА1) является наследственным заболеванием, которое передается по аутосомно-доминантному типу наследования. Аутосомно-доминантная СЦА 1 типа представляет собой нейродегенеративное расстройство, вызванное повторным расширением тринуклеотида CAG в пределах кодирующей области гена *Ataxin1* (*ATXN1*), для которого характерны прогрессирующий тип течения, клинический полиморфизм. СЦА считаются редкой группой мозжечковых атаксий со средней распространенностью 2,7 случая на 100 000 населения. Наиболее часты-

ми их формами являются полиглутаминовые болезни расширения (*ATXN1* /СЦА1, *ATXN2* /СЦА2, *ATXN3* /СЦА3, *CACNA1A* /СЦА6, *ATXN7* /СЦА7, *TBP* /СЦА17 и *ATN1* /DRPLA) [3]. Якутия является очагом накопления СЦА1 не только в России, но и в мире. В 1997 г. показатель распространенности СЦА1 среди якутов составлял 35 случаев на 100 тыс. населения, а в настоящее время данный показатель возрос до 77,6 случая [3]. Это наиболее часто встречающийся тип СЦА. Одной из особенностей распространенности данного заболевания в России является неравномерность распределения. По данным ВОЗ, общий уровень заболеваемости составляет 1-2 на 100 тыс. населения, но в восточной части России СЦА1 встречается намного чаще – до 48 чел. на 100 тыс. населения, в первую очередь, за счёт Якутии [4]. Значительный прирост показателей распространенности СЦА1 может быть

объяснен внедрением системы учёта семейных случаев и современных молекулярно-генетических методов диагностики мутации. Результаты мониторинга свидетельствуют о продолжающемся накоплении мутации в якутской популяции. Кроме того, установлено расширение границ известных географических очагов накопления мутации и сделано предположение о популяционной неоднородности носителей мутации по числу CAG повторов [3].

Клиническая картина характеризуется мозжечково-пирамидным синдромом, который проявляется выраженной атаксией, нарушением координации движений, парезами, нарушением речи. В результате по мере прогрессирования заболевания больные перестают обслуживать себя, полностью зависят от близких в своем окружении, т.е. заболевание приводит к социальной дезадаптации [6]. Летальный исход наступает от интеркуррентных

ФГБНУ ЯНЦ КМП, Якутск: **ХАФИЗОВА Анастасия Марсельевна** – м.н.с., ahafizovado2010@gmail.com, **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., tanya.davydova.56@inbox.ru, **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач невролог Клиники, varlamova.m@yandex.ru,



заболеваний, чаще всего от дыхательной недостаточности, которая является следствием аспирационной и застойной пневмонии.

Таким образом, распространение заболевания СЦА1 в РС(Я) является медицинской и социальной проблемой, так как страдает работоспособное население, увеличивается число инвалидизации, возрастают расходы на длительную терапию и реабилитацию больных. Лечение больных СЦА1 остается поддерживающим, симптоматическим, так как на данный момент еще не существует известной терапии для задержки или стабилизации нейродегенеративного процесса при этом заболевании. В то же время исследование когнитивной сферы у данной категории пациентов могло бы помочь в разработке персонализированного подхода при оказании специализированной медицинской помощи.

**Цель исследования** – изучение когнитивной сферы и особенностей ее нарушения при нейропсихологическом исследовании пациентов со СЦА1 типа.

**Материалы и методы.** Всего в госпитальный регистр клиники ЯНЦ КМП за период с января по май 2023 г. для нейропсихологического исследования включено 199 пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, из них 34 пациента с диагнозом СЦА1 (17,9%). По данным журнала госпитализации неврологического отделения клиники ЯНЦ КМП, в 2020 г. количество пациентов со СЦА1 составило 40, 2021 г. – 57, 2022 г. – 114. Увеличение госпитализаций в 2022 г. связано с ограничением госпитализаций в условиях пандемии COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с диагнозом СЦА1, подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием; регистрация на территории РС(Я); наличие подписанной формы информационного согласия пациентов или их законного представителя для участия в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие верифицированного диагноза СЦА1 типа; отсутствие регистрации на территории РС(Я); нежелание пациента или его законного представителя выполнять протокол настоящего исследования.

**Методы исследования:**

1) модифицированный вариант схемы нейропсихологического исследования А.Р. Лурия [2];

2) для оценки внимания приме-

нялась методика «Таблицы Шульте»;

3) оценка выполнения заданий осуществлялась по модифицированной схеме количественной оценки Ж.М. Глоzman [1].

Оценка выполнения каждой пробы выполнена по 6-балльной шкале. Безошибочное выполнение оценивается в 0 баллов. Медленное вхождение в задание либо 1 ошибка с самокоррекцией – 0,5 баллов. Медленное, но плавное выполнение или единичные импульсивные ошибки с самокоррекцией с последующим правильным выполнением – 1 балл. Допущение не менее трех ошибок, корректируемое обучением или проговариванием программы с последующим правильным выполнением – 1,5 балла. Допущение ошибок более чем в половине выполняемой пробы, с частичной коррекци-

ей – 2 балла. Невозможность выполнения пробы – 3 балла [1]. В дальнейшей работе первичные баллы после кодирования были переведены в процентный коэффициент.

При исследовании гнозиса использовались пробы на узнавание перечеркнутых, наложенных и недорисованных изображений, на сохранность симультанного восприятия - при рассмотрении сюжетных картин. Исследование акустического гнозиса и слухо-моторной координации проводилось для анализа свойств акустического внимания и оценки сохранности фонематического слуха, слухомоторной координации. Оптико-пространственный гнозис: узнавание времени на схематических часах без цифр, копирование фигур, пробы на буквенный и цветовой гнозис.

Таблица 1

**Анализ взаимного распределения частот по полу и признакам нейропсихологической симптоматики**

	Пол		Критерий согласия (Хи-квадрат Пирсона, р)	
	муж.	жен.		
<b>Практис</b>				
норма	23,5% (n=8)	61,8% (n=21)	0,126	0,723
легкие нарушения	2,9% (n=1)	11,8% (n=4)		
<b>Речь</b>				
четкая	2,9% (n=1)	14,7% (n=5)	3,56	0,168
недостаточно четкая	0% (n=0)	17,6% (n=6)		
дизартрия	23,5% (n=8)	41,2% (n=14)		
<b>Письмо</b>				
норма	2,9% (n=1)	14,7% (n=5)	0,36	0,55
легкие нарушения (размашисто)	23,5% (n=8)	58,8% (n=20)		
<b>Мышление</b>				
норма	26,5% (n=9)	70,6% (n=24)	0,371	0,543
умеренное интеллектуально-мнестическое снижение	0% (n=0)	2,9% (n=1)		
<b>Память</b>				
норма	8,8% (n=3)	41,2% (n=14)	1,36	0,244
снижение объемов памяти	17,6% (n=6)	32,4% (n=11)		
<b>Счет</b>				
норма	26,5% (n=9)	58,8% (n=20)	2,11	0,55
нарушения разрядности	0% (n=0)	2,9% (n=1)		
забывание промежуточного результата при счете	0% (n=0)	5,9% (n=2)		
снижение темпа выполнения	0% (n=0)	5,9% (n=2)		
<b>Внимание</b>				
незначительное снижение	14,7% (n=5)	29,4% (n=10)	1,16	0,762
умеренное	8,8% (n=3)	29,4% (n=10)		
выраженное	2,9% (n=1)	8,8% (n=3)		
значительное	0% (n=0)	5,9% (n=2)		

При исследовании праксиса использовались следующие пробы: ре-ципрокная проба; проба «кулак-ребро-ладонь»; проба Хэда, а также исследование орального праксиса.

Исследование речевых функций: анализ спонтанной речи (анализируется плавность, правильность и развернутость речи); проба на называние изображений предметов; проба на понимание слов (правильное соотношение слов с картинками); проба на ассоциативные ряды.

Исследование письма: анализ правильности, характера и степени автоматизированности письма.

Исследование чтения: оценивалась правильность и плавность.

Интеллектуальная сфера изучалась с помощью следующих проб: на понимание смысла сюжетных картин;

серийный счет «100-7» - для оценки сохранности счетных операций; определение лишнего предмета; уровня обобщения в пробе «четвертый лишний».

Исследование абстрагирования проводилось с помощью пробы на трактовку смысла пословиц и поговорок.

Исследование мнестических функций проводилось с помощью пробы на слухо-речевую и зрительную память – заучивание 10 не связанных по смыслу слов за 5 предъявлений, запоминание зрительных стимулов, запоминание рассказа. В каждой пробе анализировалось непосредственное и отсроченное воспроизведение.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и

Jamovi. Количественные данные описывались с помощью среднего, стандартного отклонения. Качественные данные были представлены в виде частот и процентов. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки связи качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Корреляционный анализ проводился с помощью ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при значении двустороннего  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В исследовании приняли участие 34 пациента в возрасте от 30 до 84 лет (Мвозраст = 52, SD = 10,6), из них 9 (26,5%) мужчин и 25 (73,5%) женщин. Пациенты были разделены на 2 группы по гендерному признаку.

Таблица 2

**Анализ взаимного распределения частот по уровню образования и признакам нейропсихологической симптоматики**

	Образование		Критерий согласия (Хи-квадрат Пирсона, р)	
	высшее	среднее профессиональное		
<b>Праксис</b>				
норма	50% (n=17)	35,3% (n=12)	5,86	0,015
легкие нарушения	0% (n=0)	14,7% (n=5)		
<b>Речь</b>				
четкая	11,8% (n=4)	5,9% (n=2)	0,848	0,654
недостаточно четкая	8,8% (n=3)	8,8% (n=3)		
дизартрия	29,4% (n=10)	35,3% (n=12)		
<b>Письмо</b>				
норма	8,8% (n=3)	8,8% (n=3)	0,0	1,00
легкие нарушения (размашисто)	41,2% (n=14)	41,2% (n=14)		
<b>Мышление</b>				
норма	50% (n=17)	47,1% (n=16)	1,03	0,31
умеренное интеллектуально-мнестическое снижение	0% (n=0)	2,9% (n=1)		
<b>Память</b>				
норма	23,5% (n=8)	26,5% (n=9)	0,118	0,732
снижение объемов памяти	26,5% (n=9)	23,5% (n=8)		
<b>Счет</b>				
норма	50% (n=17)	35,3% (n=12)	5,86	0,119
нарушения разрядности	0% (n=0)	2,9% (n=1)		
забывание промежуточного результата при счете	0% (n=0)	5,9% (n=2)		
снижение темпа выполнения	0% (n=0)	5,9% (n=2)		
<b>Внимание</b>				
незначительное снижение	29,4% (n=10)	14,7% (n=5)	6,59	0,086
умеренное	11,8% (n=4)	26,5% (n=9)		
выраженное	8,8% (n=3)	2,9% (n=1)		
значительное	0% (n=0)	5,9% (n=2)		

Таблица 3

**Корреляционная матрица признаков «Счет» и «Праксис»  
по переменной «Образование»**

		Образование
Счет	Спирмен $\rho(\rho)$	0,414*
	p-значение	0,015
Праксис	Спирмен $\rho(\rho)$	0,415*
	p-значение	0,015

Примечание. \*  $p < 0,05$ .

Частотный анализ полученных данных нейропсихологического обследования показал, что зрительный и зрительно-пространственный гнозис у пациентов со СЦА1 в целом сохранен, пациентам доступны самостоятельное узнавание изображений без подсказок, верное определение изображений из нейропсихологических проб (перечеркнутых, наложенных и недорисованных предметов), сохранность фонематического слуха и слухомоторной координации. Значимых гностических нарушений не выявлено.

У пациентов женского пола, в отличие от пациентов мужского пола, наблюдается преобладание нарушений праксиса. Вероятно, это связано с преобладанием лиц женского пола в исследуемой группе. При этом отмечались незначительные ошибки в выполнении последовательности и в динамике выполнения движений, ошибки быстро замечались пациентом и самостоятельно корректировались (табл. 1).

При сохранности содержательной и коммуникативной стороны речи у пациентов обеих групп наблюдалось преобладание процента речевых нарушений, таких как дизартрия. Для пациентов с дизартрией характерно обычное начало речевого высказывания с тихим окончанием. Расстройства просодики выражаются в неспособности подчинить речевой поток интонационным ударениям, речь приобретает послоговый, «скандированный характер» [5] (табл. 1).

Большинство пациентов в процессе тестирования испытывали утомление различной интенсивности, но при этом не отказываясь от выполнения заданий.

При исследовании нейродинамических параметров психической деятельности у пациентов мужского пола было отмечено, что концентрация и устойчивость внимания у пациентов данной группы в среднем незначительно снижены ( $M = 1,56$ ;  $SD = 0,72$ ). При этом у некоторых пациентов присутствует

выраженное снижение концентрации внимания с тенденцией к истощению ( $n=3$ ). В исследовании когнитивной сферы можно отметить сохранность гибкости мышления, сохранность счетных операций. При исследовании долговременной памяти по методике «Запоминание 10 слов» отмечаются колебания продуктивности запоминания.

В табл. 2 приведены данные нейропсихологической симптоматики в зависимости от уровня образования. Из этой таблицы видно, что у пациентов, которые имеют среднее профессиональное образование, по сравнению с пациентами, которые имеют высшее образование, при исследовании нейродинамического компонента доминируют статистически незначимые более выраженные нарушения в счетных операциях ( $p = 0,019$ ). Также пациентам со средним профессиональным образованием свойственны значимое снижение темпа и забывание промежуточного результата при счете ( $p=0,002$ ). В исследовании когнитивной сферы у данной группы отмечаются более выраженные трудности включения в задания, встречается выраженное когнитивно-мнестическое снижение. При этом выявлено более выраженное снижение продуктивности запоминания. Полученные статистически незначимые результаты исследования, вероятно, могут быть связаны с малой выборкой пациентов для статистической обработки.

Корреляционный анализ Спирмена также не выявил значимых корреляций между признаками нейропсихологической симптоматики по переменной «Пол». Ряд значимых положительных корреляций наблюдается по признакам «Счет» и «Праксис» по переменной «Образование» (табл. 3). Так, признак «Счет» положительно связан с переменной «Образование» ( $R_0=0,414$ ,  $p < 0,015$ ), а признак «Праксис» также положительно связан с переменной «Образование» ( $R_0=0,415$ ,  $p < 0,015$ ).

**Закключение.** Таким образом, нейропсихологическое исследование пациентов со СЦА1 позволило выявить замедления темпа мышления при счете, снижение внимания в зависимости от уровня образования, т.е. обнаружена корреляционная зависимость нарушений когнитивной сферы: чем выше уровень образования, тем менее выражены указанные нарушения когнитивной сферы. Это говорит о более медленном разрушении нейронных связей в сфере высшей нервной деятельности вследствие нейродегенеративного процесса у пациентов, имеющих высшее профессиональное образование. Обнаруженные расстройства просодики, или «скандированная речь», у большинства пациентов являются следствием нейродегенеративного процесса в области мозжечка. Данное исследование будет продолжено для разработки в дальнейшем персонализированного подхода при оказании специализированной медицинской помощи и профилактике когнитивных нарушений у носителей мутантного гена в доклинической стадии СЦА 1 типа.

### Литература

1. Глозман Ж.М. Количественная оценка в нейропсихологии. М., 1995.
2. Глузман Ж.М. Quantitative neuropsychological assessment criteria. М., 1995.
3. Лурия А. Р. (ред.) Схема нейропсихологического исследования. М.: МГУ, 1973.
4. Luria A.R. Scheme of neuropsychological research. М.: Lomonosov Moscow State University, 1973.
5. Распространённость спиноцеребеллярной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние / А.И. Фёдоров, А.Л. Сухомясова, П.И. Голикова [и др.] // Медицинская генетика. 2020; 19(7):29-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.07.29-30/>
6. The prevalence of type 1 spinocerebellar ataxia in Yakutia: current status / S.A. Kliushnikov, D.A. Prihodko, N.Iu. Abramychyeva [et al.] // All-Russian scientific and practical conference "Degenerative and vascular diseases of the nervous system," dedicated to the 180th anniversary of teaching neurology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (edited by I.V. Litvinenko). SPb., 2016. P.37-39.
7. Spinocerebellar ataxia of the 17th type: the first observations in the Russian population / S.A. Kliushnikov, D.A. Prihodko, N.Iu. Abramychyeva [et al.] // All-Russian scientific and practical conference "Degenerative and vascular diseases of the nervous system," dedicated to the 180th anniversary of teaching neurology at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (edited by I.V. Litvinenko). SPb., 2016. P.37-39.
8. Шелгунова Н.Б. Особенности проявления дизартрии при различных поражениях

зон головного мозга // Молодой ученый. 2017. № 20 (154). С. 209-211. URL: <https://moluch.ru/archive/154/43482/> (дата обращения: 23.04.2023).

Shelgunova N.B. Features of the mani-

festation of dysarthria in various lesions of the brain zones // Young Scientist. 2017. No.20(154):209-211. <https://moluch.ru/archive/154/43482/>

6. Genetic fitness and selection intensity in a

population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1 / F.A. Platonov, K. Tyryshkin, D.G. Tikhonov [et al.] // Neurogenetics. 2016. V.17(3). P.179-185. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.

## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

С.К. Кононова, В.М. Николаев, Д.М. Винокурова,  
О.Г. Сидорова, А.Н. Романова

# ОТНОШЕНИЕ МОЛОДЕЖИ Г. ЯКУТСКА К ПРОБЛЕМЕ ИСКУССТВЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.11

УДК 616.-007.29:303.425.6-053.81

Социологическое исследование было проведено с целью изучения отношения молодежи к искусственному прерыванию беременности. В нашем исследовании молодые люди в большинстве не только осуждают аборт (31,3%), но и считают, что разрешить искусственное прерывание беременности можно только по строгим медицинским показаниям (26%), вопрос законодательного запрета поддерживают 7,7% респондентов. Примерно третья часть ответивших (29,3%) придерживаются либеральных взглядов на прерывание беременности, они считают данную процедуру нормальной – «женщина вправе сама решать». Установлена статистически значимая положительная корреляция между наличием детей и отношением респондентов к аборту. В нашем исследовании наличие детей определяет отрицательное отношение к искусственному прерыванию беременности.

**Ключевые слова:** молодежь, аборт, анкетирование.

A sociological study was conducted to study the attitude of young people to artificial termination of pregnancy. In our study, the majority of young people not only condemn abortions (31.3%), but also believe that it is possible to allow artificial termination of pregnancy only for strict medical reasons (26%), the issue of legislative prohibition is supported by 7.7% of respondents. About a third of the respondents (29.3%) adhere to liberal views on termination of pregnancy, they consider this procedure normal – "a woman has the right to decide for herself." A significant positive correlation was established between the presence of children and the respondents' attitude to abortion ( $\chi^2 = 20,815$ ;  $p = 0.000$ ). In our study, the presence of children determines the negative attitude towards artificial termination of pregnancy.

**Keywords:** youth, abortion, questionnaire.

**Введение.** Проблема искусственного прерывания беременности является острой социальной, этической и медицинской проблемой для населения всех государств мира независимо от географического положения, социально-экономического развития и религиозности членов общества. В разных странах существует различное отношение к данной проблеме: от свободы выбора женщины в вопросе прерывания беременности до проведения

его в исключительных случаях и даже законодательного запрета. [2,3]. Строгие законы в отношении прерывания беременности ведут к увеличению количества небезопасных манипуляций, результатом которых является значительное ухудшение репродуктивного здоровья женщин и бесплодие. Снижение материнской смертности путем обеспечения безопасности медицинского вмешательства также является важной частью международных обязательств государств, а обеспечение безопасности искусственного прерывания беременности является, прежде всего, обязанностью правительств в области общественного здравоохранения [10]. Способы решения данной проблемы включают в себя в основном образовательные и просветительские мероприятия. Доступность и качество медицинской помощи, уровень образованности населения улучшают показатели репродуктивного здоровья молодежи и приводят их к мысли о планировании семьи и ответственному отношению к деторождению.

В Российской Федерации количе-

ство аборт продолжает сохраняться на достаточно высоком уровне, она лидирует в мире как по их количеству, так и по отрицательной динамике темпов снижения. Легкомысленное отношение молодежи к абортам может привести в будущем к значительным демографическим проблемам в стране [2]. Социологические исследования по данным сложным вопросам являются актуальными. **Целью** данной статьи является анализ отношения молодежи репродуктивного возраста г. Якутска к некоторым вопросам искусственного прерывания беременности.

**Материалы и методы.** Анкетирование проводилось в г. Якутске стандартизированным методом выборочного заочного опроса респондентов. Количество заполнивших вопросы анкеты составило 300 чел. Социологическое исследование было проведено с целью изучения отношения населения г. Якутска к ДНК-диагностике наследственных болезней как новому методу, применяемому в практической медицине Республики Саха (Якутия). Анкета состояла из 24 разных типов

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с., [konsard@rambler.ru](mailto:konsard@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2143-0021>, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., [nikolaev1126@mail.ru](mailto:nikolaev1126@mail.ru), **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – н.с., <https://orcid.org/0000-0001-7089-6736>, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, <https://orcid.org/0000-0002-4817-5315>.

**ВИНОКУРОВА Декабрина Михайловна** – к.соц.н., доцент Института психологии СВФУ им. М.К. Аммосова, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3907>.



вопросов: вопросы с выбором ответа; дихотомические (да, нет); матричные вопросы (вопрос в виде таблицы, где нужное значение необходимо отметить «галочкой»).

Данные анкет были обработаны в программном приложении IBM SPSS Statistics 22. Доверительная вероятность составила 95%. Доверительный интервал ( $\pm\%$ ) 5,66.

Для количественных показателей нормальность распределения данных в группах проверена посредством критерия Шапиро-Уилка. Распределение показателей было отлично от нормального и при распределении на группы выборки были небольшими, в связи с этим нами был выбран U-критерий Манна – Уитни, при сравнении групп по ответам респондентов использовали критерий  $\chi^2$ .

Количество заполнивших вопросы анкеты респондентов составило 300 чел., в т.ч. 154 мужчин (51,3%), 146 женщин (48,7%). Средний возраст опрошенных  $29,7 \pm 0,7$  года, значительная часть (85,3% или 256 чел.) проживает в г. Якутске.

Социально-демографические характеристики респондентов представлены в табл. 1.

**Результаты и обсуждение.** В нашем исследовании молодые люди в большинстве не только осуждают аборт (31,3%), но и считают, что разрешить искусственное прерывание беременности можно только по строгим медицинским показаниям (26%), вопрос законодательного запрета аборта поддерживают 7,7% респондентов. Примерно третья часть ответивших (29,3%) придерживаются либеральных взглядов на аборт, они считают данную процедуру нормальной – «женщина вправе сама решать» (табл.2).

В 2007 г. в г. Якутске проводилось анкетирование 72 чел. в возрасте 17-25 лет по вопросу отношения молодежи к аборту. По гипотезе авторов, современная молодежь не осознает, насколько серьезным является сам факт совершения аборта. В результате оказалось, что 23,6% респондентов определяют его как "принудительное действие в безвыходной ситуации" и лишь 18% считают аборт "безнравственным поступком" [7].

В 2017 г. в г. Воронеже опросили 60 чел. в возрасте 17-40 лет по вопросам аборта. Результаты опроса показали, что 27,5% женщин высказались за запрет абортов, большая же часть (72,5%) высказалась против запрета абортов. В данном исследовании не авторы не нашли установленной связи

Таблица 1

## Социально-демографические характеристики респондентов

Характеристики	Количество (n=300)	%
Семейное положение:		
Не замужем (не женат)	170	56,7
Замужем (женат)	84	28,0
Живем вместе, но не зарегистрированы	25	8,3
В разводе	12	4,0
Образование:		
Высшее (незаконч. высшее)	214	71,3
Среднее специальное (техникум)	44	14,7
Среднее общее (школа)	36	12,0
Неполное среднее	6	2,0
Наличие детей:		
Детей нет	197	65,7
Один ребенок	46	15,3
Два ребенка	33	11,0
Три и более	24	8,0
Занятость:		
Студент (учащийся)	180	60,0
Работающий в различных сферах	143	47,7
Национальность:		
Саха	225	75,0
Другие национальности	75	25,0

Таблица 2

## Отношение респондентов к искусственному прерыванию беременности (аборту)

Вопрос анкеты	N= 300	%
Считаю нормальным, женщина вправе сама решать	88	29,3
Аборты осуждаю, но считаю вынужденной мерой	94	31,3
Разрешить только по строгим медицинским показаниям	78	26,0
Надо запретить законодательно	23	7,7
Системные пропущенные	17	5,7

Таблица 3

## Сравнительный анализ ответов респондентов по отношению к аборту в зависимости от наличия детей

Ваше отношение к аборту?	Наличие детей	N	%	** r	
Отрицательное	Нет	119	43,6	0,100	* $\chi^2$ 20,815
	Есть	154	56,4		
Положительное	Нет	63	71,6	0,094	P 0,000
	Есть	25	28,4		

\*Сравнение статистической значимости осуществлялось между ответившими отрицательно и положительно; \*\*Корреляция была проведена в зависимости от наличия детей у опрошенных и отношения к аборту.

между мнением женщин относительно абортов и наличием детей и семейного положения. Главными факторами запрета на аборт были убийство ребенка (100%) и отрицательное влияние на организм матери (83%) [5].

По критерию Манна – Уитни (U) при проверке зависимости ответов респондентов от их возраста, статистически значимых различий мы не обнаружили (U= 4118; p=0,959), также мы не нашли связи между отношением к аборту и

семейным положением респондентов ( $\chi^2 = 0,522$ ;  $p = 0,469$ )

Нам было интересно узнать, зависит ли отношение к абортоту от наличия детей у респондентов. Для более четкой интерпретации мы разделили все варианты ответов на вопрос «об отношении к абортоту» на два вида: отрицательный – «аборты осуждаю, но считаю вынужденной мерой», «разрешить только по строгим медицинским показаниям», «надо запретить законодательно» и положительный – «считаю нормальным, женщина вправе сама решать».

Установлена слабая статистически значимая связь между наличием детей и отношением респондентов к абортоту ( $r = 0,1$ ;  $\chi^2 = 20,815$ ;  $p = 0,000$ ). В нашем исследовании наличие детей определяет отрицательное отношение к искусственному прерыванию беременности, что доказывает исключительную ценность детей как особенности менталитета у якутов, так как большинство (75%) респондентов были представителями саха (табл. 3).

Результаты наших ранних исследований по вопросам о применении генетического тестирования и этическим проблемам пренатального ДНК-тестирования наследственных болезней выявили преобладающие мотивы для ДНК-тестирования, среди них беспокойство молодых людей за здоровье своих будущих детей (50,3%). Кроме этого, значительное количество респондентов затруднились ответить на этически сложный вопрос о прерывании беременности при некоторых заданных гипотетических патологиях плода: синдром Дауна – 40%, карликовость – 45, глухота – 42% [6,9].

Исследователи менталитета саха выделяли одно из качеств характера якутов – особенно трепетное и бережное отношение к детям [1,4,8]. По мнению М.А. Тырылгина, «...такое сверхнастойчивое сбережение якутами своих детей, среди которых выхаживалось немало ослабленных...» составляет одну из причин «феноменальной жизнеспособности народа саха» [8]. По данным анкетного опроса Р.И. Бравиной, иерархия ценностей современных якутов следующая: 1) «иметь хорошую семью» (41,7%); 2) «благополучие и успех детей» (37,2%); 3) «жить в достатке» (30%); 4) «иметь уважение людей» (19,4%); 5) «реализация своих творческих возможностей» (15%) [1].

Интересные исследования по отношению к абортоту были проведены среди

148 студентов университета г. Мостар. В результате 81,1% студенток сделали бы аборт при определенных обстоятельствах. Большинство студентов ответили, что они сделали бы аборт в случае, если бы у плода были пороки развития ( $\chi^2 = 3,892$ ;  $P = 0,49$ ) или если бы жизни матери угрожала опасность ( $\chi^2 = 47,676$ ;  $P < 0,001$ ). При сравнении готовности студенток сделать аборт при различных обстоятельствах беременности в зависимости от религиозности была доказана статистически значимая разница в следующих обстоятельствах: в случае «аборта по требованию», независимо от причины ( $\chi^2 = 11,908$ ;  $P = 0,012$ ), подростковой беременности ( $\chi^2 = 33,308$ ;  $P < 0,001$ ) и если беременность мешает карьере матери ( $\chi^2 = 35,897$ ;  $P < 0,001$ ). Нерелигиозные студенты выражали более либеральные взгляды [11].

**Заключение.** Социальные исследования по изучению отношения населения к искусственному прерыванию беременности (абортоту) являются актуальными. Особенно важно знать мнение молодых людей репродуктивного возраста, так как отношение к абортоту в разных социумах нельзя назвать однозначным. Легкомысленное отношение молодежи к абортотам может привести в будущем к значительным демографическим проблемам в стране. В нашем исследовании молодые люди в большинстве не только осуждают аборты (31,3%), но и считают, что разрешить искусственное прерывание беременности можно только по строгим медицинским показаниям (26%), вопрос законодательного запрета поддерживают 7,7% респондентов, 29,3% придерживаются либеральных взглядов на аборт. Мы не нашли связи между отношением к абортоту и семейным положением респондентов, но наличие детей у респондентов определяет отрицательное отношение к искусственному прерыванию беременности.

## Литература

- Бравина Р.И. Концепция жизни и смерти в культуре этноса: На материале традиций саха. Новосибирск: Наука, 2005. 307 с.
- Bravina R.I. The concept of life and death in the culture of an ethnic group: Based on the traditions of Sakha. Novosibirsk: Nauka. 2005. 307 p.
- Кононова Е.Н. Проблема отношения к абортотам у современной молодежи. Актуальные вопросы социальной работы с различными категориями населения: материалы IV межрегион. науч. конф., Киров, 31 марта 2017 г. Киров: Изд-во Кировского государственного медицинского университета, 2017.
- Kononova E.N. The problem of attitude to

abortion among modern youth. Topical issues of social work with various categories of the population: materials of the IV inter-region. Scientific conference, Kirov, March 31, 2017/ Kirov: Publishing House of the Kirov State Medical University, 2017.

3. Макраус Я.В. Проблемы психологического сопровождения современной семьи: отношение студенческой молодежи к абортотам. Социокультурные и психологические проблемы современной семьи: актуальные вопросы сопровождения и поддержки: материалы III Всеросс. науч. конф. Тула, 23–24 ноября 2017 г. Тула: Изд-во ТГПУ им. Л. Н. Толстого, 2018.

Makraus Ya. V. Problems of psychological support of the modern family: the attitude of students to abortions. Socio-cultural and psychological problems of the modern family: topical issues of support and support: materials of the III All-Russian Scientific Conference. Tula, November 23-24, 2017/ Tula: Publishing House of TSPU named after L. N. Tolstoy, 2018.

4. Новиков А.Г. О менталитете саха. Якутск: Аналит. центр при Президенте Респ. Саха, 1996. 147с.

Novikov A.G. About the mentality of Sakha. Yakutsk: Analyte. the Center under the President of the Rep. Sakha. 1996.147p.

5. Отношение современной молодежи к морально-этическим проблемам аборта / Ю.И. Ходарина [и др.] // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6, вып.2. С. 383-385.

The attitude of modern youth to the moral and ethical problems of abortion / Khodarina Yu. I., Khvostova M. A., Kryuchkova A.V., Kondusova Yu. V. // Youth Innovation Bulletin. 2017; 6 (2): 383-385.

6. Отношение молодых людей репродуктивного возраста к этически спорным вопросам пренатальной диагностики наследственных болезней / С.К. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2023.Т.2.С. 53-57.

The attitude of young people of reproductive age to ethically controversial issues of prenatal diagnosis of hereditary diseases/ S.K. Kononova [et al.] //Yakut Medical Journal, 2023;2: 53-57.

7. Отношение современной молодежи к проблеме абортов. Негативные явления в молодежной среде и профилактика здорового образа жизни [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.sociodone.ru/codos-734-1.html>

The attitude of modern youth to the problem of abortion. Negative phenomena in the youth environment and prevention of a healthy lifestyle [Electronic resource]. - Access mode: URL: <http://www.sociodone.ru/codos-734-1.html>

8. Тырылгин М.А. Истоки феноменальной жизнеспособности народа саха. Якутск: Изд-во Бичик, 2000.304 с.

Tyrligin M.A. The origins of the phenomenal vitality of the Sakha people.Yakutsk: Publishing house of Bichik.2000.304p.

9. Kononova S, Vinokurova D, Barashkov NA, Semenova A, Sofronova S, Oksana S, Tatiana D, Struchkov V, Burtseva T, Romanova A, Fedorova S. The attitude of young people in the city of Yakutsk to DNA-testing. Int J Circumpolar Health. 2021;80(1):1973697. doi: 10.1080/22423982.2021.1973697.

10. Ravindran J. Unwanted pregnancy--medical and ethical dimensions. Med J Malaysia. 2003;58 :23-35.

11. Trninić Z, Bender M, Šutalo N, Kozomara D, Lasić V, Bevanda D, Galić G. Attitudes of Students of Medicine, University of Mostar According to Induced Abortion. Psychiatr Danub. 2017 ;29: 866-871.

М.П. Кириллина, С.И. Софронова, В.М. Николаев,  
А.С. Гольдерова, К.В. Комзин

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНО-ЦИТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.12

УДК 618.146-006.6-084(571.56)

Проведен анализ результатов цитологического, иммуноцитохимического и молекулярно-генетического анализа пациенток с патологией шейки матки. Среди выделенных групп женщин чаще встречались дисплазии низкой степени – LSIL. Положительные тесты на ВПЧ наблюдались более чем в половине случаев у женщин, которым был проведен тест. Среди положительных тестов на ВПЧ в преобладающем количестве были тесты высокого онкогенного риска, наиболее часто отмечены ВПЧ 16 и 31 типов. Установлено, что двойное окрашивание p16ink4a/Ki67 было отмечено у женщин при интраэпителиальном поражении высокой степени, наиболее часто при ВПЧ 16 типа. В группе женщин без патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией преобладали случаи с позитивным тестом на ВПЧ и с отрицательным результатом экспрессии белка p16/Ki67 (94,1%). Установлено, что количество p16-позитивных клеток было выше у женщин при LSIL и HSIL. В группе женщин без цервикальной патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией наиболее часто были зафиксированы показатели слабовыраженной экспрессии p16ink4a.

**Ключевые слова:** цитология, диагностика, вирус папилломы человека, дисплазия.

The analysis of the results of cytological, immunocytochemical and molecular genetic analysis of patients with pathology of the cervix was carried out. Among the selected groups, 78 women were more likely to have low-grade dysplasia - LSIL. Positive HPV tests were observed in more than half of the cases in women who were tested. Among the positive tests for HPV, high oncogenic risk tests prevailed, HPV types 16 and 31 were most often noted. It was found that the frequency of p16ink4a/Ki67 double staining was observed in women with high-grade intraepithelial lesions, the detection of HPV type 16 prevailed. The frequency of cases in the group of women without pathology, but with latent HPV infection, was dominated by cases with a positive test for HPV and with a negative result of p16/Ki67 protein expression. It was found that the number of p16-positive cells was higher in women of group 1 with LSIL and group 2 with HSIL. In the group of women without cervical pathology, but with latent HPV infection, the indicators of weak expression of p16ink4a were most often recorded.

**Keywords:** citology, diagnostics, human papilloma virus, dysplasia.

В настоящее время ежегодно регистрируется увеличение количества пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ). По данным 2021 г., распространенность РШМ в России выросла с 113,1 в 2011 г. до 126,7 на 100 тыс. женского населения в 2021 г. Заболеваемость РШМ на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре раков гениталий в стране [2]. По распространенности у женщин в возрастной категории от 35 до 49 лет он занимал второе место [3]. По данным Г.Н. Минкина, среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки (ШМ) составляет от 10 до 15% [2, 4].

Установлено, что для развития РШМ отмечают ряд фоновых процессов, в частности, кандиломы, дисплазии разной степени тяжести и рак in situ. Возможности применения различных диагностических мероприятий, раннее выявление и своевременное лечение предраковых заболеваний могут предотвратить большинство случаев рака шейки матки [10]. Известно, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ). В свою очередь раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, несоблюдение половой гигиены, венерические заболевания, иммунодефицит, курение и контакт с токсичными веществами создают условия для инфицирования ВПЧ, тем самым увеличивая риск развития РШМ [1, 4]. В ряде исследований показано, что более 15-20% женщин инфицированы ВПЧ, но только у некоторых из них развиваются дисплазии различной степени тяжести или рак шейки матки [9].

В связи с этим актуальным является раннее выявление фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. В многочис-

ленных зарубежных исследованиях показаны данные исследований, основанные на детекции ВПЧ высокого риска (ВР), проводятся изучение маркеров пролиферации, метилирования при ВПЧ-инфекции и их внедрение в клиническую практику [5, 8, 13].

Известно, что цитологическое исследование является основным методом скрининга рака шейки матки и предраковых заболеваний. Рядом авторов приводятся доказательства того, что несмотря на общедоступность, надежность и широкое применение, этот метод имеет ряд недостатков: отсутствие стандартных методов забора биоматериала для исследования, что может привести к ложноотрицательным результатам в 20-30% случаев, вероятность ложноположительных результатов в 5-70% случаев, также проблемы, связанные с повторным забором материала. На сегодня большое применение получил усовершенствованный метод получения мазков с помощью метода жидкостной цитологии, которая дает возможность выполнять дополнительные молекулярные виды исследования, одним из которых является иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) [7].

ФГБНУ ЯНЦ КМП, Якутск: **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., kirillinaamp@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., nikolaev1126@mail.ru.  
Медицинский институт СВФУ им. М.К.Аммосова, Якутск: **ГОЛЬДЕРОВА Ай-талиа Семеновна** – д.м.н., проф., зав. НИЛ, hoto68@mail.ru, **КОМЗИН Кирилл Васильевич** – ст. преподаватель.



Иммуноцитохимический метод – это метод молекулярной иммунологической диагностики, который позволяет идентифицировать клеточные и тканевые молекулы-антигены в результате их связывания с антителами и формирования комплекса «антиген-антитело». В современной диагностике РШМ ИЦХ – это комбинация цитологического и иммуноферментного методов, выявляет патологический процесс непосредственно в исследуемой клетке, а также определяет параметры агрессивности ВПЧ. Диагностическим критерием патологического процесса является определение наличия онкобелков p16ink4a и Ki-67, концентрация которых повышается в ответ на действие вируса [6]. По данным Российского общества акушеров-гинекологов и Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» отмечается, что для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки следует определять индекс пролиферативной активности экспрессии p16ink4a и Ki-67 иммуноцитохимическим методом исследования [11]. Иммуноцитохимическое исследование онкобелка p16ink4a позволяет достоверно дифференцировать опухолевую и неопухолевую дисплазии, а также обладает высокой диагностической чувствительностью. Известно, что экспрессия данного белка связана со слабовыраженной (CIN I), умеренной (CIN II) и резко выраженной дисплазией (CIN III) и внутриэпителиальным раком шейки матки. Он практически не обнаруживается в клетках плоского эпителия без признаков дисплазии. Таким образом, оценивая результаты исследований разных авторов, представляется актуальным выявление экспрессии белка p16ink4a иммуноцитохимическим методом в дополнение к рутинному методу жидкостной цитологии и окраски мазков по Папаниколау, что позволяет повысить чувствительность теста [7,15]. Ki-67 – маркер пролиферации, является антигеном раковой опухоли, который обнаруживается в клетке, когда она делится, но в фазе покоя клеточного цикла он не определяется. Эта особенность Ki-67 служит полезным индикатором прогноза поведения злокачественной опухоли, указывающим на агрессивность опухоли и неблагоприятный прогноз [14,16].

В ряде исследований также представлены данные, что диагностическое значение имеет не столько моно-

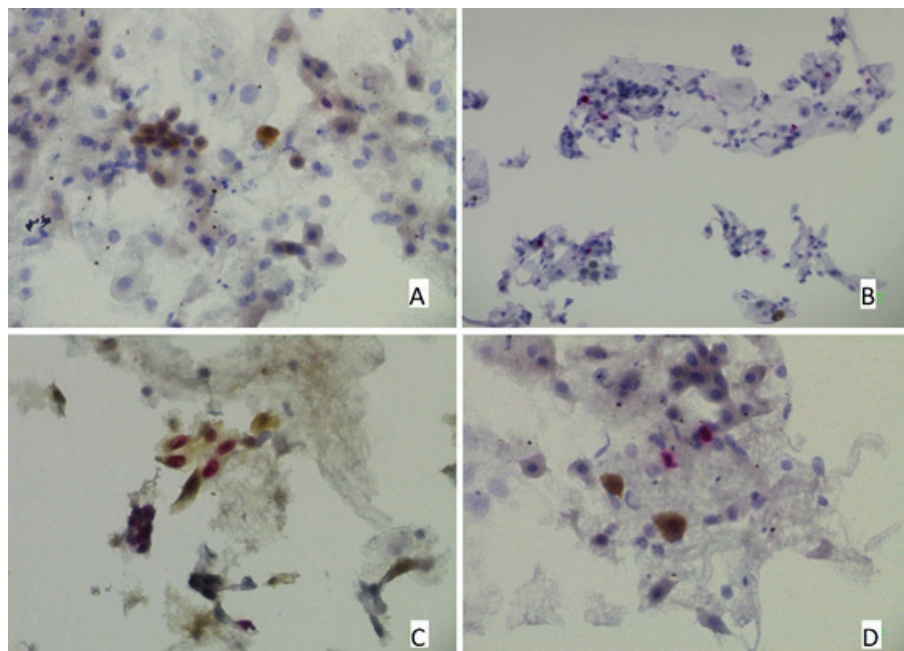
экспрессия белков p16ink4a и Ki-67, сколько одновременное их обнаружение (коэкспрессия) в виде двойного окрашивания. По мнению разных авторов, цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для дополнительного обследования ВПЧ-положительных пациенток при первичном ВПЧ-скрининге, поскольку он повышает чувствительность цитологии, являясь более специфичным тестом для сортировки ВПЧ-положительных женщин [12,17].

**Цель исследования:** оценить результаты экспрессии белков p16ink4a и Ki-67 в цитологических образцах методом иммуноцитохимии у женщин с цервикальной патологией, ассоциированной с ВПЧ.

**Материалы и методы исследования.** Выполнено комплексное цитологическое, иммуноцитохимическое и молекулярно-генетическое обследование 245 женщин в возрасте от 22 лет до 56 лет и старше на базе ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Полученный материал от каждой женщины исследовался методом жидкостной цитологии (ЖЦ) на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея). Применялось окрашивание стекол по методу Романовского – Гимза для традиционных мазков и окраска по Папаниколау для мазков методом жидкостной цитологии. Результаты интерпретированы в соответствии с терминологической системой Bethesda System, 2015 [16],

которая основана на введении термина SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Подразделяется на категории: NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – характеризует клиническую норму, т.е. отсутствие патологии или наличие доброкачественных изменений, обусловленных репаративными и реактивными изменениями; LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени, группа охватывает изменения, характерные для ВПЧ инфекции и легкую дисплазию CIN I; HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) – интраэпителиальные поражения плоского эпителия высокой степени, группа охватывает умеренную и тяжелую дисплазию, CIN II, CIN III, ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, ASC-H – атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL, CIS – карцинома in situ, SIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение.

Иммуноцитохимическое исследование мазков на белки p16ink4a и Ki-67 было выполнено при помощи набора CINtec PLUS (Германия). Оценивались ядерная и цитоплазматическая реакция, а также совместно ядерная реакция с цитоплазматической (рис. 1). Результаты жидкостной цитологии сопоставлялись с результатами традиционной цитологии.



**Рис. 1.** Позитивная ИЦХ реакция на p16ink4a и Ki-67 (окраска по Папаниколау, x200): А – экспрессия белка p16ink4a, В – экспрессия белка Ki-67, С – коэкспрессия p16ink4a/Ki-67, D – моноэкспрессия p16ink4a и Ki-67



Типирование ВПЧ осуществляли с помощью ПЦР-теста «Квант-21» (Москва, Россия) на базе микробиологической лаборатории Клиники СВФУ. Метод ПЦР в режиме «реального времени» позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной и качественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 серотипы), включая высоко- и низкоонкогенные типы.

Рассчитывали относительные показатели (P) и их ошибки (m), оценивали межгрупповые и внутригрупповые различия. Расчет производили с помощью пакета SPSS Statistics 19. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** По результатам цитологического исследования методом жидкостной цитологии отсутствие внутриклеточного поражения (NILM) было выявлено у 171 женщины, что составило 69,8% от всех исследованных женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени были выявлены в 28,6% случаев, из которых LSIL выявлен в 40 случаях (16,3%), HSIL - в 30 случаях и составил (12,2%). По 1 случаю (0,4%) были диагностированы ASCUS, ASC-H, SIL и CIS. Мы отобрали пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN и пациенток без цервикальной патологии, но имеющих латентную форму ВПЧ-инфекции - 78 женщин. Средний возраст женщин составил  $44,27 \pm 11,7$  года. Были сформированы 3 группы: 1-ю группу составили пациентки с LSIL (средний возраст составил  $47,32 \pm 12,1$ ) ( $n=34$ ), 2-ю - пациентки с HSIL (средний возраст  $42,19 \pm 12,5$ ) ( $n=27$ ) и 3-ю - пациентки без цервикальной патологии, с латентной ВПЧ-инфекцией с диагнозом NILM (средний возраст  $41,47 \pm 8,31$ ) ( $n=17$ ).

В настоящее время тестирование на ВПЧ является важнейшим моментом скрининга, учитывая роль ВПЧ в развитии РШМ [10, 13]. Результаты проведенного исследования показали, что у 47 женщин было подтверждено ВПЧ-носительство, что составило 60,2% от всех обследованных. Присутствие типов ВПЧ высокого онкогенного риска обнаружено у 25 женщин, что составило 32%. Наиболее часто встречались высокоонкогенные типы ВПЧ 16 и 31 (19,1 и 8,5% соответственно). Папилломавирусная инфекция по количественному признаку протекала в виде моноинфекции (68%) или коинфекции (31,9%). Оценка показателей выявила

статистически значимые закономерности между группами обследованных и положительной реакцией на ВПЧ-тест ( $r=0,444$ ,  $p=0,000$ ).

Одновременная совместная экспрессия p16ink4a и Ki67 в одной и той же клетке указывает на нарушение регуляции клеточного цикла, характерное для ВПЧ-трансформации и развития дисплазии клеток эпителия шейки матки. Оценка частоты позитивного результата двойного окрашивания p16ink4a/Ki67 с помощью иммуноцитохимического исследования у 78 обследованных пациенток показала, что коэкспрессия p16ink4a/Ki67 была выявлена у 12 обследованных женщин и составила 15,4%. Как видно на рис.2, частота двойного окрашивания p16ink4a/Ki67 среди пациенток 1-й группы с LSIL составила 2 случая (5,9%), во 2-й группе с HSIL показатель

возрастал по мере увеличения тяжести дисплазии и составил 37%. Корреляционный анализ между группами обследованных и позитивным тестом p16ink4a/Ki67 подтвердил наличие отрицательной связи ( $r=-0,391$ ,  $p=0,000$ ). Не отмечено экспрессии исследованного маркера ни в одном материале среди пациенток без цервикальной патологии (3-я группа).

Положительная экспрессия протеина p16ink4a была выявлена у 37 обследованных женщин и составила 47,4%. Выявлено, что наиболее высокие показатели были зафиксированы в 1-й группе женщин - 55,8%, при этом в 44,1% экспрессия расценивалась как умеренная, 8,8% - как выраженная и в 2,9% - слабовыраженная. Экспрессия белка p16ink4a во 2-й группе была выявлена в 44,4% случаев, из них в 26% - умеренная, 7,4% - выраженная и в

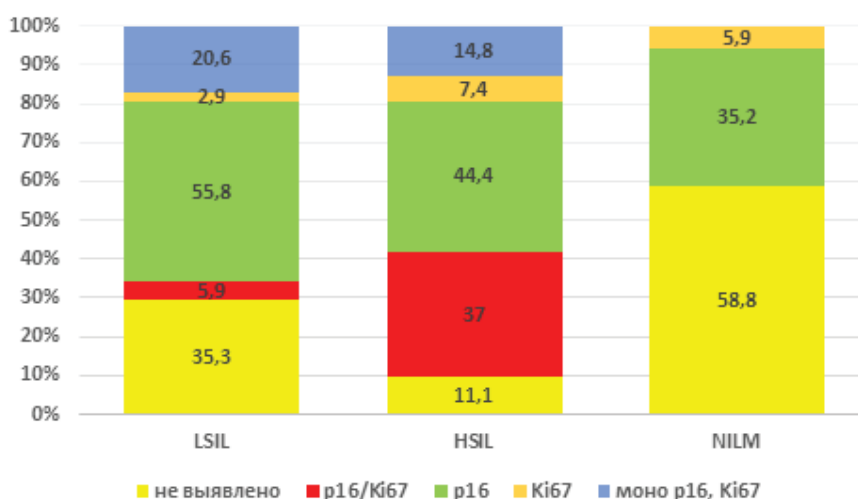


Рис. 2. Оценка выявления экспрессии белков p16ink4a и Ki67

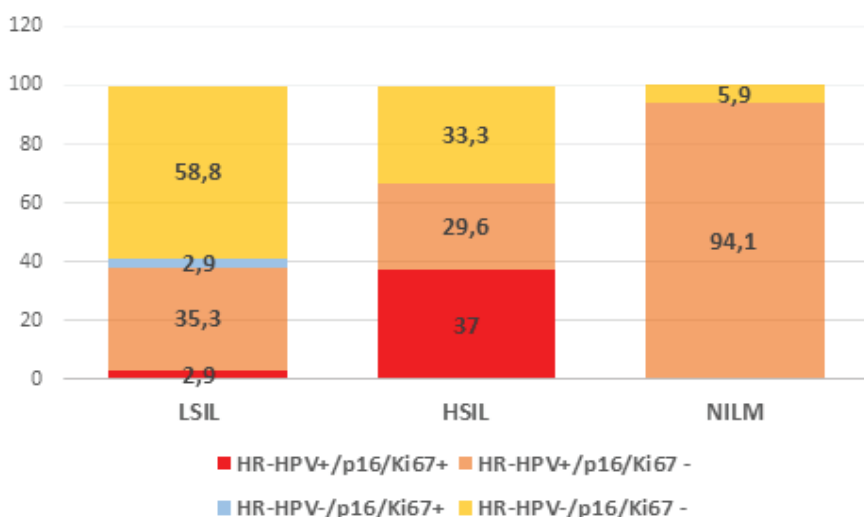


Рис. 3. Сочетание результатов определения HR-HPV-инфекции и выявления белков p16ink4a/Ki67

11,1% слабовыраженная; в 3-й группе - 35,2% случаев, чаще всего отмечалась слабовыраженная экспрессия протеина p16 - 57,1% и в 11,7% случаев - умеренная. Так, по позитивному тесту p16ink4a между группами обследованных также установлена прямая корреляционная связь ( $r=0,401$ ,  $p=0,000$ ). Экспрессия маркера клеточной пролиферации протеина Ki67 выявлялась у 2,9% женщин 1-й группы, у 7,4% женщин 2-й группы и 5,9% 3-й группы.

Данные о различных сочетаниях экспрессии p16ink4a/Ki67 с наличием или отсутствием HR-HPV в зависимости от тяжести дисплазии эпителия ШМ представлены на рис.3. Разница между выделенными подгруппами оказалась статистически значимой ( $r=-0,924$ ,  $p=0,000$ ).

Наиболее часто в 1-й группе у пациенток с патологией LSIL отмечалось HR-HPV-/ p16/Ki67- (58,8%, 20 случаев), в 35,3% (12 случаев) - HR-HPV+/ p16/Ki67- и по 1 случаю (2,9% соответственно) были выявлены HR-HPV+/ p16/Ki67+ и HR-HPV-/ p16/Ki67+. Во 2-й группе при HSIL преобладали случаи с гиперэкспрессией HR-HPV+/ p16/Ki67+ (10 случаев, 37%), при этом 8 (29,6%) случаев с HR-HPV+/ p16/Ki67- и 9 (33,3%) случаев с отсутствием HR-HPV-/ p16/Ki67-. Следует также отметить, что при высоком интраэпителиальном поражении шейки матки выявляемость ВПЧ 16 типа при наличии коэкспрессии p16/Ki67 была выше и составила 19,1%, тогда как выявляемость других типов ВПЧ варьировала от 4,2 до 2,1% случаев. В группе женщин без патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией преобладали случаи с HR-HPV+/ p16/Ki67- (16 случаев, 94,1%) и в 5,9% отмечалось отсутствие вируса и экспрессии белка p16/Ki67.

Следует отметить, что наличие экспрессии маркера p16ink4a у группы с латентной инфекцией определяет угрозу развития дисплазии даже при отсутствии на момент исследования клинических и цитологических проявлений, что диктует проведение дальнейшего исследования с участием данной категории женщин.

Таким образом, выявлено преобладание в цитологических образцах NILM (69,8%) по сравнению с интраэпителиальными поражениями шейки матки (28,6%). Среди выделенных групп чаще встречались дисплазии низкой степени - LSIL (16,3%). Положительные тесты на ВПЧ получены у 60,2% женщин. Среди положительных тестов на ВПЧ преобладали тесты высоко-

го онкогенного риска (32%), наиболее часто отмечены ВПЧ 16 (19,1%) и 31 (8,5%) типов. Установлено, что двойное окрашивание p16ink4a/Ki67 было отмечено у женщин при интраэпителиальном поражении высокой степени (37%), наиболее часто при ВПЧ 16 типа - в 19,1% случаев. В группе женщин без патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией преобладали случаи с позитивным тестом на ВПЧ и с отрицательным результатом экспрессии белка p16/Ki67 (94,1%). Установлено, что количество p16-позитивных клеток было выше у женщин 1-й группы при LSIL (55,8%) и 2-й группы (44,4%) при HSIL. В группе женщин без цервикальной патологии, но с латентной ВПЧ-инфекцией наиболее часто были зафиксированы показатели слабовыраженной экспрессии p16ink4a (57,1%), что, возможно, предполагает угрозу развития дисплазии при отсутствии клинических и цитологических проявлений поражения.

**Заключение.** Проведены дополнительные методы молекулярной диагностики у женщин с различной патологией шейки матки. Проведенная оценка экспрессии белка p16ink4a и Ki-67 в тканях шейки матки позволила выявить наличие предраковых изменений.

Диагностика, основанная на цитологических методах с использованием ПЦР-диагностики вируса папилломы человека, направлена на раннее выявление патологии шейки матки. Скрининговая диагностика создает дополнительные возможности для профилактики рака шейки матки на раннем этапе, что определяет основу для перспектив сохранения здоровья женщин.

## Литература

1. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации / А.Е. Донников, М.И. Маркелов, Т.Ю. Пестрикова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2019. №4. С. 39-47.
2. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in the regions of the Russian Federation / A.E. Donnikov, M.I. Markelov, T.Y. Pestrikova [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. 2019. No. 4. P. 39-47.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смерт-

ность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.

Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p.

4. Минкина Г.Н. Цервикальный скрининг: меняем идеологию // *Statuspraesens*. 2013. №4. С.83-87.

Minkina G.N. Cervical screening: changing ideology // *Statuspraesens*. 2013. No.4. P.83-87.

5. Особенности экспрессии p16ink4ai метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки / Т.В. Клинышкова, Т.И. Каратюк, С.И. Мозговой, Т.В. Притыкина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(2):45-9

Features of expression of p16ipk4ai estradiol metabolites in HPV-associated squamous cell lesions of the cervix / T.V. Klinyshkova, T.I. Karatyuk, S.I. Mozgovoy, T.V. Pritykina // *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011;10(2):45-9

6. Применение жидкостной цитологии и иммуноцитохимического определения онкомаркера p16ink4a для скрининга, диагностики и выбора тактики лечения заболеваний шейки матки: учебное пособие / В.А. Котов, Г.А. Раскин, А.Э. Протасова [и др.]. СПб., 2009. С.23.

Application of liquid cytology and immunocytochemical determination of cancer marker 16ipk4a for screening, diagnosis and choice of tactics for the treatment of cervical diseases: textbook / V.A. Kotov, G.A. Raskin, A.E. Protasova [et al.]. St. Petersburg, 2009. p.23.

7. Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф. Целеобразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *Гинекология*. 2020;24 (1):47-50

Pestrikova T.Yu., Ismaylova A.F. Expediency of immunocytochemical research as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecology*. 2020;24 (1):47-50

8. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология*. 2019; 21(3):6-8

Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology*. 2019; 21(3):6-8

9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.188.

Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix. M.: GEOTAR-Media, 2008. P.188.

10. Тяжесть цервикальных поражений по данным цитологии и их взаимосвязь с выявлением вируса папилломы человека высокоонкогенного риска у женщин до 30 лет и старше / Н.В. Мингалева, О.Г. Дегтярева, Ю.Г. Абрамашвили, Н.С. Метелев. *Кубанский научный медицинский вестник*. №1 (156). 2016. С.88-95.

Severity of cervical lesions according to cytology and their relationship with the detection of human papillomavirus of high-oncogenic risk in women under 30 years and older / N.V. Mingaleva, O.G. Degtyareva, Yu.G. Abramashvili, N.S. Metelev. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. - No. 1 (156). - 2016. - P. 88-95.

11. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки мат-

ки. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОПС). М.2020

Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG), the All-Russian public Organization "Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of tumors of the Reproductive System (ROSORS). М.2020

12. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/

Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *VirchowsArch*. 2018;473(5):599-606.

13. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening. *Int J Cancer*. 2018; 143(4):735-45

14. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Rider R; European CINtec Cytology Study Group. p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology. Results from the European Equivocal or Mildly Abnormal Papanicolaou Cytology Study. *CancerCytopathol*. 2011;119(3):158-66.

15. Thomas CWJr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *GynecolOncol*. 2017;144(1):51-6.

16. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *GynecolOncol*. 2015;136(2):189-97.

17. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a substudy nested into the ATHENA trial. *GynecolOncol*.

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Л.Д. Олесова, А.П. Чевычелов, П.И. Собакин,  
Е.Д. Охлопкова, Т.Е. Попова, С.И. Софронова, А.Н. Романова

### СОСТОЯНИЕ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ В ЗОНЕ ПОВЫШЕННОГО РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.13

УДК 612.017.2:596.296

Проведено радиологическое и медико-биологическое исследование населения г. Алдан и г. Томмот Алданского района Южной Якутии, находящегося в зоне повышенного природного радиационного излучения. Годовая индивидуальная эффективная доза облучения населения (ГИЭДОН) оказалась в 2 раза выше в г. Алдан, чем в среднем по РС(Я).

Вклад радона и продуктов его распада в формирование ГИЭДОН в г. Алдан составил 59,5%, в г. Томмот – 48,3%. Оценка адаптационного потенциала (АП) системы кровообращения населения показала высокий процент возникновения функционального напряжения механизмов адаптации, особенно чаще у жителей г. Алдан. Корреляция показала негативную роль повышения уровня триглицеридов, мочевины, активности ЛДГ, КК, снижения активности ЩФ на АП. Наличие дисфункции гепатобилиарной системы и, особенно, жирового гепатоза, также было связано со снижением АП.

**Ключевые слова:** радон, радиационное излучение, адаптационный потенциал, Якутия, жировой гепатоз.

A radiological and medical-biological study of the population of Aldan and Tommot of the Aldan region of South Yakutia, located in the zone of increased natural radiation, was carried out. The annual individual effective exposure dose to the population turned out to be 2 times higher in the city of Aldan (6.22 mSv).

The contribution of radon and its decay products in the city of Aldan was 59.5%, in the city of Tommot - 48.3%. Assessment of the adaptive potential (AP) of the circulatory system of the population showed a high percentage of the occurrence of functional stress of adaptation mechanisms, especially among residents of the city of Aldan (86.5%). The correlation showed a negative role of an increase in the level of triglycerides, urea, the activity of LDH, CK, and a decrease in the activity of alkaline phosphatase on AP. The presence of GBL dysfunction and, especially, fatty hepatosis was also associated with the decrease in AP.

**Keywords:** radon, radiation, adaptive potential, Yakutia, fatty hepatosis.

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.- руковод. лаб. oles59@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2381-7895>. **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-7061-4217>, **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.б.н., гл.н.с. – руковод. отдела, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор. Ин-т биологических проблем криолитозоны СО РАН: **ЧЕВЫЧЕЛОВ Александр Павлович** – д.б.н., гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-2668-9745>, **СОБАКИН Петр Иннокентьевич** – д.б.н., гл.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-2385-8045>

**Введение.** Природные источники ионизирующего излучения как постоянный физический фактор окружающей среды доминируют в коллективной эффективной дозе, причиняя основной вред здоровью населения (примерно 70 %), и вызывают обостренное беспокойство среди населения на территориях с неблагоприятной радиозоологической ситуацией. В Республике Саха (Якутия) в Алданском районе расположены 2 ураноносные провинции, где сосредоточены основные запасы урана РФ. Эльконский уранорудный район площадью 1500 км<sup>2</sup> находится в 50 км к востоку от адми-

нистративного центра - г. Алдана с населением более 20 тыс. чел. и в 40 км к юго-востоку от г. Томмот с населением более 7 тыс. чел. Через центральную часть района с юга на север проходит федеральная автомобильная дорога Нерюнгри – Якутск (АЯМ) с высокой интенсивностью движения автотранспорта [2].

По данным Госатомнадзора Дальневосточного округа РФ, в процессе крупномасштабных геолого-поисковых работ с 1959 г. было извлечено из недр и складировано на дневную поверхность в виде отвалов более 1 млн. т горно-рудной массы, содержащей в



своем составе около 2000 т урана. Появились очаги радиоактивного загрязнения с высокими значениями МЭД (мощность эквивалентной дозы), достигающими 1500-2000 мкР/ч. В 2022 г. в 40 помещениях общественных зданий Алданского района значения ЭРОА (эквивалентная равновесная объемная активность) радона превышали санитарные нормы. Максимальное значение ЭРОА  $^{222}\text{Rn}$  равнялось  $1313 \pm 198$  Бк/м<sup>3</sup>. Доля проб воды из источников централизованного водоснабжения, превышающих уровень вмешательства по содержанию удельной активности  $^{222}\text{Rn}$ , составила 20,3%. Максимальное обнаруженное содержание  $^{222}\text{Rn}$  в пробе составило  $362,9 \pm 40,1$  Бк/л. В целом в обследованных населенных пунктах Алданского района годовая индивидуальная эффективная доза облучения населения варьирует от 3,02 до 6,92 мЗв/год и превышает средний показатель по РС (Я) (2,99 мЗв/год). В РФ среднее значение ГИЭДОН равняется 3,24 мЗв/год [4]. Определенный вклад в загрязнение природной среды вносит интенсивное автомобильное движение на федеральной автодороге. Концентрация свинца в снежном покрове в местах сосредоточения транспорта (АЗС, стоянки) может достигать 0,7 г/м<sup>2</sup>. Экологическая обстановка в данном районе на 53,5% площади складывается как удовлетворительная, на 39,6% площади - как напряженная, на 6,9 % площади - как кризисная [2].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) радон признан канцерогенным фактором для легких человека [25] и является второй по значимости причиной рака легкого после табакокурения. У курильщиков риск развития рака в 25 раз больше, чем у некурящих. [24].

Данные официальной статистики ФСГС и Территориального органа ФСГС по РС (Я) за 2000-2020 гг. показывают высокие значения общих коэффициентов смертности населения Алданского района по сравнению с общереспубликанскими показателями (соответственно 13,4-14,2 против 8,6-7,8 на 100 тыс. населения). Первое место занимает смертность от болезней системы кровообращения, более чем в 2 раза превышающая данные по РС (Я) (741,7 против 354,0 на 100 тыс. населения). В основном от ишемической болезни сердца (325,9) и cerebroваскулярных болезней (133,4) [14]. На втором месте - смертность от новообразований (в 2019 г. – 214,0 и в 2020 г. – 215,5 на 100 тыс. населения),

на третьем - смертность от внешних причин (в 2019 г. – 146,9 и в 2020 г. – 143,3 на 100 тыс. населения). За 2011-2015 гг. ежегодный суммарный показатель онкологической заболеваемости взрослого населения в Алданском районе РС (Я) составил 790 заболеваний на 100 000 чел. (461 у мужчин и 328,2 у женщин), что в 2 раза выше, чем в РФ. По данным ранжирования административных территорий Республики Саха (Якутия) с высоким уровнем онкологической заболеваемости за 2011 – 2020 гг. Алданский район с приростом заболеваемости за 10 лет на 31,3% занимает второе место [7].

В структуре общей заболеваемости взрослого населения за 2000-2018 гг. определяющее значение имели болезни органов дыхания, системы кровообращения и костно-мышечной системы [12].

Таким образом, ухудшение состояния здоровья населения в зоне повышенного радиационного излучения сохраняется. А любой сдвиг от здоровья к заболеванию происходит на основе постепенного снижения адаптационных резервов организма [21].

В связи с этим комплексные радиоэкологические и медико-биологические исследования населения на территориях повышенного радиационного излучения требуют оценки адаптационного потенциала (АП) и являются актуальными.

**Целью** данной работы явилась оценка уровней облучения работающего населения городов Алдан и Томмот Алданского района от природных источников излучения и определение адаптационного потенциала системы кровообращения.

**Методы медико-биологических исследований.** В весенний сезон 2022 г. научными сотрудниками и практикующими врачами Якутского научного центра комплексных медицинских проблем проведено обследование взрослого и детского населения гг. Алдан и Томмот Алданского района с участием терапевта, кардиолога, офтальмолога, невролога, онколога,

гинеколога, врача УЗИ, эндоскописта и педиатра. Объектом исследования являлись 175 чел. взрослого населения, работающего и проживающего в гг. Алдан и Томмот Алданского района (табл. 1).

Программа исследования взрослого населения включала следующее: информированное согласие респондента на проведение исследований; опрос по анкете для оценки объективного состояния; антропометрическое обследование с измерением роста и массы тела с расчетом индекса массы тела, объемов талии и бедер; сдачу крови (согласно протоколу локального биоэтического комитета ЯНЦ КМП) из локтевой вены, в утренние часы натощак после 12-часового воздержания от пищи, на биохимические и иммунологические исследования. После центрифугирования сыворотку хранили в морозильной камере (при температуре -70°C) до проведения анализов.

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3$  мм рт. ст. [20]. За артериальную гипертензию (АГ) принимался уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов в период обследования или прекращение их приема менее чем за 2 недели до обследования [23].

Определение общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка и альбумина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатининазы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабдио» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия).

Нозологический диагноз выставялся специалистами согласно Между-

Таблица 1

Половозрастной состав обследованного населения

Пол	г. Алдан	г. Томмот	Всего
Мужчины	44 (33; 52) n=59	62 (41; 64) n=7	45 (34,50; 53) n=66
Женщины	39 (32; 45) n=58	48 (37; 59) n=51	42 (36; 51,50) n=109
Всего	41,35 (33,25; 49) n=107	48,84 (37,75; 60,25) n=66	44 (35; 52) n=175



народной классификации болезней X пересмотра.

Состояние адаптационных резервов организма оценивалось методом расчета адаптационного потенциала (АП) системы кровообращения с использованием ее функциональных показателей и антропометрических данных по формуле Р.М. Баевского и А.П. Берсеновой [1]:

$$\text{АП} = 0,011(\text{ЧСС}) + 0,014 (\text{САД}) + 0,008 (\text{ДАД}) + 0,014 (\text{В}) + 0,009 (\text{МТ}) - 0,009 (\text{Р}) - 0,27,$$

где АП - степень АП, ЧСС - частота сердечных сокращений, САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, В - возраст, лет, МТ - масса тела, кг, Р - рост, см.

По результатам расчетов оценивали степень АП:

1) хорошая адаптация (АП <2 усл. ед.);

2) удовлетворительная адаптация (АП = 2,10 усл. ед.) – достаточные функциональные возможности системы кровообращения;

3) функциональное напряжение механизмов адаптации (АП = 2,11-3,20 усл. ед.);

4) неудовлетворительная адаптация (АП = 3,21-4,30 усл. ед.) – снижение функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной, приспособляемой реакцией к нагрузкам;

5) срыв адаптации (АП >4,30 усл. ед.) – резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва механизмов адаптации целостного организма.

**Методы радиоэкологических исследований.** Гамма-съемка объектов была проведена с использованием радиометра СРП-68-01 по методике, принятой в геологии и радиационной экологии [8,13]. Измерение мощности дозы гамма-излучения радиометром проводились как на высоте 1 м от излучающей поверхности, так и вблизи ее, в пределах 0,1 м. Оценка величины МЭД производилась по среднеарифметическому значению 3-5 измерений в каждой точке обследования. В результате дозиметрической гамма-съемки были выбраны участки для отбора проб мелкозема отвалов, почв, воды и растений.

Для определения содержания естественных радионуклидов (уран, радий, торий и калий) в приготовленных образцах проб использовались ядерно-физические (рентгено-спектральный, гамма-спектрометрический), радиохимический (эманационный) и физико-химический (лазерно-люминесцент-

ный) методы, широко применяемые в геологии и радиоэкологии [16, 17].

В качестве основной спектрометрической измерительной аппаратуры использован многоканальный анализатор ГАММА-01 (НПЦ «Аспект», Россия) со сцинтилляционным детектором натрия-йод размером 150х100 мм, а также гамма-радиометр спектрометрического типа РКГ-АТ1320. Для рентгено-спектрального анализа использован высокопроизводительный прибор АРФ-6М.

Определение содержания урана в воде проведено лазерно-люминесцентным методом с использованием флуорометра АУФ-101-«Ангара». Эманационный метод определения содержания радия включает разложение проб (0,5-5 г) путем их сплавления со смесью едкого натра и соды, а затем выделение радия из солянокислого раствора путем соосаждения  $\text{BaSO}_4$ , последующее растворение осадка 0,6N соляной кислотой и измерение активности эманации радия-радона на приборе «Альфа-1М».

Радонометрия проводилась посредством измерения объемной активности радона (ОАР) и плотности потока радона (ППР) с поверхности почвогрунтов с помощью радиометров типа РРА-01М-01, Альфарад плюс АВ и Альфарад плюс РП, а также пробоотборного устройства ПОУ-04 по мето-

дике [13]. Вычисление ППР радона по результатам измерений производили по формуле:

$$\text{ППР (мБк/с}\cdot\text{м}^2) = (Q - Q_{\text{ф}}) \cdot (V_2 + V_3) / T \cdot S_2,$$

где: Q – измеряемая ОАР (Бк/м³);  $Q_{\text{ф}}$  – фоновая ОАР (Бк/м³);  $V_2$  – объем измерительной камеры РРА,  $V_2 = 1,60$  л;  $V_3$  – свободный объем накопительной камеры-2 и соединительных трубок,  $V_3 = 0,093$  л; T – время работы воздухоудовки ПОУ, T = 300 с;  $S_2$  – площадь сбора радона накопительной камерой-2,  $S_2 = 0,0016$  м². Повторность измерений ППР 5-кратная, при этом погрешность определения ОАР и ППР максимально оставляла 30-40 %.

Нормальность распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В связи с частичной асимметрией рядов распределения использовали методы непараметрической статистики. Данные для выборок представлены в виде медиан (Me) с процентильным интервалом (25%; 75%). Для оценки различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости для сравнения групп принимали в случае  $p < 0,05$ . Взаимосвязь показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** Годовая индивидуальная эффективная доза облучения населения от природных источников в Алданском районе

Таблица 2

Годовая индивидуальная эффективная доза облучения населения от природных источников в Алданском районе РС (Я)

Вид облучения	Эффективная доза, мЗв/год	%
г. Алдан		
Космическое излучение	0,40	6,4
Внешнее гамма-излучение естественных радионуклидов	1,80	28,9
Радон и продукты его распада в помещении	3,70	59,5
$^{40}\text{K}$ в организме	0,17	2,7
Радионуклиды: в пище	0,14	2,3
в воде	0,01	0,2
Сумма	6,22	100
г. Томмот		
Космическое излучение	0,40	11,4
Внешнее гамма-излучение естественных радионуклидов	1,10	31,2
Радон и продукты его распада в помещении	1,70	48,3
$^{40}\text{K}$ в организме	0,17	4,8
Радионуклиды: в пище	0,14	4,0
в воде	0,01	0,3
Сумма	3,52	100

РС (Я). Эффективная доза – это величина, которая используется как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения, как всего тела человека, так и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности.

Значения индивидуальной годовой эффективной дозы внешнего облучения взрослых жителей Алданского района определяли по результатам измерений мощности дозы гамма-излучения в жилых и общественных зданиях и на открытой местности в пределах территорий населенных пунктов на основе стандартной модели времени пребывания населения в помещениях и на открытом воздухе – 80 и 20% соответственно. Доза внутреннего облучения взрослых от долгоживущих естественных радионуклидов в питьевой воде и продуктах питания рассчитана с учетом годового потребления соответствующих пищевых продуктов (молока, хлеба, мяса, картофеля, овощей и рыбы) на душу населения в Республике Саха (Якутия). [5]. При этом в расчетах использованы содержания радионуклидов в продуктах питания и питьевой воде, представленные в методических рекомендациях [18], а также использован стандартный годовой расход питьевой воды (730 л/год). При оценке индивидуальных эффективных доз облучения населения за счёт радона и его дочерних продуктов распада значение дозового коэффициента принято равным 0,028 мЗв/год/Бк/м<sup>3</sup> ОА радона или 9 мЗв/ч/Бк/м<sup>3</sup> ЭРОА радона, которое соответствует рекомендациям НКДАР ООН [9].

Годовая индивидуальная эффективная доза облучения населения от природных источников излучения в Алданском районе варьирует от 3,02 до 6,92 мЗв/год. Значение ГИЭДОН в г. Алдан почти в 2 раза выше, чем в г. Томмот, при этом вклад радона и продуктов его распада составил в г. Алдан 59,5%, в г. Томмот – 48,3% (табл. 2).

Облучение населения за счёт природных источников ионизирующего излучения (ИИИ) включает внешнее и внутреннее облучение. На долю внутреннего облучения, происходящего за счёт короткоживущих дочерних продуктов изотопов радона, содержащихся в воздухе помещений, приходится более 70 % [6]. Определенный вклад в дозу внутреннего облучения населения вносит пероральное поступление природных радионуклидов с питьевой водой и продуктами питания. Доза внутреннего облучения ввиду поступления <sup>40</sup>K с водой и пищей практически

одинакова для всех людей. За счёт поступления радионуклидов уранового и ториевого радиоактивных рядов она пропорциональна годовому поступлению радионуклидов с питьевой водой и продуктами питания.

Внешнее облучение населения формируется в основном за счёт гамма-излучения природных радионуклидов, содержащихся во внешней среде, а также космического фотонного и корпускулярного излучений. Вариабельность уровней облучения населения природными ИИИ зависит от значений внутреннего облучения изотопами радона и поступления радионуклидов уранового и ториевого радиоактивных рядов с питьевой водой и продуктами питания, а также внешнего гамма-излучения. Кроме того, практически неотъемлемой частью естественного радиационного фона являются техногенные радионуклиды глобальных выпадений как следствие испытаний ядерного оружия, а также привнесенные в окружающую среду техногенные радионуклиды и концентрации природных радионуклидов в результате разнообразной деятельности человека, что приводит к повышенным уровням как внутреннего, так и внешнего облучения населения.

В настоящее время облучение от естественного радиационного фона (ЕРФ) продолжает оставаться главным источником облучения человека в со-

временном мире. Вклад природных источников в 2021 г. составил 78,5%. Средняя годовая эффективная доза по РС(Я) – 4,80 мЗв в год, в РФ – 3,20 мЗв в год [12].

Исходные данные для расчёта индивидуальных годовых эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения должны включать :

- данные о среднегодовых значениях эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) изотопов радона в воздухе жилых и общественных зданий, а также в атмосферном воздухе на территории населенного пункта (района и т. п.);

- данные о средних значениях мощности дозы гамма-излучения в жилых и общественных зданиях, а также на территории населенного пункта (района и т. п.);

- информацию о содержании природных радионуклидов в воде источников питьевого водоснабжения населения;

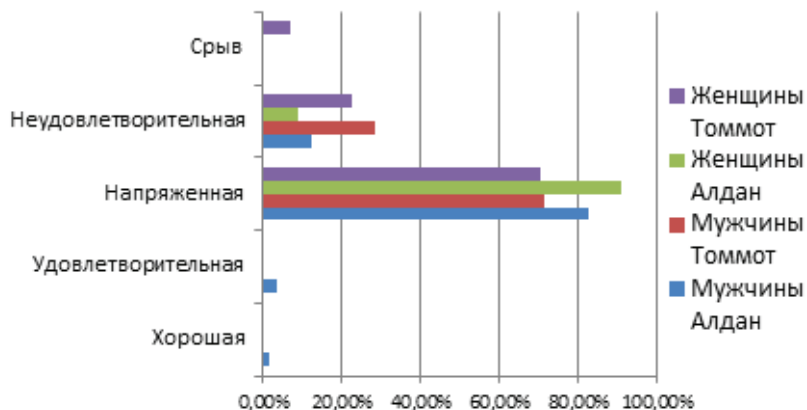
- данные об основных компонентах рациона питания населения, годовом потреблении продуктов питания и значениях удельной активности природных радионуклидов в них;

- данные о среднегодовом содержании пыли (аэрозоль) в приземном слое атмосферного воздуха и удельной активности долгоживущих природных радионуклидов в пыли.

Таблица 3

Степень АП у жителей г. Алдан и г. Томмот, абс. число/%

Группы	Степень адаптационного потенциала					Хи-квадрат Пирсона	df	p
	1	2	3	4	5			
г. Алдан	1/0,9	2/1,8	95/86,5	12/10,8	-	12723	4	0,013
г. Томмот	-	-	37/71,2	12/23,1	3/5,7			
Итого:	1/0,6	2/1,2	133/81,6	24/14,7	3/1,8			



Состояние АП у мужчин и женщин г. Алдан и г. Томмот

Среднее значение индивидуальной годовой эффективной дозы облучения взрослых жителей населенного пункта (района и т.п.) за счёт всех природных источников ионизирующего излучения определяется суммой всех составляющих:

$$E_{пр.} = 0,57 + E_{внеш.} + 1,05 E_{вн. Рп} + E_{вн. пп} + E_{вн. пв} + E_{вн. инг.},$$

где  $E_{внеш.}$  – доза внешнего гамма-излучения; доза внутреннего облучения: за счёт  $E_{вн. Рп}$  – короткоживущих продуктов распада изотопов радона,  $E_{вн. пп}$  – за счёт радионуклидов в продуктах питания,  $E_{вн. пв}$  – за счёт радионуклидов в питьевой воде;  $E_{вн. инг.}$  – за счёт ингаляций пыли. Слагаемое 0,57 в вышеприведенной формуле учитывает вклад в эффективные дозы облучения населения ионизирующей компоненты космического излучения (0,40 мЗв) и внутреннее облучение за счёт  $^{40}K$  [18].

**Оценка адаптационного потенциала.** Непараметрический корреляционный анализ показал тесную сопряженность АП с возрастом (0,624;  $p=0,000$ ) и местом жительства (0,355;  $p=0,000$ ).

В табл. 3 показана значимая сопряженность состояния АП с местом проживания. Хорошая (1) и удовлетворительная адаптация (2 ст.) встречаются крайне редко, всего у 3 алданцев (1,70%). В основном обследованные находятся в состоянии функционального напряжения механизмов адаптации (3 ст.) – 133 чел. (81,6%) и чаще в г. Алдан.

Неудовлетворительная адаптация – снижение функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной, адаптационной реакцией на стресс встречается достаточно часто: у 24 чел. (13,3%). В процентном отношении 4-я степень АП в 2 раза чаще встречается среди жителей г. Томмот. 5-я степень ОП – срыв адаптации, т.е. резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлениями нарушения механизмов адаптации всего организма, выявлена также у 3 томмотцев (5,7%).

В зависимости от гендерной принадлежности и места проживания чаще встречается функциональное напряжение механизмов адаптации (3-я ст.) у мужчин и женщин г. Алдан (рисунк).

Встречаемость 4-й степени АП (неудовлетворительная адаптация) выше у жителей г. Томмот, кроме того срыв адаптации выявлен у 3 приезжих женщин 36; 60 и 75 лет, также проживающих в г. Томмот.

По данным табл. 4, средний показатель АП у женщин хуже, чем у мужчин

**Средние значения адаптационного потенциала в зависимости от пола, возраста, места проживания, северного стажа и патологий CCC и жирового гепатоза**

**Таблица 4**

Среднее значение (M±m)			P
Все n=163	Мужчины n=64	Женщины n=99	
2,81±0,03	2,72 ±0,05	2,87±0,04	0,048
Me(Q1;Q3)			
2,73 (2,46; 3,13)	2,65 (2,36; 3,01)	2,79 (2,52; 3,14)	0,054
АП в зависимости от возраста			
Возраст	г. Алдан	г. Томмот	
До 45 лет	2,52 (2,33; 2,74) n=64	2,61(2,45;2,91) n=20	0,021
После 45 лет	2,83 (2,56; 3,14) n=48	3,14(2,89; 3,42) n=31	0,000
	p=0,000	p=0,000	
АП в зависимости от места жительства			
Место жительства	г. Алдан	г. Томмот	
Все	2,65 (2,40; 2,92) n=107	2,99 (2,63; 3,34) n=51	0,000
Мужчины	2,60(2,33; 2,93) n=57	3,13 (2,99; 3,77) n=7	0,007
Женщины	2,66 (2,45; 2,90) n=55	2,91 (2,63; 3,33) n=44	0,001
АП у приезжего и местного населения			
Группы	г. Алдан	г. Томмот	
Север. стаж >20 лет Возраст более 45 лет	n=16 2,87 (2,64; 3,17)	n=17 3,16 (2,93; 3,41)	0,072
Родившиеся Возраст более 45 лет	n=14 2,83 (2,48; 3,25)	n=10 2,96(2,82; 3,24)	0,380
АП у больных с патологией CCC			
Группы	Здоровые	Больные	
Все	2,46 (2,31; 2,64) n=59	2,92 (2,65; 3,23) n=104	0,000
г. Алдан	2,43 (2,29; 2,64) n=47	2,82(2,52; 3,14) n=65	0,009
г. Томмот	2,54 (2,42; 2,79) n=12	3,13 (2,88; 3,42) n=39	0,000
p	0,088	0,001	
АП у больных с жировым гепатозом			
Группы	Здоровые	Больные	
Все	2,45(2,32; 2,62) n=21	2,85(2,54; 3,16) n=31	0,000
г. Алдан	n=15 2,43(2,18; 2,64)	n=18 2,76(2,39; 3,16)	0,021
г. Томмот	n=6 2,51(2,40; 2,68)	n=13 2,89(2,69; 3,18)	0,009
p	0,276	0,150	

( $p<0,048$ ), при этом в г. Томмот АП незначимо ниже у мужчин, а в Алдане – у женщин.

С возрастом наблюдается значимое ухудшение АП. Сравнение групп алданцев до 45 и после 45 лет показало снижение АП на 12,3%, а у томмотцев на 20,3%. Сравнением стандартизованных по возрасту групп алданцев и

томмотцев до 45 выявлено более высокое значение АП на 3,48% томмотцев, а в группах после 45 лет разница значения АП томмотцев составила 10,96%.

Сравнение стандартизованных групп по возрасту и северному стажу показало, что АП пришлого населения г. Томмот в возрасте более 45 лет и с

Таблица 5

Частота жирового гепатоза среди обследованного населения, абс.ч. / %

	г. Алдан		г. Томмот	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Всего	n=112	100	n=58	100
Гепатоз	17	15,1	15	25,8
Гепатоз у пьющих 1 раз в неделю	4	23,5	2	13,3

Таблица 6

Сопряженность патологий ССС и ГБС

Патология ССС	Патология ГБС				X²	df	p	ОШ (95%ДИ)	p
	Нет		Есть						
	Абс. число	%	Абс. число	%					
Нет	42	43,8	22	28,7	4,527	1	0,033	1,98 (1,041-3,744)	0,036
Есть	54	56,3	56	71,8					
Жировой гепатоз									
Нет	21	84,0	6	18,2	6,463	1	0,011	3,10 (1,207-8,000)	0,019
Есть	84	59,2	27	81,8					

северным стажем более 20 лет оказалось хуже на 16%, чем у алданцев. В группе родившихся в данном районе и в возрасте более 45 лет АП был хуже на 4% у томмотцев.

АП имел тесную положительную корреляционную связь с патологией ССС (0,557\*\*;  $p=0,000$ ) и жировым гепатозом ( $r=0,478^{**}$ ,  $p=0,000$ ), что указывает на негативное влияние снижения адаптационных резервов организма на функциональное состояние сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Об этом свидетельствует то, что наличие патологий ССС сопровождалось значимым напряжением АП, особенно ярко у жителей г. Томмот ( $p=0,001$ ).

У обследованного населения дисфункция печени и желчевыводящих путей встречается довольно часто (43,9%), из них 18,9% приходится на жировой гепатоз. В процентном отношении жировой гепатоз чаще встречается среди жителей г. Томмот.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится все более распространенным заболеванием, затрагивающим более 25% взрослого населения во всем мире, и зависит от расы и этнической принадлежности [22]. В Республике Саха (Якутия) встречаемость НАЖБП в якутской популяции составляет 50-60%, среди русских – 20% [10].

Главными факторами развития жирового гепатоза являются нездоровый образ жизни (высококалорийное питание в сочетании с недостаточной физической активностью, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания ССС и желчного пузыря), воздействие на организм химически активных соединений: органических растворителей, фосфорорганических ядов, соединений металлов и природных токсинов.

Алкогольный жировой гепатоз (АЖГ) является вторым по распространенности и актуальности заболеванием печени после вирусных гепатитов.

При опросе 17 алданцев с жировым гепатозом только 4 чел. признались в употреблении алкоголя 1 раз в неделю (23,5%), а среди жителей г. Томмот – 2 чел. (13,3%). Возможно, эти данные ошибочны в силу неправдивых ответов опрашиваемых. Тем не менее у жителей г. Томмот частота жирового гепатоза в процентном отношении выше, чем у алданцев (табл. 5).

Табл. 6 показывает сопряженность патологии ГБС с патологией ССС ( $p=0,033$ ) и особенно тесно с жировым гепатозом ( $p=0,011$ ).

Статистический анализ отношения

шансов показал, что частота жирового гепатоза в 4,5 раза чаще встречается у лиц с сердечно-сосудистой патологией, чем у лиц, не имеющих подобной патологии.

Жировой гепатоз является одним из факторов развития атеросклероза: у лиц с заболеваниями ССС жировой гепатоз встречается в 3,10 раза чаще. Осложнение НАЖБП является фактором риска атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, которое является основной причиной смерти пациентов с НАЖБП. По данным научного заявления Американской кардиологической ассоциации, НАЖБП и НАСГ становятся все более распространенными состояниями, которые недостаточно диагностируются и недооцениваются как факторы риска заболеваемости и смертности от ССЗ [22].

Выявлена прямая корреляционная связь АП с уровнем ТГ (0,249;  $p=0,001$ ), активностью ферментов ЛДГ (0,258;  $p=0,001$ ), КК (0,162;  $p=0,039$ ), а также мочевиной (0,298;  $p=0,000$ ), что указывает на негативную роль в снижении адаптационных резервов организма гипертриглицеридемии, нарушения обмена углеводов и белков. Отрицательная связь выявлена с активностью ЩФ ( $-0,231$ ;  $p=0,003$ ). Понижение активности ЩФ зарегистрировано у жителей г. Томмот. Данный факт не согласуется с тем, что одним из факторов снижения активности ЩФ является радиационное излучение, так как наибольшая годовая индивидуальная эффективная

доза была зафиксирована на территории г. Алдан (6,22 мкЗв), а наименьшая – в г. Томмот (3,52 мкЗв).

Таким образом, сравнительный расчет годовой индивидуальной эффективной дозы облучения населения г. Алдан и г. Томмот Алданского района показал более высокое значение ГИЭ-ДОН в г. Алдан. Адаптационный потенциал у жителей Алданского района в основном находится в состоянии функционального напряжения механизмов адаптации, более часто у жителей г. Алдан. Однако дальнейшее снижение АП чаще встречается у жителей г. Томмот. Снижение АП прямо связано с повышением уровня триглицеридов, мочевины, активности ферментов энергетического обмена ЛДГ, КК, со снижением активности ЩФ, что указывает на негативную роль дислипидемии, нарушения обмена углеводов и белков в снижении адаптационного потенциала системы кровообращения.

Кроме того, снижение АП было связано с дисфункцией гепатобилиарной системы, особенно с жировым гепатозом. Жировой гепатоз, выявляемый в три раза чаще у обследованных с патологией сердечно-сосудистой системы, является негативным фактором риска снижения АП и связанного с ним риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

**Выводы.** Большая встречаемость функционального напряжения механизмов адаптации населения г. Алдан в условиях повышенного природного радиационного излучения



и неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации, чаще встречающиеся среди жителей г. Томмот, а также большая встречаемость жирового гепатоза у томмотцев несомненно требуют изучения сочетанного воздействия других негативных факторов, имеющих в данном районе. В условиях интенсификации обогащения урановых руд с увеличением воздействия ионизирующего излучения на население, несомненно, необходимо дальнейшее глубокое скоординированное медико-биологическое и радиоэкологическое исследование в зоне повышенного радиационного излучения для профилактики экологически обусловленных заболеваний.

## Литература

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Книга по требованию. - 2014.- 295с. ISBN: 978-5-458-39258-7.
2. Воробьев К.А., Шумбасова Г.А. Государственная карта Российской Федерации. Масштаб 1:200 000. Серия Алданская. Лист О-51-ХVIII. Объяснительная записка. - М.: МФ ВСЕГЕИ, 2013. - 370 с.
3. Vorobyov K.A., Shumbasova G.A. State map of the Russian Federation. Scale 1:200 000. Aldan series. Sheet O-51-XVIII. Explanatory letter. - M.: MF VSEGEI, 2013. - 370 p.
4. Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. - М.: Центр нормативно-технической информации «Медиа Сервис», 2019. - 41 с.
5. Hygienic requirements to limit public exposure due to natural sources of ionizing radiation. - M.: Center for Regulatory and Technical Information "Media Service", 2019. - 41 p.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2017 г. - Якутск, 2018. - 240 с. - URL: <https://14.rosпотреbnadzor.ru>. (дата обращения 22.05.2022).
7. State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation" for the Republic of Sakha (Yakutia) for 2017 - Yakutsk, 2018. - 240 p. - URL: <https://14.rosпотреbnadzor.ru>. (accessed 22.05.2022).
8. Дарбасов В.Р., Никифоров А.Г. Продовольственное обеспечение Якутии. (Теория, опыт, проблемы). - Новосибирск: Наука, 2007. - 212 с.
9. Darbasov V.R., Nikiforov A.G. Food supply of Yakutia. (Theory, experience, problems). - Novosibirsk: Nauka, 2007. - 212 p.
10. Доза облучения населения Мурманской области природными источниками излучения и радионуклидами глобальных выпадений / И.К. Романович, А.В.Чернев, И.П. Стамат, В.А. Венков, Т.А. Кормановская // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов: обзорная информация / (ВИНИТИ РАН). - 2005. - № 10. - С. 42-48.
11. Exposure dose of the population of the Murmansk region by natural sources of radiation and radionuclides of global fallout / I.K. Romanovich, A.V. Chernev, I.P. Stamat, V.A. Venkov, T.A. Kormanovskaya // Problems of the environment and natural resources: review information / (VINITI RAS). - 2005. - No. 10. - P. 42-48.
12. Иванов П.М., Афанасьева А.Н., Мыреева С.А. Характеристика заболеваемости населения Якутии злокачественными новообразованиями // Онкослужба Якутии: вектор развития: тез. Межд. науч.-практ. конф. - Якутск, 2020. - С. 27-29.
13. Ivanov P.M., Afanasieva A.N., Myreeva S.A. Characteristics of the incidence of malignant neoplasms in the population of Yakutia // Oncological service of Yakutia: development vector: abstract. Int. scientific-practical conf. - Yakutsk, 2020. - P. 27-29.
14. Инструкция по работе с сцинтилляционными радиометрами при геологических съемках и поисках. Отв. ред. А.Г. Ветров. - Л.: Рудгеофизика, 1986. - 44 с.
15. Instructions for working with scintillation radiometers in geological surveys and prospecting. Rep. ed. A.G. Vetrov. - L.: Rudgeofizika, 1986. - 44 p.
16. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКДАР ООН 2000 года Генеральной Ассамблее с научными приложениями. Т. 1: Источники (ч. 1). - М.: РАДЭКОН, 2002. - 308 с.
17. Sources and effects of ionizing radiation. 2000 UNSCEAR Report to the General Assembly with Scientific Annexes. T. 1: Sources (part 1). - M.: RADECON, 2002. - 308 p.
18. Куртанов Х.А. Исследование гена C22ORF20 у больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующей печеночной патологией в Якутии // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 3. - С.134.
19. Kurtanov Kh.A. Study of the C22ORF20 gene in patients with type 2 diabetes mellitus with concomitant hepatic pathology in Yakutia // Modern problems of science and education. - 2019. - No. 3. - P.134.
20. Маргулис У.Я., Брегадзе Ю.И. Радиационная безопасность. Принципы и средства ее обеспечения. - М.: Эдиториал УРСС, 2000. - 120 с.
21. Margulis U.Ya., Bregadze Yu.I. Radiation safety. Principles and means of its provision. - M.: Editorial URSS, 2000. - 120 p.
22. Материалы к государственному докладу о СЭБ РС(Я) за 2022 год, [https://fbuz14.ru/gos\\_doklad](https://fbuz14.ru/gos_doklad).
23. Materials for the state report on the SES of the RS(Y) for 2022, [https://fbuz14.ru/gos\\_doklad](https://fbuz14.ru/gos_doklad).
24. Методика экспрессного измерения объемной активности  $^{222}\text{Rn}$  с поверхности земли с помощью радиометра радона типа PPA // Рекомендации. - М., 2006. - С. 3-8.
25. Method for rapid measurement of  $^{222}\text{Rn}$  volumetric activity from the earth's surface using a radon radiometer of the RRA type // Recommendations. - M., 2006. - P. 3-8.
26. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 г. (рукопись). - Якутск: Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), 2021. - 142с.
27. On the state of public health and the organization of health care in the Republic of Sakha (Yakutia) based on the results of activities for 2020 (manuscript). - Yakutsk: Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), 2021. - 142p.
28. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения в Республике Саха (Якутия) по итогам деятельности за 2020 г. (рукопись). - Якутск: Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), 2021. - 142с.
29. ities for 2020 (manuscript). - Yakutsk: Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), 2021. - 142 p.
30. Об утверждении региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия) на 2019-2024 годы». <https://minzdrav.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/files/697-%20p%20Кардио%20РП.pdf>
31. On approval of the regional program "Fight against cardiovascular diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2019-2024". <https://minzdrav.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/files/697-%20p%20Кардио%20РП.pdf>
32. Определение редких и радиоактивных элементов в минеральном сырье. Под. ред. Г.В. Остроумова. - М.: Недра, 1983. - 252 с.
33. Determination of rare and radioactive elements in mineral raw materials. Under. ed. G.V. Ostroumova. - M.: Nedra, 1983. - 252 p.
34. Определение урана рентгеноспектральным методом. Министерство геологии СССР. - М., 1983. - 10 с.
35. Determination of uranium by X-ray spectral method. Ministry of Geology of the USSR. - M., 1983. - 10 p.
36. Оценка индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. - М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. - 22 с.
37. Evaluation of individual effective doses of public exposure due to natural sources of ionizing radiation. - M.: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2002. - 22 p.
38. Региональная программа «Борьба с онкологическими заболеваниями в Республике Саха (Якутия) на 2021-2024 годы». <https://minzdrav.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/2021/09/24/files/0597-p%20O6%20утверждения%20региональной%20программы%20EO3.pdf>.
39. Regional program "Fight against cancer in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2021-2024". pdf.
40. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 1 (105). - С. 79-4.
41. Recommendations for the treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013 // Russian Journal of Cardiology. - 2014. - No. 1 (105). - S. 79-4.
42. Хочачка И., Сомеро Д. Биохимическая адаптация. Изд-во МИР. -1988. - 586с.
43. Khochachka I., Somero D. Biochemical adaptation. Publishing house MIR. -1988. - 586s.
44. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022 Jun;42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.000000000000153. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35418240.]
45. Greenland Ph, Peterson E. The New 2017 ACC/AHA Guidelines "Up the Pressure" on Diagnosis and Treatment of Hypertension // JAMA. - 2017. - Vol. 318. - No. 21. - P. 2083-2084.
46. National Academy of Sciences. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). National Academy Press, Washington, D.C., 1999.]
47. WHO. Indoor air quality research: Report on a WHO meeting, 27-31 August 1984, Stockholm. World Health Organization, Copenhagen, 1986.

Л.Г. Маринова, С.В. Маркова, Н.М. Захарова,  
В.Б. Егорова, Е.С. Николаева

## ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА МУНИЦИПАЛЬНЫХ РАЙОНОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.14

УДК 616-071.2-053.4

Исследование проведено с целью оценки физического развития детей дошкольного возраста в Якутии. Впервые использовался метод WHO Anthro для данной возрастной категории. Были проведены сравнения физического развития в зависимости от района проживания. Выявлены различия в росто-весовых показателях у детей дошкольного возраста по сравнению со значениями WHO Anthro. Отклонения в физическом развитии чаще встречаются в отношении низкорослости и ожирения.

**Ключевые слова:** физическое развитие, антропометрия, подкожно-жировая клетчатка, ожирение, высокорослость, низкорослость.

The study was conducted to assess the physical development of preschool children in Yakutia. For the first time, the WHO Anthro method was used for this age group. Comparisons were made of physical development depending on the area of residence. Differences in height and weight indicators in preschool children compared with WHO Anthro values were revealed. Deviations in physical development are more common in relation to short stature and obesity.

**Keywords:** physical development, anthropometry, subcutaneous fat, obesity, tall stature, short stature.

**Введение.** Физическое развитие детей является одним из основных показателей, отражающих здоровье подрастающего поколения и нации в целом. По определению Союза педиатров России, под физическим развитием понимают динамический процесс роста (увеличение массы и длины тела, развитие органов и систем организма) и биологического созревания ребенка. Здоровый рост и развитие означают, что дети получают поддержку для процветания в областях, включая физическую, когнитивную, языковую и эмоциональную сферы, которые играют важную роль в жизни детей с момента их рождения до начала взрослой жизни [4, 6]. Мониторинг роста и массы тела помогает правильно диагностировать заболевания и осуществлять лечебные и профилактические меры.

Значительное влияние на процесс роста и развития детей имеют не только генетическая предрасположенность, но и факторы внешней среды, такие как условия питания, воспитания, наличие заболеваний, социальные, климатические и другие факторы [4, 5].

В последние годы регистрируется значительное количество детей с избыточной массой тела и ее дефицитом, отмечается тенденция к дисгармоничному развитию детей, увеличению частоты различных отклонений от нормальных параметров развития [1-3].

Нарушение физического развития является результатом длительного воздействия неадекватного питания, отсутствия ухода за детьми, плохих экологических и социально-культурных условий. Это связано с более высокой заболеваемостью и смертностью, задержкой умственного развития, низкой успеваемостью в образовании и снижением интеллектуальных способностей, что является сильным предиктором человеческого капитала и социального прогресса.

По оценкам, недостаточное питание детей вносит наибольший вклад в глобальное бремя болезней, убивая миллионы детей в развивающихся странах и вызывая большие расходы на здравоохранение [6].

В некоторых регионах России из-за разнообразия климата и географических районов, национальностей и этнических групп, различия в социальной и экономической ситуации были разработаны региональные показатели физического развития детей. В Республике Саха (Якутия) в 2000-х гг. были проведены исследования и разработаны региональные стандарты физического развития детей в возрасте до 7 лет.

**Цель** данной работы - оценка физического развития детей дошкольного возраста, проживающих в 5 социально-экономических зонах республики.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие дети 17 муниципальных районов, представляющих 5 социально-экономических зон республики: Арктическую, Восточную, Западную, Центральную, Южную. Всего было привлечено 643 воспитанника дошкольных образовательных учреждений с 3 до 6 лет, из них группу исследования по физическому развитию составили 208 детей с фактическим возрастом 3 года и 127 детей в возрасте 6 лет. У представителей всех обследованных детей было получено информированное согласие.

Для оценки физического развития детей проведена антропометрия, были измерены следующие соматометрические показатели: рост, масса тела, окружность головы, окружность средней части плеча, подкожно-жировая клетчатка спины и плеча согласно руководству программы AnthroWHO-2007.

Согласно требованиям, антропометрические измерения проводились на раздетом ребенке, в положении по стойке «смирно» (ребенок стоит выпрямившись, подобрав живот и расправив плечи, опустив руки вдоль тела, поставив пятки вместе, носки врозь, голова в положении «горизонтально» - нижний край глазницы и верхний край козелка уха находятся в одной горизонтальной плоскости) в первой по-

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **МАРИНОВА Людмила Германовна** – к.м.н., доцент, marinova@mail.ru, **МАРКОВА Сардана Валерьевна** – к.м.н., зав. кафедрой, **ЗАХАРОВА Надежда Михайловна** – к.м.н., доцент, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, **НИКОЛАЕВА Елена Станиславовна** – ординатор.

Таблица 1

## Физическое развитие детей муниципальных районов РС(Я), z-score, %

Соц.-эконом. зона	$z < -3$	$-3 \leq z < -2$	$-2 \leq z < -1$	$-1 \leq z \leq +1$	$+1 < z \leq +2$	$+2 < z \leq +3$	$z > +3$
	3 года, «рост к возрасту»						
РС(Я)	0	4,63	17,77	63,27	8,53	3,83	1,95
Арктическая	0	5,88	5,88	82,35	5,88	0	0
Восточная	0	8,33	25,00	41,66	25,0	0	0
Западная	0	4,29	21,43	62,86	7,14	4,29	0
Центральная	0	4,65	23,23	62,79	4,65	1,55	3,10
Южная	0	0,00	13,33	66,67	0,00	13,33	6,67
	3 года, «индекс массы тела к возрасту»						
РС(Я)	0,29	0,29	6,35	61,60	22,39	4,30	4,77
Арктическая	0	0	0	70,59	23,53	0	5,88
Восточная	0	0	0	66,66	25,00	0	8,33
Западная	1,43	1,43	11,42	55,71	20,00	8,57	1,43
Центральная	0	0	7,03	61,72	23,44	6,25	1,53
Южная	0	0	13,33	53,33	20,00	6,67	6,67
	3 года, «окружность головы к возрасту»						
РС(Я)	0	2,508	7,706	51,254	20,946	10,43	3,376
Арктическая	0	5,88	11,76	47,06	17,65	5,88	11,76
Восточная	0	0	0	50,00	25,00	25,00	0
Западная	0	0	4,29	47,14	31,43	12,86	4,29
Центральная	0	0	2,48	52,07	23,98	1,74	0,83
Южная	0	6,66	20	60	6,67	6,67	0
	3 года, «окружность средней части плеча»						
РС(Я)	0,58	3,16	11,17	60,71	16,99	8,05	1,85
Арктическая	0	5,88	11,76	58,82	17,65	5,88	0
Восточная	0	0	0	58,33	8,33	25	8,33
Западная	1,43	1,43	27,14	68,57	14,29	0	0
Центральная	0,9	1,80	3,60	71,17	18,02	2,70	0,9
Южная		6,67	13,33	46,67	26,67	6,67	0
	6 лет, «рост к возрасту»						
РС(Я)	0	5,21	18,11	73,04	8,58	2,86	2,86
Арктическая	0	0	6,67	86,67	6,67	0	0
Восточная	0	0	25,00	75,00	0	0	0
Западная	0	8,69	26,09	65,22	0	0	0
Центральная	0,95	1,90	20,00	68,57	4,76	3,81	0
	6 лет, «индекс массы тела к возрасту»						
РС(Я)	0,19	1,33	3,99	44,72	16,46	8,37	4,09
Арктическая	0	6,67	0	40,00	33,33	6,67	13,33
Восточная	0	0	0	50,00	25,00	25,00	0
Западная	0	0	8,89	68,89	11,11	6,67	4,44
Центральная	0,95	0	11,43	67,62	13,33	3,81	2,86

Таблица 2

**Результаты оценки физического развития сельских и городских детей дошкольного возраста**

Показатель	Городские дети	Сельские дети	p
3 года			
Рост, см	98,55 (95-102,64)	97,3(94-100,5)	0,008
Масса тела, кг	15,18(14,0-16,5)	15,0(14,0-16,55)	0,574
ИМТ	15,64(14,86-16,69)	15,85(14,6-16,97)	0,993
6 лет			
Рост, см	118(114,85-121,35)	115(111,9-118,65)	0,0001
Масса тела, кг	21,15(19,32-23,6)	20,55(18,7-23,1)	0,023
ИМТ	15,17(14,39-16,39)	18,05(15,91-20,5)	0,0001

ловине дня, так как длина тела к концу дня уменьшается на 1-2 см в связи с уплощением сводов стопы, межпозвоночных хрящей, снижением тонуса мускулатуры, а масса тела увеличивается в среднем почти на 1 кг.

Рост измеряли в положении стоя на высоте вдоха на вертикальном электронном ростомере РЭП-1 «Напольный», с погрешностью  $\pm 2$  мм. Отсчет велся от платформы по вертикальной стойке.

Массу тела измеряли на электронных весах ВМЭН-150-100-И-Д-А. Данные весы просты в эксплуатации, позволяют измерять вес людей до 150 кг. Точность измерения до 100 г. Перед взвешиванием весы проверялись и регулировались.

Данные антропометрических измерений заносились в индивидуальную карту. Все антропометрические данные обследуемого сопровождались обязательными сведениями, такими как: индивидуальный номер, дата обследования, пол, год, месяц и число рождения (с последующим расчётом возраста на день обследования).

Все полученные данные соматометрических показателей вводились в компьютерные программы ВОЗ Anthro (от 0 до 5 лет) и ВОЗ Anthroplus для персональных компьютеров (от 5 до 19 лет). Данная программа позволяет рассчитать индивидуальные показатели роста, массы тела, ИМТ и оценивать их в соответствии с действующими нормами ВОЗ по процентильной шкале и по Z-score, с критериями дефицит массы тела, низкорослость  $-2SD$ , избыточная масса тела  $+1SD$ , ожирение, высокорослость  $+2SD$ .

**Результаты и обсуждение.** Доля детей, соответствующих стандартам ВОЗ, в общем составила: в возрасте 3 лет 88,3%, в возрасте 6 лет 65,2% (табл. 1).

У детей в возрасте 3 лет наиболее часто низкорослость встречается в районах Восточной зоны (8,33%), а высокорослость в районах Южной зоны (20%). Недостаточность массы тела чаще встречается в районах Западной зоны (2,84%), также в данной зоне наибольшее количество детей с избыточной массой тела (8,57%). Дети с ожирением чаще встречаются в районах Южной зоны (6,67%).

У детей в возрасте 6 лет низкорослость распространена чаще в районах Западной зоны (8,51%). Доля высокорослых детей больше в районах Центральной зоны (5,72%). Доля детей с избыточной массой тела чаще встречается в районах Восточной зоны (25%), с ожирением – в районах Арктической (13,33) и Западной зон (4,26%).

Нами проведено сравнение основных параметров физического развития сельских детей с городскими (табл. 2).

Как показал анализ, сельские дети в обеих возрастных группах отстают в росте. В возрасте 6 лет отставание в физическом развитии у сельских детей усиливается ( $p < 0,0001$ ). При этом индекс массы тела у них выше, чем у го-

родских, на фоне низкого роста и практически равных весовых категорий.

С целью выявления ускорения темпов развития проведено сравнение средних значений роста-весовых показателей физического развития мальчиков и девочек в возрасте от 3 до 6 лет с интервалом более 20 лет (табл. 3).

Как видно из таблицы, дети в настоящее время стали выше по росту и больше по массе тела, что показывает ускорение темпов их развития по сравнению с предыдущим поколением и подтверждает факт акселерации.

**Заключение.** По итогам проведенного исследования выявлено, что физическое развитие большинства детей соответствует стандартам ВОЗ по росту и массе тела. Однако есть некоторое количество детей с отклонениями в сторону дефицита или избыточной массы тела. Также стоит обратить внимание на различия в физическом развитии детей в зависимости от социально-экономической зоны проживания, что подтверждает необходимость учета данного аспекта. Такие различия могут быть связаны с особенностями

Таблица 3

**Росто-весовые показатели с интервалом в 20 лет**

Показатель	Возраст, лет	Данные Захаровой Н.М. (1976 г.)		Данные Захаровой Н.М. (2001 г.)		Собственные исследования (2022 г.)	
		Д	М	д	М	д	м
Рост, см	3,0	92,29	92,54	93,38	94,52	97,75 $\pm$ 3,97	99,20 $\pm$ 4,02
	4,0	98,64	99,80	99,47	100,38	104,13 $\pm$ 4,33	103,87 $\pm$ 3,08
	5,0	104,92	104,76	104,91	105,17	112,12 $\pm$ 4,36	112,53 $\pm$ 4,43
	6,0	109,98	111,36	111,01	111,80	116,15 $\pm$ 4,77	118,03 $\pm$ 4,18
Масса тела, кг	3,0	14,35	14,88	14,32	15,00	15,30 $\pm$ 1,81	15,78 $\pm$ 1,68
	4,0	15,85	16,17	15,79	16,30	17,46 $\pm$ 2,33	17,10 $\pm$ 1,84
	5,0	17,27	17,64	17,76	17,42	19,90 $\pm$ 2,59	19,96 $\pm$ 2,30
	6,0	18,94	19,40	19,33	19,67	21,4 $\pm$ 2,86	22,5 $\pm$ 3,19



климата, экономической ситуации и другими факторами. Кроме того, учитывая динамику роста-весовых показателей детей дошкольного возраста за последние 20 лет, очевидна необходимость обновления стандартов физического развития детей этого возрастного контингента.

В целом проведенное исследование позволяет оценить физическое развитие детей и выявить проблемные зоны, которые требуют дополнительного внимания и коррекции.

*Работа проведена при финансовой поддержке АНО ГРД «Лаборатория детства».*

## Литература

1. Гречкина Л.И., Карандашева В.О. Сравнительная характеристика физического разви-

тия детей и подростков – уроженцев первого и второго поколения европеоидов магаданской области // Гигиена и санитария, 2017. 96(2). С.171-176.

Grechkina L.I., Karandasheva V.O. Comparative characteristics of physical development of children and adolescents of the 1st and 2nd generation of European natives of the Magadan region // Hygiene & Sanitation (Russian Journal). 2017. 90(2). - P.171-176.

2. Маринова Л.Г., Саввина Н.В., Саввина И.Л. Ожирение у детей Якутии: социально-гигиенические аспекты и клиническая характеристика // Якутский медицинский журнал. 2015. № 3 (51). С. 51-53.

Marinova L.G., Savvina N.V., Savvina I.L. Obesity in the Yakutia children: socio-hygienic aspects and clinical characteristics // Yakut medical journal, 2015. No. 3 (51). P. 51-53.

3. Оценка показателей физического развития в детском возрасте / Петеркова В.А., Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. [и др.] // Медицинский совет. 2016. №7. С. 28-35.

Assessment of indicators of physical development in childhood / Peterkova V.A., Taranushenko T.E., Kiseleva N.G., Tepper E.A., Terenteva

O.A. // Medical Council, 2016. No. 7. P. 28-35.

4. Оценка физического развития детей и подростков разных этнических групп, проживающих в Республике Саха (Якутия) / Саввина М.С., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г. [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2021. №2. С. 60-63.

Savvina M.S., Burtseva T.E., Chasnyk V.G., Egorova V.B., Munkhalov A.A. Assessment of the physical development of children and adolescents of different ethnic groups living in the Republic of Sakha (Yakutia) // Yakut medical journal, 2021. No. P. S. 60-63.

5. Яковлева Л.В., Юдина Р.А. Физическое развитие и здоровье детей 3-7 лет: методич. рекоменд. Программа «Старт». М.: Владос, 2014. 315 с.

Yakovleva L.V., R.A. Yudin. Physical development and health of children 3-7 years old: methodical recommend. program 'Start'. M.: Vlados, 2014. 315 p.

6. Manasova I.S., Yadgarova Sh.S. Analysis of indicators of physical development of preschool children // Central Asian journal of medical and natural sciences, 2021. Volume: 02 Issue: 02. P. 154-157.

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.15

УДК: 616.72-007.248

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН: **КУРОЧКИНА Юлия Дмитриевна** – к.м.н., н.с., врач-ревматолог, juli\_k@bk.ru, ORCID: 0000-0002-7080-777X, **КОРОЛЕВ Максим Александрович** – к.м.н., зам. руковод. НИИКЭЛ, зав. лаб., гл. внештат. ревматолог МЗ НСО, ORCID: 000-0002-4890-0847, **ЛЕТЯГИНА Елена Алексеевна** – к.м.н., с.н.с., зав. отд., ORCID: 0000-0002-6275-2924, **БАНЩИКОВА Надежда Евгеньевна** – м.н.с., врач ревматолог, ORCID:0000-0003-0900-1600, **УБШАЕВА Юлия Борисовна** – к.м.н., н.с., врач-ревматолог, ORCID: 0000-0001-6330-1044, **ОМЕЛЬЧЕНКО Виталий Олегович** – к.м.н., н.с., врач-ревматолог, ORCID: 0000-0001-6606-7185, **АКИМОВА Анна Александровна** – м.н.с., врач-ревматолог, ORCID: 0000-0003-1099-3256, **МУЛЛАГАЛИЕВ Арсен Арсенович** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-5213-5658; НИИ фундаментальной и клинической иммунологии: **СИЗИКОВ Алексей Эдуардович** – к.м.н., зав. отд., ORCID: 0000-0002-7213-7482, **ЧУМАСОВА Оксана Александровна** – к.м.н., врач-ревматолог, ORCID 0000-0003-3797-6392, **ИЛЬИНА Надежда Александровна** – врач-ревматолог, ORCID 0000-0002-8633-0662; **БОГОДЕРОВА Лариса Александровна** – зав. отд. Гос. Новосибирской обл. клинич. б-цы, ORCID:0000-0002-2570-8035.

**Ю.Д. Курочкина, М.А. Королёв, Е.А. Летягина, Н.Е. Банщикова, А.Э.Сизиков, Л.А. Богодерева, Ю.Б. Убшаева, В.О. Омельченко, А.А. Акимова, А.А. Муллагалиев, О.А. Чумасова, Н.А. Ильина**

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГИБП В УСЛОВИЯХ COVID-19

Выполнен ретроспективный анализ базы данных регистра пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами на территории Новосибирской области, многие из которых имели указания о перенесенной пневмонии за период с 01.04.2020 по 31.12.2020 г.

Показано статистически значимое увеличение риска развития пневмонии у пациентов в возрасте старше 60 лет и у получавших ритуксимаб, в то время как терапия ингибиторами ФНО-α значимо снижала риск развития пневмонии.

**Ключевые слова:** COVID-19, пневмония, иммуновоспалительные ревматические заболевания, генно-инженерные биологические препараты.

A retrospective analysis of the database of the register of patients with immune-inflammatory rheumatic diseases receiving treatment with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in the Novosibirsk region was performed, which included 318 patients, 94 of whom had indications of pneumonia during the period from 01.04.2020 to 31.12.2020.

There was a statistically significant increase in the risk of developing pneumonia over the age of 60 years and in patients receiving rituximab, while therapy with TNF-α inhibitors significantly reduced the risk of developing pneumonia.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, immune-inflammatory rheumatic diseases, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Одним из тяжелых проявлений новой коронавирусной инфекции является пневмония. Патологические измене-

ния в легких у пациентов с COVID-19 представлены в виде отека легких, диффузного альвеолярного поврежде-

ния с образованием гиалиновых мембран, реактивной гиперплазии альвеолоцитов II типа, белковых агрегатов, фибринозного экссудата, моноцитарной и макрофагальной инфильтрацией альвеолярных пространств [19,20]. При иммуногистохимическом исследовании выявлена инфильтрация альвеол CD68+-клетками, CD20+B- и CD8+T-клетками [19]. Патогенез развития пневмонии ассоциирован с особенностями вируса связываться через ACE2 рецептор, около 83% которого локализовано на альвеолоцитах 2-го типа. После проникновения вируса в ткань легких происходит активация макрофагов и моноцитов, активация Th1-клеток, которые продуцируют GM-CSF и IL-6. GM-CSF в свою очередь активирует CD14+CD16+ моноциты к продукции IL-6, TNF- $\alpha$  и др [18]. Цитокиновый шторм при COVID-19 характеризуется гиперпродукцией IL-6 и TNF- $\alpha$ . SARS-CoV-2 активирует NF- $\kappa$ B и взаимодействует с ACE2 на клеточной поверхности, что приводит к снижению экспрессии ACE2 с последующим увеличением AngII. Помимо активации NF- $\kappa$ B ось ангиотензиновых рецепторов 1-го типа также может индуцировать экспрессию TNF- $\alpha$  и растворимую форму IL-6Ra (sIL-6Ra). IL-6 связывается с sIL-6R образованием комплекса IL-6-sIL-6R, который может активировать STAT3 [17]. Как NF- $\kappa$ B, так и STAT3 способны активировать продукцию IL-6. IL-6 не только связывается с sIL-6R, но также может связываться с мембраносвязанным рецептором IL-6 (mIL-6R), что приводит к плейотропному действию на клетки приобретенного и врожденного иммунитета и развитию цитокинового шторма [16,17].

Интерстициальное поражение легких часто встречается среди пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в особенности при ревматоидном артрите (РА), системном склерозе, полимиозите и др., что зачастую требует коррекции противоревматической терапии, а также назначение антифибротических препаратов [3], при этом рентгенологическая картина по данным компьютерной томографии схожа с изменениями в легких при коронавирусной пневмонии [11]. По данным D. Galarza-Delgado с соавт., пациенты с ИВРЗ, получающие терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), не подвержены более тяжелому течению коронавирусной инфекции, за исключением пациентов, получавших ритуксимаб [7]. J. Loarce-Martos с соавт. также описали более

тяжелое течение коронавирусной инфекции с высоким риском двустороннего поражения легких и смертности среди пациентов, получавших ритуксимаб [14]. Анализ течения и исходов новой коронавирусной инфекции по данным регистра больных, получающих ГИБП, проведенный российскими коллегами, показал зависимость тяжести течения COVID-19 от возраста, сопутствующей патологии [5]. Ранее нами также опубликованы результаты анализа исходов течения COVID-19 среди пациентов, получающих ГИБП на территории НСО, где продемонстрировано влияние возраста на тяжесть течения заболевания, а также применение ритуксимаба [1].

Несмотря на уже имеющиеся на сегодняшний день данные, необходимо дальнейшее изучение рисков развития тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов на иммуносупрессии, в особенности, выявление

факторов риска развития пневмонии у пациентов с исходно высоким риском развития интерстициального поражения легких.

**Цель исследования** - изучить факторы риска развития пневмонии у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, получающих ГИБП.

**Материалы и методы исследования.** Выполнен ретроспективный анализ базы данных регистра пациентов с ИВРЗ, получавших ГИБП в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Новосибирской области.

Сведения о пациентах содержали демографические данные, анамнез, данные об активности заболевания и получаемой терапии. Данные о COVID-19 включали клинические проявления, лабораторные данные, подтверждающие диагноз новой ко-

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерные препараты**

Параметр	Значение	
	Без COVID-19	COVID-19
Количество больных, n	224	94
Возраст, лет	49 (39,0; 59,0)	46,5 (38;56)
Пол, n (%)		
Мужчины	78 (34,8)	24 (25,5)
Женщины	146 (65,2)	70 (74,5)
Диагноз, n (%)		
РА	133 (59,4)	49 (52,1)
АС	71 (31,7)	29 (30,9)
ПсА	12 (5,4)	12 (12,8)
Разное	8 (3,5)	4 (4,3)
Длительность заболевания, лет	15 (7;21)	13 (7; 20)
Базисная терапия, n (%)		
Метотрексат	150 (66,9)	68 (72,3)
Сульфасалазин	50 (22)	42 (44,7)
Лефлуномид	30 (13,3)	11 (11,7)
Гидроксихлорохин	10 (4,46)	9 (9,6)
Глюкокортикоиды	10 (4,46)	8 (8,5)
Стаж приема ГИБП, лет	4 (1;7)	3 (1,05;5)
Стаж приема ГИБП, n (%)		
Менее 1 года	49 (21,9)	13 (13,8)
Более 1 года	175 (78,1)	81 (86,2)
Получающие ГИБП, n (%)		
Ритуксимаб (Ацеллбия)	121 (54,0)	43 (45,7)
Цертолизумаба пэгол (Симзия)	32 (14,3)	13 (13,8)
Секукинумаб (Козэнтикс)	26 (11,6)	11 (11,7)
Адалимумаб (Хумира)	12 (5,4)	9 (9,6)
Голimumаб (Симпони)	15 (6,7)	6 (6,4)
Этанерцепт (Энбрел)	7 (3,1)	4 (4,3)
Абатацепт (Оренсия)	1 (0,4)	3 (3,2)
Иксекизумаб (Талс)	0 (0)	2 (2,2)
Сарилумаб (Кевзара)	0 (0)	1 (1,1)
Олокизумаб (Артлегиа)	1 (0,4)	1 (1,1)
Устекинумаб (Стелара)	0 (0)	1 (1,1)
Тоцилизумаб (Актема)	3 (1,3)	0 (0)
Нетакимаб (Эфлейра)	6 (2,7)	0 (0)

ронавирусной инфекции, исход заболевания.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью библиотек NumPy, Pandas, SciPy, Matplotlib и Seaborn для языка Python. Анализ совместного распределения бинарных признаков проводился с использованием точного критерия Фишера, в качестве количественной оценки изменения риска между группами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Сравнение количественных признаков выполнялось при помощи критерия Манна-Уитни. Для описания количественных переменных использовались медиана и значения первого и второго квартилей. Описание качественных признаков приведено с указанием количества пациентов и их процентной доли в соответствующей группе.

**Результаты.** В исследование включено 318 пациентов с ИБРЗ, включенных в регистр ГИБП, из которых у 94 чел. зафиксированы симптомы новой коронавирусной инфекции (табл. 1).

Как видно, большая часть пациентов женщины, при этом распределение диагнозов соответствовало распространенности нозологий в популяции. Группы пациентов, перенесших и не перенесших COVID-19, не отличались по возрасту, стажу заболевания, а также длительности терапии ГИБП. Большая часть получала терапию анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб, что обусловлено преобладанием нозологии ревматоидного артрита в регистре больных, на втором месте по частоте применения были ингибиторы ФНО- $\alpha$ , далее ингибиторы IL-17A, наименьшее количество пациентов получали ингибиторы IL-6 и ингибиторы оси IL12/23.

Диагноз новой коронавирусной инфекции в группе заболевших устанавливался согласно действующим на тот момент Временным методическим рекомендациям: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ, 6-1 версия от 28.04.2020.

Анализ распределения половозрастных и клинических характеристик пациентов по наличию/отсутствию пневмонии показал, что коронавирусная пневмония чаще наблюдалась у женщин (48%), чем у мужчин (37,5% случаев), при этом пневмония чаще встречалась в более старшем возрасте (медианный возраст составил 53 года против 44). Среди различных нозологий пациенты с РА чаще были подвержены развитию пневмонии (69%

случаев). В группе пациентов с доказанной пневмонией более половины больных получали глюкокортикоиды, в то время как среди генно-инженерных препаратов, в группе пациентов, получавших ритуксимаб, была высокая частота развития пневмонии (81% случаев).

Для анализа факторов риска развития пневмонии (табл. 2) были проанализированы пол, возраст больных, стаж заболевания, диагноз, с которым наблюдались пациенты, а также получаемая терапия. Показано, что возраст старше 60 лет значительно увеличивал риск развития пневмонии (ОШ = 7,44;  $p = 0,006$ ). При этом из проанализированных диагнозов пациенты с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом имеют риск развития пневмонии статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с ревматоидным артритом (ОШ=6,05,  $p < 0,001$ ). Несмотря на более высокую частоту развития пневмонии среди пациентов, получавших глюкокортикоиды, анализ факторов риска не выявил влияния приема гормонов на развитие пневмонии. При этом терапия ритуксимабом значительно увеличивала риск развития пневмонии (ОШ = 15,45,  $p < 0,001$ ), в то время как прием ингибитора ФНО- $\alpha$  снижал риск развития пневмонии (ОШ = 0,1;  $p < 0,001$ ).

**Обсуждение.** Результаты, представленные в работе, подтверждают влияние ритуксимаба на тяжесть те-

чения коронавирусной инфекции и ассоциированной с ней пневмонией. Выявленные эффекты ряд авторов связывает с деплецией В-клеток. В более ранних работах показано, что ятрогенная деплеция В-лимфоцитов увеличивает инфекционные риски [15]. В обзоре Е.Л. Насонов [4] продемонстрировал существующие на сегодняшний день взгляды на роль В-клеток в течении коронавирусной инфекции. На основании приведенных результатов сделан вывод о необходимости тщательного подхода к показаниям к назначению анти-В-клеточных препаратов в период пандемии новой коронавирусной инфекции, необходимости временной отмены лечения при наличии подозрения на инфекцию SARS-CoV-2 и развитии заболевания.

Другим важным вопросом, связанным с применением ритуксимаба в эпоху COVID-19 является вакцинация пациентов с ИБРЗ. Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям, пациенты с ИБРЗ должны быть вакцинированы против COVID-19 с целью минимизации высоких рисков тяжелого течения заболевания [2,13]. Актуальным является вопрос об эффективности вакцинации у пациентов, уже получавших ритуксимаб и имеющих деплецию В-клеток. Michael Markus Bonelli с соавт. показали, что у пациентов, получавших ритуксимаб, наблюдалось снижение гуморального ответа при сохраненном Т-клеточном

Таблица 2

Анализ качественных характеристик пациентов как потенциальных факторов риска пневмонии при COVID-19

Признак	Наличие признака, N1 / N2	Отсутствие признака, N1 / N2	ОШ	p
Пол: мужской	9 / 15	36 / 33	0,55	$p = 0,244$
Возраст > 60	11 / 2	34 / 46	7,44	$p = 0,006$
Диагноз: РА АС ПсА	33 / 15 8 / 21 2 / 10	12 / 33 37 / 27 43 / 38	6,05 0,28 0,18	$p < 0,001$ $p = 0,008$ $p = 0,028$
Стаж заболевания (годы) > 5	36 / 39	9 / 9	0,92	$p = 1,000$
БПВП	36 / 31	8 / 15	2,18	$p = 0,149$
Глюкокортикоиды	9 / 5	35 / 41	2,11	$p = 0,253$
Ингибиторы ФНО- $\alpha$	5 / 27	40 / 21	0,10	$p < 0,001$
Ингибиторы ИЛ-6	0 / 2	45 / 46	0,00	$p = 0,495$
Ингибиторы ИЛ-17	4 / 9	41 / 39	0,42	$p = 0,235$
Анти-В-клеточная терапия	34 / 8	11 / 40	15,45	$p < 0,001$
Анти-Т-клеточная терапия	1 / 2	44 / 46	0,52	$p = 1,000$

\* N1 – пневмония, N2 – отсутствие пневмонии, ОШ – отношение шансов.



ответе [22], в то время как терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  практически не влияла на продукцию антител [6]. В настоящее время существуют данные о возможности применения моноклональных антител к SARS-CoV-2 для снижения риска тяжелого течения коронавирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов [21].

Не вызывающим сомнений фактором риска тяжелого течения COVID-19 и пневмонии является возраст. Fei Zhou с соавт. показали, что смертность пациентов с тяжелой пневмонией и респираторным дистресс-синдромом встречалась в более старшей возрастной группе и является фактором риска, ассоциированным с внутригоспитальной смертностью [9].

Как известно, терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  у больных с ИВРЗ сопряжена с инфекционными рисками. Однако данные различных исследований показывают, что терапия ингибиторами ФНО- $\alpha$  у больных с воспалительными заболеваниями суставов не увеличивает, а уменьшает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции [8,10,12], что согласуется с полученными нами результатами.

За прошедшие три года пандемии вирус SARS-CoV-2 мутировал, что отразилось не только на контагиозности, но и на тяжести клинических проявлений. В настоящее время отмечается меньшая частота тяжелых случаев и уменьшение летальности в популяции, однако изменилась ли восприимчивость, а также тяжесть течения COVID-19 у больных ИВРЗ, получающих ГИБП, требует дальнейшего изучения.

**Заключение.** Терапия ритуксимабом в период пандемии COVID-19 значимо увеличивает риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, развития пневмонии, а также вероятность летального исхода. Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  снижает риск развития пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Всем пациентам на фоне терапии ритуксимабом показано проведение вакцинации, а также применение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2.

*Работа выполнена в рамках Государственного задания НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН. Тема № FWNR-2023-0009.*

## Литература

1. Иммуновоспалительные ревматические заболевания и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра пациентов Новосибирской области, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами/Королев М.А. [и др.]. // Терапевт. архив. 2022. Т. 94. №5. С. 636-641. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201502
2. Immune-inflammatory rheumatic diseases and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the data of the register of patients of the Novosibirsk region receiving therapy with genetically engineered biological drugs /Korolev M.A. [et al.] // Ter. Arkh. 2022. Vol. 94. No. 5. P. 636–641.
3. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»// Насонов Е.Л. [и др.]/Науч.-практич. ревматология. 2021. Т. 59. №3. С. 239-254. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254> <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-239-254>
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia / Nasonov E.L. [et al.]// Rheumatol. Sci. Pract. 2021. Vol. 59. No 3. P. 239–254.
5. Насонов Е.Л., Ананьева Л.П., Авдеев С.Н. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии.//Там же. 2022. Т. 60. № 6. С. 517–534; doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
6. Nasonov E.L., Ananyeva L.P., Avdeev S.N. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology // Ibid. 2022. Vol. 60. No. 6. P. 517–534.
7. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) // Там же. 2021. Т. 59. № 4. С. 384–393. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-384-393>
8. Nasonov E.L., Avdeeva A.S. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Ibid. 2021. Vol. 59. No. 4. P. 384–393.
9. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы/ Насонов Е.Л. [и др.]/Там же. 2021 Т.59 № 6. С. 666-675. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-666-675>
10. Nasonov E.L. et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review // Ibid. 2021b. Vol. 59. No. 6. P. 666–675.
11. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases / Bozarsky B.J. [et al.] //Ann. Rheum. Dis. 2021. Vol. 80. No. 8. P. 1098–1099. doi/10.1136/annrheumdis-2021-220289
12. Characteristics and evolution of 38 patients with rheumatic diseases and COVID-19 under DMARD therapy / Galarza-Delgado D.Á [et al.] // Clin. Rheumatol. 2021. Vol. 40. No 3. P. 1197–1199. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05510-9>
13. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry/ Giannfrancesco M [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. No. 7. P. 859–866. doi/10.1136/annrheumdis-2020-217871
14. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study/ Zhou F. [et al.] // Lancet. 2020. Vol. 395. No. 10229. P. 1054–1062. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
15. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies / Monti S [et al.]// Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. No. 5. P. 667–668. doi/10.1136/annrheumdis-2020-217424
16. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with systemic autoimmune diseases or vasculitis: radiologic presentation / Eslambolchi A [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. 2021. Vol. 51. No. 2. P. 339–348. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11239-020-02289-z>
17. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes / Haberman R.H. [et al.] // Arthritis Rheumatol. 2020. Vol. 72. No. 12. P. 1981–1989. doi/10.1002/art.41456
18. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update / Landewé R.B.M [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2022. C. annrheumdis-2021-222006. doi/10.1136/annrheumdis-2021-222006
19. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study/ Loarce-Martos J [et al.]// Rheumatol. Int. 2020. Vol. 40. No. 12. P. 2015–2021. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-020-04699-x>
20. Longterm Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials / VOLLENHOVEN R.F. van [et al.]// J. Rheumatol. 2010. Vol. 37. No. 3. P. 558–567. doi/10.3899/jrheum.090856
21. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // Science (80-). 2020. Vol. 368. No. 6490. P. 473–474. doi/10.1126/science.abb8925
22. Murakami M., Kamimura D., Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines // Immunity. 2019. Vol. 50. No. 4. P. 812–831. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107476131930144X>
23. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients /Zhou Y. [et al.] // Natl. Sci. Rev. 2020b. Vol. 7. No. 6. P. 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041
24. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient /Yao X.-H. [et al.] // Cell Res. 2020. Vol. 30. No. 6. P. 541–543. DOI: 10.1038/s41422-020-0318-5
25. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome/ Xu Z. [et al.] // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8. No. 4. P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
26. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients/ Y. Nguyen [et al.] // Clinical Microbiology and Infection.2022. Vol. 28. P. 1654.e1e1654.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.015>
27. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response/ Bonelli M.M [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2021. Vol. 80. No. 10. P. 1355–1356. doi/10.1136/annrheumdis-2021-220408

Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, А.А. Субботина, А.В. Ярома

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МИКРОСОМАЛЬНОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ *EPHX1* (RS1051740) У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ ЮГА СИБИРИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.16

УДК: 575.164

Проведено изучение частоты полиморфизма гена *EPHX1* (rs1051740) у детского населения промышленного региона юга Сибири с заболеваниями верхних дыхательных путей. Проведенное исследование позволило установить, что у детей с частыми заболеваниями верхних дыхательных путей (группа наблюдения) наблюдаются превышение референтного уровня содержания марганца в крови, низкое содержание сывороточного цитохрома С, ассоциированные с повышенной частотой встречаемости аллеля С и генотипа СС гена *EPHX1* (rs1051740). Полученные результаты свидетельствуют, что у детей промышленного региона юга Сибири полиморфизм кандидатного гена микросомальной эпоксидгидролазы 1 приводит к нарушению процессов детоксикации, накоплению неконъюгированных химических экзогенных факторов (марганец), угнетению процессов антиоксидации (цитохром С), а сами маркеры (аллель С и генотип СС гена *EPHX1* (rs1051740)) следует отнести к предикторам формирования у детей статуса часто болеющих.

**Ключевые слова:** заболевания верхних дыхательных путей, полиморфизм гена *EPHX1* (rs1051740), дети, цитохром С, марганец.

The frequency of *EPHX1* gene polymorphism (rs1051740) in the child population of the industrial center of South Siberia with upper respiratory tract diseases was studied. The study allowed to establish that children with frequent upper respiratory tract diseases (observation group) have excess of reference level of blood manganese content, low serum cytochrome C content associated with increased frequency of C allele and CC genotype of *EPHX1* (rs1051740) gene. The obtained results indicate that in children of the industrial center of South Siberia the polymorphism of the candidate gene of microsomal epoxide hydrolase 1 leads to impaired detoxification processes, accumulation of unconjugated chemical exogenous factors (manganese), inhibition of antioxidation processes (cytochrome C), and the markers themselves (allele C and genotype CC of *EPHX1* gene (rs1051740)) should be attributed to the predictors of formation of the status of frequently ill children.

**Key words:** upper respiratory tract diseases, polymorphism of *EPHX1* gene (rs1051740), children, cytochrome C, manganese.

**Введение.** В настоящее время большое внимание уделяется проблеме изучения вклада экзогенных химических факторов в формирование заболеваемости населения, в том числе детей. Возникновение и рост числа экологически обусловленных заболеваний, таких как болезни органов дыхания, зависят от качества, загрязненности воздушной среды [8]. Состав атмосферного воздуха промышленных регионов юга Сибири характеризуется широким спектром загрязняющих веществ [3,11]. Одним из компонентов выбросов источников цветной металлургии является марганец, который в форме аэрозоли проявляет тропность по отношению к органам дыхания [7]. Марганец играет важную роль во многих ферментативных процессах организма, однако поступая ингаляционно

в избыточном количестве, оказывает кумулятивный, токсический эффект [10].

Не менее актуальной остается проблема взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов. Диапазон реакций индивидов на одинаковые внешнесредовые воздействия варьируется и колеблется от сохранения состояния здоровья до развития заболеваний. Поэтому необходима разработка критериев риска развития заболеваний различных органов, в том числе дыхания. В защите легких от вдыхаемых токсичных продуктов и активных форм кислорода основную функцию выполняют гены и ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков. Ген микросомальной эпоксидгидролазы 1 – *EPHX1*, расположен на 1-й хромосоме (1q42.1), полиморфизм rs1051740 которого приводит к замене тирозина на гистидин в 113-м положении (Tyr113His), снижает активность фермента на 50% у гомозигот С/С и на 25% у гетерозигот, играет ключевую роль как в процессах детоксикации (с помощью цитохрома), так и в формировании хронических болезней дыхательных путей, служит защитным ферментом против потенциально вредных малых молекул, полученных из внешней среды [9,11].

**Цель исследования** – изучение частоты полиморфизма гена *EPHX1* (rs1051740) у детского населения промышленного региона юга Сибири с частыми заболеваниями верхних дыхательных путей.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены дети 4-7 лет, проживающие на территории промышленного региона юга Сибири с градообразующим предприятием цветной металлургии. Исследование проводилось в соответствии с международными нормами согласно Хельсинской декларации – законные представители детей подписали добровольное медицинское согласие. Группа наблюдения – 60 длительно и часто болеющих детей. В группе сравнения – 39 условно здоровых детей.

Уровень марганца в крови детей определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в соответствии с МУК 4.1.3230-14 [МУК 4.1.3230-14 «Измерение массовой концентрации химических элементов в биосубстратах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой»].

Материалом для определения генотипов пациентов был буккальный эпителий. Выделение ДНК проводи-

ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., научн. руковод., znv@fcrisk.ru. ORCID: 0000-0003-2356-1145, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом, ORCID:0000-0003-4860-3145, **СУББОТИНА Алена Александровна** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-3579-4125, **ЯРОМА Алеся Вячеславовна** – м.н.с., ORCID:0000-0002-0932-3063.

Таблица 1

## Уровень марганца в крови длительно и часто болеющих детей промышленного региона юга Сибири

Показатель	Референтный диапазон	Группа наблюдения (n=60), X±SD	Группа сравнения (n=39), X±SD	Уровень значимости, p
Марганец, мкг/см <sup>3</sup>	0,006-0,014	0,020±0,005	0,011±0,002	0,0001

лось с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ» ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Исследование полиморфизма Tgr113His гена *EPHX1* (rs1051740) проводилось методом ПЦР в реальном времени с применением набора реагентов научно-производственной компании «Синтол» на амплификаторе CFX96.

Уровень цитохрома С в сыворотке крови детей определяли методом иммуноферментного анализа набором «Human Cytochrome C Platinum ELISA» (eBioscience) на анализаторе Elx808.

Для статистической обработки результатов исследования использовалась программа STATISTICA 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения показателя (X), стандартного отклонения (SD) и стандартной ошибки среднего (SEM), уровень значимости менее 0,05. Для данных генетического анализа использовали онлайн-калькулятор «Gen-Expert». Распределение генотипов проверено на соответствие закону Харди-Вайнберга. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к патологии дыхательной системы судили по значению отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Значения уровня  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

**Результаты и обсуждение.** В группе наблюдения установленные концентрации марганца в крови превышали референтный уровень и составили от 0,014 до 0,033 мкг/см<sup>3</sup>, в группе сравнения контаминация крови марганцем не превышала референтный диапазон – от 0,006 до 0,013 мкг/см<sup>3</sup>. Средний уровень марганца в крови детей группы наблюдения в 1,8 раза превысил значение в группе сравнения ( $p = 0,0001$ ) (табл.1).

При изучении частоты встречаемости полиморфизма Tgr113His гена микросомальной эпоксидгидролазы 1, отвечающей за биотрансформацию ксенобиотиков, отклонения от равновесия Харди-Вайнберга в группах детей обнаружено не было (для группы наблюдения  $p = 0,06$ ; для группы сравнения  $p = 1,00$ ).

Проведенный сравнительный анализ позволил обнаружить статистически значимые различия встречаемости генотипов и аллелей – частота генотипа C/C и аллеля С в группе наблюдения в 3,2 раза и в 1,5 раза соответственно превышала аналогичную в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При этом установлена следующая частота генотипов и аллелей в группе длительно и часто болеющих детей с повышенным

уровнем марганца в крови: T/T – 35%, T/C – 33, C/C – 32, T – 52, C – 48%. В группе условно здоровых детей с уровнем марганца в крови в пределах референтных значений данная частота составила T/T – 46%, T/C – 44, C/C – 10, T – 68, C – 32% соответственно. Наличие генотипа C/C и аллеля С Tgr113His гена *EPHX1* (rs1051740) в группе наблюдения формирует достоверные шансы развития заболеваний дыхательной системы (C/C: OR=4,05, 95% CI=1,26-13,05; C: OR=1,98, 95% CI=1,09-3,60) (табл.2).

Результаты идентификации цитохрома С – протеина-активатора процессов детоксикации ксенобиотиков, участника обмена веществ и клеточного дыхания, позволили выявить снижение его экспрессии у детей группы наблюдения в 2,2 раза относительно группы сравнения ( $0,143 \pm 0,012$  нг/мл;  $p = 0,004$ ) (табл.3).

Болезни органов дыхания являются значимой проблемой современной ме-

дицины, занимая одно из лидирующих рейтинговых мест, особенно в детской популяции [1,9]. Особенности строения респираторного тракта детей обуславливают их повышенную восприимчивость к аэрогенному воздействию техногенных химических факторов [3].

Важную роль в защите легких от токсичных продуктов среды обитания играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты. Для выяснения роли генов в развитии заболеваний используется методология, основанная на исследовании однонуклеотидных полиморфных вариантов – SNP. Именно однонуклеотидные замены отвечают за новые функциональные свойства протеинов. Неслучайна актуальность выявления специфических генетических маркеров предрасположенности или устойчивости к возникновению патологий дыхательной системы как предикторов нарушений [5].

Согласно многочисленным иссле-

Таблица 2

## Частота встречаемости полиморфизма Tgr113His гена микросомальной эпоксидгидролазы у длительно и часто болеющих детей промышленного региона юга Сибири

Ген	Генотип/аллель	Группа наблюдения (n=60)	Группа сравнения (n=39)	OR (95% CI)	Уровень значимости, p
<i>EPHX1</i> (rs1051740)	T/T	0,35	0,46	0,63 (0,28-1,43)	0,04
	T/C	0,33	0,44	0,65 (0,28-1,48)	
	C/C	0,32	0,10	4,05 (1,26-13,05)	
	T	0,52	0,68	0,50 (0,28-0,91)	0,02
	C	0,48	0,32	1,98 (1,09-3,60)	

Таблица 3

## Экспрессия белка цитохрома С в сыворотке крови длительно и часто болеющих детей промышленного региона юга Сибири

Показатель	Референтный диапазон	Группа наблюдения (n=60), X±SEM	Группа сравнения (n=39), X±SEM	Уровень значимости, p
Цитохром С, нг/мл	0,1-0,5	0,143±0,012	0,316±0,067	0,004



дованиям к таким маркерам следует отнести ген микросомальной эпоксидгидролазы 1 и его полиморфные варианты, например rs1051740, который ассоциирован с заболеваниями дыхательных путей – бронхиальной астмой, пневмонией [2], хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [12], бронхолегочной дисплазией и обычными респираторными заболеваниями. Нашими исследованиями подтверждена ассоциация полиморфизма Tyr113His в гене *EPHX1* (rs1051740) с частыми заболеваниями верхних дыхательных путей у детского населения техногенной провинции, сопряженных с избыточной контаминацией биосред марганцем.

К маркерам выраженности энергетических и детоксикационных нарушений следует отнести уровень цитохрома С, который необходим для функционирования дыхательной цепи. Цитохром С – сложный белок, который находится на внутренней митохондриальной мембране и участвует в переносе электронов дыхательной цепи, подавляет процессы перекисного окисления липидов и участвует в процессах обезвреживания ксенобиотиков [4]. Установленное нами содержание цитохрома С в сыворотке крови детей с повышенным уровнем марганца имело статистически значимые различия с уровнем группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Марганец обладает высокой комплексобразующей способностью, связывая сульфгидрильные группы глутатиона и белков плазмы крови и запуская процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран. В результате образуются свободные формы кислорода, что приводит к развитию оксидативного стресса и нарушает функциональное состояние органов. Проведенными нами исследованиями показана реализация избыточной контаминацией биосред марганцем риска развития частых респираторных нарушений у детей, проживающих в промышленном регионе юга Сибири, с генотипом С/С и аллелем С гена *EPHX1* (rs1051740) Tyr113His [6].

**Заключение.** Проведенное обследование часто болеющего детского контингента промышленного региона юга Сибири позволило выявить избыточную по сравнению с условно здоровыми детьми частоту полиморфизма гена *EPHX1* (rs1051740).

У детей группы наблюдения установлена достоверно повышенная частота встречаемости генотипа С/С ( $OR=4,05$ , 95%  $CI=1,26-13,05$ ) и аллеля

С ( $OR=1,98$ , 95%  $CI=1,09-3,60$ ) гена *EPHX1* (rs1051740), что может являться фактором риска развития заболеваний дыхательной системы. Сопряженность заболеваний дыхательных путей с SNP кандидатного гена сочеталась с избыточным уровнем контаминации биосред марганцем и дефицитом цитохрома С (патогенетически ассоциированных с экспрессией микросомальной эпоксидгидролазы) по отношению к группе условно здоровых детей, содержание марганца в биосредах которых находится в диапазоне референтных значений.

Таким образом, идентификация полиморфизма гена *EPHX1* (rs1051740) отражает риск развития частых респираторных заболеваний у детей, проживающих в промышленном регионе юга Сибири, позволяет рекомендовать замену Tyr113His гена *EPHX1* (rs1051740) с генотипом С/С и аллелем С в качестве диагностического индикаторного показателя для задач планирования и реализации комплекса профилактических мер для снижения заболеваемости детского населения болезнями дыхательной системы и в дальнейшем предотвращения развития тяжелых клинических форм и патологических процессов респираторного тракта (бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмония).

## Литература

1. Аликина И.Н., Долгих О.В. Модификация параметров жизнеспособности иммунцитов у детей, ассоциированная с сочетанным воздействием химических техногенных и экстремальных климатических факторов // Анализ риска здоровью. 2021. №3. С. 129-135.
2. Аликина И.Н., Долгих О.В. Modification of immunocytes viable parameters in children associated with combined exposure to chemical technogenic and extreme climatic factors // Health Risk Analysis. 2021. No.3. P. 129-135.
3. Генетическая предрасположенность к развитию бронхолегочной патологии у детей / Е.А. Козлова [и др.] // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2011. №40. С. 25-28.
4. Genetic predisposition to development of pulmonary diseases in children / Е.А. Kozlova [et al.] // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2011. №40. P. 25-28.
5. Зайцева Н.В., Май И.В., Клейн С.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания // Анализ риска здоровью. 2013. №2. С. 14-26.
6. Zaitseva N.V., May I.V., Klein S.V. To the issue of establishing and proving harm to the health of the population in detecting unacceptable risk caused by environmental factors. // Health Risk Analysis. 2013. No.2. P. 14-26.
7. Зуева И.Б., Ким Ю.В. Применение цитохрома С в реальной клинической практике на современном этапе // Современная медицина. 2019. №4 (16). С. 22-26.

Zueva I.B., Kim Yu.V. Application of Cytochrome C in real clinical practice at the present stage // Modern medicine. 2019. No. 4 (16). P. 22-26.

5. Иммуногенетические маркеры у населения южных регионов Сибири, подвергающихся воздействию техногенных факторов / О.В. Долгих [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2019. №2 (66). С. 53-55.

Immuno-genetic markers of the Siberia southern regions' population under the exposure of technogenous factors / O.V. Dolgikh [et al.] // Yakut medical journal. 2019. No. 2 (66). P. 53-55.

6. Мазунина Д.Л. Негативные эффекты марганца при хроническом поступлении в организм с питьевой водой // Экология человека. 2015. №3. С. 25-31.

Mazunina D.L. Manganese negative effects in body chronic intake with drinking water // Human ecology. 2015. No. 3. P. 25-31.

7. Оценка риска нарушений состояния здоровья у детей, проживающих в зоне влияния производства металлургического глинозема / Ю.В. Кольдибекова [и др.] // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98. № 2. С. 135-141. DOI:10.18821/0016-9900-2019-98-2-135-141.

Assessment of the risk for health disorders in children who live in a territory of the zone of exposure to production of metallurgical aluminum / Yu.V. Koldibekova [et al.] // Hygiene and sanitation. 2019. Vol. 98. No. 2. P. 135-141. DOI:10.18821/0016-9900-2019-98-2-135-141.

8. Пережогин А.Н., Сафронов Н.П. Гигиеническая оценка качества окружающей среды в городе Шелехов (Иркутской области) // Бюлл. Восточно-Сибирского научн. центра Сибирского отделения Российской академии наук. 2013. №3-1 (91). С. 109-113.

Perezhogin A.N., Safronov N.P. Hygienic assessment of quality of environment in Shelekhov (Irkutsk region) // Bulletin of the East Siberian Scientific Center. 2013. No. 3-1 (91). P. 109-113.

9. Роль генов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTs) в формировании предрасположенности к заболеваниям бронхолегочной системы (обзор литературы) / Е.В. Книжников [и др.] // Бюлл. физиологии и патологии дыхания. 2020. No. 75. С. 115-125. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125.

Polymorphisms of xenobiotic biotransformation genes of the glutathione-S-transferase family (GTSS) (review) / E.V. Knizhnikova [et al.] // Bulletin physiology and pathology of respiration. 2020. No. 75. P. 115-125. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-115-125.

10. Токсические эффекты марганца как фактор риска для здоровья населения / Г.В. Шестова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. 2014. №4 (50). С. 59-65.

Manganese toxic properties and manganese toxicity as a threat to public health / G.V. Shestova [et al.] // Medicine of extreme situations. 2014. No. 4 (50). P. 59-65.

11. Chelakova Yu., Dolgikh O. Technogenic geochemical province of Southern Siberia and features of the immune and genetic status of the adult population of the region // 20th International Multidisciplinary Scientific GeoConference - SGEM 2020. Conference Proceedings. 2020. P. 145-150.

12. *EPHX1* Y113H polymorphism is associated with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in Kazakhstan population / A. Akparova, B. Abdrakhmanova, N. Banerjee, R. Bersimbaev // Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2017. Apr. Vol. 816-817. P. 1-6. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2017.02.004.

В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков

## АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ С РАЗВИТИЕМ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.17

УДК 616.728.3-007.248

Изучены ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов *GDF5* (rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) с развитием остеоартроза коленного сустава у больных с ожирением.

Анализ ассоциаций изучаемых полиморфных локусов с развитием остеоартроза (ОА) коленного сустава у больных с ожирением выявил статистически значимые различия только для полиморфизма гена *GDF5* (rs143384). Установлено, что частота генотипа G/G rs143384 у больных ОА коленного сустава с ожирением составила 14,12 %, что в 1,8 раза меньше по сравнению с группой контроля. Показана модифицирующая роль ожирения в характере ассоциаций полиморфного маркера rs143384 гена *GDF5* с развитием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Выявлено, что генотип G/G rs143384 является протективным фактором развития заболевания у больных с ожирением.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленного сустава, *GDF5*, гены-кандидаты, ожирение.

The associations of candidate genes polymorphic loci *GDF5* (rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) with the development of knee OA in patients with obesity were studied.

Analysis of the associations of the studied polymorphic loci with the development of knee OA in obese patients revealed significant differences only for the *GDF5* (rs143384) gene polymorphism. It was established that the frequency of the G/G genotype rs143384 in obese knee OA patients was 14.12 %, which is 1.8 times less compared to the control (25.36 %,  $p = 0.043$ , OR = 0.48). The modifying role of obesity on the nature of the rs143384 polymorphic marker *GDF5* gene associations with the developing knee OA in the population of the Russia Central Chernozem Region was shown. The G/G genotype rs143384 was found to be a protective factor in the development of knee OA in obese patients.

**Keywords:** knee osteoarthritis, *GDF5*, candidate genes, obesity.

**Введение.** Остеоартрозом (ОА) коленного сустава называют хроническое заболевание суставов, которое сопровождается прогрессирующим размягчением и разрушением хряща, ростом нового хрящевого и костного материала у суставных краев, а также формированием участков склероза, кист в субхондральной кости [2]. ОА коленного сустава, или гонартроз, имеет широкое распространение в связи с увеличением продолжительности жизни населения, а также ростом ожирения [16]. Согласно данным S. Safiri et al. (2020) распространенность ОА коленного и тазобедренного суставов во всем мире составляет 3754,2 на 100 тыс. населения [10]. Высока социальная и экономическая значимость

ОА. ОА тазобедренного и коленного суставов занимает 11-е место по инвалидизации населения в мире и 38-е место по количеству прожитых лет с инвалидностью [24].

ОА коленного сустава является хроническим заболеванием с многофакторным патогенезом [1, 16]. Ведущими факторами риска развития ОА коленного сустава являются возраст, генетическая предрасположенность и ожирение [16]. У лиц с ожирением риск развития ОА в три раза выше, чем у индивидов с нормальным весом [6]. Известно, что у больных ОА коленного сустава, имеющих ожирение или избыточный вес, чаще наблюдается прогрессирование заболевания. Роль ожирения в патогенезе гонартроза сводится не только к избыточной нагрузке на сустав, а также к секреции самой жировой тканью множества биологически активных веществ, например, адипокинов, обладающих различными негативными эффектами по отношению к суставу [21]. Так, адипокины усиливают катаболические процессы в хрящевой ткани и повышают синтез провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др.) в тканях сустава [21].

Остеоартроз и ожирение возникают в результате взаимодействия множества генетических и средовых факто-

ров [7, 23], при этом эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы. Доля генетической детерминанты в развитии остеоартроза составляет до 50 % [25]. Стоит отметить, что, несмотря на многочисленные данные, указывающие на значительную связь между ожирением и развитием/прогрессированием ОА коленного сустава, генетические исследования, раскрывающие роль отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в развитии заболевания при взаимодействии с ожирением или избыточной массой тела, ограничены, что и определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

**Цель исследования** – изучить ассоциации полиморфных локусов кандидатных генов *GDF5* (rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) с развитием остеоартроза коленного сустава у больных с ожирением.

**Материалы и методы.** Выборка для исследования включала 322 индивида с ожирением: 255 больных ОА коленного сустава и 67 чел. группы контроля. Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан стандартным методом как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м). Согласно ВОЗ ожирение определяли у лиц, имеющих ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Выборка для иссле-

**НОВАКОВ Виталий Борисович** – врач травматолог-ортопед Городской больницы №2 г. Белгорода, аспирант мед. ин-та Белгородского гос. нац. иссл. ун-та, v.novakov@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5337-2156>; **НОВАКОВА Ольга Николаевна** – к.б.н., доцент Белгородского гос. нац. иссл. ун-та, litovkina@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2700-1284>; **ЧУРНОСОВ Михаил Иванович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой мед. ин-та Белгородского гос. нац. иссл. ун-та, churnosov@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

дования была сформирована на базе ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода».

Критерии включения в группу больных были следующие: а) диагностированный первичный ОА коленного сустава, б) возраст не менее 40 лет, в) 2 – 4 рентгенологические стадии заболевания по классификации Келлгрена – Лоренса, г) наличие боли в коленном суставе по визуально-аналоговой шкале более 40 баллов, д) наличие добровольного информированного согласия на проведение исследования. В контрольную группу были включены индивиды без какой-либо патологии опорно-двигательного аппарата (обследовались при профилактических осмотрах). Критерии исключения из исследуемых групп: а) не европейское происхождение, проживание и/или рождение вне Центрально-Чернозёмного региона России, б) наличие тяжёлых форм заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной систем, почечно-печёночной патологии, онкологии, травм суставов в анамнезе, врождённых пороков развития опорно-двигательной системы.

У каждого пациента была определена рентгенологическая стадия заболевания по шкале Келлгрена – Лоренса: 98 (38,43 %) больных имели 2 рентгенологическую стадию заболевания, 114 (44,71 %) больных – 3 стадию, 43 (16,86 %) пациента – 4 стадию ОА коленного сустава. У всех участников исследования был проведен забор периферической венозной крови ( $\approx 4 - 5$  мл) и выделена ДНК стандартным фенол-хлороформным методом.

Для данного исследования были отобраны пять однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов (rs1060105 и rs56116847 гена *SBNO1* 12 хромосомы, rs34195470 гена *WWP2* и rs6499244 гена *NFAT5* 16 хромосомы, rs143384 гена *GDF5* 20 хромосомы), показавших значимые ассоциации на полногеномном уровне ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) с ОА коленного сустава в выборках европейского происхождения [5, 8, 14-15, 19], обладающих выраженным функциональным значением и имеющих частоту минорного аллеля не менее 5 %. Отбор полиморфизма генов-кандидатов выполнен из каталога полногеномных исследований (GWAS) (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Функциональное значение изучаемых SNPs оценивали с помощью современных баз по функциональной геномике – онлайн ресурсы NhaploReg (v4.2) и GTExPortal [3].

Генотипирование образцов ДНК всех участников исследования прово-

дили с помощью стандартной ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 с включением положительного и отрицательного контроля.

Отдельно в группе больных ОА коленного сустава и контроле проводили оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов изучаемых SNPs теоретически ожидаемому распределению согласно закономерности Харди – Вайнберга. Статистически значимыми считали отклонения при  $p_{HWE} \leq 0,05$ . Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов между группой больных и контролем проводили в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с применением критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Ассоциативные связи генетических маркеров с ОА коленного сустава оценивали с помощью отношения шансов (OR) и 95 % CI (95 % доверительный интервал для OR). За статистически значимый уровень принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Изучаемые группы больных ОА коленного сустава и контроля с ожирением не отличались по половозрастному составу, а также росту ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Однако больные ОА коленного сустава имели более высокий ИМТ в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,0001$ ).

Установлено, что для распределения генотипов по всем полиморфным локусам генов-кандидатов *GDF5*

(rs143384), *NFAT5* (rs6499244), *WWP2* (rs34195470), *SBNO1* (rs1060105, rs56116847) в группе больных ОА коленного сустава, а также в контрольной группе выполняется закономерность Харди – Вайнберга ( $p_{HWE} > 0,05$ ) (табл. 2).

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов кандидатных генов между группой больных и контролем статистически значимые различия установлены только для rs143384 гена *GDF5*. Выявлено, что частота генотипа G/G rs143384 гена *GDF5* в контроле 1,8 раза больше, чем в группе пациентов ( $p = 0,043$ ) (табл. 2).

В нашей работе установлено, что генотип G/G rs143384 гена *GDF5* является протективным фактором развития ОА коленного сустава (OR = 0,48). На данный момент времени, согласно пяти опубликованным полногеномным исследованиям, установлена связь полиморфизма rs143384 *GDF5* с ОА коленного сустава [5, 8, 14-15, 19]. В трёх работах [5, 15, 19] показано, что аллельный вариант А данного полиморфного локуса является фактором риска развития ОА коленного сустава (OR = 1,07 – 1,10). В полногеномном исследовании U. Styrkarsdottir et al. (2019) установлена ассоциация аллельного варианта G rs143384 *GDF5* с гонартрозом в выборке европейского происхождения (OR = 0,91) [14].

Таблица 1

#### Характеристика больных остеоартрозом и контрольной группы с ожирением

Показатель		Больные ОА с ожирением [n = 255]	Контрольная группа с ожирением [n = 67]	p
Мужчины, n [%]		86 [33,73]	26 [38,80]	0,53
Женщины, n [%]		169 [66,27]	41 [61,20]	
Средний возраст, лет	Me [Q25 – Q75]	53,0 [50,0 – 56,0]	54,0 [50,0 – 58,0]	0,12
	Min/Max	40,0/68,0	42,0/70,0	
	M [σ]	52,55 [5,48]	53,54 [6,15]	
Рост, см	Me [Q25 – Q75]	167,0 [162,0 – 173,0]	165,0 [160,0 – 173,0]	0,20
	Min/Max	156,0/193,0	156,0/180,0	
	M [σ]	167,89 [7,23]	166,78 [7,67]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Me [Q25 – Q75]	33,87 [31,60 – 36,73]	31,92 [31,10 – 34,34]	0,0001
	Min/Max	30,00/47,05	30,04/38,67	
	M [σ]	34,50 [3,50]	32,72 [2,32]	

Примечание. Me – медиана; Q25-Q75 – интерквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля; Min/Max – минимальное/максимальное значения; M – среднее значение; σ – стандартное отклонение; p – уровень статистической значимости.



Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов кандидатных генов у больных и в контрольной группе с ожирением

Полиморфизм	Аллель, генотип	Больные ОА с ожирением n [%]	Контрольная группа с ожирением n [%]	OR [95% CI]	p
rs1060105	C	401 [78,63]	110 [82,09]	0,80 [0,48–1,34]	0,447
	T	109 [21,37]	24 [17,91]	1,25 [0,75–2,10]	
	C/C	157 [61,57]	46 [68,66]	0,73 [0,40–1,35]	0,355
	C/T	87 [34,12]	18 [26,87]	1,41 [0,75–2,69]	0,328
	T/T	11 [4,31]	3 [4,47]	0,96 [0,24–4,49]	1,000
	H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> [P <sub>HWE</sub> ]	0,341/0,336 [1,000]	0,269/0,294 [0,422]	-	-
rs56116847	G	334 [65,49]	83 [61,94]	1,17 [0,77–1,76]	0,507
	A	176 [34,51]	51 [38,06]	0,86 [0,57–1,30]	
	G/G	116 [45,49]	24 [35,82]	1,50 [0,83–2,71]	0,200
	A/G	102 [40,00]	35 [52,24]	0,61 [0,34–1,08]	0,096
	A/A	37 [14,51]	8 [11,94]	1,25 [0,52–3,09]	0,733
	H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> [P <sub>HWE</sub> ]	0,400/0,452 [0,072]	0,522/0,472 [0,447]	-	-
rs6499244	T	279 [54,71]	81 [60,45]	0,79 [0,53–1,19]	0,275
	A	231 [45,29]	53 [39,55]	1,27 [0,84–1,90]	
	T/T	73 [28,63]	26 [38,81]	0,63 [0,34–1,15]	0,145
	A/T	133 [52,16]	29 [43,28]	1,43 [0,80–2,55]	0,249
	A/A	49 [19,21]	12 [17,91]	1,09 [0,52–2,33]	0,947
	H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> [P <sub>HWE</sub> ]	0,522/0,496 [0,449]	0,433/0,478 [0,448]	-	-
rs34195470	G	278 [54,51]	75 [55,97]	0,94 [0,63–1,41]	0,839
	A	232 [45,49]	59 [44,03]	1,06 [0,71–1,58]	
	G/G	74 [29,02]	19 [28,36]	1,03 [0,55–1,96]	1,000
	A/G	130 [50,98]	37 [55,22]	0,84 [0,47–1,50]	0,630
	A/A	51 [20,00]	11 [16,42]	1,27 [0,59–2,78]	0,626
	H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> [P <sub>HWE</sub> ]	0,510/0,496 [0,706]	0,552/0,493 [0,457]	-	-
rs143384	A	302 [59,22]	72 [53,73]	1,25 [0,84–1,87]	0,296
	G	208 [40,78]	62 [46,27]	0,80 [0,54–1,19]	
	A/A	83 [32,55]	22 [32,85]	0,98 [0,54–1,82]	1,000
	G/A	136 [53,33]	28 [41,79]	1,59 [0,89–2,84]	0,123
	G/G	36 [14,12]	17 [25,36]	0,48 [0,24–0,98]	<b>0,043</b>
	H <sub>0</sub> /H <sub>e</sub> [P <sub>HWE</sub> ]	0,533/0,483 [0,096]	0,418/0,497 [0,220]	-	-

Примечание. H<sub>0</sub>/H<sub>e</sub> – наблюдаемая/ожидаемая гетерозиготность, P<sub>HWE</sub> – уровень значимости отклонения от закона Харди – Вайнберга.

Аналогичные результаты получены в самом крупном на сегодняшний день мета-анализе GWAS данных С. Henkel et al. (2023) (исследовалась выборка, включающая около 700 тыс. индиви-

дов с ОА и контрольную группу), в котором также показана связь аллеля G данного полиморфизма с идиопатическим ОА коленного сустава у европейцев (OR = 0,94) [8]. Таким образом,

можем отметить, что полученные нами результаты о протективной роли генотипа G/G rs143384 гена *GDF5* в развитии ОА коленного сустава у больных с ожирением полностью согласуются с данными, представленными в независимых источниках по этому вопросу.

В ряде полногеномных исследований выявлена связь изучаемого полиморфизма гена *GDF5* с весом и различными антропометрическими параметрами, которые могут иметь связь с избыточной массой тела, ожирением [4, 9, 13]. Аллельный вариант G rs143384 гена *GDF5* ассоциирован с более низким распределением жировой ткани в организме у женщин ( $\beta = -0,044$ ,  $p = 1 \times 10^{-40}$ ) [9], соотношением талии к бедрам с поправкой на ИМТ ( $\beta = -0,035$ ,  $p = 3 \times 10^{-28}$ ) [13]. При этом в GWAS S. Sakaue Sakaue et al. (2021) аллель G rs143384 связан с увеличением веса тела у европейцев и азиатов ( $\beta = 0,028$ ,  $p = 3 \times 10^{-57}$ ) [4].

Фактор дифференцировки роста 5 (*GDF5*) является морфогенетическим белком хрящевого происхождения и представителем суперсемейства TGF $\beta$ , который играет важную роль при формировании скелета [18]. Известна также роль *GDF5* в хондрогенной дифференцировке мезенхимальных клеток [38]. С.М. Coleman et al. (2013) отмечают, что сверхэкспрессия *GDF5* в мезенхимальных стволовых клетках человека приводит к усилению хондрогенеза *in vitro* [11]. В работе К. Kania et al. (2020) выявлена высокая экспрессия *GDF5* в хряще при восстановлении после односторонней дестабилизации медиального мениска у мышей [20]. Е. Hinoi et al. (2013) наблюдали повышение экспрессии гена *GDF5* в бурой жировой ткани у мышей, имеющих ожирение [12]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что системная сверхэкспрессия *GDF5* в адипоцитах уменьшает неалкогольное ожирение печени, вызванное диетой с высоким содержанием жиров [22].

В основе ассоциаций rs143384 гена *GDF5* с ОА коленного сустава могут лежать установленные нами *in silico* выраженные регуляторные эффекты полиморфизма в организме человека (данные онлайн ресурса HaploReg (v4.2)): находится в эволюционно консервативной области, в регионе гистонов, маркирующих активные промоторы H3K9ac в жировой ткани (жировые ядра, культивированные клетки адипоцитов, полученные из мезенхимальных стволовых клеток), в области гистонов, маркирующих активные энхансеры



H3K27ac в жировых ядрах, в области гиперчувствительности к ДНКазе I типа в 16 тканях и регионе одного регуляторного мотива Ascl2 ДНК. Также известно, что rs143384 *GDF5* связан с уровнем экспрессии 21 гена в более чем 30 различных тканях и органах (данные онлайн ресурса GTExPortal), в том числе вовлечённых в патогенез гонартроза (жировая ткань, щитовидная железа и др.). При этом стоит отметить, что 6 генов из этих 21 (*CPNE1*, *EDEM2*, *GDF5*, *PROCR*, *RPL36P4*, *UQCC1*) экспрессируются в подкожной и висцеральной жировой ткани. Также аллельный вариант G локуса rs143384 ассоциирован с высокой экспрессией в жировой ткани двух генов *GDF5* и *RPL36P4* ( $\beta = -0.14 - -0.34$  для противоположного аллеля A).

Таким образом, можем отметить важную роль гена *GDF5* в формировании и развитии скелета, а также его участие в процессах, происходящих в жировой ткани, что в конечном итоге может определить установленную нами связь генотипа G/G rs143384 *GDF5* с ОА коленного сустава у больных с ожирением.

**Заключение.** В нашем исследовании показана модифицирующая роль ожирения в характере ассоциаций полиморфного маркера rs143384 гена фактора дифференцировки роста 5 с развитием ОА коленного сустава у населения Центрального Черноземья России. Установлено, что генотип G/G rs143384 гена *GDF5* является протективным фактором развития ОА коленного сустава у больных с ожирением.

## Литература

1. Генетические маркеры остеоартроза коленного сустава у женщин Центрального Черноземья России / В.Б. Новаков [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2023. Т. 9, № 2. С 191–205. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4.
2. Genetic markers of knee osteoarthritis in women of the Central Chernozem region of Russia / Novakov V.B. [et al.] // Research Results in Biomedicine. 2023. Vol. 9. No. 2. P. 191–205. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-2-0-4.
3. Лисицын М.П., Заремук А.М., Атлуханов Р.Я. Артроскопия коленного сустава при гонартрозе // Эндоскопическая хирургия. 2019. Т. 25, № 4. С. 55–64. DOI:10.17116/endoskop20192504155.
4. Lisitsyn M.P., Zaremuk A.M., Atlukhanov R.Ya. Knee arthroscopy for gonarthrosis // Endoscopic Surgery. 2019. Vol. 25. No. 4. P. 55–64. DOI:10.17116/endoskop20192504155.
5. Полоников А.В., Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э. Биоинформатические инструменты и интернет-ресурсы для оценки регуляторного потенциала полиморфных локусов, установленных полногеномными ассоциативными исследованиями мультифакториальных заболеваний (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2021. Т. 7. № 1. С. 15–31. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
6. Polonikov A.V., Klyosova E.Yu., Azarova I.E. Bioinformatic tools and internet resources for functional annotation of polymorphic loci detected by genome wide association studies of multifactorial diseases (review) // Research Results in Biomedicine. 2021. Vol. 7. No. 1. P. 15–31. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-2.
7. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes / Sakaue S. [et al.] // Nat Genet. 2021. Vol. 53. No 10. P. 1415–1424. DOI:10.1038/s41588-021-00931-x.
8. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations / Boer C.G. [et al.] // Cell. 2021. Vol. 184. No 18. P. 4784–4818.e17. DOI:10.1016/j.cell.2021.07.038.
9. Epidemiology of osteoarthritis / Allen K.D. [et al.] // Osteoarthritis Cartil. 2022. Vol. 30. P. 184–195. DOI:10.1016/j.joca.2021.04.020.
10. Genetic and Epigenetic Interactions in the Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Selected Molecular Factors in OA Etiopathogenesis / Snochowska A. [et al.] // Ortop Traumatol Rehabil. 2017. Vol. 19. No 3. P. 227–237. DOI:10.5604/15093492.1240791.
11. Genome-wide association meta-analysis of knee and hip osteoarthritis uncovers genetic differences between patients treated with joint replacement and patients without joint replacement / Henkel C. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2023. Vol. 82. No 3. P. 384–392. DOI:10.1136/ard-2022-223199.
12. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects / Rask-Andersen M. [et al.] // Nat Commun. 2019. Vol. 10. No 1. P. 339. DOI:10.1038/s41467-018-08000-4.
13. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / Safiri S. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2020. Vol. 79. No 6. P. 819–828. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216515.
14. Growth differentiation factor-5 enhances in vitro mesenchymal stromal cell chondrogenesis and hypertrophy / Coleman C.M. [et al.] // Stem Cells Dev. 2013. Vol. 22. No 13. P. 1968–1976. DOI:10.1089/scd.2012.0282.
15. Growth differentiation factor-5 promotes brown adipogenesis in systemic energy expenditure / Hinoi E. [et al.] // Diabetes. 2014. Vol. 63. No 1. P. 162–175. DOI:10.2337/db13-0808.
16. GWAS of allometric body-shape indices in UK Biobank identifies loci suggesting associations with morphogenesis, organogenesis, adrenal cell renewal and cancer / Christakoudi S. [et al.] // Sci Rep. 2021. Vol. 11. No 1. P. 10688. DOI:10.1038/s41598-021-89176-6.
17. GWAS of bone size yields twelve loci that also affect height, BMD, osteoarthritis or fractures / Styrkarsdottir U. [et al.] // Nat Commun. 2019. Vol. 10. No 1. P. 2054. DOI:10.1038/s41467-019-09860-0.
18. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data / Tachmazidou I. [et al.] // Nat Genet. 2019. Vol. 51. No 2. P. 230–236. DOI:10.1038/s41588-018-0327-1.
19. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? / An Update. Giorgino R. [et al.] // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24. No 7. P. 6405. DOI:10.3390/ijms24076405.
20. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States: impact of extending indications for total knee arthroplasty / Losina E. [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. Vol. 67. No 2. P. 203–215. DOI:10.1002/acr.22412.
21. Mechanisms of GDF-5 action during skeletal development / Francis-West P.H. [et al.] // Development. 1999. Vol. 126. No 6. P. 1305–1315. DOI:10.1242/dev.126.6.1305.
22. Meta-analysis of Icelandic and UK data sets identifies missense variants in SMO, IL11, COL11A1 and 13 more new loci associated with osteoarthritis / Styrkarsdottir U. [et al.] // Nat Genet. 2018. Vol. 50. No 12. P. 1681–1687. DOI:10.1038/s41588-018-0247-0.
23. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis / Kania K. [et al.] // Sci Rep. 2020. Vol. 10. No 1. P. 157. DOI:10.1038/s41598-019-57011-8.
24. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis / Chang J. [et al.] // Osteoarthritis Cartil. 2018. Vol. 26. No 7. P. 864–871. DOI:10.1016/j.joca.2018.03.004.
25. Systemic Overexpression of GDF5 in Adipocytes but Not Hepatocytes Alleviates High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver in Mice / Yang Y. [et al.] // Can J Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 2021. P. 8894685. DOI:10.1155/2021/8894685.
26. The contribution of genetics and environment to obesity / Albuquerque D. [et al.] // Br Med Bull. 2017. Vol. 123. No 1. P. 159–173. DOI:10.1093/bmb/ldx022.
27. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study / Cross M. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2014. Vol. 73. No 7. P. 1323–1330. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204763.
28. Zengini E., Finan C., Wilkinson J.M. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? // J Rheumatol. 2016. Vol. 43. No 2. P. 260–266. DOI:10.3899/jrheum.150710.

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.18

УДК 613.99:[618.19-006:314.44/.48]-616.006

З.А. Зайкова, Н.А. Кравченко

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

Проведен анализ первичной заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) среди женщин Иркутской области за 2011–2021 гг. и смертности от него в сравнении с данными по РФ с целью оценки ситуации. По результатам анализа выявлен рост относительных показателей первичной заболеваемости РМЖ в области на 25%, в РФ – на 17%. При этом тенденция к росту показателей более выражена в области: средний темп прироста +2,2% против +1,8% по России. В 2021 г. в области было зарегистрировано превышение общероссийского показателя первичной заболеваемости РМЖ на 9% и во всех возрастных группах в 1,1–1,3 раза, кроме женщин 75–79 и старше 85 лет. В течение исследуемого периода смертность от РМЖ в Иркутской области мало изменилась, тогда как по РФ прослеживается тенденция к снижению со среднегодовым темпом в 1,5%. Стандартизованные показатели, характеризующие истинную ситуацию по РМЖ, свидетельствуют о неблагополучии Иркутской области: показатель смертности за 2011–2021 гг. превышал общероссийский на 9% и область занимала в 2021 г. среди субъектов РФ 6-е место по уровню первичной заболеваемости и 8-е место – по уровню смертности.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, первичная заболеваемость, смертность, относительные и стандартизованные показатели.

An analysis was made of the primary incidence of breast cancer (BC) among women in the Irkutsk region for 2011–2021 and mortality from it in comparison with data for the Russian Federation in order to assess the situation. According to the results of the analysis, an increase in the relative indicators of the primary incidence of breast cancer in the region by 25%, in the Russian Federation – by 17%. At the same time, the upward trend in indicators is more pronounced in the region: the average growth rate is +2.2% against +1.8% in Russia. In 2021, the region recorded an excess of the all-Russian primary incidence of breast cancer by 9% and in all age groups by 1.1–1.3 times, except for women 75–79 and over 85 years old. During the study period, mortality from breast cancer in the Irkutsk region changed little, while in the Russian Federation there is a downward trend with an average annual rate of 1.5%. Standardized indicators characterizing the true situation with breast cancer indicate that the Irkutsk region is not well: the mortality rate for 2011–2021 exceeded the national average by 9%, and in 2021 the region ranked 6th among the subjects of the Russian Federation in terms of primary morbidity and 8th in terms of mortality.

**Keywords:** breast cancer, primary morbidity, mortality, relative and standardized rates.

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная локализация злокачественных новообразований среди женщин. С точки зрения новых случаев, в 2020 г. в мире было выявлено 2,2 млн. [5]. В России ежегодно РМЖ обнаруживают у ~70 тыс. женщин и более 20 тыс. умирают. Злокачественные новообразования молочной железы продолжают оставаться огромной медико-социальной проблемой, нанося колоссальный ущерб на государственном, региональном [1, 6] и индивидуальном уровнях. Борьба с ростом заболеваемости РМЖ зависит от состояния здоровья женщин, в т.ч. репродуктивного, генетической предрасположенности, информированности женского населения о факторах риска, мерах профилактики, качества медицинской помощи [4, 7, 8, 10, 11]. Как известно, отдельные факторы увеличивают риск развития РМЖ: возраст после 40 лет, ожирение, низкая физическая активность, наследствен-

ность, вредное влияние радиации, алкоголя, курения и др. [4, 7, 8, 10, 12].

**Цель исследования:** оценить ситуацию в Иркутской области по уровню первичной заболеваемости женщин раком молочной железы в 2021 г. и смертности от него в сравнении с 2011 г. и данными по России.

**Материалы и методы исследования.** Использовались данные статистических сборников «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» МЗ РФ за 2011–2021 гг.; таблиц смертности 5ТС «Основные кумулятивные характеристики по причине смерти» Росстата за 2011 и 2021 гг. В работе использовались методы сравнительного анализа относительных, стандартизованных (мировой стандарт), среднемноголетних показателей и средних темпов прироста/снижения, статистическая значимость различий показателей определялась с использованием 95% доверительного интервала (95% ДИ); ранжирование показателей 85 субъектов РФ по убыванию. Расчёты проводились с применением стандартных программ Windows (версия 10.0).

**Результаты и обсуждение.** У женщин Иркутской области в 2011 г. было зарегистрировано 1018 первичных случаев рака молочной железы (РМЖ), в 2021 г. – 1237 случаев, суммарно за этот период впервые было выявлено

12598 случаев. Показатель заболеваемости с впервые выявленным диагнозом РМЖ увеличился на 24,7% с 78,1 в 2011 г. (95% ДИ 73,3; 82,9) до 97,4 на 100 тыс. в 2021 г. (95% ДИ 91,9; 102,8). Среднемноголетний уровень первичной заболеваемости РМЖ в области за 2011–2021 гг. составил 88,6 на 100 тыс., среднегодовой темп прироста равен +2,2 %. За исследуемый период стандартизованный показатель первичной онкозаболеваемости РМЖ в области вырос с 50,6 до 59,2 на 100 тыс. (+17,0%), среднемноголетний показатель составил 55,6 на 100 тыс. (рис. 1). Падение показателей в 2020 г., безусловно, связано с пандемией COVID-19, после которой тренд к росту возобновился, но показатели не вернулись к доковидному уровню.

В РФ показатель первичной заболеваемости женщин РМЖ в 2011 г. регистрировался на уровне 74,9 (95% ДИ 74,3; 75,5), в 2021 г. – 89,3 на 100 тыс. (95% ДИ 88,6; 89,9), т.е. увеличился на 19,2%. Среднемноголетний показатель по РФ за исследуемый период составил 84,6 на 100 тыс., ежегодный темп прироста равен +1,8%. В США первичная заболеваемость раком молочной железы продолжает расти, но в последнее время медленнее – в течение 2010–2019 гг. показатель ежегодно увеличивался на 0,5% [9]. Стандартизованный показатель первичной

ФГБОУ ВО «Иркутский гос. мед. университет Минздрава России»: **ЗАЙКОВА Зоя Александровна** – к.м.н., доцент, ORCID:0000-0001-8104-4264, zaikovazoy@mail.ru, **КРАВЧЕНКО Наталья Александровна** – ассистент кафедры, ORCID:0000-0001-9839-6629; tasha\_v\_gorode@mail.ru.

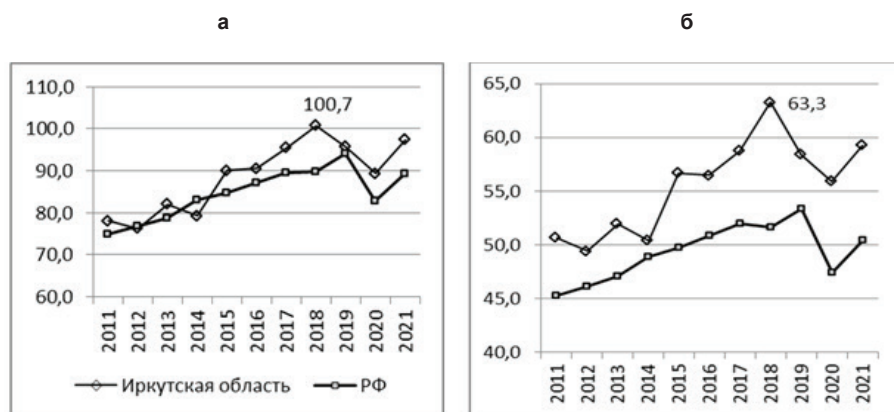


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости женщин РМЖ в Иркутской области и РФ за 2011–2021 гг.: а - относительные; б - стандартизованные (на 100 тыс.)

Таблица 1

Показатели заболеваемости раком молочной железы женщин Иркутской области и РФ в 2011 и 2021 гг. по отдельным возрастным группам (на 100 тыс.; кратность превышения, число раз)

Возрастные группы	Иркутская область		РФ		$P_{\text{Иркут. обл.}} / P_{\text{РФ}}$	
	2011	2021	2011	2021	2011	2021
25-29	6,6	5,8	4,6	5,5	1,4	1,1
30-34	12,3	27,4	15,4	20,3	0,8	1,3
35-39	30,7	52,9	33,5	48,1	0,9	1,1
40-44	54,6	111,7	65,4	83,7	0,8	1,3
45-49	121,0	146,8	97,9	119,4	1,2	1,2
50-54	140,8	136,5	124,3	129,6	1,1	1,1
55-59	167,0	194,7	151,8	152,7	1,1	1,3
60-64	223,7	214,3	187,5	181,5	1,2	1,2
65-69	216,5	240,3	193,1	205,3	1,1	1,2
70-74	222,0	241,7	181,1	217,3	1,2	1,1
75-79	187,9	160,7	162,0	191,8	1,2	0,8
80-84	139,6	223,4	132,2	161,3	1,1	1,4
85+	158,6	100,3	119,1	105,1	1,3	1,0

заболеваемости РМЖ среди женщин РФ вырос на 11,5% с 45,2 в 2011 г. до 50,4 на 100 тыс. в 2021 г. со средне-многолетним уровнем в 49,3 на 100 тыс. (рис. 1). Авторы исследований обращают внимание на продолжающийся рост онкозаболеваемости среди населения, в том числе РМЖ [1, 2, 6, 9].

В 2021 г. показатель первичной заболеваемости РМЖ среди женщин Иркутской области в 97,4 на 100 тыс. (95% ДИ 91,9; 102,8) был на 9,1% выше, чем в РФ – 89,3 на 100 тыс. (95% ДИ 88,6; 89,9). В 2011 г. этот показатель хоть и превышал аналогичный показатель по РФ на 4,3 %, но разница была статистически незначима. Средне-многолетний показатель первичной заболеваемости женщин РМЖ в Иркутской обла-

сти статистически значимо превышает показатель по РФ на 4,7 %. Тенденция к росту первичной заболеваемости РМЖ в области характеризуется большими колебаниями и более быстрыми темпами: +2,2% в год против +1,8% по РФ. За исследуемый период процент женщин, проживающих в Иркутской области, у которых впервые был диагностирован РМЖ в IV стадии, снизился с 12,5 (95% ДИ 10,5; 14,5) до 10,4 (95% ДИ 8,7; 12,1), но был статистически значимо выше, чем по РФ: 2011 г. – 9,1% (95% ДИ 8,9; 9,3); 2021 г. – 8,1% (95% ДИ 7,9; 8,3).

По данным за 2021 г., Иркутская область по относительному и стандартизованному показателям первичной заболеваемости РМЖ среди 85 субъектов занимала 26-ю и 6-ю рейтинговые позиции соответственно.

Наиболее высокие уровни первичной заболеваемости женщин Иркутской области в 2011 г. регистрировались в возрасте от 60 до 74 лет. Но в 2021 г. к этим группам риска по возрасту добавилась группа женщин 80–84 лет (табл. 1), в которой зарегистрирован высокий темп прироста +60%. В течение исследуемого периода отмечаются высокие темпы прироста у женщин 30–49 лет (от +21,3 до +122,5%), в связи с чем возросли кратности превышения общероссийских показателей (таблица). Таким образом, более высокие показатели первичной заболеваемости РМЖ у женщин области при сравнении с аналогичными уровнями по стране сложились практически во всех возрастных группах. По данной ситуации область не является исключением [6].

В Иркутской области за 2011–2021 гг. от РМЖ умерло 3964 женщины. Показатель смертности от РМЖ

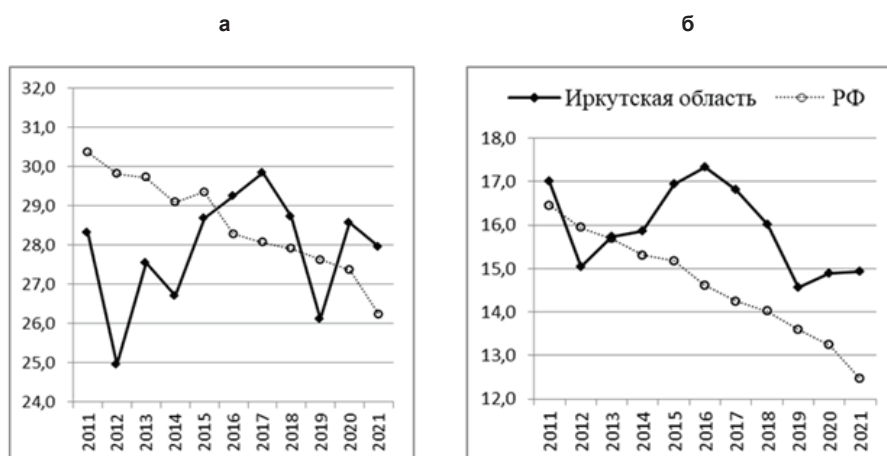


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости женщин РМЖ в Иркутской области и РФ за 2011–2021 гг.: а - относительные; б - стандартизованные (на 100 тыс.)



остался практически на том же уровне: 2011 г. – 28,3 на 100 тыс. (95% ДИ: 25,4; 31,2); 2021 г. – 27,9 (95% ДИ: 25,0; 30,8). Отсутствие выраженной динамики смертности женщин от РМЖ в области подтверждает и значение среднегодового темпа – минус 0,1 %. Снижение стандартизованного показателя смертности от РМЖ в течение исследуемого периода статистически незначимо: с 17,0 (95% ДИ: 15,2; 18,9) до 14,9 на 100 тыс. (95% ДИ: 13,3; 16,6). Нестабильная динамика относительных и стандартизованных показателей смертности от РМЖ в области представлена на рис. 2.

В целом по России прослеживается чёткая динамика к снижению смертности женщин от РМЖ [3], со среднегодовым темпом снижения в 1,5%. В США темпы снижения смертности от РМЖ замедлились – 1,3% в год с 2011 по 2020 г., а в предыдущее десятилетие 1,9% [9]. За 2011–2021 гг. в РФ относительный показатель смертности женщин от РМЖ снизился на 13,6% с 30,4 (95% ДИ 30,0; 30,7) до 26,2 на 100 тыс. (95% ДИ 25,9; 26,6). Статистически значимо и снижение стандартизованного показателя смертности женщин в РФ от РМЖ: с 16,5 (95% ДИ 16,2; 16,7) до 12,5 на 100 тыс. (95% ДИ 12,3; 12,7). Линия динамики стандартизованных показателей по РФ более плавная, по сравнению с линией относительных показателей, и практически прямая (рис. 2).

Среднемноголетний уровень смертности от РМЖ в Иркутской области за 2011–2021 гг. не превышает уровень по РФ – 27,9 против 28,5 на 100 тыс. Однако стандартизованный показатель смертности от РМЖ в области за исследуемый период статистически значимо превышает на 8,9% общероссийский показатель: 15,9 (95% ДИ 15,0; 16,8) против 14,6 на 100 тыс. (95% ДИ 14,4; 14,7). Иркутская область, как и ранее [3], относится к неблагоприятным субъектам РФ по стандартизованным показателям смертности женщин от РМЖ, занимая 8 место среди субъектов РФ в 2021 г.

При более подробном анализе стандартизованных показателей смертности женщин Иркутской области от РМЖ за 2011–2021 гг. среди женщин от 15 до 59 лет регистрируется снижение с 14,7 до 10,4 на 100 тыс., среди женщин старше 60 лет – наоборот, рост показателя с 77,6 до 80,5 на 100 тыс.

В 2011 г. средний возраст умерших женщин от РМЖ в возрасте 15–59 лет был равен 51,45 года; в 2021 г. – 49,90; в возрасте старше 60 лет – 73,29 и

72,48 года соответственно, т.е. за последние 10 лет от РМЖ стали умирать раньше женщины трудоспособного и пожилого возраста – с разницей на 1,55 и 0,81 года соответственно.

**Заключение.** По результатам анализа выявлен рост относительных показателей первичной заболеваемости раком молочной железы в Иркутской области на 24,7%, в РФ – на 17,0%. При этом тенденция к росту показателей более выражена в области: средний темп прироста +2,2% против +1,8% по России. По официальным данным, за 2021 г. в области было зарегистрировано превышение первичной заболеваемости РМЖ по РФ на 9,1%, а также во всех возрастных группах в 1,1–1,3 раза, исключая женщин 75–79 и старше 85 лет.

РМЖ относится к предотвратимым причинам смерти, поэтому уровень смертности во многом зависит от своевременности его выявления [6]. В Иркутской области, хоть и снизилась доля женщин с выявленным РМЖ в запущенной IV стадии с 12,5 % в 2011 г. до 10,4 % в 2021 г., но данный показатель по-прежнему отличается от показателя РФ – 9,1 и 8,1% соответственно. По данным ВОЗ, в последние годы страны с высоким уровнем доходов достигли прогресса в лечении РМЖ и показатели смертности стали снижаться [4, 9]. Но остальным странам со средним и низким уровнем доходов ещё предстоит достичь подобных результатов [5].

В течение исследуемого периода смертность от РМЖ в Иркутской области мало изменилась, тогда как по РФ прослеживается тенденция к снижению со среднегодовым темпом в 1,5%. Стандартизованные показатели, характеризующие истинную ситуацию по РМЖ, свидетельствуют о неблагоприятии Иркутской области: показатель смертности за 2011–2021 гг. превышал общероссийский на 9%, и область занимала в 2021 г. 6 место среди субъектов РФ по уровню заболеваемости и 8 место – по уровню смертности. Таким образом, если для РФ результаты по снижению смертности от РМЖ за последние 10 лет можно назвать положительными, то для Иркутской области подобный успех, к сожалению, не достигнут.

Рост показателей первичной заболеваемости РМЖ свидетельствует о старении женского населения и улучшении качества медицинской помощи по диагностике данного заболевания. Принимая во внимание отсутствие заметных сдвигов в смертности в области от РМЖ, уровень оказания помощи

больным всё же недостаточен и требует дополнительного исследования. Никто не может оспорить важность раннего выявления и последующего лечения РМЖ. Но в связи с тем, что не все факторы риска развития РМЖ подвластны корректировке [4, 7], возрастает роль первичной профилактики рака [4].

## Литература

1. Бреусов А.В., Рыжова А.С. Рак молочной железы: заболеваемость и смертность в Курской и Брянской областях в 2011–2020 годах // Научный электронный журнал Меридиан. 2021. 4(57). С. 39–41.
2. Breusov A.V., Ryzhova A.S. Breast cancer: incidence and mortality in the Kursk and Bryansk regions in 2011–2020 // Scientific electronic journal Meridian. 2021.4(57). P. 39–41.
3. Ворошина Н.В., Важенин А.В., Тюков Ю.А. Рак молочной железы у женщин фертильного возраста в Челябинской области – динамика заболеваемости // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2018. № 1(4). С. 5–10.
4. Voroshina N.V., Vazhenin A.V., Tyukov Yu.A. Breast cancer in women of childbearing age in the Chelyabinsk region - dynamics of incidence // Bulletin of the Chelyabinsk State University. Education and healthcare. 2018. No. 1(4). P. 5–10.
5. Зайкова З.А. Сравнительные характеристики смертности населения Иркутской области // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации. Материалы Всеросс. науч.-практ. конф., посв. 100-летию Иркутского государственного медицинского университета (1919–2019) / Под общей ред. Г.М. Гайдарова. Иркутск, 2019. С. 217–222.
6. Zaikova Z.A. Comparative characteristics of mortality in the population of the Irkutsk region // Sat. Topical issues of public health and healthcare at the level of the subject of the Russian Federation. Materials of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Irkutsk State Medical University (1919–2019). Under the general editorship of G.M. Gaidarov. 2019. P. 217–222.
7. Ноговицина Е.М. Современные возможности первичной и вторичной профилактики рака молочной железы // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2022. № 9-2(72). С. 26–34.
8. Nogovitsina E.M. Modern possibilities of primary and secondary prevention of breast cancer // International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2022. No. 9-2(72). P. 26–34.
9. Рак молочной железы. Основные факты. Бюллетень ВОЗ от 26 марта 2021 г. [электронный ресурс] ://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/breast-cancer
10. Mammary cancer. Basic facts. WHO Bulletin of 26 March 2021
11. Сабгайда Т.П., Модестов А.А. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них населения Красноярского края // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. № 2(48). С. 2.
12. Sabgaida T.P., Modestov A.A. Comparative analysis of the incidence of malignant neoplasms and mortality from them in the population of the Krasnoyarsk Territory // Social aspects of public health. 2016. No. 2(48). P. 2.



7. Факторы риска развития рака молочной железы / А.Б. Шертаева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2022. № 1. С. 192-201.

Risk factors for breast cancer / Shertaeva A.B. [and others] // Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2022. No. 1. P. 192-201.

8. De Oliveira Andrade F., Verma V., Hilakivi-Clarke L. Maternal obesity and resistance to breast cancer treatments among offspring: Link

to gut dysbiosis // Cancer Rep (Hoboken). 2022. Dec; 5(12):e1752. doi: 10.1002/cnr2.1752.

9. Giaquinto A.N., Sung H., Miller K.D., Kramer J.L. and etc. Breast Cancer Statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022. Nov; 72(6):524-541. doi: 10.3322/caac.21754.

10. Newman LA. Breast cancer screening in low and middle-income countries // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Sep; 83:15-23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.018.

11. Sarhangi N., Hajjari S., Heydari S.F., Ganjizadeh M. and etc. Breast cancer in the era of precision medicine. // Mol Biol Rep. 2022 Oct; 49(10):10023-10037. doi: 10.1007/s11033-022-07571-2.

12. Zhou X., Yu L., Wang L., Xiao J. and etc. Alcohol consumption, blood DNA methylation and breast cancer: a Mendelian randomisation study. Eur J Epidemiol. 2022 Jul; 37(7):701-712. doi: 10.1007/s10654-022-00886-1.

Н.А. Курашова, А.Г. Петрова, А.С. Ваняркина, Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, Е.В. Москалева, Л.И. Колесникова

## ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОЦЕНКИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КРОВИ НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.19

УДК 616-01/-099:619.9:66-053.34

Проведена индивидуальная оценка коэффициента окислительного стресса (КОС) у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей путем определения содержания в крови субстратов окисления процессов липопероксидации с сопряженными двойными связями (Дв Св), диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, ТБК-активных продуктов, ретинола,  $\alpha$ -токоферола, восстановленного и окисленного глутатиона, активности супероксиддисмутазы. Установлено, что коэффициент окислительного стресса в группе ВИЧ-экспонированных неинфицированных новорожденных статистически значимо выше по сравнению со здоровыми новорожденными. Представленное значение коэффициента окислительного стресса свидетельствует о значительном дисбалансе в системе ПОЛ-АОЗ в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов. Изменение концентрации субстратов и продуктов пероксидации в сторону увеличения приводит к деструкции липидов, а следовательно, к деградации мембранного комплекса клеток. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость изучения группы перинатально ВИЧ-экспонированных неинфицированных новорожденных с целью определения прогностически значимых факторов развития патологических процессов как в раннем неонатальном периоде, так и в более поздних сроках развития младенцев.

**Ключевые слова:** новорожденные, ВИЧ-инфицированные беременные, ВИЧ-инфекция, окислительный стресс, интегральный показатель.

The state of the LPO–AOD system was assessed by determining the content of lipid peroxidation oxidation substrates with conjugated double bonds (DB), diene conjugates (DC), ketodienes and conjugated trienes (KD and CT), TBA-active products in the blood (TBA-AP), retinol,  $\alpha$ -tocopherol, reduced (GSH) and oxidized glutathione (GSSG), superoxide dismutase (SOD) activity. OSI was used to evaluate differences in lipid peroxidation processes in HIV-exposed uninfected newborns. The index of oxidative stress in the group of HIV-exposed uninfected newborns was higher compared to healthy newborns and was 2.5 and 1.26, respectively. The value of the oxidative stress coefficient indicates a significant imbalance in the LPO–AOP system reflecting the enhancement of the lipid peroxidation processes. An increase in the concentration of substrates and products of peroxidation leads to the destruction of lipids, and, consequently, to the degradation of the cell membrane complex. To summarize, the results of the study point to the need to further investigations aimed to determination of prognostically significant markers in PVEN, which could be involved or could indicate the pathological processes both in the early neonatal period and in the later stages of infant development.

**Keywords:** newborns, HIV-infected pregnant women, HIV infection, oxidative stress, integral index.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск: **КУРАШОВА Надежда Александровна** – д.б.н., в.н.с., nakurashova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8591-8619>, **ПЕТРОВА Алла Германовна** – д.м.н., проф., гл.н.с., rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>, **ВАНЯРКИНА Анастасия Сергеевна** – к.м.н., в.н.с., <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>, **РЫЧКОВА Любовь Владимировна** – д.м.н., член-корр. РАН, директор, iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>, **ДАРЕНСКАЯ Марина Александровна** – д.б.н., гл.н.с., marina\_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>, **МОСКАЛЕВА Екатерина Владимировна** – к.м.н., н.с., mkatena@mail.ru, **КОЛЕСНИКОВА Любовь Ильинична** – д.м.н., проф., акад. РАН, науч. руковод., iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Окислительный стресс (ОС), возникающий в результате усиления свободнорадикальных процессов и снижения буферной емкости антиоксидантной защиты (АОЗ), является одним из основных факторов патогенеза многих заболеваний [1, 5-8, 11]. В клинической практике как при анализе патологических состояний, так и при выявлении нарушений, вызванных факторами окружающей среды, используют интегральные показатели, которые являются более чувствительными при оценке сбалансированности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ)–АОЗ, чем сравнение отдельных

показателей [6-8]. Это связано с тем, что сложность и многокомпонентность системы ПОЛ–АОЗ затрудняют количественную оценку окислительного стресса, соответственно, и трактовку полученных результатов. Методология индивидуальной оценки коэффициента окислительного стресса (КОС) как единого системного показателя для характеристики нарушений в системе ПОЛ–АОЗ является одной из актуальных на сегодняшний день.

За последние десятилетия в России и мире отмечается значительное снижение частоты трансмиссии вируса иммунодефицита человека от

матери к ребенку до показателей, не превышающих 1,5% случаев [2, 4]. Однако совершенствование методов оказания медицинской помощи беременным с ВИЧ-инфекцией, изменение подходов к назначению антиретровирусной терапии (АРТ) значительно увеличили число перинатально ВИЧ-экспонированных неинфицированных (ПВЭН) новорожденных [3]. Недооценка клинического статуса и рисков, характерных для данной когорты детей, приводит к увеличению неблагоприятных неонатальных исходов. У ПВЭН детей регистрируют более высокую частоту заболеваемости и смертности, повышенный риск осложненного течения инфекционных заболеваний, иммунологические нарушения, нарушения нервно-психического развития [14]. Предполагается, что данные неблагоприятные исходы ассоциированы с прямым и опосредованным влиянием ВИЧ, воздействием АРТ, наличием коморбидности [9]. Изучению иммунологических нарушений у перинатально ВИЧ-экспонированных неинфицированных детей посвящено большое количество исследований. Показано, что при рождении наблюдается нарушение активации и дифференцировки Т- и В-клеток, повышение некоторых маркеров воспаления и активация моноцитов, которые сохраняются до 6 месяцев жизни и не ассоциированы с воспалительным статусом матери. Предполагается также, что окислительный стресс может быть потенциальной причиной длительного персистирования маркеров воспаления у ПВЭН детей. Кроме того, материнская АРТ может вызывать митохондриальную токсичность плода, которая, в свою очередь, приводит к развитию окислительного стресса. Показано также, что эффекты митохондриальной токсичности у ребенка могут сохраняться в течение года после внутриутробного воздействия антиретровирусных препаратов [10, 12, 13].

Вместе с тем остается актуальным вопрос мониторинга интегративных показателей окислительного стресса у перинатально ВИЧ-экспонированных неинфицированных детей для определения прогностически значимых факторов развития патологических процессов как в раннем неонатальном периоде, так и на более поздних этапах онтогенеза ребенка.

**Целью** данной работы явилась индивидуальная оценка КОС у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

**Материалы и методы.** На базе ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» с марта 2020 г. по январь 2021 г. проведено одноцентровое кросс-секционное исследование, в которое включено 142 новорожденных с гестационным возрастом более 37 0/7 недель.

Все новорожденные разделены на 2 группы: в основную группу вошли 62 ребенка от матерей с ВИЧ-серопозитивным статусом, контрольная группа сравнения состояла из 80 доношенных новорожденных от ВИЧ-серонегативных матерей.

Критерии включения в основную группу: новорожденные, рожденные живыми на сроке гестации более 37 0/7 нед.; установленный диагноз ВИЧ-инфекции у матери; подписанное информированное согласие со стороны родителей и/или законных представителей. Критерии исключения из основной группы: нежелание родителей и/или законных представителей пациента принимать участие в исследовании на любом этапе; новорожденный из дискордантной пары; ребенок с гемолитической болезнью новорожденных; ребенок с хромосомными заболеваниями; наличие у матери ребенка положительного результата ПЦР назофарингеального мазка на РНК вируса SARS-CoV-2 в родах или указание на вакцинацию против COVID-19 в III триместре беременности; несоответствие пациента критериям включения.

В зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ у ВИЧ-инфицированных матерей перед родами (на сроке беременности 34 недели и более) новорожденные дети основной группы были разделены на две подгруппы: в 1-й подгруппе детей (n=41) вирусная нагрузка ВИЧ у их матерей имела определяемое значение (более 50 коп/мл), во 2-й подгруппе детей (n=21) вирусная нагрузка ВИЧ у их матерей была неопределяемой (менее 50 коп./мл).

Критерии включения в группу контроля: новорожденные, рожденные живыми на сроке гестации более 37 0/7 нед.; отсутствие ВИЧ-инфекции у матери ребенка, подписанное информированное согласие со стороны родителей и/или законных представителей ребенка. Критерии исключения из группы контроля: дети с гемолитической болезнью новорожденных, хромосомными заболеваниями; наличие у матери ребенка положительного результата ПЦР назофарингеального мазка на РНК вируса SARS-CoV-2 в родах или указание на вакцинацию против COVID-19 в III триместре бе-

ременности; несоответствие пациента критериям включения.

Группы новорожденных были сопоставимы по гестационному возрасту, антропометрическим показателям при рождении, оценке по шкале Апгар ( $p > 0,05$ ).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (редакция 2013 г.); эксперимент был одобрен комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания № 2 от 04.03.2021 г.). Информированное согласие на включение ребенка в исследование подписывали родители и/или законные представители ребенка.

Всем матерям новорожденных основной группы врачом-инфекционистом регионального Центра СПИД была назначена антиретровирусная терапия с целью профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности (первый этап ППМР). Выбор схемы АРТ проводился с учетом ее эффективности, динамики вирусной нагрузки (ВН), противопоказаний. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции в родах (внутривенное введение зидовудина) выполнена у всех матерей новорожденных основной группы (второй этап ППМР) (Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у беременных», 2021). Профилактическая схема АРТ у новорожденных основной группы зависела от степени риска передачи ВИЧ от матери к ребенку (третий этап ППМР). При неопределяемой ВН ВИЧ у ВИЧ-инфицированной матери перед родами (на сроке беременности 34 недели и более) детям данной группы назначали монотерапию зидовудином на срок 4 недели. При уровне ВН ВИЧ более 50 коп/мл у ВИЧ-инфицированной матери риск передачи ВИЧ считался высоким, и новорожденным основной группы назначалась трёхкомпонентная АРТ на срок 4 недели (зидовудин, ламивудин и невирапин) (Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2020).

У всех детей основной группы получены отрицательные результаты обследования на нуклеиновые кислоты ВИЧ методом ПЦР. Все новорожденные основной группы после рождения переведены на исключительно искусственное вскармливание для предотвращения заражения ВИЧ. Дети из контрольной группы находились на грудном вскармливании.

Материалом для исследования служила плазма крови и гемолизат эритроцитов. Кровь брали на 3-й день жиз-

ни в утренние часы перед кормлением из периферической вены (тыл кисти) с помощью одноразовых вакуумных систем иглой 23G в пробирки с ЭДТА-КЗ. Всем детям проводили аналгезию (не-фармакологические методы коррекции боли — ненутритивное сосание и 20% раствор глюкозы per os).

Для оценки состояния процессов ПОЛ определяли концентрации его субстратов с двойными связями (Дв Св) и продуктов окисления — диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), активность компонентов антиоксидантной системы защиты организма исследовалась по общей антиокислительной активности сыворотки крови (АОА), в том числе по концентрации природных эндогенных антиоксидантов (α-токоферола и ретинола) окисленного (GSSG) и восстановленного (GSH) глутатиона и активности супероксиддисмутазы (СОД). Исследования проводили, используя спектрофотометрические и флюорометрические методы.

Использовали метод индивидуальной оценки окислительного стресса при помощи апробированного метода расчета коэффициента (КОС) по соотношению про- и антиоксидантных факторов [2]:

$$\text{КОС} = \frac{((\text{ДК}_i/\text{ДК}_n) \times (\text{ТБК-АП}_i/\text{ТБК-АП}_n) \times (\text{КД}_i/\text{КД}_n) \times (\text{СТ}_i/\text{СТ}_n)) / ((\text{СОД}_i/\text{СОД}_n) \times (\text{ТОКОФЕРОЛ}_i/\text{ТОКОФЕРОЛ}_n) \times (\text{РЕТИНОЛ}_i/\text{РЕТИНОЛ}_n) \times (\text{GSH}_i/\text{GSH}_n))}{1}$$

где  $i$  — уровни показателей обследуемых пациентов;  $n$  — уровни показателей контрольной группы. В норме коэффициент окислительного стресса стремится к условной 1 [2]. Значение КОС > 1 рассматривается как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина коэффициента окислительного стресса, тем более интенсивны процессы пероксидации липидов и менее эффективна система АОЗ у обследуемых мужчин.

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica 6.10 (StatSoft, Inc.). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью F-критерия Фишера. При анализе межгрупповых различий для независимых выборок

использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При сравнении показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в группах новорожденных в зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ у ВИЧ-инфицированных матерей перед родами статистически значимых различий не установлено, поэтому новорожденные были объединены в одну группу. Группы новорожденных были сопоставимы по показателям степени зрелости и оценке по шкале Апгар. Межгрупповых различий в течение периода ранней послеродовой адаптации и раннего неонатального периода в сравниваемых группах не обнаружено. По состоянию на момент родов и течению беременности матери контрольной группы и группы ВИЧ были сопоставимы и не имели статистически значимых различий.

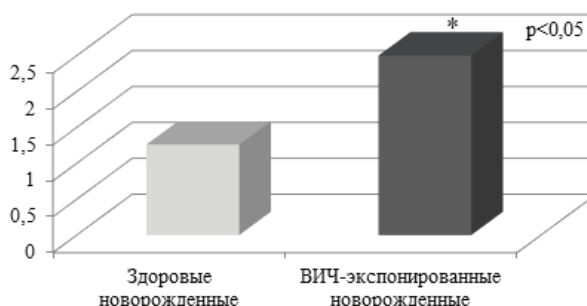
В крови ВИЧ-экспонированных неинфицированных новорожденных установлено статистически значимое повышение субстратов с двойными связями, уровня первичных и конечных продуктов липопероксидации.

Антиоксидантная система защиты характеризуется снижением уровня общей АОА крови, СОД и концентрации α-токоферола на фоне повышения концентрации ретинола (таблица). Коэффициент окислительного стресса в группе ВИЧ-экспонированных неинфицированных новорожденных статистически значимо выше в 1,98 раза по сравнению со здоровыми новорожденными и составляет 2,5 и 1,26 соответственно (рисунок).

Представленное значение коэффициента окислительного стресса свидетельствует о значительном дисбалансе в системе ПОЛ-АОЗ в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов. Изменение концентрации субстратов и продуктов пероксидации в сторону увеличения приводит к деструкции липидов, а следовательно, к деградации мембранного комплекса клеток. Несмотря на то, что свободнорадикальные процессы являются типовыми при различных патологических состояниях, механизмы их развития могут иметь особенности. При хронических заболеваниях возникают серьезные сосудистые

Параметры системы ПОЛ-АОЗ у здоровых и ВИЧ-экспонированных новорожденных

Показатель	Здоровые новорожденные, n=80	ВИЧ-экспонированные неинфицированные новорожденные, n=62
Дв Св, усл. ед.	1,96 (1,39; 2,47)	2,12 (1,94; 2,62)
КД и СТ, усл. ед.	0,56 (0,42; 0,79)	0,76 (0,53; 0,98)
ДК, мкмоль/л	1,09 (0,72; 1,44)	1,33 (1,16; 1,68)
ТБК-АП, мкмоль/л	1,07 (0,71; 1,52)	1,35 (1,13; 1,74)
АОА, усл. ед.	1,52 (1,29; 1,75)	1,29 (1,15; 1,57)
Ретинол, мкмоль/л	0,49 (0,36; 0,6)	0,61 (0,46; 0,69)
α-токоферол, мкмоль/л	9,29 (7,33; 11,26)	7,58 (6,53; 9,42)
GSH, ммоль/л	2,22 (1,94; 2,41)	2,15 (1,74; 2,61)
GSSG, ммоль/л	1,95 (1,62; 2,19)	1,85 (1,54; 2,14)
СОД, усл. ед.	1,47 (1,39; 1,52)	1,42 (1,33; 1,52)



Коэффициент окислительного стресса в группах здоровых и ВИЧ-экспонированных новорожденных



поражения, повреждение эндотелия сосудов и впоследствии развитие эндотелиальной дисфункции вследствие накопления продуктов свободнорадикального окисления [6, 8]. При острых воспалительных реакциях развитие окислительного стресса отличается скоростью накопления и чрезмерным повышением концентрации метаболитов, когда организм не успевает мобилизовать собственный антиоксидантный резерв, что способствует усугублению реакций свободнорадикального окисления и гиперактивации иммунной системы [5, 7].

Интегральный коэффициент окислительного стресса рекомендуется в качестве суммарного показателя, характеризующего уровень продуктов липопероксидации и факторов антиоксидантной защиты в конкретной группе, объективно описывает изменения нарушений в системе ПОЛ-АОЗ, является более чувствительным показателем, чем отдельные компоненты данной системы и дает полное представление о характере липоперекисных процессов в структуре перекисных повреждений в организме, а также о уровне факторов, обеспечивающих защиту от возможных повреждений мембранного аппарата клетки интермедиатами пероксидации липидов.

**Заключение.** В целом представленные нами результаты проведенного исследования указывают на необходимость изучения группы ПВЭН новорожденных с целью определения прогностически значимых факторов развития патологических процессов как в раннем неонатальном периоде, так и в более поздних сроках развития младенцев. С целью совершенствования медицинской помощи ПВЭН необходимо продолжить научные исследования и разработать клинические рекомендации по ведению данной категории новорожденных на всех этапах выхаживания и лечения.

## Литература

1. ВИЧ и фертильность: нейроэндокринные и метаболические аспекты / О.Я. Лещенко, Е.В. Генич, М.А. Даренская. [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12(4): 73-80.

HIV and infertility: neuro-endocrine and metabolic aspects / Leshchenko O.Ya., Genich E.V. [et al.] // HIV infection and immunosuppression. 2020;12(4): 73-80. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-73-80

2. ВИЧ и беременность: реалии XXI века / М.А. Рашидова, Л.Ф. Шолохов, А.Ю. Марьянн [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2022; 42(2): 10-17.

HIV and pregnancy: realities of XXI century / Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Marianian A.Yu. [et al.] // Siberian Scientific Medical Journal. 2022; 42(2): 10-17. doi 10.18699/SSMJ20220202.

3. Воронин Е.Е., Латышева И.Б. ВИЧ-инфекция у беременных женщин и детей в Российской Федерации. Материалы конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребёнка». СПб.: Человек и его здоровье; 2022: 3–5.

Voronin E.E., Latysheva I.B. HIV infection in pregnant women and children in the Russian Federation. Materials of the conference "Topical issues of HIV infection. Maternal and child health." SPb.: Man and his health; 2022: 3–5.

4. Длина теломер лейкоцитов у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / Н.А. Курашова, А.С. Ваняркина, А.Г. Петрова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023; 175(2): 227-232.

Length of leukocyte telomeres in newborn from HIV-infected mothers. Kurashova N.A., Vanyarkina A.S., Petrova A.G. [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2023; 175(2): 227-232. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-2-227-232.

5. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, М.А. Даренская [и др.] // Терапевтический архив. 2016; 88(11): 17–21.

Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection / Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenkaya M.A. [et al.] // Therapeutic archive. 2016; 88(11): 17-21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21

6. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в постменопаузе с использованием интегрального показателя / Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семенова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 59(12): 29-32.

The evaluation of oxidative stress in women with sleep disturbances in post menopause con-

ditions using integrated indicator / Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. [et al.] // Clinical laboratory diagnostics. 2014; 59(12): 29-32.

7. Оценка процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией с помощью коэффициента окислительного стресса / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, Н.А. Курашова [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011; 77(1): 74-76.

Evaluation of processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in men with chronic monotriconomonas infection by the factor of oxidative stress / Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Kurashova N.A. [et al.] // Bulletin of East Siberian Scientific center SB RAMS. 2011; 77(1): 74-76.

8. Применение интегрального показателя для оценки окислительного стресса у мужчин с патоспермией и сахарным диабетом 1 типа / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, М.И. Долгих [и др.] // Урология. 2015; 4: 71-75.

Application of integral indicator for assessment of oxidative stress in men with pathospermia and type 1 diabetes / Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Dolgih M.I. [et al.] // Urology. 2015; 4: 71-75.

9. Association of maternal and infant inflammation with neurodevelopment in HIV-exposed uninfected children in a South African birth cohort / Sevenoaks T, Wedderburn CJ, Donald KA. [et al.] // Brain Behav Immun. 2021; 91:65-73. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.021.

10. Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress / Ross AC, Leong T, Avery A. [et al.] // HIV Med. 2012; 13: 98–106.

11. Features of the free radical oxidation process and antioxidant system in newborns born to HIV-infected of mothers who received antiretroviral therapies to prevent HIV transmission / Kurashova N.A., Vanyarkina A.S., Petrova A.G. [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2023; 174(4): 413-416. doi: 10.1007/s10517-023-05719-z

12. NISDI LILAC Protocol. HIV-exposed-uninfected infants have increased inflammation and monocyte activation / Dirajlal-Fargo S, Mussi-Pinhata MM, Weinberg A. [et al.] // AIDS. 2019; 33(5): 845-853. doi: 10.1097/QAD.0000000000002128.

13. Oxidized LDL Levels Are Increased in HIV Infection and May Drive Monocyte Activation / Zidar DA, Juchnowski S, Ferrari B. [et al.] // J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69: 154–160.

14. Prendergast AJ, Evans C. Children who are HIV-exposed and uninfected: evidence for action. AIDS. 2023; 37(2): 205-215. doi: 10.1097/QAD.0000000000003409.

В.Г. Пшенникова, Ф.М. Терютин, А.М. Чердонова,  
Т.В. Борисова, С.А. Федорова, Н.А. Барашков

## АНАЛИЗ ВАРИАНТА С.757А>Г Р.(ILE253VAL) ГЕНА *SLC26A4* У *GJB2*-НЕГАТИВНЫХ ПА- ЦИЕНТОВ С ПОТЕРЕЙ СЛУХА В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.20

УДК 575.224.22

В работе проведен поиск варианта с.757А>Г р.(Ile253Val) гена *SLC26A4* у *GJB2*-негативных пациентов с потерей слуха и в контрольной группе слышащих индивидов в Якутии. В результате среди пациентов вариант был обнаружен с частотой 2,02%, в контрольной группе - 1,94%. Для интерпретации клинической значимости варианта был проведен анализ частоты встречаемости варианта и *in silico* оценка, результаты которых свидетельствуют в пользу вероятной доброкачественности варианта с.757А>Г р.(Ile253Val) гена *SLC26A4*, поскольку на это указывают высокая частота встречаемости в популяционных выборках и то, что данная миссенс-замена теоретически не нарушает структурной стабильности белка пендрина (*SLC26A4*).

**Ключевые слова:** вариант с.757А>Г р.(Ile253Val), ген *SLC26A4*, пендрин (*SLC26A4*), сенсоневральная потеря слуха.

In this work, we searched for the missense variant c.757A>G p.(Ile253Val) of the *SLC26A4* gene in *GJB2*-negative patients with hearing loss (n=201) and in the control group of hearing individuals (n=103) in Yakutia. As a result, this variant was detected with a frequency of 2.02% among patients, in the control group - 1.94%. To interpretation the clinical significance, a frequency analysis of this variant and *in silico* evaluation were performed, the results of which are in favor of the likely benign of the c.757A>G p.(Ile253Val) variant of the *SLC26A4* gene, as indicated by the high frequency of occurrence in population samples, and the fact that this missense substitution theoretically does not violate the structural stability of the pendrin protein (*SLC26A4*).

**Keywords:** variant c.757A>G p.(Ile253Val), *SLC26A4* gene, pendrin (*SLC26A4*), sensorineural hearing loss.

**Введение.** Нарушения слуха являются одной из наиболее распространенных врожденных патологий. Распространенность врожденной и детской тугоухости и глухоты в мире оценивается как 1,33 на 1000 новорожденных [19]. Известно, что до 50% случаев врожденной глухоты имеет наследственную этиологию [6, 19]. Считается, что около 70% генетических причин потери слуха являются несиндромальными, оставшиеся 30% - синдромальными. При этом примерно 75% всех случаев несиндромальной тугоухости и глухоты приходится на аутосомно-рецессивные формы [6, 19].

Вклад гена *SLC26A4* в этиологию аутосомно-рецессивных форм потери

слуха считается одним из наиболее весомых, а доля его патогенных вариантов среди всех идентифицированных каузативных вариантов других генов в ряде регионов мира находится на втором месте после гена *GJB2* [5, 7, 9, 10, 16, 31], а в некоторых и на первом месте (Пакистан) [12]. Патогенные варианты гена *SLC26A4* ассоциированы как с аутосомно-рецессивной глухотой 4 типа (DFNB4, OMIM #600791), так и с синдромом Пендреда (PS, OMIM #274600). Ген *SLC26A4* расположен на 7-й хромосоме в локусе 7q22-q31, содержит 21 экзон и кодирует трансмембранный белок, известный как пендрин (PDS), который экспрессируется во внутреннем ухе, щитовидной железе, почках и эпителии дыхательных путей [21-24, 28, 30]. Пендрин состоит из 780 аминокислот, образующих 12-14 ТМ-сегментов, включая сегмент внутриклеточного функционального домена STAS (антагонист сульфатного переносчика и анти-сигма-фактора) [15, 29].

Ранее в Якутии с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру кодирующей области гена *SLC26A4* был проведен анализ его мутационного вклада среди 6 пациентов с нарушениями слуха и аномалиями внутреннего уха (IP-1, IP-2 и EVA) [1]. В гене *SLC26A4* было идентифицировано пять вариантов: с.85Г>С р.(Glu29Gln), с.757А>Г р.(Ile253Val), с.2027Т>А р.(Leu676Gln), с.2089+1Г>А (IVS18+1Г>А) и

с.441Г>А р.(Met147Ile). Патогенные биаллельные варианты гена *SLC26A4* были выявлены у 4 пациентов (4/6), а моноаллельные варианты *SLC26A4* - у 2 пациентов (2/6). Следует отметить, что все моноаллельные пациенты были якуты и несли один и тот же гетерозиготный вариант гена *SLC26A4* - с.757А>Г р.(Ile253Val) [1]. В базе данных ClinVar данный вариант не представлен (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs773657545/#publications>). Однако в базе данных Deafness variation database (DVD) вариант с.757А>Г р.(Ile253Val) классифицирован как вероятно патогенный (likely pathogenic), а его аллельная частота, по данным gnomAD, является очень редкой и составляет всего 0,008754% ([https://gnomad.broadinstitute.org/variant/7-107315546-A-G?dataset=gnomad\\_r2\\_1](https://gnomad.broadinstitute.org/variant/7-107315546-A-G?dataset=gnomad_r2_1)).

Поскольку второго мутантного аллеля у двух пациентов с гетерозиготным вариантом с.757А>Г р.(Ile253Val) гена *SLC26A4* не было обнаружено, у данных пациентов был проведен мутационный поиск в генах, связанных с гипотезой дигенного наследования в генах *FOXI1* и *KCNJ10*, который также не выявил каузативных вариантов в этих генах [1]. В связи с «отсутствующей» наследуемостью у сингл-гетерозиготных пациентов с с.757А>Г р.(Ile253Val) гена *SLC26A4* для оценки его патогенетической роли актуальным является поиск данного варианта в расширен-

ЯНЦ КМП, Якутск: **ПШЕННИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., psennikovave-ra@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6866-9462, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., н.с., rest26@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8659-0886, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., barashkov2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6984-7934.

СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск: **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – м.н.с., cherdon60@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4168-9516, **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – м.н.с., borisovavt96@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5019-067X, **ФЕДОРОВА Сарда-на Аркадьевна** – д.б.н., зав. науч.-иссл. лаб., sardaanafedorova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6952-3868.

ных когортах пациентов с нарушениями слуха и в контрольных группах слышащих индивидов.

В связи с этим целью настоящей работы являлся анализ частоты встречаемости варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* среди *GJB2*-негативных пациентов с потерей слуха, в сравнении с контрольной группой слышащих индивидов в Якутии.

**Материалы и методы.** Выборку исследования составили образцы геномной ДНК 201 пациента (из них 198 неродственных) с глухотой и/или тугоухостью из Якутии, у которых ранее в результате анализа нуклеотидных изменений гена *GJB2* патогенных вариантов в биаллельном состоянии, обуславливающих аутосомно-рецессивную глухоту 1А типа (DFNB1A, OMIM 220290), не было обнаружено (*GJB2*-негативные) [25]. Среди пациентов мужчины составили 42,3% (n=85), женщины – 57,7% (n=116), средний возраст 26,63±17,51 года. Этнический состав: якуты – 58,7% (n=118), русские – 21,9 (n=44), представители других национальностей – 5,5 (n=1) и потомки от межэтнических браков (метисы) – 13,9% (n=28). Аудиологическое исследование состояния слуха проведено с помощью импедансометрии («AA222» Interacoustics, Denmark) и тональной аудиометрии («GSI61», Grason Stadler inc., USA). Степень потери слуха оценивали по порогам слышимости лучше слышащего уха в речевом диапазоне частот (РДЧ) по международной классификации, согласно которой I степень соответствует 26-40 дБ в РДЧ, II - 41-55 дБ, III - 56-70 дБ, IV степень - 71-90 дБ, глухота >90 дБ.

В контрольной группе исследуемых поиск анализируемого варианта был проведен у 103 индивидов с нормальным слухом из популяционной выборки якутов, проживающих в разных районах республики. Состояние слуха было оценено с помощью клинико-аудиологического обследования, включающего пороговую тональную аудиометрию.

Образцы геномной ДНК были выделены методом фенольно-хлороформной экстракции. Поиск варианта с.757A>G p.(Ile253Val) локализованного в 6-м экзоне гена *SLC26A4* был проведен с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Для амплификации фрагмента длиной 251 п.н. были использованы праймеры (F) 5'-CAGAGAG-TAGGTTTCTATCTCAGGC-3' и (R) 5'-CCCTGGAGCAAGAAGCAACA-3'. Для ПДРФ-анализа использована эндонуклеаза рестрикции *HpaI* (сайт ре-

стрикции GTT↑AAC/CAA↓TTG). Анализ ПДРФ проводили методом электрофореза в 4%-ном агарозном геле, с регистрацией в гель-документирующей системе Molecular Imager Gel Doc XR Sistem («Bio-Rad», США). В работе были использованы референсные последовательности: Gene ID: 5172 (*SLC26A4* - solute carrier family 26 member 4 [Homo sapiens (human)]): NM\_000441.2, NP\_000432.1, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5172>); Ensembl ID: ENSG00000091137, ENSP00000494017, ENST00000644269 (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000091137-SLC26A4>).

Для поиска генетической информации (о клинической значимости и фенотипической взаимосвязи вариантов, распространенности, публикаций, *in silico* оценки прогностических программ для классификации вариантов) использованы следующие базы данных: OMIM® (<https://www.omim.org/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), Deafness variation database (DVD, <https://deafnessvariationdatabase.org/>).

**Схема AlphaFold.** AlphaFold - первый вычислительный метод, который может предсказывать структуры белка с атомарной точностью даже в тех случаях, когда подобная структура неизвестна [14]. AlphaFold производит метрику достоверности для аминокислотных остатков, по тесту прогнозирования локальной разницы расстояний (pLDDT, predicted local distance

difference test) по шкале от 0 до 100 [14]. Значение pLDDT>90 принимается за предел высокой точности (синий), pLDDT>70 соответствует в целом правильному прогнозу (бирюзовый), pLDDT≥70 - результат охвата последовательностей без хорошего шаблона в PDB (желтый) и pLDDT<50 - низкая степень достоверности (оранжевый) [13]. Полная информация доступна по URL: <https://www.ebi.ac.uk/about>.

**Программа PyMol.** PyMol (PyMOL Molecular Graphics System) - графическая программа, которая предоставляет 3D-визуализацию белков, небольших молекул, молекулярных поверхностей и траекторий. Полная информация доступна по URL: <https://pymol.org/2/#products>.

Классификация клинической значимости варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* была проведена по стандартам американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics) и ассоциации молекулярной патологии (AMP, Association for Molecular Pathology) [26] с поправкой на генетическую тугоухость [8].

Обследования, предусмотренные рамками данной работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

Таблица 1

Аллельная частота с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* у пациентов с тугоухостью/глухотой в сравнении с популяционными выборками

Страна (Регион)	Выборка пациентов*	АЧ	Популяционная выборка**	АЧ	Литература
Россия (Якутия)	8/198	2,02% (8/396)	4/103	1,94% (4/206)	Данная работа
Китай	1/284	0,17% (1/568)	-	-	[4]
Китай	1/2352	0,02% (1/4704)	-	-	[18]
Китай (Тибет)	1/114	0,43% (1/228)	4/106	1,88% (4/212)	[3]
Китай	1/227	0,22% (1/457)	0/200	0% (400)	[20]
Китай	1/371	0,13% (1/742)	-	-	[11]
Всего	13/3546	0,18% (13/7092)	8/409	0,97% (8/818)	-
$\chi^2$	0,18% (13 из 7095)		0,97% (8 из 818)		$\chi^2 = 17,49$ , $p < 0,001$

Примечание. \* - количество пациентов с с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* на общее количество пациентов с тугоухостью/глухотой, \*\* - количество индивидов с с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* на общее количество индивидов из популяционных выборок. АЧ – аллельная частота; «-» - данные отсутствуют.



Таблица 2

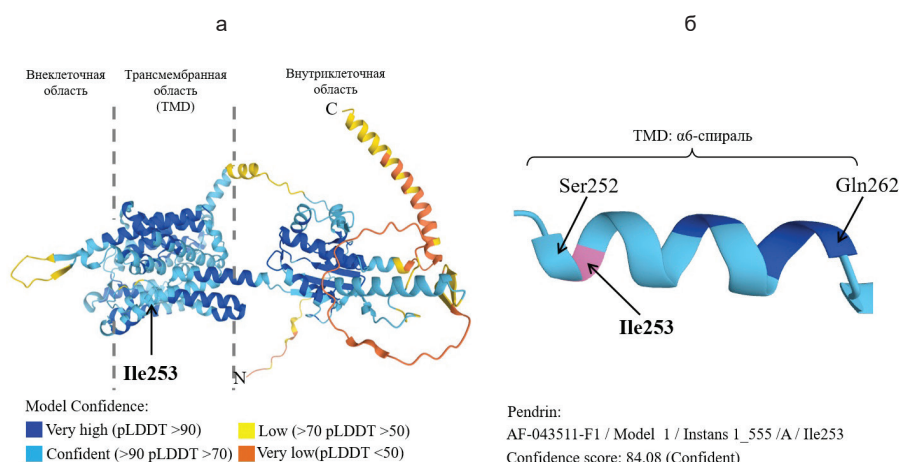
Клиническая характеристика пациентов с вариантом с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4*

Страна (Регион)	<i>SLC26A4</i> -генотипы пациентов с с.757A>G p.(Ile253Val)	EVA/другие аномалии	Слух	Оценка	Литература
Китай	с.[757A>G];[wt]	-	Глухота	VUS	[4]
Китай	с.[757A>G];[wt]	-	-	-	[18]
Китай (Тибет)	с.[757A>G];[wt]	Норма/ гипоплазия улитки и полукружных каналов	Глухота	Доброкачественный	[3]
Китай	с.[757A>G];[wt]	EVA	Глухота	Доброкачественный	[20]
Китай	с.[919-2A>G];[757A>G]	Норма	Норма	VUS	[11]
Россия (Якутия)	с.[757A>G];[wt] с.[757A>G];[wt]	EVA+IP-1 IP-1/IP-2	Глухота Глухота	Вероятно патогенный	[1]

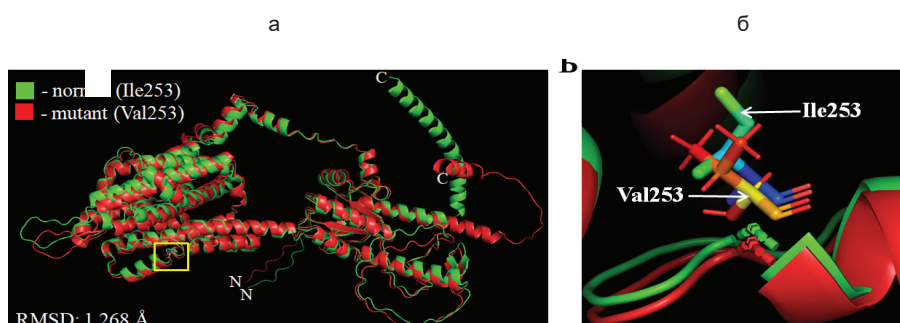
Примечание. «-» - данные отсутствуют; EVA – расширение водопровода преддверья; IP-1 – неполное разделение улитки тип 1; IP-2 – неполное разделение улитки тип 2; VUS – вариант неопределенного значения.

**Результаты и обсуждение.** Поиск с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* в выборке *GJB2*-негативных пациентов (n=201) с нарушениями слуха в Якутии выявил данный вариант в гетерозиготном состоянии у 8 пациентов якутов. Ни у одного пациента данный вариант не выявлен в гомозиготном состоянии. В контрольной группе слышащих индивидов из популяционной выборки якутов (n=103) данный вариант был обнаружен у 4 индивидов также в гетерозиготном состоянии. Таким образом, аллельная частота варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* была практически одинакова в обеих группах исследования, среди неродственных пациентов она составила 2,02% (8/396), а в контрольной группе - 1,94% (4/206) (табл. 1). Для сравнительного анализа аллельной частоты с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* нами проведен анализ литературы, где были описаны случаи обнаружения данного варианта. В результате анализируемый нами вариант ранее был идентифицирован только в единичных случаях среди пациентов с нарушениями слуха в Китае [3, 4, 11, 18, 20]. В целом аллельная частота с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* у пациентов с тугоухостью/глухотой в изученных регионах мира составила 0,18% (13/7095). Однако при сравнительном анализе выявленной общей частоты встречаемости варианта среди глухого населения, в сравнении с частотой в популяционных выборках оказалось, что вариант с.757A>G встречался в 5 раз чаще в популяционных выборках (0,97%), чем у лиц с нарушениями слуха (0,18%) ( $\chi^2 = 17,49$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

При анализе клинической характеристики семи пациентов с вариантом



**Рис. 1.** Трехмерная пространственная структура пендрина *SLC26A4* человека, предсказанная AlphaFold 2.0: а - общий вид (<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/O43511>), цветом выделены участки мономера с различной достоверностью предсказания конформации (см. снизу), пунктирные линии указывают на вне- и внутриклеточные участки белка, стрелкой указан анализируемый аминокислотный остаток Ile253 в полипептидной цепи пендрина; б - крупный план расположения Ile253 в  $\alpha$ -спирали (6-й сегмент) трансмембранного домена (TMD) пендрина, состоящей из 10 аминокислотных остатков (с Ser252 по Gln262)



**Рис. 2.** Трехмерная пространственная структура пендрина *SLC26A4* человека, предсказанная AlphaFold 2.0: а - общий вид (<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/O43511>), цветом выделены участки мономера с различной достоверностью предсказания конформации (см. снизу), пунктирные линии указывают на вне- и внутриклеточные участки белка, стрелкой указан анализируемый аминокислотный остаток Ile253 в полипептидной цепи пендрина; б - крупный план расположения Ile253 в  $\alpha$ -спирали (6-й сегмент) трансмембранного домена (TMD) пендрина, состоящей из 10 аминокислотных остатков (с Ser252 по Gln262)

Таблица 2

Классификация клинической значимости миссенс варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* по рекомендации ACMG

Категория по ACMG				
Патогенный (P, LP)			Доброкачественный (B, LB)	
1	По распространенности			
	Критерии патогенности	Признаки	Критерии доброкачественности	Признаки
	Сильная (Strong): Very Strong – PVS(1) Strong – PS(1-4)	-	Сильная (Strong): stand-alone – BA(1) Strong – BS(1-4)	-
	Средней тяжести: Moderate – PM(1-4)	PM2_Вспомогательный: – низкая минорная аллельная частота (MAF) в популяционных базах данных (<0,0007 [0,07%] для аутосомно-рецессивной потери слуха [8])		
Вспомогательная: Supporting - PP(1-5)	-	Вспомогательная: Supporting - BP(1-6)	-	
2	Функциональные данные			
	Сильная (Strong): very strong – PVS(1) strong – PS(1-4)	-	Сильная (Strong): Stand-alone – BA(1) strong – BS(1-4)	-
	Средней тяжести: moderate – PM(1-4)	-		
	Вспомогательная: Supporting - PP(1-5)	PP2: Миссенс вариант в гене, который имеет низкий уровень доброкачественных миссенс изменений и в базе ClinVar: из 389 миссенс изменений, P/LP/VUS-варианты составляют 94% ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SLC26A4%5Bgene%5D&amp;redir=gene">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=SLC26A4%5Bgene%5D&amp;redir=gene</a> ) (PP2 - Миссенс вариант в гене, который имеет низкий уровень доброкачественных миссенс изменений и в котором миссенс варианты являются обычным механизмом возникновения заболевания [26])	Вспомогательная: Supporting - BP(1-6)	-
3	In Silico оценка			
	Сильная (Strong): very strong – PVS(1) strong – PS(1-4)	-	Сильная (Strong): Stand-alone – BA(1) strong – BS(1-4)	-
	Средней тяжести: moderate – PM(1-4)	-		
	Вспомогательная: Supporting - PP(1-5)	PP3: 8 in silico программ (MT, DANN, MetaLR, Polyphen-2, LRT, MutationTaster, PhyloP, GERP++) предсказывают патогенетическое влияние ( <a href="https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr7-107315546-A-G?app=assessment-tools">https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr7-107315546-A-G?app=assessment-tools</a> ; <a href="https://deafnessvariationdatabase.org/gene/SLC26A4">https://deafnessvariationdatabase.org/gene/SLC26A4</a> ) (PP3 - результаты не менее трех программ предсказания подтверждают патогенное воздействие на ген или генный продукт [26])	Вспомогательная: Supporting - BP(1-6)	BP4: 1) 4 in silico программы (MUTAssessor, SIFT, GenoCanyon, fitCons) предсказывают доброкачественное влияние ( <a href="https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr7-107315546-A-G?app=assessment-tools">https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr7-107315546-A-G?app=assessment-tools</a> ; <a href="https://deafnessvariationdatabase.org/gene/SLC26A4">https://deafnessvariationdatabase.org/gene/SLC26A4</a> ) (BP4 - результаты не менее трех программ предсказания подтверждают отсутствие воздействия варианта на ген или генный продукт [26]) 2) Выравнивание мутантной и нативной структуры белка (p.Ile253Val) показало, что анализируемая замена не влияет на функциональную значимость пендрина
Классификация		PM2 + PP2 + PP3 = недостаточны для классификации патогенности	BP4 = недостаточен для классификации доброкачественности	

с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4*, ранее обнаруженных в других исследованиях [1, 3, 4, 11, 18, 20], выявлено, что у большинства из них (6 из 7) вариант обнаружен в сингл-гетерозиготном состоянии, второго мутантного аллеля не было выявлено (табл. 2). Известен только один случай (1 из 7), где вариант с.757A>G p.(Ile253Val) был выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии с *SLC26A4*-вариантом с.919-2A>G при неонатальном скрининге на глухоту в Китае [11]. Однако авторы сообщают, что на момент аудиологического тестирования у ребенка с генотипом с.[919-2A>G];[757A>G] нарушение слуха не было выявлено, вместе с тем они не исключают вероятность прогрессирования нарушения слуха с возрастом [11].

В связи с отсутствием определенных, сильных признаков для однозначной классификации клинической значимости с.757A>G (клинические и функциональные доказательства) нами проведен *in-silico* анализ данного варианта с использованием нейросетевого алгоритма AlphaFold.

Поскольку в настоящее время кристаллическая модель пространственной структуры белка пендрина (*SLC26A4*) человека экспериментально еще не установлена, с помощью системы AlphaFold была получена нативная модель трехмерной пространственной структуры (рис. 1, а). AlphaFold предсказал качественную модель пендрина с высокой точностью (большая часть участков белка предсказана с >90pLDDT>70), что позволило нам получить необходимую информацию об архитектуре строения мономера. Так, на полученной AlphaFold-модели анализируемая аминокислотная позиция - Ile253, локализована в 6-м сегменте (α6-спираль), который представлен 10 аминокислотными остатками с 252 по 262 (рис. 1, б).

По топологии белка пендрина (*SLC26A4*), которая сложена из 14 трансмембранных сегментов (α-спирали в виде столбцов 1-7 и 8-14, образующие поры канала), 6-й сегмент (α6-спираль) расположен в воротном домене, который в свою очередь состоит из внешних спиралей, 5-7 и 12–14 сегментов [2, 15, 17, 27, 29]. Важно отметить, что анализируемая замена p.Ile253Val находится не в критическом участке корового домена, нарушение которого может привести к неправильной транспортировке субстрата или появлению токсичных конформаций (misfolded proteins) [2, 17, 29]. Известно, что мутантные аминокис-

лотные остатки, расположенные в коровом домене, могут вызвать нарушения проводимости ионного канала *SLC26A4* и стать причиной заболеваний, связанных с белком пендрином. Однако не менее важно отметить, что в настоящее время в базе ClinVar аннотирован другой патогенный миссенс-вариант, расположенный также в 6-м сегменте белка - с.754T>C p.(Ser252Pro) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1065210/>). Данная последовательность (Ser252) полипептидной цепи 6 спирали, за которой следует анализируемая нами область (p.Ile253Val), примыкает к петле внеклеточной области пендрина, в связи с этим мутационное изменение в данной области может приводить к функциональному нарушению белка.

Далее на основе AlphaFold-смоделированной нативной структуры пендрина мы провели выравнивание трехмерной укладки мутантной (p.Ile253Val) и нормальной цепей с помощью программы PyMOL (рис. 2). В результате рассчитанный показатель среднеквадратичного отклонения атомных позиций составил RMSD: 1,391 Å. Полученное значение RMSD: 1,268 Å находится в пределах критерия полного сходства (<2 Å) и указывает на то, что изучаемая миссенс-замена не приводит к изменению пространственной структуры синтезируемого белка. Данное сходство двух сравниваемых структур, с незначительным отличием, вероятно, связано с физико-химическими свойствами рассматриваемых аминокислотных остатков в полипептидной цепи. Известно, что аминокислоты изолейцин и валин относятся к одной функциональной группе аминокислот с гидрофобными незаряженными боковыми радикалами, и их изоэлектрическая точка практически одинакова (Ile: pI = 6,1, -COOH = 2,4, -NH<sub>3</sub> = 9,7; Val: pI = 6,0, -COOH = 2,3, -NH<sub>3</sub> = 9,6).

В общей сложности полученные данные позволили сопоставить признаки (аллельная частота встречаемости, *in-silico* оценка) для классификации клинической значимости варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4* по критериям ACMG [8, 26], которые представлены в табл. 3. Полученная комбинация критериев не позволяет рассматривать его как патогенный или доброкачественный вариант, таким образом, он интерпретируется как вариант неопределенного значения - VUS.

**Выводы.** Полученные результаты данного исследования свидетельствуют о вероятной доброкачественности

варианта с.757A>G p.(Ile253Val) гена *SLC26A4*, поскольку на это указывают высокая частота встречаемости в популяционных выборках и то, что данная миссенс-замена теоретически не нарушает структурную стабильность белка пендрина (*SLC26A4*). Однако, учитывая редкую встречаемость в мире, отсутствие генотип-фенотипических и функциональных данных, в настоящее время вариант с.757A>G p.(Ile253Val) по критериям ACMG классифицируется как вариант неопределенного значения.

*Работа выполнена в рамках НИР ЯНЦ КМП «Изучение генетической структуры и груза наследственной патологии в популяциях Республики Саха (Якутия) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).*

## Литература

1. Analysis of *SLC26A4*, *FOX11*, and *KCNJ10* Gene Variants in Patients with Incomplete Partition of the Cochlea and Enlarged Vestibular Aqueduct (EVA) Anomalies / L.A. Klarov, V.G. Pshennikova, G.P. Romanov [et al] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23. – P. 15372. DOI: 10.3390/ijms232315372.
2. Bassot C. Mapping pathogenic mutations suggests an innovative structural model for the pendrin (*SLC26A4*) transmembrane domain / C. Bassot, G. Minervini, E. Leonardi, S.C.E. Tosatto // *Biochimie.* – 2017. – V. 132. – P. 109-120. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.10.002.
3. Common molecular etiologies are rare in nonsyndromic Tibetan Chinese patients with hearing impairment / Y. Yuan, X. Zhang, S. Huang [et al] // *PLoS One.* – 2012. – V. 7(2):e30720. DOI: 10.1371/journal.pone.0030720.
4. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China / Y. Yuan, Y. You, D. Huang [et al] // *J Transl Med.* – 2009. – V. 7. – P. 79. DOI: 10.1186/1479-5876-7-79.
5. Concurrent newborn hearing and genetic screening of common hearing loss variants with bloodspot-based targeted next generation sequencing in Jiangxi province / H. Luo, Y. Yang, X. Wang [et al] // *Front Pediatr.* – 2022. – V. 10. – P. 1020519. DOI: 10.3389/fped.2022.1020519.
6. Del Castillo F.J. DFNB1 Non-syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes / F.J. Del Castillo, I. Del Castillo // *Front Mol Neurosci.* – 2017. – V. 10. – P. 428. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00428.
7. Diagnostic Yield of Targeted Hearing Loss Gene Panel Sequencing in a Large German Cohort With a Balanced Age Distribution from a Single Diagnostic Center: An Eight-year Study / A. Tropitzsch, T. Schade-Mann, P. Gamberinger [et al] // *Ear Hear.* – 2022 – V. 43(3). – P. 1049-1066. DOI: 10.1097/AUD.0000000000001159.
8. Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss / A.M. Oza, M.T. DiStefano, S.E. Hemphill [et al] // *Hum Mutat.* – 2018. – V. 39(11). – P. 1593-1613. DOI: 10.1002/humu.23630.
9. Genetic Epidemiology and Clinical Features of Hereditary Hearing Impairment in the Tai-



wanese Population / C-C. Wu, C-Y. Tsai, Y-H. Lin [et al] // *Genes*. – 2019. – V. 10(10). – P. 772. DOI: 10.3390/genes10100772.

10. Genetic screening of a Chinese cohort of children with hearing loss using a next-generation sequencing panel / J. Ma, X. Ma, K. Lin [et al] // *Hum Genomics*. – 2023. – V. 7(1). – P. 1. DOI: 10.1186/s40246-022-00449-1.

11. Genotyping and audiological characteristics of infants with a single-allele SLC26A4 mutation / X. Zhao, L. Huang, X. Wang [et al] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2019. – V. 116. – P. 153-158. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.10.046.

12. Global genetic insight contributed by consanguineous Pakistani families segregating hearing loss / Richard EM, Santos-Cortez RLP, Faridi R, [et al] // *Hum Mutat.* – 2019. – V. 40(1). – P. 53-72. DOI: 10.1002/humu.23666.

13. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome / K. Tunyasuvunakool, J. Adler, Z. Wu [et al] // *Nature*. – 2021. – V. 596(7873). – P. 590-596. doi: 10.1038/s41586-021-03828-1.

14. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold / J. Jumper, R. Evans, A. Pritzel [et al] // *Nature*. – 2021. – V. 596. – P. 583-589. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.

15. Human SLC26A4/Pendrin STAS domain is a nucleotide-binding protein: Refolding and characterization for structural studies / A.K. Sharma, T. Krieger, A.C. Rigby [et al] // *Biochem Biophys Rep.* – 2016. – V. 8. – P. 184-191. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.08.022.

16. Increased diagnostic yield in a cohort of hearing loss families using a comprehensive stepwise strategy of molecular testing / B. Zeng, H. Xu, Y. Yu [et al] // *Front Genet.* – 2022. – V. 13. – P. 1057293. DOI: 10.3389/fgene.2022.1057293.

17. Molecular architecture and the structural basis for anion interaction in prestin and SLC26

transporters / D. Gorbunov, M. Sturlese, F. Nies [et al] // *Nat Commun.* – 2014. – V. 5. – P. 3622. DOI: 10.1038/ncomms4622.

18. Molecular epidemiology and functional assessment of novel allelic variants of SLC26A4 in non-syndromic hearing loss patients with enlarged vestibular aqueduct in China / Y. Yuan, W. Guo, J. Tang [et al] // *PLoS One*. – 2012. – V. 7(11):e49984. DOI: 10.1371/journal.pone.0049984.

19. Morton C.C. Newborn hearing screening – a silent revolution / C.C. Morton, W.E. Nance // *N Engl J Med.* – 2006. – V. 354(20). – P. 2151-2164. DOI: 10.1056/NEJMra050700.

20. Novel mutations of SLC26A4 in Chinese patients with nonsyndromic hearing loss / Yao G, Chen D, Wang H, [et al] // *Acta Otolaryngol.* – 2013. – V. 133(8). – P. 833-41. DOI: 10.1097/00016489.2013.777160.

21. Pendred Syndrome Is Caused by Pathogenic variants in a Putative Sulphate Transporter Gene (PDS) / L.A. Everrett, B. Glaser, J.C. Beck [et al] // *Nat. Genet.* – 1997. – V. 17. – P. 411-422. DOI: 10.1038/ng1297-411.

22. Pendrin, Encoded by the Pendred Syndrome Gene, Resides in the Apical Region of Renal Intercalated Cells and Mediates Bicarbonate Secretion / I.E. Royaux, S.M. Wall, L.P. Karniski, [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 4221-4226. DOI: 10.1073/pnas.071516798.

23. Scott D.A. Human Pendrin Expressed in *Xenopus* Laevis Oocytes Mediates Chloride/Formate Exchange / D.A. Scott, L.P. Karniski // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2000. – V. 278. – P. 207-211. DOI: 10.1152/ajpcell.2000.278.1.C207.

24. Soleimani M. Molecular physiology of the renal chloride-formate exchanger / M. Soleimani // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2001. – V. 10. – P. 677-683. DOI:

10.1097/00041552-200109000-00020.

25. Spectrum and Frequency of the GJB2 Gene Pathogenic Variants in a Large Cohort of Patients with Hearing Impairment Living in a Subarctic Region of Russia (the Sakha Republic) / N.A. Barashkov, V.G. Pshennikova, O.L. Posukh [et al] // *PLoS One*. – 2016. – V. 11(5):e0156300. DOI: 10.1371/journal.pone.0156300.

26. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al] // *Genet Med.* – 2015. – V. 17(5). – P. 405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

27. Structure of a prokaryotic fumarate transporter reveals the architecture of the SLC26 family / E.R. Geertsma, Y.N. Chang, F.R. Shaik [et al] // *Nat Struct Mol Biol.* – 2015. – V. 22. – P. 803-808. DOI: 10.1038/nsmb.3091.

28. The Pendred Syndrome Gene Encodes a Chloride-Iodide Transport Protein / D.A. Scott, R. Wang, T.M. Kreman [et al] // *Nat. Genet.* – 1999. – V. 21. – P. 440-443. DOI: 10.1038/7783.

29. The Pendrin Polypeptide. In: Dossena, S., Paulmichl, M. (eds) *The Role of Pendrin in Health and Disease* / S. Dossena, E. Bernardinelli, A.K. Sharma [et al] // Springer, Cham. – 2017. – P. 187-220. DOI: 10.1007/978-3-319-43287-8\_11.

30. Thiocyanate transport in resting and IL-4-stimulated human bronchial epithelial cells: role of pendrin and anion channels / N. Pedemonte, E. Caci, E. Sondo [et al] // *J Immunol.* – 2007. – V. 178. P. 5144-5153. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5144.

31. Whole-exome sequencing identifies genetic variants of hearing loss in 113 Chinese families / J. Pan, S. Ma, Y. Teng [et al] // *Clin Chim Acta.* – 2022. – V. 532. – P. 53-60. DOI: 10.1016/j.cca.2022.05.020.

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.21

УДК 579.61; 616.31; 616.8-092

Н.В. Давидович, А.С. Галиева, Н.Н. Кукалевская,  
Е.Н. Башилова, Н.Г. Давыдова, А.С. Оправин, Т.А. Бажукова

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск: **ДАВИДОВИЧ Наталия Валерьевна** – к.м.н., доцент, nvddavidovich@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>, **ГАЛИЕВА Александра Сергеевна** – ассистент кафедры, alexgalieva@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7037-7730>, **КУКАЛЕВСКАЯ Наталья Николаевна** – ассистент кафедры, n.kukalevskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3371-1485>, **БАШИЛОВА Елена Николаевна** – к.м.н., доцент, ebashilova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>, **ДАВИДОВА Надежда Геннадьевна** – к.м.н., доцент, nadindavydova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0700-4261>, **ОПРАВИН Александр Сергеевич** – д.м.н., проф., зав.кафедрой, opravin\_52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0057-3357>, **БАЖУКОВА Татьяна Александровна** – д.м.н., проф., зав.кафедрой, tbazhukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7890-2341>.

Определен уровень секреции адгезивных молекул семейства селектинов и суперселектинов иммуноглобулинов в зубодесневом кармане и их взаимосвязи с маркерными пародонтопатогенами. Для исследования были получены смывы зубодесневого кармана пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и интактным пародонтом. Выявленные повышенные концентрации растворимых адгезивных молекул sICAM-1, sVCAM, sE- и sL-селектина могут свидетельствовать об альтерации эндотелиальных клеток вследствие персистирующего воспалительного процесса, вызванного факторами вирулентности специфической субгингивальной бактериальной флоры.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит, пародонтопатогенные бактерии, воспаление, молекулы адгезии, эндотелиальная дисфункция.

The aim of the study was to determine the level of secretion of adhesive molecules of the selectin family and the superfamily of immunoglobulins in the gingival/periodontal pocket and their relationship with marker periodontal pathogens. For the study, flushes of the gingival pocket (a total of 88 samples) of patients with chronic generalized periodontitis and intact periodontitis were obtained. Thus, elevated concentrations of the soluble adhesive molecules sICAM-1, sVCAM, sE- and sL-selectin may indicate endothelial cell alteration due to persistent inflammatory process caused by virulence factors of specific subgingival bacterial flora.

**Keywords:** chronic generalized periodontitis, periodontal pathogenic bacteria, inflammation, adhesion molecules, endothelial dysfunction.

**Введение.** Патогенетические аспекты возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) включают дисбаланс микробиоты биотопов ротовой полости, а также сдвиги в системе иммунного реагирования: изменение секреции маркеров воспалительного процесса – цитокинов, антимикробных пептидов, белков острой фазы и секреторных иммуноглобулинов десневой жидкости. К основным бактериям, участвующим в возникновении и прогрессировании ВЗП, включая хронический генерализованный пародонтит (ХГП), относят грамотрицательную анаэробную флору: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia* [1, 2]. Отличаясь высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами, данные представители бактериального сообщества способствуют повреждению мембран клеточных стенок эндотелиоцитов, проникновению в сосудистое русло и токсигенному действию на эндотелий сосудов. Возникающие при хроническом пародонтите проявления дисфункции эндотелия, сопровождающиеся нарушением его антиагрегантных, антикоагулянтных, фибринолитических свойств, могут лежать в основе возникновения и прогрессирования данного заболевания [8].

Таким образом, особый интерес представляет изучение маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. Ключевую роль в изменении адгезивных свойств сосудистой стенки играет сложная система мембранных белков, экспрессируемых на поверхности эндотелиоцитов – молекул межклеточной адгезии, включающих интегрины, адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, селектины, кадгерина и хоминговые рецепторы лейкоцитов. Так, молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), член суперсемейства иммуноглобулинов и функциональный лиганд для лейкоцитарного интегрин LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated Antigen-1) является маркером, запускающим воспалительные реакции, и экспрессируется раньше и в большем объеме, чем HLA-DR. В исследованиях показано, что молекула адгезии сосуда эндотелия 1 (sVCAM), также член суперсемейства иммуноглобулинов, постоянно не экспрессируется на эндотелии, но может синтезироваться в ответ на стимуляцию бактериальными

липополисахаридами, TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 [3, 4], а также ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4. Молекула-1 эндотелиально-лейкоцитарной адгезии (sE-селектин) и молекула адгезии-1 лейкоцитов к эндотелиальным клеткам (sL-селектин) способствуют образованию первых, ещё не прочных контактов неактивированных полиморфноядерных лейкоцитов с эндотелием в местах воспаления, опосредуют начальное взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, а уровень их экспрессии на эндотелии связан с воспалением [2, 3, 8].

**Цель работы** – определить уровень секреции адгезивных молекул семейства селектинов и суперсемейства иммуноглобулинов в зубодесневом кармане и их взаимосвязь с маркерными пародонтопатогенами.

**Материалы и методы.** Проведено стоматологическое и клиничко-лабораторное исследование 88 чел. в возрасте от 18 до 45 лет, проходящих курсы амбулаторного лечения у врача-стоматолога на базе стоматологической поликлиники г. Северодвинск Архангельской области. Комплексное исследование включало определение стоматологического статуса, иммунологический, а также молекулярно-генетический анализ и социологическое исследование с проведением анкетирования. Медицинское исследование проводилось с соблюдением правил международного стандарта GCP и протокола, одобренного локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 08/11 от 28.11.2018 г.). При этом были сформированы 2 группы: 1-я – пациенты с диагнозом «хронический пародонтит» ( $n=56$ ), из них лёгкой ( $n=32$ ) и средней степени тяжести ( $n=24$ ) в соответствии с МКБ 10: K05.31 – хронический (генерализованный) пародонтит (лёгкая, средняя степень); 2-я – группа контроля с интактным пародонтом ( $n=32$ ). Основными критериями включения в формирование групп были информированное согласие пациентов, возрастная категория 18-45 лет, наличие хронического пародонтита лёгкой и средней степени тяжести и удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта. Критериями исключения из исследования стали: другие воспалительные заболевания в полости рта, беременность, послеродовой период.

При проведении исследования отделяемое зубодесневое кармана (ЗДК) получали путём проведения аспирации с применением стерильного шприц-тюбика, далее полученный материал центрифугировали при 1500

об/мин с экспозицией на 20 мин. При этом аликвоты образцов клинического материала замораживали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  для дальнейшего проведения молекулярно-генетических и иммунологических анализов.

С применением иммуноферментного анализа (ИФА) в размороженных пробах отделяемых ЗДК определяли концентрацию растворимых форм молекул адгезии sICAM-1, sVCAM, sE-селектина и sL-селектина в соответствии с требованиями инструкций производителя («Nycult Biotech», Нидерланды). Изучение оптической плотности содержимых ячеек планшета проводили и регистрировали на фотометрическом аппарате «Multiscan EX» («Thermo Fisher Scientific», США). Расчет проводили по инструкциям производителя с применением калибровочных кривых, сформированным на основании измерения стандартов.

Маркерные пародонтопатогенные микроорганизмы определяли в режиме реального времени с использованием способа полимеразной цепной реакции (ПТ-ПЦР). При этом пародонтопатогенные бактерии I порядка включали: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, пародонтопатогенные представители II порядка – *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, грибы *Candida albicans*. Исследование проводилось в соответствии с требованиями, представленными производителем на амплификаторе детектирующем ДТлайт («ПародонтоСкрин», ООО «ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования с распределением данных по изучаемым параметрам проведена с применением пакета специальных программ «STATA v.12» («Stata Corp», USA). Статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) определяли с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционную оценку проводили по методу Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** Десневая жидкость является обменной средой, которая способствует миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов сквозь эпителий в десневой желобок и находится под влиянием бактериальных хемотаксических факторов. Процесс воспаления пародонта характеризуется рядом факторов: увеличение числа мигрирующих лейкоцитов, дисфункция эндотелия за счет повышения адгезивности, что, вероятно, необходимо для создания препятствий пенетрации пародонтопатогенной ми-

Таблица 1

Уровень экспрессии молекул адгезии отделяемого ЗДК у пациентов с хроническим пародонтитом и у пациентов с интактным пародонтом М [Q1; Q3]

Молекулы адгезии, (нг/мл)	1 группа (хронический пародонтит)	2 группа (интактный пародонт)	Статистический уровень значимости
sL-селектин	9,2 [5,8; 14,7]	5,1 [2,9; 10,1]	p=0,045
sE-селектин	5,4 [4,0; 6,7]	3,3 [0,4; 4,8]	p=0,038
sICAM-1	83,0 [69,7; 98,5]	8,6 [2,5; 11,4]	p=0,022
sVCAM	76,2 [56,4; 82,8]	4,2 [2,1; 8,3]	p=0,023

Таблица 2

Корреляционная матрица растворимых молекул адгезии в смывах ЗДК и маркеров пародонтопатогенных микроорганизмов зубодесневого кармана

Показатели	sL-селектин	sE-селектин	sICAM-1	sVCAM
Пародонтит				
<i>P. gingivalis</i>	r=0,289 (p=0,04)	r=0,322 (p=0,034)	<b>r=0,628</b> (p<0,001)	<b>r=0,542</b> (p=0,05)
<i>T. forsythia</i>	r=0,263 (p=0,03)	r=0,434 (p=0,03)	r=0,142 (p=0,03)	<b>r=0,683</b> (p=0,02)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	r=0,371 (p=0,02)	r=0,283 (p=0,006)	<b>r=0,821</b> (p=0,04)	<b>r=0,621</b> (p=0,04)
Ассоциации пародонтопатогенов	r=0,388 (p=0,31)	r=0,189 (p=0,05)	r=0,112 (p=0,02)	r=0,311 (p=0,04)
Контроль				
<i>T. denticola</i>	<b>r=-0,482</b> (p=0,03)	r=0,134 (p=0,36)	r=0,179 (p=0,2)	r=0,212 (p=0,4)
<i>P. intermedia</i>	r=0,424 (p=0,33)	r=0,017 (p=0,26)	r=0,122 (p=0,08)	r=0,165 (p=0,3)

крофлоры в эпителий желобка и в подлежащие ткани пародонта [7]. В нашем исследовании содержание растворимых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM, sE-селектина и sL-селектина у пациентов с хроническим пародонтитом было значительно выше по сравнению с обследованными группы контроля, что подтверждает данное предположение. Так, концентрации растворимых форм молекул адгезии sICAM-1, sVCAM, sE-селектина и sL-селектина при хроническом пародонтите превышали таковые в группе контроля. По сравнению с пациентами с интактным пародонтом, концентрация молекул sL- и sE-селектинов в отделяемом зубодесневого кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом увеличивалась в среднем на 80,4% и 63,6% соответственно. Тогда как концентрации адгезивных белков семейства суперсемейства иммуноглобулинов sICAM-1 и sVCAM у лиц с ХГП превышали соответствующие концентрации группы контроля в большей степени: в 9,7 и 18,1 раза соответственно (табл. 1).

При оценке уровня экспрессии адгезивных молекул в зависимости от степени тяжести хронического пародонтита было установлено, что в подгруппе с легким течением (n=32) концентрации sL-селектина и sE-селектина были ниже на 55,9% (p=0,048) и 28% (p=0,032), чем в подгруппе со средней степенью тяжести (n=24), и составили 6,0 нг/мл [5,8; 6,3] и 4,3 нг/мл [4,0; 4,8] соответственно. При легкой степени тяжести течения ХГП концентрации растворимых форм молекул адгезии суперсемейства иммуноглобулинов также были ниже: концентрация sICAM-1 составила 72,5 [69,7; 73,1] нг/мл, что на 27% (p=0,05) ниже группы со средней степенью, тогда как концентрация sVCAM составила 62,7 [56,4; 68,0] нг/мл, что на 24,6% (p=0,036) ниже показателя группы со средней степенью тяжести хронического пародонтита.

Выявленные в нашем исследовании сдвиги в секреции молекул адгезии в отделяемом зубодесневого кармана соотносятся с данными по изучению сывороточных концентраций адгезивных молекул при хроническом пародонтите [2]. Так, результаты проведенных исследований свидетельствуют о развитии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом системных, связанных с нарушением адгезивных свойств стенки сосудов, проявляющихся в повышении сывороточных концентраций sICAM-1,

sVCAM, sE-и sL-селектина, вызванных альтерацией эндотелиоцитов [3].

Для установления точек приложения показателей молекул межклеточной адгезии в патогенезе дисфункции эндотелия при развитии воспалительных и деструктивных изменений пародонтальных тканей нами были оценены маркеры пародонтопатогенных микроорганизмов зубодесневого кармана. У пациентов, имеющих хронический пародонтит, пародонтопатогенная бактериальная флора выявлялась в 96,4% случаев. Микробиом полости рта находится в постоянном динамическом равновесии: нормальная микробная флора обеспечивает процессы колонизационной резистентности и репаративной регенерации, тогда как появление пародонтопатогенных бактерий способствует формированию сдвигов гомеостаза ротовой экосистемы и формированию воспалительно-деструктивного процесса.

Именно микробный фактор лежит в основе возникновения и прогрессирования ВЗП: воспалительная реакция со стороны соединительной ткани и эндотелия приводит к нарушению целостности зубодесневого эпителия, впоследствии вызывая образование глубоких пародонтальных карманов [1, 6, 8]. Среди выделенных пародонтопатогенов в группе с ХГП наибольшей частотой встречаемости обладали пародонтопатогенные бактерии I порядка: *A. actinomycetemcomitans* в 85,7% случаев, *P. gingivalis* - 78,6, *T. forsythia* - 57,1%. Также были выделены пародонтопатогены II порядка: *P. intermedia* в 53,6% случаев, *T. denticola* в 46,4% случаев. *C. albicans* выявлена в 4,5% случаев. Ассоциации пародонтопатогенов выявлены у 16 чел. (28,6%) в подгруппе с хроническим пародонтитом средней степени тяжести: наиболее часто выделялась ассоциация *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingi-*



*valis* в 14,3% случаев. Ассоциации *P. gingivalis* с *T. forsythia* выявлены в 8,9% случаев. Выявленная у пациентов пародонтопатогенная микрофлора отличается высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами, данные представители бактериального сообщества способствуют повреждению мембран клеточных стенок, проникновению в сосудистое русло и токсигенному действию на эндотелий сосудов [6]. Так, лейкотоксин *A. actinomycetemcomitans* вызывает разрушение объекта фагоцитоза за счет взаимодействия полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов CD11a/CD18, ускоряет лизис моноцитов, активируя каспазу-1 [5]. Вирулентность *P. gingivalis* оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов: адгезия и инвазия данного пародонтопатогена приводит к генерации активных форм кислорода в эндотелиоцитах, вызывая повреждающий клетки оксидативный стресс [4]. Также, по мнению ряда авторов, факторы агрессии *P. gingivalis* приводят к разрушению альфа-тубулина и бета-1-интегрина, а также снижению активации ERK1/2, что, вероятно, может способствовать проапоптотическим эффектам. Протео- и гликолитические ферменты *T. forsythia* осуществляют связывание микроорганизмов с эритроцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и фибробластами. При этом поверхностный антиген BspA *T. forsythia* стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках при взаимодействии с CD14 и TLR4 [1, 5].

Исследования, проведенные у пациентов с интактным пародонтом, показали, что частота выявления маркеров пародонтопатогенных видов составила 28,5%: *T. denticola* выделялась в 9,4%, *P. intermedia* в 6,3% случаев. При этом пародонтопатогенные бактерии I порядка и пародонтопатогены в ассоциациях выявлены не были.

Для проведения глубокой патогенетической оценки взаимосвязи между выявленными видами пародонтопатогенов и содержанием растворимых форм молекул адгезии зубодесневой жидкости проведен корреляционный анализ полученных в ходе исследования результатов (табл. 2).

Молекулы суперсемейства иммуноглобулинов sVCAM и sICAM-1 выполняют селективную лейкоцитарную адгезию и способствуют накоплению мононуклеарных клеток в период перехода острой фазы в хроническую стадию с лейкоцитарно-эндотелиальным взаимодействием. ICAM-1 с рецепто-

ром LFA-1 обеспечивают выработку Т-лимфоцитов, а сочетанное действие Т-клеточных рецепторов и CD2 оказывает влияние на изменение состояния LFA-1 с дальнейшим повышением связывания с ICAM-1. При этом такое повышение молекул в десневой жидкости свидетельствует о персистирующем воспалительном процессе, вызванном микробной флорой, что находит отражение в выявленных корреляциях sVCAM и sICAM-1 с пародонтопатогенами I порядка *P. gingivalis*, *T. forsythia* и *A. actinomycetemcomitans* [3, 9].

Следует отметить, что проницаемость эпителия способствует быстрому попаданию в десну внешних молекул и клеток иммунной системы, а также обеспечивает доставку различных веществ в обоих направлениях [7]. Ряд исследователей указывают, что L-селектин создает условия для формирования феномена «катящихся» нейтрофилов внутри сосудов с адгезией лейкоцитов к эндотелию, что, в свою очередь, приводит к их накоплению в зоне воспаления. При этом металлопротеиназы способствуют расщеплению L-селектина с дальнейшим снижением контроля L-селектин-опосредованной адгезии. Индуцибельная адгезивная молекула Е-селектина синтезируется и экспрессируется эндотелиальными клетками после стимуляции провоспалительными цитокинами либо бактериальными эндотоксинами [2, 8, 9]. Вероятно, повышение экспрессии адгезивных молекул семейства селектинов может отражать значительное их расходование в ходе иммунных реакций, направленных на эрадикацию пародонтопатогенов, что находит отражение в выявленной отрицательной корреляции средней степени силы sL-селектина и *T. denticola* у лиц группы контроля.

**Заключение.** Выявленные повышенные концентрации растворимых адгезивных молекул sICAM-1, sVCAM, sE- и sL-селектина при средней степени тяжести ХГП могут свидетельствовать об альтерации эндотелиальных клеток и дисфункции эндотелия, сопровождающейся нарушением его антиагрегантных, антикоагулянтных, фибринолитических свойств вследствие персистирующего воспалительного процесса, вызванного факторами вирулентности специфической субгингивальной пародонтопатогенной флоры, преимущественно I порядка.

Таким образом, растворимые молекулы клеточной адгезии sVCAM и sICAM-1, sE-селектина и sL-селектина являются дополнительными лабора-

торными маркерами для определения тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом.

## Литература

1. Эндоэкология полости рта и цитоморфологические особенности буккального эпителия у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта / А.С. Галиева [и др.] // Экология человека. 2022. Т. 29, № 7. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106242>

Oral endoecology and cytomorphological features of buccal epithelium in individuals with inflammatory periodontal disease / Galieva AS [et. al]. Human Ecology. (29): 20-23. DOI 10.17816/humeco106242. EDN LAZCAP.

2. Растворимые формы адгезивных молекул в сыворотке крови в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции при хроническом генерализованном пародонтите / Т.В. Говорунова, Э.Б. Попыхова, В.Ю. Широков [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. №12. С. 747-752. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-747-752>

Soluble forms of adhesive molecules in blood serum as a marker of endothelial dysfunction in chronic generalized parodontitis. Govorunova T.V., Popokhova E.B., Shirokov V.Yu. [et al.] //Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2019; 64 (12): 747-752. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-747-752>

3. Взаимосвязи маркерных пародонтопатогенов с уровнем секреции иммунного компонента SCD14 при воспалительных заболеваниях пародонта / Н. В. Давидович, А. С. Галиева, А. С. Оправин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 8. С. 471-475. DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-8-471-475.

Correlation of marker periodontopathogenic bacteria with the immune component sCD14 secretion level in inflammatory periodontal diseases Davidovich N.V., Galieva A.S., Opravin A.S. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2022; 67(8): 471-475. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-8-471-475>

4. Кордюк М.Ю., Петрова А.М., Малежик М.С. Роль адгезивных молекул в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта у детей // Национальная школа челюстно-лицевой хирургии и имплантологии в Иркутске: Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции. Под общей редакцией Т.А. Гайдаровой. Иркутск: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Иркутский научный центр хирургии и травматологии", 2021. С. 85-88.

Kordyuk M.Yu., Petrova A.M., Malezhik M.S. The role of adhesive molecules in the pathogenesis of inflammatory diseases of the oral cavity in children. National School of Maxillofacial Surgery and Implantology in Irkutsk: Proceedings of XII All-Russian Scientific and Practical Conference. Under the general editorship of T.A. Gaidarova. - Irkutsk: Federal State Budgetary Scientific Institution "Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology", 2021. - P. 85-88.

5. Царёв В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. №5. С.101-112.

Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontal pathogenic bacteria are the main factor in the onset and development of periodontitis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2017, No. 5, P. 101-112.

6. Роль дисфункции эндотелия сосудистой стенки в развитии нарушений микроциркуляции при воспалительных заболеваниях пародонта / В.Ю. Широков, А.Н. Иванов, А.С. Данилов [и др.] // Стоматология. 2014. Т.93, №2. С.67-69.

Role of endothelium dysfunction in microcirculatory disorders by periodontal disease. Shirokov V.Iu., Ivanov A.N., Danilov A.S. [et. al]. *Dentistry*. 2014;93(2):67-69.

7. Янушевич О.О., Вавилова Т.П., Островская И.Г. Десневая жидкость. Неинвазивные исследования в стоматологии: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 160 с. Yanushevich, O.O. Gingival fluid. Non-invasive research in

dentistry: textbook/ Yanushevich O.O., Vavilova T.P., Ostrovskaya I.G. - Moscow : GEHOTAR-Media, 2019. - 160 p.

8. Bashir R, Chahal K. Periodontal therapy and cell adhesion. *Br Dent J*. 2020;229(3):151-152. doi:10.1038/s41415-020-2015-7

9. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019;42(1):27-35. doi:10.1016/j.bj.2018.12.001

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

И. В. Аверьянова, С. И. Вдовенко

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТЕПЛОВИЗИОННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРЯН В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.22

УДК 612.563; 612.015.3; 612.13

С целью выявления онтогенетических особенностей в структуре тепловизионных изображений жителей Севера было проведено комплексное исследование мужчин 15-74 лет постоянных жителей Магаданской области. Анализировались показатели термографии, гемодинамики, газообмена и энергеметаболизма. Установлено возрастное снижение температуры как отдельных участков тела, так и средневзвешенных показателей, по всем проанализированным точкам съема. Суточные энергозатраты в состоянии покоя, потребление кислорода на килограмм массы тела, а также коэффициент использования кислорода также были максимальными в группе юношей и минимальными – у пожилых мужчин. Среднегрупповые показатели периферического сопротивления сосудов возрастали от лиц подросткового к лицам пожилого возраста, в то время как значения минутного объема крови снижались более чем в половину в том же возрастном диапазоне.

**Ключевые слова:** термография, метаболизм, гемодинамика, Север, мужчины, адаптация.

In order to identify ontogenetic features in the structure of thermal imaging pictures of the inhabitants of the North, a comprehensive study of men aged 15-74 years old permanent residents of the Magadan region was carried out. The indicators of thermography, hemodynamics, gas exchange and energy metabolism were analyzed. An age-related decrease in temperature was established both for individual parts of the body, and for weighted averages, for all analyzed sampling points. The daily energy consumption per kilogram of body weight, as well as the oxygen utilization factor were also maximal in the group of young men and minimal in elderly men. The average group indicators of peripheral vascular resistance increased from adolescents to the elderly, while the cardiac output values dropped in more than half within the same age range.

**Keywords:** thermography, metabolism, hemodynamics, North, men, adaptation.

**Введение.** Температура человеческого тела хорошо известна как один из ключевых показателей жизнедеятельности [21]. Центральная роль метаболизма у эндотермических животных заключается в поддержании основной температуры тела в пределах нескольких десятых градуса Цельсия, что позволяет поддерживать температурный гомеостаз независимо от метеорологических условий, но при очень высоких затратах энергии [10]. Измерение температуры тела является одной из старейших количественных оценок метаболического баланса [18]. Инфракрасная термография яв-

ляется «бесконтактным» и «нерадиационным» методом визуализации, направленным на изучение физиологических возможностей, связанных с тепловыми гомеостатическими действиями организма, выраженными через терморегуляцию кожи [20]. Современное тепловидение – это научно обоснованный широко используемый в разных областях науки, техники и народного хозяйства метод регистрации поверхностного распределения температуры тела с возможностью преобразования полученных двумерных тепловых картин в цифровой форму, пригодную для качественного и количественного анализа [4]. Принцип действия тепловизора основан на преобразовании инфракрасного теплового излучения в электрический сигнал, который усиливается и затем воспроизводится на ЖК-экране в виде цветной картины распределения температуры [7]. Тело гомойотерма описывается

моделью терморегуляции ядро-оболочка [17]. Ядро тела относительно стабилизировано по температуре, но оболочка тела (поверхностных тканей и главным образом кожи) формирует часть регулирующего процесса [16]. Выдвинута гипотеза, что кожа как физическая граница этой модели является своего рода «зеркалом», отражающим внутренние термодинамические процессы.

Возраст играет важную роль в балансе между производством тепла и его потерей. По мере увеличения возраста способность организма поддерживать внутреннюю температуру начинает снижаться [21]. Исходя из вышесказанного, **целью** данного исследования является выявление возраст-ассоциированных изменений тепловизионных изображений в различных областях тела с использованием инфракрасной термографии у мужчин-северян.

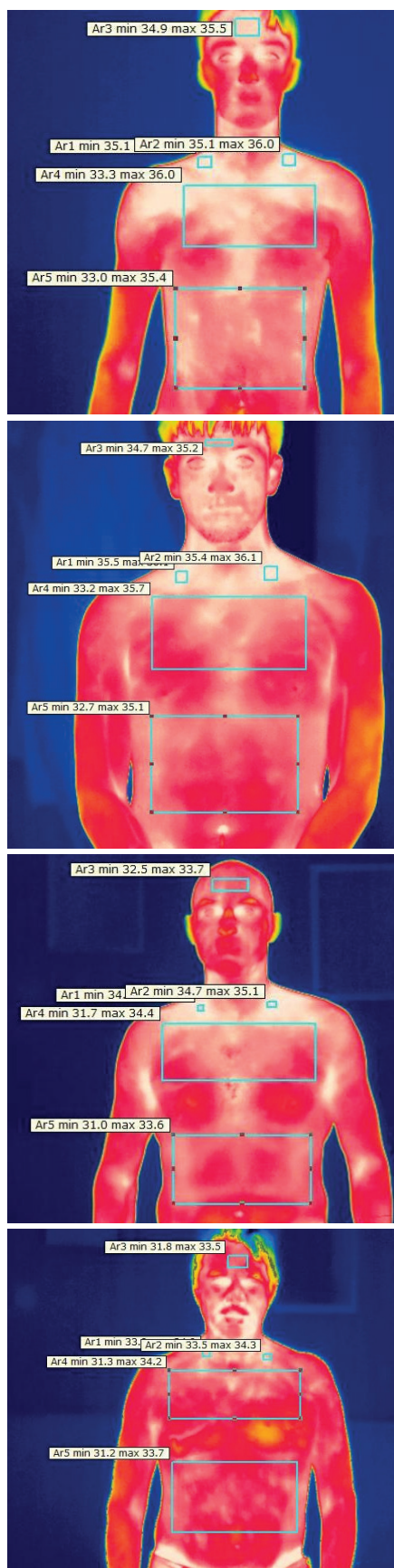
НИЦ «Арктика» Дальневосточного отделения РАН: **АВЕРЬЯНОВА Инесса Владиславовна** – д.б.н., гл.н.с. <http://orcid.org/0000-0002-4511-6782>, [Inessa1382@mail.ru](mailto:Inessa1382@mail.ru), **ВДОВЕНКО Сергей Игоревич** – к.б.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0003-4761-5144>.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 452 лица мужского пола из числа европеоидов, постоянно проживающих в Магаданской области. Все обследуемые были разделены на четыре группы: подростки,  $n = 95$  (средний возраст  $16,2 \pm 0,4$  года, длина тела  $179,1 \pm 0,5$  см, масса тела  $70,5 \pm 0,5$  кг, индекс массы тела  $20,7 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>), юноши,  $n = 192$  ( $19,2 \pm 0,5$  года,  $178,9 \pm 0,7$  см,  $66,4 \pm 1,2$  кг,  $21,7 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>), мужчины зрелого возраста,  $n = 109$  ( $38,2 \pm 0,7$  года,  $180,1 \pm 0,5$  см,  $84,1 \pm 0,9$  кг,  $25,9 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>), мужчины пожилого возраста,  $n = 56$  ( $67,2 \pm 1,1$  года,  $172,9 \pm 0,8$  см,  $83,9 \pm 1,3$  кг,  $27,9 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup>).

Термографическая съемка осуществлялась в исходном положении стоя, с использованием тепловизора «FLIR SC620» (Швеция). Прибор обеспечивал длинноволновую (7,5-13 мкм) визуализацию с чувствительностью не менее  $0,1^\circ\text{C}$  и пространственным разрешением  $640 \times 480$  пикселей. Исследовательские работы проводились в соответствии со стандартами, установленными Европейской термографической Ассоциацией [12]. Анализ тепловизионных изображений проводился в отношении 8 областей передней и задней частей тела (рисунк): средняя температура ( $^\circ\text{C}$ )  $C_1$  – левой подключичной области,  $C_2$  – правой подключичной области,  $C_3$  – лба,  $C_4$  – груди,  $C_5$  – поверхности живота,  $C_6$  – верхней части спины,  $C_7$  – зоны лопаток,  $C_8$  – поясницы. Для каждой выбранной области была получена средняя температура поверхности, которая была более репрезентативной для данного участка, чем минимальное и максимальное ее значение. Преимущество инфракрасных систем по сравнению с другими методами измерения температуры заключается в возможности одновременного анализа большого количества изображений-элементов (пикселей) за короткий промежуток времени, после чего возможна обработка изображений в реальном времени [11].

Уровень энергетического обмена изучали с помощью метабологафа «Спиrolан-М» (Россия). Определялись энерготраты в состоянии покоя в сутки (ккал/день), процентное отношение энергозатрат к должному уровню (%), потребление кислорода (ПО<sub>2</sub>, мл/кг) и коэффициент использования кислорода (КИО<sub>2</sub>, мл/л).

Характеристики сердечно-сосудистой системы изучались с использованием тонометра Nesei DS-1862 (Япония). Расчетным путем определяли минутный объем крови (МОК, мл/мин)



Тепловизионные изображения представителей разных обследованных групп: подростков (1), юношей (2), мужчин зрелого возраста (3), мужчин пожилого возраста (4)

и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин·с·см<sup>-5</sup>).

Все исследовательские работы проводились в соответствии с постулатами Хельсинской Декларации, протокол исследования был одобрен локальной комиссией по биоэтике НИЦ «Арктика» ДВО РАН. Мужчины различных возрастных групп являлись постоянными жителями Севера, характеризовались сходными условиями жизни и режимом двигательной активности. Особое внимание было уделено детальному разъяснению всех нюансов предстоящих исследований и получению письменного согласия у каждого обследуемого.

Обработку полученного материала производили с использованием прикладного пакета «Statistica 7.0». Проверка на нормальность измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка, все количественные данные были нормально распределены. Результаты обработки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ). Статистическая значимость различий определялась с помощью критерия Шеффе. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0.05; 0.01; 0.001.

**Результаты и обсуждение.** В таблице представлены характеристики тепловизионного портрета лиц мужского пола различных возрастов. По величине средневзвешенной температуры и усредненным значениям, а также по всем локальным съемкам (за исключением 5-й зоны – область живота), максимальные температуры были установлены для юношей ( $34,91^\circ\text{C}$ ), а минимальные показатели были выявлены для мужчин пожилого возраста ( $33,69^\circ\text{C}$ ), совокупное снижение температуры, таким образом, составило  $1,22^\circ\text{C}$ . Следует отметить, что различия («перепад») между данными температурными экстремумами растут от верхних зон вентральной части тела и, наоборот, уменьшаются в вертикальном направлении дорсальной стороны тела. Так, если в ряду «левая подключичная зона – область живота» данная разница растет с 1% до 5%, то от верхней части спины к пояснице происходит уменьшение динамики (с 6% до 3%), если сравнивать полученные значения в группе юношей и лиц пожилого возраста.

Наивысшие температуры для всех участков тела были зафиксированы для подключичных зон. Данный факт был характерен для всех обследованных групп вне зависимости от их воз-



## Характеристики тепловизионного портрета лиц мужского пола различного возраста

	Подростки 1	Юноши 2	Мужчины зрелого возраста 3	Мужчины пожилого возраста 4	1-2	2-3	3-4	1-3	2-4	1-4
C <sub>1</sub>	35,37±0,07	35,59±0,09	35,29±0,05	35,10±0,08	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p=0,35	p<0,001	p<0,01
C <sub>2</sub>	35,34±0,07	35,68±0,12	35,30±0,05	35,03±0,07	p<0,05	p<0,01	p<0,01	p=0,63	p<0,001	p<0,01
C <sub>3</sub>	34,77±0,08	35,14±0,13	34,44±0,07	33,99±0,11	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,001
C <sub>4</sub>	34,52±0,08	34,61±0,14	34,11±0,08	33,57±0,12	p=0,57	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
C <sub>5</sub>	34,26±0,09	33,95±0,23	33,60±0,10	32,67±0,15	p=0,20	p=0,18	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
C <sub>6</sub>	35,00±0,08	35,39±0,11	34,26±0,09	33,35±0,16	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
C <sub>7</sub>	34,52±0,08	35,03±0,12	33,87±0,10	33,04±0,17	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
C <sub>8</sub>	33,81±0,11	33,89±0,18	33,48±0,11	32,74±0,17	p=0,70	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001
Ср, темп,	34,70±0,07	34,91±0,11	34,29±0,09	33,69±0,12	p=0,11	p<0,001	p<0,001	p<0,05	p<0,001	p<0,001

Примечание. Средняя температура, °C: C<sub>1</sub> – левой подключичной области, C<sub>2</sub> – правой подключичной области, C<sub>3</sub> – лба, C<sub>4</sub> – груди, C<sub>5</sub> – живота, C<sub>6</sub> – верхней части спины, C<sub>7</sub> – в районе лопаток, C<sub>8</sub> – поясницы.

раста. Отдельно отметим асимметрию для левой и правой подключичных зон – если для мужчин зрелого возраста она составила лишь 0,01 °C, а для подростков 0,03 °C, то для мужчин пожилого возраста и юношей – 0,07 °C и 0,09 °C соответственно. Минимальные значения были установлены для поясничной зоны, и это прослеживалось в трех возрастных группах – от подростков до мужчин зрелого возраста. Исключение составили лица пожилого возраста – у них минимальная температура была выявлена для области живота.

Количество неразличающихся межгрупповых значений температуры разных участков тела было зафиксировано при сравнении групп подростков и юношей (3 показателя), подростков и мужчин зрелого возраста (2 показателя) и юношами и мужчинами зрелого возраста (1 показатель). Для всех остальных сочетаний различия были установлены для всех без исключения зон кожного покрова. При этом, если посмотреть на динамику по каждой из обследованных участков, для которой наблюдались линейные (без исключения для всех групп) межвозрастные различия, то спереди она была выявлена для зоны лба (уменьшение температуры на 0,78 °C (или 2%) в ряду от подростков к пожилым мужчинам), а сзади – для участка под шеей (снижение на 1,65 °C (5%)) и межлопаточной области (1,48 °C (4%)).

Анализ основных показателей сер-

дечно-сосудистой системы показал, что средние величины МОК в группе подростков составили 5281,5±90,5 мл, в выборке юношей – 5699,4±67,2, у мужчин зрелого возраста – 3715,9±41,4 и у мужчин пожилого возраста – 2636,5±68,5 мл. Выраженное значимое снижение средних величин МОК в возрастном аспекте наблюдалось на фоне возрастания среднегрупповых показателей общего периферического сопротивления сосудов, средние величины которого составили: 1406,5±28,5 дин<sup>2</sup>·с·см<sup>-5</sup>, 1468,8± 22,3; 2341,1±31,8 и 3519,7±78,2 дин<sup>2</sup>·с·см<sup>-5</sup> в группе подростков, юношей, мужчин зрелого и пожилого возраста соответственно.

Основные показатели обмена веществ в анализируемых группах имели следующие средние цифровые величины: ПО<sub>2</sub> в группе подростков составило 4,23±0,11 мл/кг, юношей 4,28±0,06, мужчин зрелого возраста 3,58 ±0,1, пожилого возраста 3,28±0,12 мл/кг. Суточные энерготраты подростков были зафиксированы на уровне 1905±60,2 ккал (108±2,85% от нормы), юношей – 2202±33,3 (121±1,74%), мужчин зрелого возраста – 2067±52,3 (112±3%), пожилого возраста – 1787±59,9 ккал (116±3,85%). КИО<sub>2</sub> для подростков был зафиксирован на уровне 23,93±0,43 мл/л, юношей – 36,2±0,2, зрелых и пожилых мужчин – 29,93±0,77 и 26,03±0,66 мл/л соответственно.

Полученные результаты указывают

на возраст-ассоциированное снижение температуры основных участков кожи, а также средневзвешенной температуры анализируемых областей начиная с юношеского периода онтогенеза к группе лиц пожилого возраста. На рисунке приведены примеры термограмм обследованных лиц различных возрастных групп.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования, в которых в эксперименте по временному компьютерному моделированию температурного портрета кожи на ладони, ступне, предплечье и голени было показано, что температура пожилого человека была ниже, чем у среднестатистического человека молодого возраста, что в полученной модели было обусловлено снижением базовой скорости метаболизма, минутного объема крови, а также, массы тела и площади поверхности тела [27].

Согласно недавнему обзору, пожилые люди (возраст ≥60 лет) имеют более низкую температуру, чем молодые люди (возраст <60 лет), в среднем на 0,23 °C [21]. В нашем исследовании группа мужчин пожилого возраста характеризуется снижением средневзвешенной температуры верхней поверхности туловища на 0,6 °C относительно мужчин зрелого возраста, на 1,22 °C относительно юношей и на 1,01 °C относительно обследуемых подростков.

Необходимо отметить, что значимо

более высокие величины анализируемых показателей были зафиксированы в области груди, лба, верхней части спины, подключичных областях, что связано с температурой внутренних органов, выделяющих тепло в результате их нормальных метаболических процессов, а также с низкой толщиной подкожного жира [24]. При этом следует подчеркнуть, что полученные в наших исследованиях величины температуры лба были несколько выше, чем средние значения, полученные в исследованиях других авторов, в которых температура лба при измерении поверхности тела инфракрасным термометром в группе до 21 года составила  $34,43^{\circ}\text{C}$ , в группе 41-50 лет –  $34,0$ , в группе мужчин 61-70 лет –  $32,6^{\circ}\text{C}$  [5]. Более низкие величины средневзвешенного значения спины (подростки –  $32,3 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,001$ , мужчины –  $31,7 \pm 0,12^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,001$ ) и груди (подростки –  $32,2 \pm 2,1^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,001$ ) относительно наших результатов были характерны для подростков и мужчин зрелого возраста г. Москва [6]. Аналогичные данные были получены нами и в более ранних исследованиях, в которых указывалось на значимо более высокие средние показатели температуры поверхности кожи в сравнении с юношами, проживающими в более оптимальных климато-географических условиях (г. Москва, г. Щепин (Польша)) [3].

При этом необходимо отметить, что характерной чертой нормальной тепловизионной картины передней поверхности грудной клетки является симметричная гипертермия надключичных областей [26]. Показано, что максимальная температура симметрии должна составлять не более  $0,25^{\circ}\text{C}$  [26]. В нашем исследовании разница температуры левой и правой надключичных областей у всех анализируемых групп была сопоставима данному пределу ( $0,025^{\circ}\text{C}$ ), но следует указать на возрастание термоасимметрии в группе мужчин пожилого возраста и юношей до  $0,07^{\circ}\text{C}$  и  $0,09^{\circ}\text{C}$ . Детальный анализ и понимание данных процессов подразумевают проведение дальнейших исследований.

Физиологическая терморегуляция охватывает все механизмы и процессы, которые человеческий организм использует для поддержания температуры тела. Безусловно, с возрастом в организме человека происходят физиологические изменения и возможно, что снижение температуры тела в ряду от подростков к группе мужчин пожилого возраста обусловлено, в том

числе, возрастанием общего содержания жира в организме по мере увеличения возраста. Показано, что процент жира в организме представляет собой долю жира в массе тела с низкой теплопроводностью (38% по отношению к мышцам) и помогает предотвратить потерю тепла. Причина в том, что более высокая доля жира в организме повышает способность человека сохранять тепло, что приводит к снижению средней температуры кожи [9], так как термоизоляционные свойства жировой ткани считаются одним из наиболее важных факторов, влияющих на индивидуальные тепловые схемы [22]. Действительно, проведенные нами ранее исследования указывают на то, что общее содержание жира в группе лиц пожилого возраста составило  $25,9 \pm 0,5\%$ , что на значимую величину выше, чем в группах обследованных мужчин зрелого возраста ( $20,6 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,001$ ), а также у юношей ( $10,9 \pm 0,2\%$ ,  $p < 0,001$ ) [1].

По мнению Е. Б. Акимова с соавт. [8], можно разделить некоторые процессы, которые обуславливают различия в температурных профилях обследуемых. Так, первый процесс подразумевает влияние локального кровотока, который в свою очередь обеспечивает как плотность кожных капилляров (анатомический фактор), так и тонусом вазоконстрикторных гладких мышц (фактор автономной регуляции сосудистого тонуса). Также следует учитывать метаболическую активность тканей, а также всего организма в целом [8]. Известно, что сердечно-сосудистая система обуславливает поддержание артериального давления, а также играет важную роль в терморегуляции, распределяя и рассеивая тепло по всему телу [27]. В термически нейтральных условиях, выработка и потеря тепла организмом равны, а температура поверхности кожи контролируется только скоростью кровотока кожной ткани [12]. Подкожная область содержит венозное сплетение, сильно влияющее на температуру кожи и передачу тепла от кожи к окружающей среде [25]. Такие изменения температуры поверхности кожи происходят в первую очередь за счет изменения периферического кровотока, при этом кровь выступает в качестве проводника теплообмена между ядром тела и его оболочкой [15]. Уровень перфузии крови и тоническое состояние приповерхностных сосудов являются одними из основных факторов, определяющих поверхностное распределение температуры [25]. Исследования также показали, что более

низкий сердечный выброс и сниженная способность перераспределения крови из висцерального кровообращения приводят к снижению кровотока кожи у стареющего населения [23].

Действительно, наши результаты согласуются с вышеуказанными результатами, так как значимо более высокие показатели МОК были зафиксированы в группе юношей, что в полной мере сопоставимо с показателями температуры кожи как в различных областях, так и ее средневзвешенной величины, тогда как минимальные показатели как минутного объема крови, так и температурные, были отмечены в группе пожилых мужчин. Возможно также, что меньший объем крови у лиц пожилого возраста может ограничивать их теплообмен [14]. При этом сужение периферических сосудов вследствие более высокой симпатической активности – это устойчивая физиологическая реакция, которая сводит к минимуму тепловой поток от ядра тела в окружающую среду. Эта реакция периферических сосудов имеет особое значение, обеспечивая первую линию защиты за счет минимизации конвективных потерь тепла. Наши результаты согласуются с этими выводами, так как, действительно, необходимо указать на возрастное повышение общего периферического сопротивления сосудов, наименьшие величины которого были характерны для группы подростков и юношей со значимым возрастанием в группе мужчин зрелого и пожилого возраста, что, по-видимому, также обуславливает снижение средних величин температурных профилей в возрастном аспекте.

Анализируя показатели газообмена, необходимо указать на то, что, действительно, при анализе скорости метаболизма у представителей анализируемых групп было установлено, что юноши характеризовались наиболее высокими величинами потребления кислорода, показателями обмена веществ (ккал/день), как относительно остальных возрастных групп, так и относительно нормативных величин, что в полной мере сопоставимо со значимо более высокими значениями анализируемых термограмм. Тогда как в группе мужчин пожилого возраста, напротив, отмечались значимо более низкие величины показателей газообмена, но находящиеся в пределах нормативных диапазонов для данных характеристик, что наблюдалось на фоне наименьших средних величин различных участков тела температурного портрета.

Известно, что кожный кровоток также связан с вегетативной нервной системой, которая контролирует вазоконстрикцию и расширение сосудов капилляров для поддержания гомеостаза [13]. Кровообращение кожи контролируется адренергической симпатической нервной системой. В частности, вазомоторные симпатические нервы в дистальных отделах конечности состоят только из сократительных нервных окончаний, которые контролируют температуру тела путем сужения или расширения просвета кровеносных сосудов [12]. Полученные нами ранее результаты показали, что по мере увеличения возраста наблюдалось снижение вегетативных функций, которое было связано с уменьшением активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы, смещающим симпатовагальный баланс в относительное состояние симпатической активности [2], что также может обуславливать снижение средних величин термограмм обследованных мужчин пожилого возраста.

Так как пониженная температура кожи уменьшает тепловой градиент между кожей и окружающей средой и скорость потери тепла тела зависит от величины этого градиента, более низкая температура кожи эффективно снижает потери тепла всего тела и ослабляет падение температуры ядра [19]. Такие терморегуляторные перестройки наблюдаются в группе мужчин пожилого возраста, что подтверждается достаточными величинами суточных энергозатрат и их отношением к норме, находящимися в пределах нормативного диапазона, с одновременным снижением скорости кровотока за счет вазоконстрикторных механизмов, обусловленных преобладанием симпатического звена вегетативной нервной системы. В то время как для группы юношей более высокие величины скорости метаболизма и потребления кислорода в состоянии покоя на фоне высоких значений гемодинамики позволяют поддерживать более высокую температуру кожи, что, по-видимому, является отражением метаболической адаптации [28].

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что наибольшими величинами анализируемых термограмм характеризовались обследуемые юноши, что свидетельствует о становлении оптимальной терморегуляции именно к юношескому периоду онтогенеза. При этом в возрастном аспекте от группы юношей к группе мужчин пожилого возраста отмечается

значимое снижение средних величин анализируемых участков температурного портрета. Также необходимо указать на возрастание термоасимметрии в группе мужчин пожилого возраста и юношей до 0,07 °C и 0,09 °C соответственно, что требует дальнейшего изучения и анализа.

Следует подчеркнуть, что для обследуемых всех возрастных групп были характерны более высокие значения температуры сопоставимых участков тела относительно лиц, проживающих в более благоприятных климатических условиях, что, по-видимому, является отражением формирования региональных особенностей температурного портрета жителей-северян.

Исследования показали, что изоляционная адаптация достигается снижением средневзвешенной температуры с соответствующей теплоотдачей, возрастанием общего содержания жира в организме, снижением энергообмена, но в пределах нормативных диапазонов (потребления кислорода, коэффициента использования кислорода) за счет вазоконстрикторных перестроек системы кровообращения, обусловленных активацией симпатического звена вегетативной нервной системы в группе мужчин пожилого возраста. В данном случае мы можем говорить о возрастассоциированной изоляционной адаптации, при этом дефицит терморегуляции поверхности кожи направлен на оптимизацию внутренней температуры организма (ядра).

## Литература

1. Аверьянова И.В. Основные соматометрические показатели у пожилых мужчин, проживающих в условиях Севера // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35, № 4. С. 472-477.
2. Averyanova I.V. The main somatometric indicators in elderly men living in the conditions of the North // Successes of gerontology. 2022. Vol. 35, No 4. P. 472-477. DOI: 10.34922/AE.2022.35.4.003
3. Аверьянова И.В. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма в популяции жителей-северян юношеского, трудоспособного и пожилого возраста // Там же. 2023. Т. 36, №1. С. 36-42.
4. Averyanova I.V. Features of heart rate variability indicators in the population of Northerners of youthful, able-bodied and elderly age // Ibid. 2023. Vol. 36, No 1. P. 36-42.
5. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Сравнительный анализ тепловизионных изображений здоровых молодых людей с различными сроками адаптации к условиям Севера // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29, № 7. С. 36-42.
6. Averyanova I.V., Vdovenko S.I. Comparative analysis of thermal imaging images of healthy young people with different periods of adaptation to the conditions of the North // Population health and habitat. 2021. Vol. 29, No 7. P. 36-42. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-7-36-42. – EDN FNQZUR.
7. Вайнер Б.Г. Перспективы использования современного тепловизионного метода для изучения особенностей физиологических процессов у северян // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3 (33). С. 51-57.
8. Vayner B.G. Prospects of using the modern thermal imaging method to study the peculiarities of physiological processes in Northerners // Bulletin of Surgut State University. Medicine. 2017. No 3 (33). P. 51-57.
9. Неучтенный фактор измерения температуры тела инфракрасным термометром / М.А. Байрамов, В.Л. Гапонов, Д.М. Кузнецов, П.В. Пудовинникова // Проблемы развития современного общества: сб. научн. ст. 8-й Всероссийской национальн. науч.-практич. конф. Т. 3. Курск: Университетская книга, 2023. С. 149-155.
10. An unaccounted-for body temperature measurement factor with an infrared thermometer // M.A. Bayramov, V.L. Gaponov, D.M. Kuznetsov, P.V. Pudovinnikova // Problems of development of modern society: collection of scientific articles of the 8th All-Russian National Scientific and Practical Conference. Vol. 3. Kursk: University Book, 2003. P. 149-155.
11. Особенности инфракрасного температурного портрета детей младшего и старшего школьного возраста / Е.Б. Акимов, Р.С. Андреев, Ю.Н. Каленов, В.Д. Сонькин // Новые исследования. 2013. № 2 (35). С. 48-56.
12. Features of the infrared temperature portrait of children of younger and older school age / E.B. Akimov, R.S. Andreev, Yu.N. Kalenov, V.D. Son'kin // New research. 2013. No 2 (35). P. 48-56.
13. Прошкин С.С. К вопросу о точности измерения температуры с помощью тепловизора // Вестник Международной Академии Холода. 2014. № 1. С. 51-54.
14. Proshkin S.S. To the question of the accuracy of temperature measurement using a thermal imager // Bulletin of the International Academy of Cold. 2014. No 1. P. 51-54.
15. Температурный портрет человека и его связь с аэробной производительностью и уровнем лактата в крови / Е.Б. Акимов [и др.] // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 4. С. 89-101.
16. Temperature portrait of a person and its relation to aerobic performance and blood lactate levels / E.B. Akimov [et al.] // Human physiology. 2010. Vol. 36, No 4. P. 89-101.
17. A human thermoregulation model for the Chinese elderly / T. Ma, J. Xiong, Z. Lian, // Journal of Thermal Biology. 2017. Vol. 70 (Pt A). P. 2-14. https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2017.08.002.
18. Comparative Physiology of Energy Metabolism: Fishing for Endocrine Signals in the Early Vertebrate Pool / I. van de Pol, G. Flik, M. Gorissen // Front Endocrinol (Lausanne). 2017. Vol. 8. P. 1-18. doi: 10.3389/fendo.2017.00036
19. Comparison of digital infrared thermal imaging (DITI) with contact thermometry: pilot data from a sleep research laboratory / C.J. van den Heuvel, S.A. Ferguson, D. Dawson, S.S. Gilbert // Physiol. Meas. 2003. Vol. 24 (3). P. 717-725. DOI: 10.1088/0967-3334/24/3/308
20. Fujimasa I. Pathophysiological expression and analysis of far infrared thermal images // IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine. 1998. Vol. 17 (4). P. 34-42. doi:10.1109/51.687961
21. Functional infrared imaging in medicine: a quantitative diagnostic approach / A. Merla, G.L. Romani // Conf Proc IEEE Eng Med Biol



Soc. 2006. Vol. 2006. P. 224-7. doi: 10.1109/IEM-BS.2006.260267

14. Gender differences in thermoregulation / H. Kaciuba-Uscilko, J. Grucza // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2001. Vol. 4 (6). P. 533-6. doi: 10.1097/00075197-200111000-00012

15. Human Physiology the Basis of Medicine / G. Pocock, C.D. Richards. Oxford: Oxford University Press, 2006. 656 p.

16. Infrared thermal imaging in medicine / E.F.J. Ring, K. Ammer // Physiol Meas. 2012. Vol. 33. P. R33-46. doi: 10.1088/0967-3334/33/R33.

17. Jessen C. Temperature Regulation in Humans and Other Mammals. Berlin: Springer-Verlag, 2001. 194 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59461-8

18. Metabolic determinants of Alzheimer's disease: A focus on thermoregulation / M. Tournissac [et al] // Ageing Research Reviews. 2021. Vol. 72. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101462

19. Metabolic response to cold air in men and women in relation to total body fat content / E.R. Buskirk, R.H. Thompson, G.D. Whedon

// J. Appl. Physiol. 1963. Vol. 18. P. 603-612.

20. Modeling Thermal Infrared Imaging Data for Differential Diagnosis / E. Ismail, A. Merla // Application of Infrared to Biomedical Sciences. Series in BioEngineering. Singapore: Springer, 2017. P. 477-515. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3147-2\_27

21. Normal Body Temperature: A Systematic Review // I.I. Geneva, B. Cuzzo, T. Fazili, W. Javadi // Open Forum Infectious Diseases. 2019. Vol. 6 (4). P. 1-7. DOI: 10.1093/ofid/ofz032

22. Relationship between thermoregulatory parameters and DEXA-estimated regional fat / E.L. Glickman-Weiss, C.M. Hearon, A.G. Nelson, J. Kime // Wilderness and Environmental Medicine. 1996. Vol. 1. P. 19-27 DOI:https://doi.org/10.1580/1080-6032(1996)007[0019:RBTPAD]2.3.CO;2

23. Review on modeling heat transfer and thermoregulatory responses in human body / M. Fu, W. Weng, W. Chen, N. Luo // J. Therm. Biol. 2016. Vol. 62 (Pt B). P. 189-200. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2016.06.018

24. The comparison of surface body temperature distribution between men and women by means of thermovision / A. Dębiec-Bąk, A. Skrzek // Inz. Biomed. 2012. Vol. 18 (1). P. 25-29.

25. The skin's role in human thermoregulation and comfort / E. Arens, H. Zhang // Thermal and Moisture Transport in Fibrous Materials. Cambridge: Woodhead Publishing Ltd, 2006. P. 560-602.

26. Thermal symmetry of the upper and lower extremities in healthy subjects / R. Vardasca, E.F.J. Ring, P. Plassmann, C.D. Jones // Thermol. Int. 2012. Vol. 22 (2). P. 53-60.

27. Towards thermal comfort prediction for the older population: a review of aging effect on the human body / D.T. Novieto, Y. Zhang // Proceedings of IESD PhD Conference. Leicester: De Montfort University, 2010. P. 35-48.

28. Young A.J. Homeostatic responses to prolonged cold exposure: human cold acclimatization // Comprehensive Physiology. Natick: U.S. Army Research Institute of Environmental Medicine, 2011. DOI:10.1002/cphy.cp040119

И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова,  
В.А. Аликина, В.Н. Зябишева

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ И ДОФАМИНА С МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В СУБАРКТИКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.23

УДК [612.616.31:616.432:577.175.6]:  
313.1-055.1(985)(045)

Сезонные колебания уровней эстрадиола и антиспермальных антител сопоставимы с изменениями продолжительности светового дня, колебаниями атмосферного давления, температуры и относительной влажности воздуха. Сезонные изменения уровня ЛГ связаны с колебаниями атмосферного давления воздуха. Экстремальные значения дневного света оказывают влияние на годовую динамику дофамина, который также коррелировал с атмосферным давлением и относительной влажностью воздуха. Уровни общего и свободного тестостерона у мужчин относительно постоянны в течение года и, по-видимому, не зависят от факторов погоды.

**Ключевые слова:** половые гормоны; цирканнуальный ритм; дофамин; эстрадиол.

Seasonal fluctuations in the levels of estradiol and antisperm antibodies are comparable to changes in daylight hours, fluctuations in atmospheric pressure, temperature and relative humidity. Seasonal changes in LH levels are associated with fluctuations in atmospheric air pressure. Daylight affect annual dopamine dynamics, which also correlated with atmospheric pressure and relative air humidity. Total and free testosterone levels in men are relatively constant throughout the year and do not appear to be influenced by weather factors.

**Keywords:** sex hormones; circannual rhythm; dopamine; estradiol.

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова Уральского отделения РАН: **МОЛДОВСКАЯ Ирина Николаевна** – к.б.н., с.н.с., pushistiy-86@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3097-9427>, **ТИПISOVA Елена Васильевна** – д.б.н., гл.н.с., <http://orcid.org/0000-0003-2097-3806>, **ЕЛФИМОВА Александра Эдуардовна** – к.б.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0003-2519-1600>, **АЛИКИНА Виктория Анатольевна** – к.б.н., с.н.с., <http://orcid.org/0000-0002-0818-7274>, **ЗЯБИШЕВА Валентина Николаевна** – м.н.с., <http://orcid.org/0000-0001-6133-8249>.

**Введение.** Смена сезонов года вызывает у жителей высоких широт адаптивную перестройку организма. Физиологические особенности организма позволяют большинству здоровых людей адаптироваться к особенностям климата северных регионов Российской Федерации без заметных расстройств, и лишь снижение адаптивных резервов может приводить к возникновению различных патологических состояний. Вместе с тем в крупных исследованиях, охвативших ряд популяций в различных климатических зонах [5, 11, 16, 23], показана связь ме-

теорологических факторов с динамикой половых гормонов.

Несколько исследований за последние годы получили противоречивые результаты при оценке, зависящей от окружающей среды, ритмичности секреции половых гормонов у мужчин. Расхождения можно объяснить различным географическим положением каждого проводимого исследования, которое влияет на продолжительность сезонов, колебания температуры и циклы дня и ночи. В Израиле более высокий уровень тестостерона у мужчин наблюдался в летне-осенний сезон,

когда стоит жаркая погода без дождей, а наименьший – в зимний период с умеренно холодной и дождливой погодой [23]. В Италии пик уровня тестостерона летом коррелирует с большей продолжительностью светового дня и более высокой температурой, уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) демонстрировали 2 пика секреции осенью и весной, независимо от параметров окружающей среды, в то время как уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не зависели от сезона года [16]. В Южной Корее, напротив, тестостерон демонстрировал отрицательную взаимосвязь с продолжительностью светового дня и температурой воздуха, а максимальные его уровни в сыворотке мужчин фиксировали зимой [11]. В поперечном исследовании мужчин, живущих на севере Норвегии, самые низкие уровни тестостерона наблюдались в месяцы с самыми высокими температурами и самыми длинными световыми днями [22]. В то же время другими авторами холод рассматривался как один из факторов стресса, регулирующих половое поведение и уровень тестостерона у мужчин. Была показана сезонность уровней тестостерона у мужчин, проживающих на востоке Турции, с более низкими его уровнями зимой [4]. В лонгитюдном исследовании мужчин Норвегии концентрация свободного тестостерона в начале зимы зависела от района исследования: в Тромсё (69°4' с.ш.) достигла максимума, а в Осло (60° с.ш.) – минимума [20]. У мужчин, живущих в южной Калифорнии, не было выявлено сезонных колебаний уровня тестостерона, а также связи между тестостероном и средней температурой воздуха или тестостероном и длиной светового дня [28]. Не было выявлено сезонных ритмов уровней тестостерона у 13 мужчин Бельгии [3]. Пик эстрадиола как в поперечном исследовании мужчин Норвегии [21], так и в продольном исследовании мужчин Финляндии [2] пришёлся на май.

Ультрафиолетовый свет является одним из нескольких стимулов окружающей среды, которые могут влиять на циркадный ритм, играя важную регулирующую роль в репродукции [23]. Хроническое воздействие ультрафиолетового излучения привело к повышению уровня половых гормонов у самцов и самок мышей, а также к повышению сексуальной восприимчивости и привлекательности [27]. Архангельск расположен на 64°32' с. ш., где разница в продолжительности дня между серединой лета и серединой

зимы составляет более 18 ч, что позволяет проверить гипотезу о том, что сезонные колебания дневного света влияют на уровень половых гормонов в организме мужчин, живущих в высоких широтах.

Таким образом, учёные многих стран признают, что сезонные колебания фотопериода или температуры могут влиять на репродуктивную биологию человека. Превалирующая часть проводимых исследований ориентирована на сбор биологического материала не у одной и той же выборки обследуемых в динамике (продольные исследования), а у разных людей в течение периода, приравненного к годовому (одномоментно), например как в работах, проведённых в Израиле [23] и Норвегии [21], что не может дать объективной картины истинной динамики уровней половых гормонов и дофамина, поэтому предпочтительнее было использовать лонгитюдный план наблюдения за одними и теми же участниками в течение года.

**Материалы и методы исследования.** Концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона, дофамина, кортизола, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), сексостероид-связывающего глобулина, антиспермальных антител определяли в крови методом иммуноферментного анализа ежеквартально (декабрь, март, июнь, сентябрь) в течение одного года у 20 здоровых мужчин г. Архангельска (средний возраст составил  $33,3 \pm 5,3$  года). Образцы крови для измерения гормонов были взяты между 08:00 и 10:00 ч. Проводилась оценка показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы: САД, ДАД и ЧСС. В настоящем исследовании не проводился анализ связи показателей артериального давления и уровней гормонов с геомагнитной активностью, так как в период проведения исследований не было зафиксировано геомагнитных бурь согласно данным сайта <https://www.spaceweatherlive.com>: магнитосфера была спокойной и не было зафиксировано магнитных бурь в дни обследования добровольцев.

Мужчины были набраны по объявлению в социальной сети. Участники должны были быть в возрасте от 25 до 45 лет и не иметь в анамнезе эндокринных патологий. У десятирых мужчин есть дети, и ни один из обследованных не лечился от бесплодия. Субъекты с любым фактором, влияющим на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, были исключены. Исследование было

одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 2 от 04.11.2016, г. Архангельск) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. 2013 г.).

Климатические данные за период исследования в г. Архангельске, где проживали участники, были получены из архива погоды на сайте [https://rp5.ru/Архив\\_погоды\\_в\\_Архангельске](https://rp5.ru/Архив_погоды_в_Архангельске). Использовались среднемесячные и фактические данные на 9 ч утра: температуры, влажности, атмосферного давления воздуха, а также продолжительность светового дня. Данные о длине дня также использовались для проверки влияния фотопериодичности.

Статистическая обработка выполнена с использованием STATISTICA v.10.0. Для проверки нормальности эндокринологических данных использовали тест Шапиро-Уилка, по результатам которого применялись непараметрические методы анализа. Был проведён непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Вилкоксона с коррекцией множественных сравнений по Бонферрони, при этом значения  $p < 0,05$  считались значимыми. Корреляцию между значениями выборок определяли с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

**Результаты.** У мужчин, включённых в наше исследование, были выявлены статистически значимые изменения уровней дофамина, ЛГ, пролактина, сексостероид-связывающего глобулина (СССГ), эстрадиола и АСАТ в различные периоды года. По нашим результатам не установлено различий в содержании общего и свободного тестостерона, кортизола, ДГЭА-С, ФСГ и прогестерона. Похожие результаты были продемонстрированы в исследовании сезонных колебаний некоторых гормонов, в том числе тестостерона, у мужчин, проживающих на юго-западе США [14].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные о сезонной динамике показателей артериального давления [17, 18], у обследованных мужчин не выявлено изменений уровней САД, ДАД и ЧСС (таблица).

Уровни дофамина демонстрировали самые большие индивидуальные сезонные колебания, в среднем разница между максимальными и минимальными уровнями гормона составила  $64,4 \pm 23,4$  %. Для 65% мужчин ха-

**Уровни САД, ДАД, ЧСС у мужчин г. Архангельска в зависимости от фотопериода года (результаты представлены в виде медианы и 10/90 перцентилей)**

Показатель	Март	Июнь	Сентябрь	Декабрь	p-уровень
САД	127,0 (113,0; 140,5)	121,5 (115,0; 135,0)	122,0 (112,0; 155,5)	127,0 (103,0; 145,0)	p>0,05
ДАД	81,0 (65,5; 93,5)	77,5 (70,5; 93,0)	75,0 (64,0; 100,5)	75,0 (69,0; 92,0)	p>0,05
ЧСС	66,0 (58,5; 84,0)	66,0 (56,5; 80,5)	71,5 (56,5; 80,0)	71,0 (57,0; 88,0)	p>0,05

рактены минимальные уровни дофамина осенью, а для 60% – максимальные уровни летом. Уровни эстрадиола и ЛГ в среднем варьировались между периодами максимума и минимума на  $58 \pm 18,7$  и  $45 \pm 17,3$  % соответственно. Зимой установлены минимальные уровни эстрадиола и ЛГ у 45 и 47% обследованных лиц соответственно. Максимальные значения эстрадиола фиксировали у 45% обследованных летом, а максимальные значения ЛГ – у 45% лиц весной.

ЛГ показал отрицательную корреляцию со среднемесячным атмосферным давлением ( $r=-0,27$ ;  $p=0,015$ ).

Эстрадиол показал положительную корреляцию со среднемесячной температурой воздуха ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ), с фактической температурой воздуха на момент сдачи крови ( $r=0,34$ ;  $p=0,001$ ), с относительной влажностью воздуха ( $r=0,23$ ;  $p=0,04$ ), с длиной светового дня ( $r=0,24$ ;  $p=0,033$ ); отрицательную корреляцию со среднемесячным атмосферным давлением ( $r=-0,26$ ;  $p=0,019$ ), среднемесячной влажностью атмосферного воздуха ( $r=-0,25$ ;  $p=0,023$ ).

Дофамин показал положительную корреляцию с длиной светового дня ( $r=0,28$ ;  $p=0,012$ ); отрицательную корреляцию со среднемесячным атмосферным давлением ( $r=-0,40$ ;  $p=0,0003$ ), среднемесячной влажностью атмосферного воздуха ( $r=-0,23$ ;  $p=0,039$ ).

АСАТ показали положительную корреляцию со среднемесячной влажностью атмосферного воздуха ( $r=0,25$ ;  $p=0,023$ ); отрицательную корреляцию с длиной светового дня ( $r=-0,28$ ;  $p=0,011$ ), среднемесячной температурой воздуха ( $r=-0,24$ ;  $p=0,029$ ), фактической температурой воздуха на момент сдачи крови ( $r=-0,31$ ;  $p=0,006$ ).

**Обсуждение.** Сезонные колебания уровня половых гормонов наблюдались в нескольких поперечных исследованиях мужчин по всему миру [31, 32]. Другие, однако, не показали подобных околгодовых изменений [10,

28]. Вероятно, круглогодичная сезонность гипоталамо-гипофизарно-гонадных гормонов у людей не может быть строго эволюционно необходимой. В настоящем исследовании отсутствовала сезонность в изменении уровней общего и свободного тестостерона, кортизола, ДГЭА-С, ФСГ и прогестерона.

Среднемесячное атмосферное давление было единственным тестируемым климатическим параметром, который, по-видимому, может вносить свой вклад в сезонные колебания уровня ЛГ. Корреляционный анализ показал, что более низкое атмосферное давление сопряжено с более высокими уровнями ЛГ, эстрадиола и дофамина, более низкая влажность атмосферного воздуха соотносится с более высокими уровнями эстрадиола и дофамина, и чем выше продолжительность светового дня, тем выше уровни эстрадиола и дофамина.

Атмосферное давление, вероятно, влияет на уровни гипофизарного гормона ЛГ не напрямую, а опосредованно, вследствие изменения уровня гормона мелатонина. Низкое барометрическое давление является синонимом низкого уровня освещенности. Низкий уровень естественного освещения может привести к тому, что наш организм вырабатывает больше мелатонина. Так, у мужчин северной Финляндии пик мелатонина в мае ассоциировался со значительным увеличением ЛГ [2].

У жителей арктических территорий короткий световой день зимой вызывает повышение секреции мелатонина [20]. А мелатонин может действовать как природный антиэстроген, что продемонстрировано на животных моделях опухолей молочной железы *in vivo* [8], а также на клетках рака молочной железы человека *in vitro* [12]. Эта мелатониновая гипотеза может объяснить более низкий уровень эстрадиола в самое темное время года у мужчин г. Архангельска. Данный факт подтверждает положительная корреляционная связь эстрадиола с длиной светового дня.

Снижение уровня эстрадиола, обладающего кардиопротекторными свойствами, в зимний период соотносится с возрастанием осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, часто связанных с повышением артериального давления вследствие холодовой вазоконстрикции [1]. Повышение значений АД в зимний период наблюдалось во многих исследованиях, но чаще всего у людей пожилого возраста или с хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия или сахарный диабет 2-го типа [13, 19, 26]. Однако в нашем исследовании клинически здоровых мужчин не выявлено сезонной динамики и взаимосвязи с климатическими факторами значений САД, ДАД и ЧСС. В то время как в других исследованиях было продемонстрировано значимое повышение САД и ДАД в зимний период по сравнению с летним [17, 18]. Эти различия могут объясняться сезонными колебаниями воздействия солнечного света. Недавние исследования показывают, что ультрафиолет А (UVA) и ультрафиолет В (UVB) были линейно и обратно связаны с САД. Ультрафиолетовое излучение за счет мобилизации запасных форм в коже увеличивает доступность оксида азота, тоническая продукция которого связана с вазорелаксацией и антиатерогенным и антитромбоцитарным эффектами, способствуя тем самым снижению кровяного давления [6]. Кроме того, крупные обсервационные исследования показали, что низкий уровень витамина D является фактором риска артериальной гипертензии [7].

Отсутствие значимых сезонных отличий показателей артериального давления может быть связано с разными подходами к анализу сезонности данных, а именно 24-часовой мониторинг уровней САД и ДАД в указанной работе [17] и, напротив, однократное измерение артериального давления перед забором крови в проводимом нами исследовании.

Несмотря на отсутствие динамики артериального давления, такой показатель активности симпатoadrenalовой системы, как дофамин, продемонстрировал значимые сезонные изменения и взаимосвязи с такими климатическими показателями, как атмосферное давление, влажность и длина светового дня, но не с температурой воздуха.

Установлена сезонность динамики уровней дофамина с максимумом летом, что может быть связано как с климатическими факторами (высокой



интенсивностью ультрафиолетового излучения), так и с сопряженным с ними повышением синтеза витамина Д [30]. Витамин Д модулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, регулируя выработку адреналина, норадреналина и дофамина через рецепторы к витамину Д в коре надпочечников, а также увеличивает уровень экспрессии тирозингидроксилазы в клетках мозгового слоя надпочечников [25, 29, 33, 34]. Большая часть витамина Д в организме получается путем кожного синтеза (80–100%), а способность организма синтезировать витамин Д зависит от количества солнечного света, которое получает кожа [24]. Если человек не принимает витаминную добавку, что было характерно для исследуемых добровольцев согласно их анкетным данным, то пребывание на солнце является самым главным источником витамина Д. В высоких северных широтах (выше 40° с.ш.) даже при достаточном пребывании на солнце кожная выработка витамина Д низка или отсутствует зимой, что увеличивает потребность в пищевом рационе [9]. Поскольку очень немногие продукты естественным образом содержат витамин Д в количествах, удовлетворяющих такой повышенный спрос зимой, это приводит к заметным сезонным колебаниям уровня витамина Д и как следствие к динамике уровней биогенных аминов.

Помимо подавления репродуктивной функции короткий фотопериод года также влияет на иммунные функции [35]. У диких животных повышенный уровень мелатонина зимой подавляет репродуктивную функцию, а иммунитет стимулирует [15]. Повидимому, повышенные уровни мелатонина зимой сопряжены с ростом аутоиммунитета, что демонстрирует значимо более высокие уровни АСАТ у исследуемых мужчин зимой по сравнению с летом ( $p = 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, несмотря на то, что эффекты сезонных колебаний дневного света в высоких широтах могут быть смягчены количеством искусственного освещения в современном обществе, нам удалось продемонстрировать значимую сезонность уровней некоторых гормонов, влияющих на репродуктивную биологию человека. Среди рассматриваемых климатических факторов атмосферное давление имеет наибольшее число отрицательных корреляционных связей с уровнями изучаемых гормонов, демонстрирующими некоторое снижение в осенне-зимний период,

характеризующийся повышенным атмосферным давлением и низкой температурой воздуха. Вообще погодные условия в зимние месяцы в России требуют от человеческого организма значительно больше усилий, направленных на поддержание нормальной жизнедеятельности, чем в летние месяцы. Такие климатические факторы района исследования, как длина светового дня и температура воздуха, статистически взаимосвязаны, их невозможно рассматривать в разрыве друг от друга, так как повышению светового дня соответствует повышение температуры воздуха. Увеличение длины светового дня и температуры воздуха ассоциировано с повышением уровней эстрадиола и дофамина и снижением значений АСАТ. Мы полагаем, что сезонность эстрадиола и АСАТ является эффектом дневного света, опосредованным изменениями уровней мелатонина, также как и сезонность дофамина опосредована изменениями уровней витамина Д.

*Работа выполнена в рамках программы ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (номер гос. регистрации 122011800392-3), а также за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10027, с использованием оборудования ЦКП КТ РФ-Арктика (ФИЦКИА УрО РАН).*

## Литература

1. Влияние погоды на пациентов с болезнями системы кровообращения: главные направления исследований и основные проблемы / М.М. Салтыкова [и др.] // Экология человека. 2018; 6:43–51.
2. Effect of weather conditions on patients with cardiovascular diseases: main directions of research and major issues / M.M. Saltykova [et al.] // Human Ecology. 2018; 6:43–51. Doi: 10.33396/1728-0869-2018-6-43-51
3. Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight / H. Martikainen [et al.] // Acta Endocrinol (Copenh). 1985; 109(4):446–50. Doi: 10.1530/acta.0.1090446
4. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers / M. Maes [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 46(5):587–98. Doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1881002.x
5. Demir A., Uslu M., Arslan O.E. The effect of seasonal variation on sexual behaviors in males and its correlation with hormone levels: a prospective clinical trial // Cent European J Urol. 2016; 69(3):285–9. Doi: 10.5173/cej.2016.793
6. Do seasonal variations in ambient temperature, humidity and daylight duration affect semen parameters? A retrospective analysis over eight years / C. Kabukcu [et al.] // Andrologia. 2020; 52(10): e13777. Doi: 10.1111/and.13777
7. Does incident solar ultraviolet radiation lower blood pressure? / R.B. Weller [et al.] // J Am Heart Assoc. 2020; 9(5): e013837. Doi: 10.1161/JAHA.119.013837
8. Effect of vitamin D on blood pressure and hypertension in the general population: an update meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials / D. Zhang [et al.] // Prev Chronic Dis. 2020; 17: E03. Doi: 10.5888/pcd17.190307
9. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression / D.E. Blask [et al.] // Breast Cancer Res Treat. 2003; 79(3):313–20. Doi: 10.1023/a:1024030518065
10. Lack of seasonal variation in serum sex hormone levels in middle-aged to older men in the Boston area / D.J. Brambilla [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4224–9. Doi: 10.1210/jc.2007-1303
11. Lee J.H., Lee S.W. Monthly variations in serum testosterone levels: results from testosterone screening of 8,367 middle-aged men // J Urol. 2021; 205(5):1438–43. Doi: 10.1097/ju.0000000000001546
12. Melatonin and mammary cancer: a short review / E.J. Sánchez-Barceló [et al.] // Endocr Relat Cancer. 2003; 10(2):153–9. Doi: 10.1677/erc.0.0100153
13. Modesti P.A. Season, temperature and blood pressure: a complex interaction // Eur J Intern Med. 2013; 24(7):604–7. Doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.002
14. Moskovic D.J., Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Seasonal fluctuations in testosterone-estrogen ratio in men from the Southwest United States // J Androl. 2012; 33(6):1298–304. Doi: 10.2164/jandrol.112.016386
15. Prendergast B.J., Bilbo S.D., Nelson R.J. Short day lengths enhance skin immune responses in gonadectomized Siberian hamsters // J Neuroendocrinol. 2005; 17(1):18–21. Doi: 10.1111/j.1365-2826.2005.01273.x
16. Seasonal changes of serum gonadotropins and testosterone in men revealed by a large data set of real-world observations over nine years / D. Santi [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 10:914. Doi: 10.3389/fendo.2019.00914
17. Seasonal variation in 24 h blood pressure profile in healthy adults- A prospective observational study / A. Goyal [et al.] // J Hum Hypertens. 2019; 33(8): 626–33. Doi: 10.1038/s41371-019-0173-3
18. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability / G.S. Stergiou [et al.] // J Hypertens. 2020; 38(7): 1235–43. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002341
19. Seasonal variation in home blood pressure and its relationship with room temperature in patients with type 2 diabetes / E. Ushigome [et al.] // Diab Vasc Dis Res. 2020; 17(1):1479164119883986. Doi: 10.1177/1479164119883986
20. Seasonal variation in serum concentrations of reproductive hormones and urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in men living north and south of the Arctic Circle: a longitudinal study / Y. Ruhayel [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67(1):85–92. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02843.x
21. Seasonal variation of estradiol, follicle stimulating hormone, and dehydroepiandro-

terone sulfate in women and men / Å. Bjørnerem [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(10):3798–802. Doi: 10.1210/jc.2006-0866

22. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study / J. Svartberg [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7):3099–104. Doi: 10.1210/jc.2002-021878

23. Seasonal variation of testosterone levels in a large cohort of men / T. Zornitzki [et al.] // Int J Endocrinol. 2022; 2022: 6093092. Doi: 10.1155/2022/6093092

24. Seasonal variations in serum levels of vitamin D and other biochemical markers among KSA patients prior to thyroid surgery / T. Aldrees [et al.] // J Taibah Univ Med Sci. 2020; 15(6): 522–8. Doi: 10.1016/j.jtumed.2020.08.006

25. Seasonal variations in sex steroids in a young male population and their relationship with plasma levels of vitamin D / P.R. Costanzo [et al.] // World J Mens Health. 2022; 40(2): 308–15. Doi: 10.5534/wjmh.200156

26. Seasonal variations of blood pressure in normal subjects and patients with chronic disease

/ F. Verdon [et al.] // Arch Mal Coeur Vaiss. 1997; 90(9):1239–46.

27. Skin exposure to UVB light induces a skin-brain-gonad axis and sexual behavior / R. Parikh [et al.] // Cell Rep. 2021; 36(8):109579. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109579

28. Svartberg J., Barrett-Connor E. Could seasonal variation in testosterone levels in men be related to sleep? // Aging Male. 2004; 7:205–10. Doi: 10.1080/13685530412331284696

29. The brain-skin axis in psoriasis-psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects / L. Marek-Jozefowicz [et al.] // Int J Mol Sci. 2022; 23(2): 669. Doi: 10.3390/ijms23020669

30. The effect of vitamin D3 supplementation on serum BDNF, dopamine, and serotonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / M. Seyedi [et al.] // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019; 18(6):496–501. Doi: 10.2174/1871527318666190703103709

31. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-bind-

ing globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons / A.M. Andersson [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:932–7. Doi: 10.1210/jc.2002-020838

32. Visscher T.L., Seidell J.C. Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands // Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28:1309–16. Doi: 10.1038/sj.jco.0802761

33. Vitamin D (VD3) intensifies the effects of exercise and prevents alterations of behavior, brain oxidative stress, and neuroinflammation, in hemiparkinsonian rats / R.O. da Costa [et al.] // Neurochem Res. 2023; 48(1): 142–60. Doi: 10.1007/s11064-022-03728-4

34. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions / V. Menon [et al.] // Indian J Psychol Med. 2020; 42(1): 11–21. Doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM\_160\_19

35. Xu D.L., Hu X.K. Effect of natural seasonal changes in photoperiod and temperature on immune function in striped hamsters // Zoolog Sci. 2022; 39(4). Doi: 10.2108/zs220005

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.24

УДК 612.014

В.П. Патракеева, Е.В. Контиевская

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АПОПТОЗЕ

Обзор посвящен обобщению современных знаний о таком типе клеточной гибели, как апоптоз. На сегодняшний день известно, что апоптоз - это не просто запрограммированная клеточная смерть, обеспечивающая элиминацию старых клеток, происходящая с минимальным повреждением окружающих тканей, но также это сложный механизм, который может способствовать выживанию и пролиферации, а также вызывать и подавлять воспалительный процесс. Активно исследуются препараты, вызывающие усиленный апоптоз, с целью лечения онкологических заболеваний. Механизмы выбора клеточной гибели еще изучаются, но уже известно, что слабые воздействия на макроорганизм способствуют активации апоптоза и аутофагии, а более сильные воздействия – некроз. Низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома. Снижение накопления стареющих клеток улучшают гомеостаз и продолжительность жизни.

**Ключевые слова:** апоптоз, апоптотические тела, каспазы

The review is devoted to the generalization of modern knowledge about such a type of cell death as apoptosis. To date, it is known that apoptosis is not just a programmed cell death that ensures the elimination of old cells with minimal damage to surrounding tissues, but it is also a complex mechanism that can promote survival and proliferation, as well as induce and suppress the inflammatory process. Drugs that cause enhanced apoptosis are being actively studied for the treatment of oncological diseases. The mechanisms of cell death selection are still being studied, but it is already known that weak effects on the macroorganism promote the activation of apoptosis and autophagy, while stronger effects promote necrosis. Low levels of apoptosis contribute to the accumulation of damaged cells, aging, and genome instability. Reduced accumulation of senescent cells improves homeostasis and lifespan.

**Keywords:** apoptosis, apoptotic bodies, caspases.

**Введение.** Апоптоз - это генетически запрограммированная гибель клеток, происходящая регулярно для обеспечения гомеостатического баланса между скоростью образования клеток и их гибелью. Нарушение этого балан-

са может способствовать аномальному росту или пролиферации клеток, а также онкологическим и аутоиммунным патологиям. Считается, что апоптоз имеет решающее значение с точки зрения развития эмбриона на протяжении всего роста организма, способствуя обновлению тканей, а также избавлению от воспалительных клеток [22, 35]. Апоптоз характеризуется морфологическими изменениями в структуре клетки, а также рядом фермент-зависимых биохимических процессов. В результате апоптоза выведение клеток из организма происходит с мини-

мальным повреждением окружающих тканей [5, 31].

Изучение апоптоза привело к созданию эффективных методов лечения заболеваний. Лекарства и терапевтические меры, разработанные на основе современного понимания апоптоза, применяются уже давно. Низкомолекулярные индукторы апоптоза были клинически использованы для уничтожения патологических клеток и, следовательно, лечения заболеваний, таких как рак. Биологические препараты с улучшенной апоптотической эффективностью и селективностью, такие как

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций: **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **КОНТИЕВСКАЯ Елена Владимировна** – м.н.с.

рекомбинантные белки и антитела, активно исследуются. Для обнаружения признаков апоптоза при исследовании клеточного метаболизма существует несколько методов, часто используемых для обнаружения фрагментации ДНК как одного из наиболее специфичных результатов апоптоза. На сегодняшний день были разработаны три рутинных анализа, различающиеся по своим принципам обнаружения фрагментации ДНК. Анализ ДНК-лестницы обнаруживает характерный паттерн "ДНК-лестницы", образующийся при межнуклеосомном расщеплении ДНК. Анализ терминальной дезоксиинуклеотидилтрансферазы Nick-End Labeling (TUNEL) обнаруживает разрывы цепей ДНК с использованием терминальной дезоксиинуклеотидилтрансферазы, катализирующей присоединение модифицированных дезоксиинуклеотидов к разрывам цепей ДНК. Анализ Comet может быть использован для обнаружения распада ядра, приводящего к одно-/двухцепочечным разрывам ДНК [29].

До конца неясны механизмы, определяющие выбор пути клеточной смерти, но чем сильнее воздействие, тем сильнее ответ в виде некроза клеток, мощной воспалительной и иммунной реакции макроорганизма. Слабые воздействия вызывают интенсификацию аутофагии и апоптоза клеток без очевидной воспалительной и иммунной реакций [3].

Нарушение регуляции баланса между аутофагией и апоптозом может быть вовлечено в патогенез некоторых заболеваний, например ревматоидного артрита, системной красной волчанки и синдрома Шегрена. Действительно, апоптоз может регулировать выживание иммунных клеток, цитруллинирование пептидов, презентацию аутоантигенов и созревание В- и Т-клеток. Примечательно, что некоторые используемые в настоящее время противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (DMARD), включая глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, рапамицин, анти-TNF $\alpha$  и ингибиторы Jak, могут действовать через пути аутофагии /апоптоза [25]. Все чаще признается, что апоптоз - это нечто большее, чем просто элиминация клетки. Он выполняет важную роль в клеточной коммуникации с микроокружением. Эти взаимодействия с окружающими клетками могут иметь различные, а иногда и противоположные результаты. Апоптотические клетки могут способствовать выживанию, пролиферации и воспалению, но могут

и предотвращать воспаление [32]. Таким образом, модуляция запрограммированной клеточной гибели обладает большим терапевтическим потенциалом при широком спектре заболеваний, включая инфекционные, нейродегенеративные, аутовоспалительные и метаболические заболевания и рак. Тем не менее манипулирование гибелью клеток и воспалением для терапевтического вмешательства является деликатным процессом, очень специфичным для контекста интересующего заболевания, что делает выбор соответствующей молекулы-мишени критически важным [8, 12, 16].

Задачей данной обзорной статьи было проанализировать и обобщить современные знания об апоптозе. В приведенных ниже разделах показано, какое влияние оказывает охлаждение организма на процесс апоптоза, как воздействуют различные инфекционные заболевания на протекание апоптоза, какие вещества могут регулировать интенсивность данного процесса, а также рассмотрено значение апоптоза в процессе старения организма.

**1. Влияние охлаждения на апоптоз.** Множество работ, посвященные изучению механизмов клеточной гибели в различных условиях. Например, в работе [9] изучено влияние апоптоза на повреждение клеток при понижении температуры тела ниже 37°. Было выявлено, что во время гипотермического воздействия на клетки запускаются и проапоптотические, и антиапоптотические процессы. При небольшом охлаждении в процессах апоптоза принимают участие каспазы, инициирующие распад антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и протеолиз ингибитора ДНК-азы, ответственной за фрагментацию ДНК. Выявлено, что большое значение для механизмов холодовой адаптации играет РНК-связывающий белок (cold-inducible RNA-binding protein), который может тормозить процесс апоптоза, вызванного окислительным стрессом. В зависимости от типа клеток снижение температуры может приводить как к стимуляции, так и к ингибированию процесса апоптоза. Для большинства клеток индукция апоптоза, очевидно, является типичным ответом на охлаждение и последующее возвращение в условия физиологической температуры. Однако в некоторых типах клеточных культур, а также в клетках холодоадаптированных животных при температуре ниже физиологической содержание проапоптотических факторов не увеличивается, а, напротив, происхо-

дит ингибирование апоптоза или остановка клеточного цикла в фазе «гибернации» (G0). Исследования показали, что индуцированный гипотермией и последующим отогревом клеток апоптоз развивается по внутреннему (митохондриальному), а не по внешнему (рецептор-зависимому) пути. Фоном для этого является более высокое содержание в крови IL-10 при низких концентрациях IL-1. Одной из причин повреждений клеток при гипотермическом влиянии может быть оксидативный стресс, являющийся результатом увеличения количества гидроксильных радикалов и других активных форм кислорода [9, 13]. В регуляции апоптоза лимфоцитов участвуют эндогенные опиоидные пептиды, выделяемые при стрессе. Показано, что блокада опиатных рецепторов при длительном холодом воздействии (-4°C 4 ч/7 сут) снижает процент апоптоза лимфоцитов, в то время как острый холодовой стресс, вне зависимости от блокады опиатных рецепторов, усиливает апоптоз CD8 клеток [13].

Разнообразные факторы, в том числе и металлы, способны оказывать воздействие на интенсивность протекания реакции запрограммированной клеточной гибели. На примере детского населения, проживающего в условиях сочетанного воздействия химических техногенных и экстремальных климатических факторов Крайнего Севера, установлен дисбаланс иммунного статуса. Он выражается в чрезмерной экспрессии мембранных (HLA-DR+, CD95+, TNFR) и внутриклеточных (p53, bax) показателей с формированием программы клеточной гибели по пути некроза (в отличие от группы сравнения, испытывающей воздействие только природных экстремальных факторов), что характеризует состояние иммунодефицита и высокую вероятность риска возникновения вирусных инфекций и их осложнений [1, 2].

**2. Инфекционные заболевания и апоптоз.** Изучено влияние коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), на количество лимфоцитов периферической крови у большинства пациентов. Данные указывают на увеличение апоптоза мононуклеарных клеток у пациентов с COVID-19, что было более заметно в тяжелых клинических случаях [21]. Некоторые вирусы (например, вирусы гриппа А) эволюционировали, чтобы кодировать вирусные белки, которые модулируют клеточный апоптоз хозяина таким образом, чтобы поддер-



живать эффективную репликацию и размножение вируса [19]. Механизмы гибели клеток, вызванные парвовирусными инфекциями, различаются в зависимости от штамма, заражающего парвовирус, и задействованных клеточных линий. Апоптоз, однако, являясь частой формой гибели клеток, вызываемой парвовирусами [17].

Хорошо изученные внутриклеточные бактериальные патогены, такие как *Salmonella*, *Yersinia* и *Listeria*, увеличивают свои шансы на выживание, нарушая запрограммированную гибель клеток хозяина [27]. Несмотря на то, что *Staphylococcus aureus* считается внеклеточным организмом, появляется все больше свидетельств в пользу того, что он способен проникать, размножаться и сохраняться в клетках-хозяевах, чтобы избежать бактерицидных воздействий иммунитета (например, опсонизации и циркулирующих антител), лечения антибиотиками и обнаружения с помощью поверхностных рецепторов. Хотя стафилококковые токсины вызывают широкий спектр биологических последствий, приводящих к апоптозу, они могут также ингибировать апоптоз, чтобы обеспечить выживание инфицированных клеток-хозяев [28]. Молекулярный механизм бактериальных эффекторов включает секретлируемые белки, которые связываются с сигнальными путями клеток апоптоза и ингибируют их [21, 27]. Последние тенденции в исследованиях сепсиса показывают, что изменение иммунных клеток, вызванное неконтролируемым апоптозом, считается основной причиной значительной иммуносупрессии. В частности, апоптоз лимфоцитов, повышающий риск вторичных инфекций и неблагоприятных исходов [3].

**3. Влияние различных веществ на апоптоз.** Различные лекарственные препараты также влияют на интенсивность апоптоза и способность к пролиферации. По результатам исследования, Т-лимфоциты пациентов с биполярным расстройством обладают сниженной способностью к пролиферации, по сравнению со здоровыми людьми, что связано с высокой экспрессией проапоптотического белка. Исследования *in vitro* показали, что вальпроевая кислота уменьшает количество клеточных делений и процент пролиферирующих клеток независимо от состояния здоровья, но в основном в очень высоких дозах, в то время как литий не оказывает существенного влияния на способность к пролиферации Т-лимфоцитов пациентов [32].

Выявлено иммуномодулирующее действие жирного масла *Nigella sativa* (NS). Два его основных компонента: тимохинон (TQ) и р-цимен значительно ингибируют пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, индуцируют гибель клеток дозозависимым образом и снижают экспрессию антигенов CD28 и CD25, необходимых для активации лимфоцитов. TQ ингибировал пролиферацию Т-лимфоцитов и индуцировал гибель клеток, особенно в высоких концентрациях. Между тем р-цимен не влиял на пролиферацию лимфоцитов. Однако его высокая концентрация индуцировала некроз клеток. Таким образом, эфирное масло *Nigella sativa* обладает мощными иммуномодулирующими свойствами, которые, по крайней мере частично, связаны с компонентом TQ [35]. Одними из веществ, оказывающих свое влияние на клеточный иммунный ответ, являются β-глюканы. Они являются хорошо известными модификаторами клеточного ответа с иммуномодулирующими, нутрицевтическими и полезными для здоровья эффектами, включая противовоспалительные и проапоптотические свойства. Исследования показали, что лечение β-глюканом приводит к индукции апоптотической гибели раковых клеток. Способность β-глюканов стимулировать апоптотические пути или белки, участвующие в апоптозе, открывает новую область в терапии рака. β-глюкан может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения рака. Доказано, что прополис и его компоненты проявляют проапоптотическую активность, индуцируя оба механизма клеточной смерти [37]. Большую роль в процессах программируемой гибели клеток играет внеклеточный кальций. Выявлено, что инкубирование лимфоцитов в растворе Хенкса, не содержащем ионы кальция, и в растворе Хенкса с избытком кальция (13 ммоль/л) инициирует запуск процессов гибели лимфоцитов в условиях дефицита и избытка кальция преимущественно по механизму апоптоза (митохондриальный путь) и в меньшей степени — некроза [6].

Аутофагия и апоптоз представляют собой два фундаментальных патофизиологических механизма регуляции клеточной судьбы. Однако сигнальные пути этих процессов в значительной степени взаимосвязаны. Взаимодействие аутофагии и апоптоза включает пути передачи сигнала, которые сильно зависят от Ca<sup>2+</sup>. Координация между белками/насосами/каналами Ca<sup>2+</sup> и хранением Ca<sup>2+</sup> в различных ор-

ганеллах имеет решающее значение для сохранения уровней цитозольного Ca<sup>2+</sup>, которые сохраняют пространственное разрешение, необходимое для клеточного гомеостаза. Было показано, что Ca<sup>2+</sup> контролирует противоположные функции, такие как аутофагия, которые способствуют выживанию клеток; с другой стороны, Ca<sup>2+</sup> также регулирует запрограммированные процессы клеточной гибели, включая апоптоз. Недавно стало известно, что специфические микродомены плазматической мембраны, называемые липидными рафтами, регулируют различные пути передачи сигналов, участвующие в специфических клеточных программах, включая пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, реакцию на стресс и аутофагию, таким образом определяя клеточную судьбу [33].

Исследовано влияние стронция, содержащегося в питьевой воде, на апоптоз. Экспозиция стронцием характеризовалась достоверным снижением уровня экспрессии регуляторных факторов апоптоза мембранного маркера CD95 и внутриклеточного транскрипционного белка p53 в 1,56 раза и в 1,68 раза соответственно. Одновременно отмечено достоверное уменьшение в 4,68 раза количества AnnV-FITC+PIклеток, а также статистически значимое повышение в 1,35 раза процентного содержания AnnV-FITC+PI+клеток. Таким образом, экспериментально доказано, что стронций в концентрации, соответствующей ПДК для водных объектов, с высокой степенью достоверности ингибирует гибель клетки по пути апоптоза с переключением на реализацию клеточной гибели путем некроза по критерию содержания фосфатидилсерина, выявляемого в тесте с аннексином V. Полученные данные выявили способность стронция оказывать существенное воздействие на показатели регуляции и поддержания клеточного гомеостаза, влияя на интенсивность протекания процесса апоптоза смещением баланса в сторону реализации клеточной гибели путем некроза и снижая экспрессию регуляторных факторов [15].

**4. Апоптоз и старение.** Исследователи пока не могут предсказать, как долго сможет прожить человек. Ожидаемая продолжительность жизни неуклонно росла в прошлом столетии, но, возможно, не всегда качество жизни шло параллельно с этим. Будущие поколения столкнутся с проблемами увеличения продолжительности жизни наряду с появлением новых возрастных заболеваний. Более глубокое

понимание процесса старения имеет решающее значение для улучшения, если не для предотвращения, этих прогнозируемых новых заболеваний пожилого возраста. Одним из механизмов, ответственных за здоровое старение, является эффективное поддержание физиологических, биохимических и иммунологических функций. Чтобы осуществить это, организму необходимо создать новые клетки, чтобы заменить старые и вызвать исчезновение старых и поврежденных клеток. Апоптоз участвует во всех этих процессах. Однако если апоптоз не регулируется, вероятно появление заболеваний, связанных с преждевременным старением. Все молекулярные механизмы старения могут регулировать запрограммированную гибель клеток путем апоптоза. В митотических и постмитотических клетках низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома, но в ответ на повреждение/повреждение низкие уровни апоптоза предотвращают разрушение тканей и способствуют выживанию клеток, пролиферации, восстановлению повреждений и регенерации. Фактически устранение дисфункциональных клеток и снижение накопления стареющих клеток улучшают гомеостаз и продолжительность жизни. Умеренное усиление апоптоза в митотических высокопролиферативных клетках улучшает скорость обновления клеток, тогда как в постмитотических клетках апоптоз способствует потере клеток и дисфункции тканей [16, 18, 20].

**Заключение.** Итак, программируемая клеточная гибель, или апоптоз – это важнейший процесс поддержания гомеостатического постоянства организма. На сегодняшний день известно, что апоптоз – это сложный механизм, который может способствовать выживанию и пролиферации, а также вызывать и подавлять воспалительный процесс. Активно исследуются препараты, вызывающие усиленный апоптоз, с целью лечения онкологических заболеваний. Выявлена еще одна функция апоптотических телец – доставка питательных веществ к клеткам. Механизмы выбора клеточной гибели еще изучаются, но уже известно, что слабые воздействия на макроорганизм способствуют активации апоптоза и аутофагии, а более сильные воздействия – некроз. В зависимости от типа клеток снижение температуры может приводить как к стимуляции, так и к ингибированию процесса апоптоза. Для

большинства клеток индукция апоптоза, очевидно, является типичным ответом на охлаждение и последующее возвращение в условия физиологической температуры. При этом блокада опиатных рецепторов при длительном холодом воздействии снижает процент апоптоза лимфоцитов. Доказано, что воздействия тяжелых металлов ингибируют гибель клеток по пути апоптоза и инициируют активацию некроза. Хотя апоптоз является защитной реакцией на проникновение патогена, некоторые микроорганизмы, например *Staphylococcus aureus*, могут ингибировать апоптоз, а некоторые вирусы научились моделировать апоптоз таким образом, чтобы поддерживать репликацию. Свое влияние на интенсивность клеточной гибели могут оказывать различные вещества и препараты. Способность  $\beta$ -глюканов стимулировать апоптотические пути или белки, участвующие в апоптозе, открывает новую область в терапии рака. Все молекулярные механизмы старения могут регулировать запрограммированную гибель клеток путем апоптоза. Низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома, но в ответ на повреждение низкие уровни апоптоза предотвращают разрушение тканей и способствуют выживанию клеток, пролиферации, восстановлению повреждений и регенерации. Снижение накопления стареющих клеток улучшает гомеостаз и продолжительность жизни, а также предлагает новые подходы к клиническому лечению смертельных заболеваний человека.

## Литература

1. Влияние растворов на основе субстратов цикла тракарбоновых кислот на показатели температуры у детей во время анестезии / Ю.С. Александрович [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(1):28-32.  
The impact of solutions based on the tricarboxylic acid cycle substrates on temperature indicators in children during anesthesia / Aleksandrovich YU.S., Pshenishnov K.V., Krasnoselsky K.YU. [et al.] // Anesthesiology and reanimatology. 2017;62(1):28-32.
2. Царев А.В. Гипотермия как фактор риска развития травматической коагулопатии при кровопотере у пациентов с политравмой // Украинский журнал медицинской биологии и спорта. 2018;4(13):128-131.  
Carev A.V. Hypothermia as a risk factor for developing trauma-induced coagulopathy during blood loss in patients with multiple trauma // Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2018;4(13):128-131. DOI: 10.26693/jmbs03.04.128
3. Динамика центральной температуры тела при применении активного метода интраоперационного согревания при лапароскопических и лапаротомических операциях у пациентов с абдоминальной онкологической патологией / С.Д. Нусугуров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022;3:94.  
Dynamics of the central body temperature when using the active method of intraoperative warming during laparoscopic and laparotomic operations in patients with abdominal oncological pathology / Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A. [et al.] // Modern problems of science and education. 2022;3:94. DOI: 10.17513/spno.31715
4. Исследование эффективности периперационной коррекции гипотермии у экстренных пациентов хирургического профиля при помощи устройства "Transfusion composition XPRO" / С.А. Столяров [и др.] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". 2017;6:123-127.  
A study of the effectiveness of perioperative correction of hypothermia in emergency surgical patients using the "Transfusion composition XPRO" device / Stolyarov S.A., Ahmedov I.N., Volkov V.YU. [et al.] // Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". 2017;6:123-127.
5. Нусугуров С.Д., Потапов А.Ф., Иванова А.А. Мониторинг центральной температуры и поддержание нормотермии в профилактике кардиальных осложнений у пациентов с абдоминальной онкологической патологией // Забайкальский медицинский вестник. 2022;3:59-69.  
Nusugurov S.D., Potapov A.F., Ivanova A.A. Central temperature monitoring and maintenance of normothermia in the prevention of cardiac complications in patients with abdominal oncological pathology // The Transbaikalian Medical Bulletin. 2022;3:59-69. DOI: 10.52485/19986173\_2022\_3\_59
6. Мультимодальная стратегия ведения больных хирургического профиля (Fast track хирургия) / А.И. Ищенко [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017;4(4):172-177.  
Multimodal strategy for the management of biological surgical profile (Fast track surgery) / Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Ishchenko A.A., [et al.] // V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2017;4(4):172-177. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-4-172-177
7. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов // Клиническая практика. 2019;10(1):31-41.  
Plokhova E.V., Dundua D.P. Basic principles for the prevention and treatment of cardiotoxicity during chemotherapy in cancer patients // Clinical Practice. 2019;10(1):31-41. DOI: 10.17816/clinpract10130-40
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология"»  
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 915n "On approval of the procedure for providing medical care to oncology patients"
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"»  
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012 No. 919n "On approval of the procedure for providing medical

care to the adult population in the field of "anaesthesiology and resuscitation"

10. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / А.Д. Каприн [и др.] // Онкология Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(2):139-147.

Cardiovascular diseases in cancer patients / Kaprin A.D., Mackeplichvili S.T., Potievskaya [et al.] // P. A. Gercen Journal of Oncology. 2019;8(2):139-147. DOI: 10.17116/onkolog20198021139

11. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский онкологический журнал. 2018;23(3-6):120-128.

Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. The modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases // Russian Journal of Oncology. 2018;23(3-6):120-128. DOI: 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128

12. Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-сосудистой патологии / Д.Г. Кабаков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(5):87-94.

Risk factors for simultaneous operations in combination of lung cancer and cardiovascular pathology / Kabakov D.G., Bazarov D.V., Vyzhigina M.A. [et al.] // Journal of Anesthesiology and Reanimatology. 2018;15(5):87-94. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-87-94

13. Частота, структура и исходы гипотермии у взрослых пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии: многоцентровое ретроспективное исследование / С.А. Маковеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2019;4:31-37.

Rates, structure and results of hypothermia in adult patients at admission to the rehabilitation and intensive therapy ward: multi-focal retrospective survey / Makoveev S.A., Hussein A., Perembetov N.V. [et al.] // Anesthesiology and Reanimatology. 2019;4:31-37. DOI: 10.17116/anaesthesiology201904131

14. Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: a retrospective study in Germany / Goldfuss S., Wittmann S., Würschinger F. [et al.] // BMJ Open. 2019;9(4):e025825. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025825

15. Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: A meta-analysis / Bu N., Zhao E., Gao Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019;98(6):e14392. DOI: 10.1097/MD.00000000000014392

16. Association of intraoperative hypothermia with oncologic outcomes following radical cyst-

ectomy Urologic / Lyon T.D., Frank I., Tollefson M.K. [et al.] // Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020;39(6):370. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.036

17. Development and internal validation of an algorithm to predict intraoperative risk of inadvertent hypothermia based on preoperative data / Wallisch C., Zeiner S., Scholten P. [et al.] // Sci Rep. 2021;11(1):22296. DOI: 10.1038/s41598-021-01743-z

18. Effect of preoperative warming on intraoperative hypothermia: a randomized-controlled trial / Lau A., Lowlaavar N., Cooke E.M. [et al.] // Canadian Journal of Anesthesia. 2018;65:1029-1040. DOI: 10.1007/s12630-018-1161-8

19. Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients: Comparison with passive warming, a randomized controlled trial / Yoo J.H., Ok S.Y., Kim S.H. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2021;100(12):e25235. DOI: 10.1097/MD.00000000000025235

20. Marie A. Guideline Implementation: Preventing Hypothermia // AORN Journal. 2016;103:304-313. DOI: 10.1016/j.aorn.2016.01.009

21. Incidence of Severe Hypothermia and Its Impact on Postoperative Surgical Complications and Time Delay to Adjunct Treatments in Breast Surgery Cancer Patients: A Case-Controlled Study / Motamed C., Weil G., Dridi C. [et al.] // J Clin Med. 2021;20(16):3702. DOI: 10.3390/jcm10163702

22. Influence of insufflated carbon dioxide on abdominal temperature compared to oesophageal temperature during laparoscopic surgery / Groene P., Gündogar U., Hofmann-Kiefer K. [et al.] // Surg Endosc. 2021;35(12):6892-6896. DOI: 10.1007/s00464-020-08196-x

23. Intraoperative hypothermia is a significant prognostic predictor of radical cystectomy especially for stage II muscle-invasive bladder cancer / Morozumi K., Mitsuzuka K., Takai Y. [et al.] // Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e13962. DOI: 10.1097/MD.00000000000013962

24. Poveda V.B., Oliveira R.A., Galvao C.M. Perioperative body temperature maintenance and occurrence of surgical site infection: A systematic review with meta-analysis // Am J Infect Control. 2020;48(10):1248-1254. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.01.002

25. Perioperative hypothermia in open and laparoscopic colorectal surgery / Cum-in D., Fogarin J., Mitchell S.J. [et al.] // ANZ J Surg. 2022;92(5):1125-1131. DOI: 10.1111/ans.17493

26. Sessler D.I. Perioperative thermoregulation and heat balance // Lancet. 2016;387:2655-

2664. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2

27. Sabbag I.P., Hohmann F.B. Postoperative hypothermia following non-cardiac high-risk surgery: A prospective study of temporal patterns and risk factors // PLoS One. 2021;16(11):e0259789. DOI: 10.1371/journal.pone.0259789

28. Li Y., Liang H., Feng Y. Prevalence and multivariable factors associated with inadvertent intraoperative hypothermia in video-assisted thoracoscopic surgery: a single-center retrospective study // BMC Anesthesiol. 2020;20(1):25. DOI: 10.1186/s12871-020-0953-x

29. Alfonsi P., Bekka S., Aegerter P. Prevalence of hypothermia on admission to recovery room remains high despite a large use of forced-air warming devices: Findings of a non-randomized observational multicenter and pragmatic study on perioperative hypothermia prevalence in France // PLoS One. 2019;14(12):e0226038. DOI: 10.1371/journal.pone.0226038

30. Prevention of Intraoperative Hypothermia in Laparoscopy by the Use of Body-Temperature and Humidified CO<sub>2</sub>: a Pilot Study / Wittenborn J., Clausen A., Zeppernick F. [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(9):969-975. DOI: 10.1055/a-0903-2638

31. Prospective observational study of the effectiveness of prewarming on perioperative hypothermia in surgical patients submitted to spinal anesthesia / Becerra Á., Valencia L., Ferrando C. [et al.] // Sci Rep. 2019;9(1):16477. DOI: 10.1038/s41598-019-52960-6

32. Risk factors for inadvertent intraoperative hypothermia in patients undergoing laparoscopic surgery: A prospective cohort study / Chen H.Y., Su L.J., Wu H.Z. [et al.] // PLoS One. 2021;16(9):e0257816. DOI: 10.1371/journal.pone.0257816

33. Sepsis increases perioperative metastases in a murine model / Tai L.H., Ananth A.A., Seth R. [et al.] // BMC Cancer. 2018;18:277. DOI: 10.1186/s12885-018-4173-4

34. Short-Periods of Pre-Warming in Laparoscopic Surgery. A Non-Randomized Clinical Trial Evaluating Current Clinical Practice / Becerra Á., Valencia L., Villar J. [et al.] // J Clin Med. 2021;10(5):1047. DOI: 10.3390/jcm10051047

35. The impact of hypothermia on serum potassium concentration: A systematic review / Buse S., Marc Blancher M., Viglino D. [et al.] // Resuscitation. 2017;118:35-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.07.003

36. Thermal suit in preventing unintentional intraoperative hypothermia during general anaesthesia: a randomized controlled trial / Lauronen S.L., Kalliomeaki M.L., Aho A.J. [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2017;61:1133-1141. DOI: 10.1111/aas.12945



Г.М. Бодиевкова, М.О. Щепина

## РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *BDNF* (RS6265) и *CNTF* (RS1800169) В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.25

УДК 616.8:575.174.015.3

Приведены свидетельства ассоциации полиморфных локусов генов *BDNF* и *CNTF* с рядом неврологических расстройств. Установлено, что повышенный риск развития депрессивных расстройств, болезней Альцгеймера и Паркинсона характерен для носителей полиморфизма rs6265 гена *BDNF*. Кроме того, указанная мутация влияет на длительность нахождения в условиях реабилитации и продолжительность ремиссии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ. Рядом авторов приводятся противоречивые сведения относительно взаимосвязи полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с изменением уровня нейротрофина при шизофрении, повышенный риск развития которой обнаружен у носителей генотипа A/A в европейской и азиатской популяциях. Полиморфный вариант rs1800169 вместе с другими мутациями гена *CNTF* также может играть заметную роль в ее клинических проявлениях. В единичных исследованиях показана связь полиморфизма rs1800169 гена *CNTF* с расстройствами шизофренического спектра. В ряде исследований подтверждена негативная ассоциация между полиморфизмом rs1800169 гена *CNTF* и болезнью Альцгеймера. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения роли однонуклеотидных вариантов генов *BDNF* и *CNTF* в формировании патологий нервной системы, а также подбора эффективного лечения.

**Ключевые слова:** нейротрофический фактор головного мозга, цилиарный нейротрофический фактор, ген *BDNF*, ген *CNTF*, SNP маркеры, генетическая предрасположенность, неврологические расстройства.

This review provides evidence of the association of polymorphic loci of the *BDNF* and *CNTF* genes with a number of neurological disorders. It was found that an increased risk of developing depressive disorders, Alzheimer's and Parkinson's diseases are characteristic of the *BDNF* rs6265 polymorphism carriers. Moreover, the above mutation affects the length of stay in rehabilitation and the duration of remission in patients with substance dependence. A number of authors provide contradictory information about the relationship of the *BDNF* rs6265 genetic variant with changes in neurotrophin levels in schizophrenia. The *BDNF* rs6265 A/A genotype carriers in Caucasian and Asian populations showed an increased risk of the disease. The *CNTF* rs1800169 genetic variant does not affect the risk of schizophrenia in general but may play a more prominent role in its clinical manifestations together with other *CNTF* gene mutations. Some studies have shown an association of the rs1800169 polymorphism in the *CNTF* gene with schizophrenia spectrum disorders. A number of studies have confirmed a negative association between the rs1800169 polymorphism in the *CNTF* gene and Alzheimer's disease. Further studies are needed to clarify the role of the *BDNF* and *CNTF* genetic variants in pathology of the nervous system and to find an effective treatment.

**Keywords:** brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, the *BDNF* gene, the *CNTF* gene, SNP markers, genetic predisposition, neurological disorders

**Введение.** На сегодняшний день неврологические расстройства остаются одной из ведущих причин инвалидизации и преждевременной смерти и вносят весомый вклад в глобальное бремя болезней [31]. Развитие молекулярно-генетических методов привело к росту числа ассоциативных исследований полиморфных вариантов генов, кодирующих белки нейровоспаления и нейропротекции, к которым относятся мозговой и цилиарный нейротрофические факторы.

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) является представителем семейства нейротрофинов и экспрессируется в центральной и перифери-

ческой нервной системе, эндотелии сосудов, лейкоцитах, тромбоцитах, мегакариocyтах, мышцах. Его функции осуществляются посредством сигнальных путей, активируемых рецепторами TrkB (tropomyosin receptor kinase B) и p75NTR (p75 neurotrophin receptor). Установлено, что BDNF необходим для полноценной работы нервной системы и вовлечен в патогенез нервных болезней. Данный нейротрофин модулирует работу дофаминергических нейронов, миелинизацию нервных волокон, стимулирует рост аксонов, синаптогенез, участвует в регуляции нейропластических процессов (долговременной потенциации и депрессии синаптической передачи). В развивающейся нервной системе он способствует синаптическому прунингу, а также выполняет нейропротекторную функцию при воздействии повреждающих факторов. Кроме того, BDNF участвует в процессах канцерогенеза, ангиогенеза, глюконогенеза и других [25, 41].

Цилиарный нейротрофический фак-

тор (ciliary neurotrophic factor, CNTF) относится к цитокинам семейства интерлейкина-6 и выполняет ряд функций путем связывания с высокоаффинным рецепторным комплексом CNTFRα/GP130/LIFRβ (CNTF receptor α/glycoprotein 130 receptor β/leukemia inhibitor factor receptor β). Данный цитокин поддерживает самообновление и дифференцировку нейральных стволовых клеток, стимулирует рост нейритов в сенсорных нейронах, ингибирует апоптоз нейронов спинномозгового ганглия, ускоряет регенерацию двигательных нейронов и скелетных мышц, участвует в механизмах кардиопротекции. CNTF играет важную роль в патогенезе и лечении психических расстройств, аффективного поведения, нейродегенеративных заболеваний, повреждений спинного мозга, дегенерации сетчатки. Кроме того, он необходим для энергетического метаболизма: активирует в гипоталамусе патогенетические пути, связанные с обменом лептина. Экспрессия CNTF

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ), Россия, г. Ангарск: **БОДИЕВКОВА Галина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. лаб., immun11@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>, **ЩЕПИНА Мария Олеговна** – м.н.с., immun11@ya.ru.

подтверждена в астроцитах, шванновских клетках, ретинальном пигментном эпителии и клетках Мюллера [42].

**Цель** обзорной статьи заключалась в актуализации, систематизации и обобщении сведений научных публикаций о роли однонуклеотидных вариантов генов *BDNF* и *CNTF* в патогенезе неврологических расстройств. Для достижения поставленной цели был осуществлен поиск англо- и русскоязычных статей (до 2023 г. включительно) в базах данных Pubmed, Google Scholar, eLibrary и использовался описательный метод.

#### **Полиморфизм rs6265 гена *BDNF*.**

Ген *BDNF* человека расположен на коротком плече 11-й хромосомы (в локусе 11p14.1) и включает в себя 12 экзонов. На сегодняшний день описано более 25000 его полиморфных вариантов, среди которых наиболее изученным является rs6265, ассоциированный с повышенным риском развития патологий нервной системы [26]. Транзиция G на A в 196-м положении приводит к замене валина на метионин в 66-м кодоне. В результате мутации в про-домене нарушаются транспорт и секреция нейротрофина [37]. Обнаружены взаимосвязи между полиморфизмом rs6265 гена *BDNF*, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. У носителей минорного аллеля A гена *BDNF* (rs6265) наблюдалось уменьшение толщины коры гиппокампа, лобной доли, хвостатого ядра и миндалевидного тела, а также объема серого вещества префронтальной коры и гиппокампа. Данный полиморфизм ассоциирован со снижением синаптической пластичности (преимущественно долговременной потенциации и депрессии), нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ухудшением рабочей, эпизодической, пространственной памяти, исполнительных функций, скорости обработки информации, способности к моторному обучению и производительности при выполнении задач [22, 26]. Частота встречаемости аллеля A гена *BDNF* (rs6265) в российской популяции (14,5%) коррелирует с распределением аналогичных показателей в европейских (19,4%) и латиноамериканских (14,8%) странах [9].

Svetel M. с соавт. показано, что наличие минорного аллеля A локуса rs6265 гена *BDNF* не влияло на клинические характеристики пациентов с болезнью Паркинсона: пол, семейный анамнез, возраст дебюта, тяжесть течения заболевания, когнитивные

функции, выраженность двигательных симптомов [35], но способствовало увеличению количества немоторных нарушений [29]. Носители минорного аллеля A полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* имели худшие показатели по Объединенной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS, United Parkinson's Disease Rating Scale) при монотерапии леводопой по сравнению с лицами, у которых генотип G/G [19]. Кроме того, пациенты, экспрессирующие аллель A локуса rs6265 гена *BDNF*, имеют более высокий риск развития леводопа-индуцированной дискинезии на ранних этапах лечения по сравнению с носителями генотипа G/G [20]. Идентификация генетических вариантов, таких как rs6265, позволяет спрогнозировать характер заболевания и подобрать эффективные методы лечения.

Ji H. с коллегами не выявили статистически значимой взаимосвязи между полиморфизмом rs6265 гена *BDNF* и болезнью Альцгеймера, однако частота его распространенности незначительно варьировалась в разных популяциях [15]. Показано, что риск развития заболевания выше у женщин-носителей аллеля A данного гена, причем преимущественно у представительниц европеоидной расы [18]. У пациентов с доминантно-наследуемой формой заболевания, связанной с мутациями генов *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* и минорным аллелем A гена *BDNF* (rs6265), наблюдались более быстрое снижение памяти (в 4 раза), уменьшение объема гиппокампа (в 16 раз) и увеличение в ликворе (в 6 раз) концентрации Tau и pTau181 по сравнению с носителями G/G генотипа гена *BDNF* (rs6265), но скорость накопления  $\beta$ -амилоида в коре головного мозга или  $\beta$ -амилоида 42 в спинномозговой жидкости не изменялась [28]. У носителей аллеля A гена *BDNF* (rs6265) на доклинической стадии болезни отмечен высокий риск возникновения и прогрессирования умеренного когнитивного расстройства или деменции в течение 12 лет [21]. Полиморфизм *BDNF* rs6265 следует рассматривать как потенциальный фактор, влияющий на результаты лечения и профилактики заболевания. *BDNF* может быть специфичным для женщин геном риска развития болезни Альцгеймера.

В настоящее время существуют противоречивые данные относительно взаимосвязи полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* с изменениями концентрации нейротрофина при шизофрении [40]. Существенного влияния

генотипов локуса rs6265 гена *BDNF* на уровни белка в сыворотке крови не наблюдалось, однако в нескольких работах сообщалось о значительном снижении [17] или, наоборот, увеличении [43] его концентрации у больных по сравнению с контрольной группой. Установлено, что носительство генотипа A/A гена *BDNF* (rs6265) повышает риск развития шизофрении в европейской и азиатской популяциях [33].

Вероятность возникновения депрессии значительно увеличивается у лиц с полиморфизмом rs6265 гена *BDNF* [13]. Кроме того, отмечен модулирующий эффект таких средовых факторов, как хронический стресс, жестокое обращение в детстве, травмы головного мозга на ассоциацию локуса rs6265 гена *BDNF* с риском развития депрессивного расстройства [23]. В посмертных образцах тканей мозга жертв самоубийств, носителей аллеля A полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF*, были обнаружены более низкие концентрации нейротрофина по сравнению со здоровыми лицами [16]. У пациентов с зависимостью от психоактивных веществ полиморфизм rs6265 гена *BDNF* через процессы нейропластичности может влиять на длительность нахождения в условиях реабилитации и продолжительность ремиссии [1, 8]. Например, в фармакогенетических плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина для лечения алкогольной зависимости установлено, что носители минорного аллеля A полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* раньше выбывают из программы лечения [8]. Лица с G/G генотипом гена *BDNF* (rs6265), употребляющие только психостимулирующие средства либо с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и каннабиоидов, способны длительное время находиться в программе реабилитации и имеют наиболее продолжительные ремиссии [1]. Кроме того, функциональный полиморфизм гена *BDNF* rs6265 оказался протективным маркером в отношении семейной отягощенности по аддиктивным расстройствам [6].

При изучении полиморфизма rs6265 гена *BDNF* в группе обследованных, систематически подвергавшихся воздействию шума, вибрации, перепадам барометрического давления и других экстремальных факторов, преобладали G/A и A/A генотипы, ассоциированные со снижением нервно-психической устойчивости и профессиональной надежности [5]. Наименьший риск ухудшения умственной работоспособности

и наибольший стаж службы в условиях арктического пояса характерны для военных с G/G генотипом полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* [2, 4]. В другом исследовании отмечено, что у 20% лиц летного состава встречался гетерозиготный вариант G/A гена *BDNF* (rs6265), который ассоциирован с низким уровнем нейротрофина и повышенной предрасположенностью к развитию психоэмоционального стресса [3]. Данный молекулярно-генетический маркер необходим для системы мониторинга психического здоровья лиц экстремальных профессий и совершенствования программ их профессиональной подготовки.

**Полиморфизм rs1800169 гена CNTF.** Ген *CNTF* человека локализован на длинном плече хромосомы 11 в области 11q12.1, содержит два экзона и более 2000 однонуклеотидных вариантов. В ряде исследований показано, что полиморфизм rs1800169 связан с повышенным риском развития неврологических заболеваний [7, 30]. Транзиция G на A в 6-м положении акцепторного сайта сплайсинга приводит к inserции CCAG во втором экзоне, происходит сдвиг рамки считывания и преждевременное появление стоп-кодона в 63-й позиции. В результате данной мутации абберрантная мРНК кодирует усеченный белок, состоящий из 62 аминокислот, который быстро деградирует после трансляции [10]. Частота встречаемости минорного аллеля A гена *CNTF* (rs1800169) в российской популяции составляет 18,9% и коррелирует с величинами, полученными при изучении населения европейских (14,5%), азиатских (13,2%) и латиноамериканских (11,5%) стран [9].

В единичных исследованиях продемонстрирована положительная ассоциация частоты носительства полиморфизма rs1800169 гена *CNTF* с распространенностью расстройств шизофренического спектра [12, 39]. Pierce R.C. и Bari A.A. предполагают, что *CNTF* может усиливать вызванную психостимуляторами поведенческую сенсibilизацию, которая моделирует аспекты параноидального психоза и тягу к психостимулирующим препаратам [38]. Дисфункция белка *CNTF* в развивающемся мозге, вероятно, вовлечена в бредовое, шизоаффективное и биполярное расстройства, а не в развитие шизофрении [34].

Lin P.-Y. и Tsai G. не подтвердили связь данной мутации с риском развития шизофрении в группе пациентов с наличием психических расстройств

в семейном анамнезе, однако значительная ассоциация была выявлена в группе больных, в родословных которых не наблюдалось лиц с психическими отклонениями, по сравнению с контрольной группой [34]. Исследование Nishiyama J. и коллег не предоставило доказательств связи полиморфного варианта гена *CNTF* (rs1800169) с расстройством, а также чертами личности в японской популяции [36]. Benkovits J. с соавт. также не обнаружили у венгерских пациентов ассоциации полиморфизма rs1800169 с заболеванием по сравнению с контрольной группой [32]. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что у больных с гомозиготным G/G генотипом гена *CNTF* (rs1800169) усиливается лечебный эффект илоперидона [27]. Результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм rs1800169 гена *CNTF* не влияет на риск развития шизофрении в целом, однако может играть более заметную роль в ее клинических проявлениях. Кроме того, другие мутации данного гена также могут быть вовлечены в патогенез заболевания.

Giess R. с соавторами обнаружили гомозиготный мутантный генотип A/A гена *CNTF* (rs1800169) у 2,4% из 288 лиц с рассеянным склерозом и отметили, что для носителей данного генотипа характерно раннее начало заболевания с преобладанием двигательных нарушений [14]. Hoffmann V. с коллегами не выявили значимой корреляции между полиморфизмом rs1800169 гена *CNTF* и возрастом пациентов на момент начала заболевания, его течением и тяжестью [11]. Данная мутация не является фактором риска развития рассеянного склероза. Потребность в *CNTF* для миелогенеза или выживания клеток может быть заменена избыточной функциональной активностью других нейротрофических факторов.

В ряде исследований подтверждена негативная ассоциация между полиморфизмом rs1800169 гена *CNTF* и болезнью Альцгеймера [24, 30]. Grunblatt E. с соавторами сообщалось, что болезнь развивалась у 17% больных с мутантными генотипами (A/A или G/A) и 25,2% пациентов с нормальным генотипом (G/G) гена *CNTF* (rs1800169). Наличие G/G генотипа полиморфного варианта rs1800169 данного гена, предположительно, увеличивает риск ее возникновения [30].

Согласно данным Н.Н. Страмовской, у пациентов с хронической ишемией мозга отмечено увеличение частоты встречаемости минорного аллеля A полиморфного локуса rs1800169

гена *CNTF* в зависимости от степени тяжести заболевания. G/A генотип гена *CNTF* (rs1800169) преобладает у больных хронической цереброваскулярной недостаточностью и повышает риск ее развития в 2,3 раза. Ослабление трофического действия *CNTF* у обладателей данного полиморфизма, вероятно, приводит к преждевременной дегенерации нервной ткани, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и раннему дебюту хронического сосудистого заболевания [7].

**Закключение.** На сегодняшний день значительное количество публикаций посвящено выявлению ассоциаций полиморфных вариантов генов *BDNF* (rs6265) и *CNTF* (rs1800169) с риском развития и особенностями течения неврологических расстройств, а также эффективностью лекарственной терапии, при этом некоторые данные являются противоречивыми. Пол, возраст, этническая принадлежность, эпигенетические процессы и наличие коморбидной патологии влияют на интерпретацию результатов. Вопросы эпистатического взаимодействия генов требуют более детального рассмотрения. Проблема соотношения вклада генетических и средовых детерминант остается до конца не решенной и сохраняет свою актуальность. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут уточнить роль однонуклеотидных вариантов генов *BDNF* и *CNTF* в различных аспектах патогенеза нервных болезней и проанализировать генотипическую и фенотипическую гетерогенность в популяциях.

*Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирскому институту медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ). Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин, О.Ж. Бузик // Неврологический вестник. 2021. Т. 53, № 3. С. 26–32. DOI: 10.17816/nb82801.
2. The effect of brain neurotrophic factor gene polymorphism on the effectiveness of therapeutic and rehabilitation measures in patients with psychostimulant dependence / K.N. Poplevchenkov, T.V. Agibalova, M.S. Zastrozhin, O.Zh. Buzik // Neurology Bulletin. 2021. Vol. 53. No. 3. P. 26–32. DOI: 10.17816/nb82801.
3. Лемещенко А.В., Цыган В.Н., Казакова Е.А. Полиморфизмы генов *BDNF* (rs6265) и *LIPC* (rs2043085), ассоциированные с наруше-



нием военно-профессиональной деятельности в условиях Арктической зоны // Военно-медицинский журнал. 2023. Т. 344, № 5. С. 53–63. DOI: 10.52424/00269050\_2023\_344\_5\_53.

Lemeshchenko A.V., Tsygan V.N., Kazakova E.A. Polymorphisms of the BDNF (rs6265) and LIPC (rs2043085) genes associated with the violation of military professional activity in the Arctic zone // *Voennomeditsinskii zhurnal*. 2023. Vol. 344. No. 5. P. 53–63. DOI: 10.52424/00269050\_2023\_344\_5\_53.

3. Молекулярные маркеры раннего развития экстрауральных эффектов у лиц летного состава / Л.П. Кузьмина, Р.А. Ненасева, Л.М. Безрукавникова, Н.А. Анварул // Актуальные проблемы медицины труда: сборник трудов института / редактор И.В. Бухтияров. Саратов: Амирит, 2018. С. 154–160.

Molecular markers of early development of extraaural effects in pilots / L.P. Kuz'mina, R.A. Nenasheva, L.M. Bezrukavnikova, N.A. Anvarul // *Actual problems of occupational medicine: the Collected Works of the Institute* / Edit. I.V. Bukhtiarov. Saratov: Amirit, 2018. P. 154–160.

4. Полиморфные варианты гена BDNF (rs6265) и их ассоциация с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих / А.В. Лемешченко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. Т. 4, № 54. С. 54–60. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

Polymorphic variants of the brain-derived neurotrophic factor gene (rs6265) and their association with the severity of cognitive dysfunction in military personnel / A.V. Lemeshchenko, N.N. Burlov, O.E. Gurskaya [et al.] // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2022. Vol. 4. No. 54. P. 54–60. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

5. Разработка методики идентификации полиморфизма rs6265 в гене нейротрофического фактора мозга человека / Г.Г. Кутелев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 63–70. DOI: 10.17816/bmma80926.

Development of a method for the identification of rs6265 polymorphism in the human brain neurotrophic factor gene / G.G. Kutelev, A.B. Krivoruchko, A.E. Trandina [et al.] // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021. Vol. 23. No. 4. P. 63–70. DOI: 10.17816/bmma80926.

6. Социально-демографические и анамnestические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью и полиморфизм генов систем ГАМК-глутамата и дофамина / А.О. Кибитов [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Т. 31, № 1. С. 5–19.

Socio-demographic and case history characteristics of patients with alcohol addiction and gene polymorphism in GABA-glutamate and dopamine systems / A.O. Kibitov, K.V. Rybakova, M.G. Solovyova [et al.] // *Social and clinical psychiatry*. 2021. Vol. 31. No. 1. P. 5–19.

7. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм белков некоторых адгезивных молекул и ростовых факторов у больных хронической ишемией мозга // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 2. С. 49–52.

Strambovskaya N.N. Genetic polymorphism of the growth factors in patients with chronic brain ischemia // *Far Eastern Medical Journal*. 2014. No. 2. P. 49–52.

8. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабином – модулятором систем ГАМК и глутамата / А.О. Кибитов [и др.] // Вопросы наркологии. 2018. Т. 170, № 10–11. С. 101–150.

Pharmacogenetic markers of efficacy of alcohol dependence treatment with pregabalin – a modulator of the GABA and glutamate brain sys-

tems / A.O. Kibitov, V.M. Brodyansky, K.V. Rybakova [et al.] // *Issues of narcology*. 2018. Vol. 170. No. 10–11. P. 101–150.

9. Характеристика генетических полиморфизмов, связанных с нейрофизиологическими процессами, и анализ распределения частоты их встречаемости в российской популяции / Г.Г. Кутелев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 6. С. 122–127. DOI: 10.17116/jnevro2022122061122.

Characterization of genetic polymorphisms associated with neurophysiological processes and analysis of their allele frequency distribution in the Russian population / G.G. Kutelev, S.S. Malyshkin, A.B. Krivoruchko [et al.] // *Journal of Neurology and Psychiatry by S.S. Korsakov*. 2022. Vol. 122. No. 6. P. 122–127. DOI: 10.17116/jnevro2022122061122.

10. A null mutation in the human CNTF gene is not causally related to neurological diseases / R. Takahashi, H. Yokoji, H. Misawa [et al.] // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 7. No. 1. P. 79–84. DOI: 10.1038/ng0594-79.

11. A null mutation within the ciliary neurotrophic factor (CNTF)-gene: implications for susceptibility and disease severity in patients with multiple sclerosis // V. Hoffmann, D. Pöhlau, H. Przuntek, J.T. Epplen, C. Hardt // *Genes Immun.* 2002. Vol. 3. No. 1. P. 53–55. DOI: 10.1038/sj.gene.6363818.

12. Association between a null mutation in the human ciliary neurotrophic factor (CNTF) gene and increased incidence of psychiatric diseases? / J. Thome, J. Kornhuber, A. Baumer [et al.] // *Neurosci. Lett.* 1996. Vol. 203. No. 2. P. 109–110. DOI: 10.1016/0304-3940(95)12274-5.

13. Association between BDNF gene variant rs6265 and the severity of depression in antidepressant treatment-free depressed patients / I.S. Losenkov, N.J.V. Mulder, L.A. Levchuk [et al.] // *Front. Psychiatry*. 2020. No. 11. Article ID 38. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00038.

14. Association of a null mutation in the CNTF gene with early onset of multiple sclerosis / R. Giess, M. Mäurer, R. Linker [et al.] // *Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. No. 3. P. 407–409. DOI: 10.1001/archneur.59.3.407.

15. Association of BDNF and BCHE with Alzheimer's disease: meta-analysis based on 56 genetic case-control studies of 12,563 cases and 12,622 controls / H. Ji, D. Dai, Y. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* 2015. Vol. 9. No. 5. P. 1831–1840. DOI: 10.3892/etm.2015.2327.

16. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide / M.M. Youssef, M.D. Underwood, Y.-Y. Huang [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. Vol. 21. No. 6. P. 528–538. DOI: 10.1093/ijnpp/pyy008.

17. Association of circulating BDNF levels with BDNF rs6265 polymorphism in schizophrenia / P.K. Kumar, P. Mitra, R. Ghosh [et al.] // *Behav. Brain Res.* 2020. No. 394. Article ID 112832. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112832.

18. Association of rs6265 and rs2030324 polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene with Alzheimer's disease: a meta-analysis / Y. Lin, S. Cheng, Z. Xie, D. Zhang // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. No. 4. Article ID e94961. DOI: 10.1371/journal.pone.0094961.

19. BDNF rs6265 variant alters outcomes with levodopa in early-stage Parkinson's disease / D.L. Fischer, P. Auinger, J.L. Goudreau [et al.] // *Neurotherapeutics*. 2020. Vol. 17. No. 4. P. 1785–1795. DOI: 10.1007/s13311-020-00965-9.

20. BDNF Val66Met influences time to onset of levodopa induced dyskinesia in Parkinson's disease / T. Foltyni, B. Cheeran, C.H. Williams-Gray [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psy-*

*chiatry*. 2009. Vol. 80. No. 2. P. 141–144. DOI: 10.1136/jnnp.2008.154294.

21. BDNF Val66Met polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease / Y.Y. Lim, S.M. Laws, S. Perin [et al.] // *Genes Brain Behav.* 2021. Vol. 20. No. 5. Article ID e12724. DOI: 10.1111/gbb.12724.

22. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology / V.T. Nguyen, B. Hill, N. Sims [et al.] // *Neural. Regen. Res.* 2023. Vol. 18. No. 1. P. 102–106. DOI: 10.4103/1673-5374.343894.

23. Childhood trauma and emotion regulation: the moderator role of BDNF Val66Met / M.I. Bîlc, R. Vultur, A. Chiş [et al.] // *Neurosci. Lett.* 2018. Vol. 685. P. 7–11. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.018.

24. Ciliary neurotrophic factor null allele frequencies in schizophrenia, affective disorders, and Alzheimer's disease / J. Gelernter, C. Van Dyck, D.P. Van Kammen [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* 1997. Vol. 74. No. 5. P. 497–500.

25. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpici F. Neurotrophic Factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. No. 21. Article ID 7777. DOI: 10.3390/ijms21077777.

26. Does the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism modulate the effects of physical activity and exercise on cognition? / B. De Las Heras, L. Rodrigues, J. Cristini [et al.] // *Neuroscientist*. 2022. Vol. 28. No. 1. P. 69–86. DOI: 10.1177/1073858420975712.

27. Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial / C. Lavedan, S. Volpi, M.H. Polymeropoulos, C.D. Wolfgang // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9. No. 3. P. 289–301. DOI: 10.2217/14622416.9.3.289.

28. Effect of BDNF Val66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer's disease / Y.Y. Lim, J. Hassenstab, A. Goate [et al.] // *Ann. Neurol.* 2018. Vol. 84. No. 3. P. 424–435. DOI: 10.1002/ana.25299.

29. Genetic markers as risk factors for the development of impulsive-compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease receiving dopaminergic therapy / A. Fedosova, N. Titova, Z. Kokaeva [et al.] // *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11. No. 12. Article ID 1321. DOI: 10.3390/jpm11121321.

30. Genetic risk factors and markers for Alzheimer's disease and/or depression in the VITA study / E. Grünblatt, S. Zehetmayer, J. Bartl [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43. No. 3. P. 298–308. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.05.008.

31. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019 / C. Ding, Y. Wu, X. Chen [et al.] // *Front. Public Health*. 2022. No. 10. Article ID 952161. DOI: 10.3389/fpubh.2022.952161.

32. Investigation of CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3, and DTNBP1 candidate genes in schizophrenia: results from the Hungarian SCHIZOBANK Consortium / J. Benkovits, S. Magyarosi, A.J. Pulay [et al.] // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2016. Vol. 18. No. 4. P. 181–187. (In Hungarian).

33. Kheirollahi M., Kazemi E., Ashouri S. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and risk of schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2016. Vol. 36. No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1007/s10571-015-0229-z.

34. Lin P.-Y., Tsai G. Meta-analyses of the association between genetic polymorphisms of neurotrophic factors and schizophrenia // *Schizophr.*

Res. 2004. Vol. 71. No. 2–3. P. 353–360. DOI: 10.1016/j.schres.2004.03.018.

35. No association between brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features of Parkinson's disease / M. Svetel, T. Pekmezovic, V. Markovic [et al.] // Eur. Neurol. 2013. Vol. 70. No. 5–6. P. 257–262. DOI: 10.1159/000352033.

36. No association between the CNTF null mutation and schizophrenia or personality / J. Nishiyama, M. Tochigi, S. Itoh [et al.] // Psychiatr. Genet. 2006. Vol. 16. No. 5. P. 217–219. DOI: 10.1097/01.ygp.0000242189.05656.9d.

37. Notaras M., Van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation // Neurosci-

entist. 2019. Vol. 25. No. 5. P. 434–454. DOI: 10.1177/1073858418810142.

38. Pierce R.C., Bari A.A. The role of neurotrophic factors in psychostimulant-induced behavioral and neuronal plasticity // Rev. Neurosci. 2001. Vol. 12. No. 2. P. 95–110. DOI: 10.1515/revneuro.2001.12.2.95.

39. Schizophrenic psychoses and the CNTF null mutation / Y. Tanaka, H. Ujike, Y. Fujiwara [et al.] // Neuroreport. 1998. Vol. 9. No. 6. P. 981–983. DOI: 10.1097/00001756-199804200-00005.

40. Suicide attempt, clinical correlates, and BDNF Val66Met polymorphism in chronic patients with schizophrenia / H. Xia, G. Zhang, X. Du [et al.] // Neuropsychology. 2018. Vol. 32. No. 2. P. 199–205. DOI: 10.1037/neu0000383.

41. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system / Y. Li, F. Li, D. Qin [et al.] // Front. Aging. Neurosci. 2022. No. 14. Article ID 986443. DOI: 10.3389/fnagi.2022.986443.

42. The roles of ciliary neurotrophic factor – from neuronutrition to energy metabolism / H. Guo, P. Chen, R. Luo [et al.] // Protein Pept. Lett. 2022. Vol. 29. No. 10. P. 815–828. DOI: 10.2174/0929866529666220905105800.

43. Val66Met functional polymorphism and serum protein level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in acute episode of schizophrenia and depression / M. Skibinska, A. Groszewska, P. Kapelski [et al.] // Pharmacol. Rep. 2018. Vol. 70. No. 1. P. 55–59. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.08.002.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.26

УДК 616-005

И.В. Кононова, Л.А. Малышева

## ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА У ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

Обзор научных статей, освещающих результаты исследований особенностей болезней системы кровообращения (БСК) и параметров тела человека среди жителей Якутии, подтверждает наличие научно-исследовательского задела для изучения ассоциации региональных особенностей БСК с компонентным составом тела, определенного биоимпедансным анализом. Актуальность продолжения изучения региональных особенностей БСК подтверждается данными Росстата, указывающими на преобладание показателя смертности от БСК населения трудоспособного возраста в Якутии над общероссийским показателем.

**Ключевые слова:** Север, Арктика, Сибирь, метаболический синдром.

The scientific review highlights the results of studies of the features of the circulatory system diseases (CSD) and human body parameters among the inhabitants of Yakutia and confirms the presence of a research backlog for studying the association of CSD regional characteristics with the body composition, determined by bioimpedance analysis. The relevance of continuing to study the regional characteristics of CSD is confirmed by the data of Rosstat, indicating the predominance of working-age population CSD mortality in Yakutia over the national indicator.

**Keywords:** North, Arctic, Siberia, metabolic syndrome.

**Введение.** Болезни системы кровообращения (БСК) в структуре общей смертности населения России занимают доминирующее положение. Кроме того, в последние десятилетия отмечается их «омоложение» [14]. БСК также являются ведущей причиной смерти во всем мире [50]. Уровни смертности от БСК в России имеют существенную региональную вариативность [27].

Результаты российских и зарубежных исследований демонстрируют сильную связь факторов риска БСК и

их особенностей с показателями антропометрии и компонентного состава тела [5,23,40]. Простым и полезным диагностическим инструментом для оценки компонентного состава тела человека стал биоимпедансный анализ. В биоимпедансном анализе для оценки развития тощей (нежировой) массы, общего жира и висцерального жира тела используется разница в значениях электрического сопротивления между жировым и тощим компонентами [46].

В Якутии региональные особенности БСК изучаются в течение достаточно длительного времени [37]. Медицинские антропометрические исследования в Якутии имеют тоже продолжительную историю [1]. Однако биоимпедансный анализ для оценки компонентного состава тела у жителей Якутии используется исследователями

сравнительно недавно [11]. Научные работы, посвященные изучению среди населения Якутии связи особенностей БСК с компонентным составом тела, используя биоимпедансный анализ, отсутствуют.

Поэтому целью этой обзорной статьи явилось обоснование наличия научно-исследовательского задела для изучения ассоциации особенностей БСК с параметрами компонентного состава тела, определенного биоимпедансным анализом, среди жителей Якутии. Было решено осветить смертность от БСК в Якутии по сравнению с общероссийской для подтверждения актуальности продолжения региональных исследований БСК, и, собственно, обозначить существующие исследования об особенностях БСК и антропометрических параметров среди жителей Якутии.

**КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., в.н.с. ЯНЦ КМП, irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623; **МАЛЫШЕВА Лариса Афанасьевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

**Материалы и методы исследования.** Для сравнительного анализа ситуации в отношении БСК в Якутии и в Российской Федерации были использованы последние открытые данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [32], доступ к которым находится в государственном информационном ресурсе «ЕМИСС» [9]. Информация об исследованиях, посвященных особенностям БСК, и антропометрических параметрах жителей Якутии была извлечена из электронной библиотеки eLIBRARY.RU - российского информационно-аналитического портала в области науки, технологии, медицины и образования, содержащего научные публикации [35].

**Результаты и обсуждение.** Данные Росстата представлены в составленной авторами этой статьи сборной таблице. Сравнение показывает, что в Якутии смертность населения от БСК, включая смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта ми-

окарда, цереброваскулярных болезней и острого нарушения мозгового кровообращения, ниже общероссийской. Однако при такой кажущейся относительно благоприятной ситуации смертность населения трудоспособного возраста от БСК в Якутии преобладает над общероссийским аналогичным показателем. Наибольший вклад в смертность, как в Якутии, так и в России в целом вносит ИБС, что подтверждается и сторонними исследованиями [3].

Якутия имеет гетерогенную этническую структуру населения. Согласно переписи населения 2010 года, в Якутии проживают представители более 120 национальностей. Наиболее многочисленными являются якуты - 48,7% и русские - 36,9% в общей численности населения республики. Доля эвенков, эвенов, долган, юкагиров и чукчей составляет 4,2% [20].

Большое количество медицинских научных работ, посвященных жителям Якутии, включая изучение различных

аспектов БСК, также как и антропометрических исследований, направлены на выявление этнических различий. Чаще всего выделяются группы «коренное население» (или «коренные народы, жители, этносы») и «некоренное население».

Коренными народами Якутии являются якуты, эвенки, эвены, долганы, юкагиры и чукчи. Унифицированного определения понятия «коренные народы» не существует. ООН выделяет основополагающий критерий принадлежности человека к коренным народам - собственное осознание человека себя как представителя коренного народа. Коренные народы имеют историческую потомственную связь с определенной территорией и прочную связь с их землями, имеют свой язык, традиции, убеждения и системы знаний [47].

Исследования БСК среди жителей Якутии, которые были проведены в течение последнего десятилетия прошлого века и первого десятилетия этого века, установили, что среди ко-

**Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации и Республике Саха (Якутия)**

Показатель	Методика расчета показателя	Год показателя*			Web-ссылка:
			По РФ	По РС(Я)	
Смертность от БСК	Отношение числа умерших от БСК к среднегодовой численности населения, на 100 тыс. чел. населения	2019/2021	573,2/640,3	357,1/405,5	<a href="https://www.fedstat.ru/indicator/55382">https://www.fedstat.ru/indicator/55382</a>
Смертность населения трудоспособного возраста от БСК	Отношение числа умерших от БСК к среднегодовой численности населения в соответствующем возрасте, на 100 тыс. чел. соответствующего возраста	2019	141,76	154,34	<a href="https://www.fedstat.ru/indicator/57315">https://www.fedstat.ru/indicator/57315</a>
Смертность от инфаркта миокарда	Отношение числа умерших от данной причины смерти (коды по МКБ-10 – I21-I22) в течение календарного года к среднегодовой численности населения по текущей оценке, на 100 тыс. чел. населения	2021	38,27	23	<a href="https://www.fedstat.ru/indicator/59776">https://www.fedstat.ru/indicator/59776</a>
Смертность населения от ишемической болезни сердца	Отношение числа умерших от данной причины смерти к среднегодовой численности населения, на 100 тыс. чел. населения	2021	348,13	171, 82	<a href="https://www.fedstat.ru/indicator/62025">https://www.fedstat.ru/indicator/62025</a>
Смертность населения от цереброваскулярных болезней	Отношение числа умерших от данной причины смерти к среднегодовой численности населения, на 100 тыс. чел. населения	2021	190,73	90,87	<a href="https://www.fedstat.ru/indicator/62026">https://www.fedstat.ru/indicator/62026</a>
Смертность от острого нарушения мозгового кровообращения	Отношение числа умерших от данной причины смерти (коды по МКБ-10 – I60-I64) в течение календарного года к среднегодовой численности населения по текущей оценке, на 100 тыс. чел. населения	2021	90,25	53,8	<a href="https://www.fedstat.ru/indicator/59777">https://www.fedstat.ru/indicator/59777</a>

\* Год сбора показателя по последним доступным открытым данным в ЕМИСС.



ренного населения меньше распространен атеросклероз [37]. Среди пациентов с ИБС у некоренных жителей Якутии по сравнению с коренными (якутами) чаще наблюдались атерогенные сдвиги в липидном профиле, повышенный индекс массы тела (ИМТ), ожирение по центральному типу и артериальная гипертензия. Но независимо от этнической принадлежности на риск развития ИБС указывали артериальная гипертензия и ожирение по центральному типу [22, 28]. Различия заключались в том, что среди якутов повышенный уровень холестерина, а у некоренных жителей повышенный уровень триглицеридов и курение, явились дополнительными факторами риска ИБС [25]. Сравнительное исследование, включившее 40-летнее наблюдение (1963-2004 гг.), выявило рост распространения атеросклероза коронарных сосудов в течение этого периода времени, как среди коренного, так и некоренного населения [2], а клинические наблюдения показали равную распространенность инфаркта миокарда среди них [36].

В результате исследований БСК, проведенных на севере Якутии - в Арктической зоне, было обнаружено, что у коренных малочисленных народов северных районов Якутии значительно распространены, а также связаны между собой, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение [29], выявлены связи артериальной гипертензии с повышенным содержанием холестерина за счет атерогенной фракции [4] и уровня систолического артериального давления с ИМТ [21].

Сравнительное исследование, проведенное среди коренных жителей арктических и южных районов Якутии, отобранных при одномоментном популяционном исследовании методом случайной выборки, показало, что коэффициент атерогенности, рассчитанный по анализу крови, превышал норму среди жителей всех районов без статистически значимых различий. Но среди коренных жителей северных районов повышенные уровни общего холестерина встречались реже, чем среди жителей южных районов. Было замечено, что в направлении с севера на юг у коренных жителей происходит увеличение содержания показателей триглицеридов, холестерина и атерогенных фракций липидов [30].

В исследованиях, проведенных в других северных регионах России, было установлено, что для некоренных жителей Ямало-Ненецкого автономного округа, характерны большая

распространенность и степень тяжести течения ИБС и артериальной гипертензии по сравнению с жителями юга Тюменской области [12]. У жителей умеренно-климатической зоны Тюменской области реже регистрировался инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность по сравнению с жителями Ямало-Ненецкого автономного округа, у которых к тому же инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность отмечались в более молодом возрасте [31].

В целом, с учетом данных эпидемиологии, этиологии, клинической картины, диагностики и лечения осложнений, распространенность БСК растет среди населения всех северных территорий во всем мире [45]. Исследователи приходят к выводу, что проживание на Севере связано со значительным напряжением адаптации, которое приводит к перестройке обмена веществ, в первую очередь углеводного и липидного, и способствует развитию метаболического синдрома, влияющего на возникновение, течение и исход БСК [24].

Согласно клиническим рекомендациям, разработанным по поручению Минздрава России и утвержденным Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии и проффильной комиссией по кардиологии, характеристики метаболического синдрома следующие: увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертонии [26].

Согласно определению Национального института сердца, легких и крови (США), о наличии метаболического синдрома у пациента можно утверждать, когда у него присутствуют абдоминальное ожирение и три и более из таких признаков, как высокое артериальное давление, высокий уровень сахара в крови, высокий уровень триглицеридов в крови и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [44].

Польские профессиональные медицинские сообщества - Общество гипертонии, Общество лечения ожирения, Липидная ассоциация и т.д. предложили, чтобы определение метаболического синдрома включало наличие ожирения и двух из трех следующих критериев: высокого артериального давления, нарушения метаболизма глюкозы и повышенного уровня

холестерина липопротеидов низкой плотности (не-ЛПВП) (атерогенная дислипидемия) [43].

Международная федерация диабета (IDF) определяет метаболический синдром как группу следующих факторов: диабет и предиабет, абдоминальное ожирение, высокий уровень холестерина и высокое артериальное давление [42].

Во всех определениях характеристик метаболического синдрома отмечается абдоминальное ожирение. В медицинской литературе абдоминальное ожирение часто упоминается как висцеральное и центральное ожирение [34]. Его диагностика является проблемой, так как для него не разработаны единые методы и критерии. Но не только степень развития абдоминального жира определяет риски БСК. Весьма вероятно, развитие БСК связано с особенностями сочетания метаболически условно нейтрального подкожного жира и метаболически агрессивного абдоминального жира, то есть от метаболических фенотипов ожирения [39].

Внешним отражением фенотипа человека является его телосложение [17]. Особенности телосложения определены генетически и формируются внешней средой [10].

Результаты недавних антропометрических исследований указывают на то, что коренные жители (женщины, якутки) имеют меньшие габаритные размеры тела по сравнению с некоренными жительницами, но увеличение с возрастом показателей ИМТ, встречаемости избыточной массы тела и ожирения не зависит от этнической принадлежности [7]. Изучение возрастных и территориальных различий среди коренных жителей северных и центральных районов Якутии показало, что у северянок 75-89 лет наблюдаются максимальные значения массы тела, ИМТ, встречаемости избыточной массы тела и ожирения [6]. Другое исследование, посвященное уже мужчинам коренным жителям, выявило, что наибольшее развитие жирового и мышечного компонентов тела наблюдалось в возрастной группе 36-60 лет [8,18].

Диагностика и оценка степени ожирения является проблемой, связанной с отсутствием единых методов и критериев. Самая применяемая оценка ожирения основана на расчете ИМТ, но с его помощью сложно оценить развитие жировой ткани вне развития мышечной и, тем самым, дифференцировать характер распределе-

ния жира в организме. Известно, что нарастание ИМТ у лиц с ожирением может быть не связано с нарастанием внутреннего жира и увеличением тяжести метаболических нарушений [5]. Для отражения распределения центрального жира используются антропометрические показатели, такие как соотношение окружности талии и бедер [26] и окружность талии [48]. В качестве показателя центрального ожирения предлагается также учитывать соотношение окружности талии и роста [49]. Среди якутской популяции чаще всего в качестве показателя абдоминального ожирения используется значение окружности талии [16,29,33]. Но окружность талии отражает не только количество висцерального жира абдоминальной области, но и толщину подкожной жировой ткани поясничной области и передней брюшной стенки.

В отечественных и зарубежных исследованиях установлена значимая связь между компонентным составом тела, рассчитанным с использованием биоимпедансного анализа - жировой массой, безжировой массой, висцеральным жиром и мышечной массой с ИБС и факторами метаболического синдрома [23,38]. Исследованиями, проведенными среди жителей Якутии уже значительное время назад без использования биоимпедансометрии, показано, что в общем функциональные резервы сердечно-сосудистой системы человека взаимосвязаны с компонентным составом тела [15]. Эта связь подтверждается и в других научных трудах [13,19,46].

Для выявления ожирения необходимо установить стандартные антропометрические показатели с учетом этнической специфики [41]. В Якутии в текущее время с использованием биоимпедансного анализа ведутся научные работы для стандартизации антропометрических показателей пока только у юношей якутов [11].

**Заключение.** Актуальность продолжения изучения региональных особенностей БСК подтверждается данными Росстата, указывающими на преобладание смертности от БСК населения трудоспособного возраста в Якутии над общероссийским аналогичным показателем. Обзор научных статей, освещающих результаты исследований региональных особенностей БСК и параметров тела человека, подтверждает наличие научно-исследовательского задела для изучения у жителей Якутии ассоциации особенностей БСК с компонентным составом тела, определенных биоимпедансным анализом.

## Литература

1. Актуальность использования конституционального подхода в исследовании иммунитета у онкологических пациентов в этнических группах / Кононова И.В. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. DOI: 10.17513/spno.30100. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30100> (дата обращения: 26.05.2023).
2. The relevance of using the constitutional approach to the study of cancer patients' immunity by ethnic groups / Kononova I.V. [et al.] // Modern problems of science and education. 2020. No. 5.
3. Аргунов В.А. Возрастная динамика атеросклероза аорты и коронарных артерий у мужчин г. Якутска и его эволюция за 40 лет // Атеросклероз. 2010. №1(6). С.21-24.
4. Argunov V.A. Age dynamics of atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in men in Yakutsk and its evolution over 40 years // Atherosclerosis. 2010. No.1(6). P.21-24.
5. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения // Журнал неврологии и психиатрии. 2018. №8. С.98-103. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808198>
6. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms of its change // Journal of Neurology and Psychiatry. 2018. No.8. P.98-103.
7. Вклад некоторых биохимических и иммунологических показателей в развитие артериальной гипертензии и ожирения у жителей Арктики / Софронова С.И. [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. №3(71). С.80-83. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.21.
8. The contribution of some biochemical and immunological parameters to the development of arterial hypertension and obesity in residents of the Arctic / Sofronova S.I. [et al.] // Yakut medical journal. 2020. No.3(71). P.80-83.
9. Гетерогенность абдоминального ожирения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Миклишанская С.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. №17(6). С.867-872. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-17>
10. Heterogeneity of abdominal obesity in patients with cardiovascular diseases / Miklishanskaya S.V. [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021. No.17(6). P.867-872.
11. Гурьева А.Б., Золотарев Н.А. Особенности соматометрических параметров женщин 75–89 лет в зависимости от зоны проживания в Якутии // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. DOI: 10.17513/spno.30007. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30007> (дата обращения: 30.05.2023).
12. Guryeva A.B., Zolotarev N.A. Features of somatometric parameters of women aged 75–89 depending on the zone of residence in Yakutia // Modern problems of science and education. 2020. No.4.
13. Гурьева А.Б., Николаев В.Г., Алексеева В.А. Этновозрастные особенности физического статуса женского населения Республики Саха (Якутия) // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27803> (дата обращения: 30.05.2023).
14. Gurieva A.B., Nikolaev V.G., Alekseeva V.A. Ethnic and age features of the physical status of the female population of the Republic of Sakha (Yakutia) // Modern problems of science and education. 2018. No. 4.
15. Гурьева А.Б., Осинская А.А., Алексеева В.А. Возрастные особенности пропорций тела мужчин якутской национальности старших возрастных групп // Современные проблемы науки и образования. 2019. №4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29015> (дата обращения: 30.05.2023).
16. Guryeva A.B., Osinskaya A.A., Alekseeva V.A. Age features of the proportions of the body of men of the Yakut nationality of older age groups // Modern problems of science and education. 2019. No. 4.
17. ЕМИСС. государственный информационный ресурс [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fedstat.ru/> (Дата обращения 12.05.2023 )
18. EMISS. State information resource [Electronic resource].
19. Жаворонкова И.А., Никитюк Д.Б. Соматотипологические и дерматоглифические признаки конституции как маркер системной организации физического развития у студентов // Морфологические ведомости. 2008. № 3-4. С.117-119.
20. Zhavoronkova I.A., Nikityuk D.B. Somatotypological and dermatoglyphic features of the constitution as a marker of the systemic organization of physical development in students // Morphological statements. 2008. No. 3-4. P.117-119.
21. Изменения физиометрических показателей и состава тела у юношей Республики Саха(Якутия) в пубертантном возрасте / Аржакова Л.И. [и др.] // Образовательный вестник «СОЗНАНИЕ» 2020. №22. С.55-60. DOI: 10.26787/nydha-2686-6846-2020-22-11-55-60.
22. Changes in physiometric parameters and body composition in young men of the Republic of Sakha (Yakutia) at puberty / Arzhakova L.I. [et al.] // Educational Bulletin "CONSCIOUSNESS" 2020. No. 22. P.55-60.
23. Китаева Б.Х., Болотнова Т.В. Клинические особенности артериальной гипертензии в ассоциации с ишемической болезнью сердца в зрелом и пожилом возрасте у жителей "южных" территорий Тюменской области и северного региона // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 4(92). С. 145-150.
24. Kitaeva B.Kh., Bolotnova T.V. Clinical features of arterial hypertension in association with coronary heart disease in adulthood and old age in residents of the "southern" territories of the Tyumen region and the northern region // Medical science and education of the Urals. 2017. No. 4(92). P. 145-150.
25. Конституциональные особенности реакции сердечно-сосудистой системы женщин на ортостатическую нагрузку / Радыш И. В. [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2002. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/konstitutsionalnye-osobennosti-reaktsii-serdechno-sosudistoy-sistemy-zhenschin-na-ortostaticheskuyu-nagruzku-1> (дата обращения: 31.05.2023).
26. Constitutional features of the response of the cardiovascular system of women to orthostatic load / Radysh I. V. [et al.] // Vestnik RUDN. Series: Medicine. 2002. No.1.
27. Кузнецова Д.А., Тарасова Е.В., Черняева А.С. Бремя сердечно-сосудистых заболеваний в общественном здоровье Российской Федерации и Архангельской области // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: мат-лы Всероссийской науч.-практич. конф., посв. 100-летию Иркутского гос. медиц. ун-та (1919–2019). Иркутск: ИИЦХТ, 2019. С. 388-392.
28. Kuznetsova D.A., Tarasova E.V., Chernyaeva

- A.S. The burden of cardiovascular diseases in the public health of the Russian Federation and the Arkhangelsk region // *Topical issues of public health and health care at the level of the subject of the Russian Federation*. 2019. Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Irkutsk State Medical University (1919–2019). Irkutsk: INTSHT. P. 388–392.
15. Малышева Л.А. Патофизиологические аспекты функциональных нарушений кардиореспираторной системы у жителей Республики Саха (Якутия). Автореф... дис. канд. наук. 2004. 18 с.
- Malyshcheva L.A. Pathophysiological aspects of functional disorders of the cardiorespiratory system in residents of the Republic of Sakha (Yakutia). Abstract ... dis. of can. sci. 2004. 18 p.
16. Метаболический синдром среди коренной женской популяции Якутии / Климова Т.М. [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2019. №3(67). С. 66–69. DOI: 10.25789/YMJ.2019.67.19
- Metabolic syndrome among the indigenous female population of Yakutia / Klimova T.M. [et al.] // *Yakut medical journal*. 2019. No. 3(67). P.66–69.
17. Опыт применения антропометрии и соматотипирования в анатомии человека // Синдеева Л.В. [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29190> (Дата обращения: 26.05.2023).
- Experience in the use of anthropometry and somatotyping in human anatomy // Sindeeva L.V. [et al.] // *Modern problems of science and education*. 2019. No. 5.
18. Особенности антропометрических показателей и соматотипологической характеристики мужчин якутской национальности старших возрастных групп / Гурьева А.Б. [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27915> (дата обращения: 30.05.2023).
- Features of anthropometric indicators and somatotypological characteristics of men of the Yakut nationality of older age groups / Gurieva A.B. [et al.] // *Modern problems of science and education*. 2018. No. 5.
19. Особенности влияния физических нагрузок различной направленности на показатели регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы студенток разных соматотипов / Левушкин С.П. [и др.] // *Теория и практика физической культуры*. 2023. №1. С. 35–38.
- Peculiarities of the influence of physical loads of various directions on the indicators of the regulation of the activity of the cardiovascular system of female students of different somatotypes / Levushkin S.P. [et al.] // *Theory and practice of physical culture*. 2023. No.1. P.35–38.
20. Официальный информационный портал Республики Саха (Якутия) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sakha.gov.ru/news/front/view/id/3271100> (Дата обращения 15.05.2023)
- Official information Web-site of Sakha (Yakutia) Republic. [Electronic resource].
21. Оценка избыточной массы тела и ожирения у коренного населения на севере Якутии в зависимости от этнической принадлежности / Софронова С.И. [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2019. №2(66). С. 76–78. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66.23.
- Evaluation of overweight and obesity among the indigenous population in the north of Yakutia depending on ethnicity / Sofronova S.I. [et al.] // *Yakut medical journal*. 2019. No. 2(66). P.76–78.
22. Оценка кардиометаболических нарушений у работающего населения Южной Якутии / Софронова С.И. [и др.] // *Естественные и технические науки*. 2022. №12(175). С. 252–256. DOI: 10.25633/ETN.2022.12.31
- Assessment of cardiometabolic disorders in the working population of South Yakutia / Sofronova S.I. [et al.] // *Natural and technical sciences*. 2022. No.12(175). P.252–256.
23. Оценка содержания висцерального жира у больных ишемической болезнью сердца с помощью биоимпедансного метода / Миклишанская С.В. [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. 2022. №27(1). С. 4629. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4629>
- Evaluation of the content of visceral fat in patients with coronary heart disease using the bioimpedance method / Miklishanskaya S.V. [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. 2022. No. 27(1). P. 4629.
24. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты / Ветошкин А.С. [и др.] // *Артериальная гипертензия*. 2018. №5(24). С. 548–555.
- High blood pressure and atherosclerosis in the conditions of the northern watch / Vetoshkin A.S. [et al.] // *Arterial hypertension*. 2018. No. 5(24). P.548–555.
25. Попова Е.К., Архипова Н.С., Попов И.О. Предикторы риска ишемической болезни сердца у мужчин старшей возрастной группы, проживающих в условиях Крайнего Севера // *Экология человека*. 2020. № 2. С. 4–11.
- Porova E.K., Arkhipova N.S., Popov I.O. Predictors of the risk of coronary heart disease in men of the older age group living in the Far North // *Human ecology*. 2020. No. 2. P.4–11.
26. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Москва 2013. 43 с.
- Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines. Moscow 2013. 43 p.
27. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний / Усачева Е.В. [и др.] // *Гигиена и санитария*. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/smertnost-trudosposobnogo-naseleniya-rossii-ot-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy> (дата обращения: 17.05.2023).
- Mortality of the able-bodied population of Russia from cardiovascular diseases / Usacheva E.V. [et al.] // *Hygiene and sanitation*. 2021. No. 2.
28. Состояние антиоксидантной защиты организма у больных ишемической болезнью сердца в условиях Севера в зависимости от этнической принадлежности / Яковлева А.И. [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2018. № 2 (62). С.38–40. DOI: 10.25789/YMJ.2018.62.12.
- The state of antioxidant defense of the body in patients with coronary heart disease in the conditions of the North, depending on ethnicity / Yakovleva A.I. [et al.] // *Yakut medical journal*. 2018. No. 2 (62). P.38–40.
29. Софронова С.И. Артериальная гипертензия и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии // *Якутский медицинский журнал*. 2018. № 1 (61). С. 14–17. DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.03
- Sofronova S.I. Arterial hypertension and metabolic syndrome in indigenous peoples of the North in Yakutia // *Yakut medical journal*. 2018. No.1 (61). P.14–17.
30. Сравнительная оценка частоты дислипидемии среди коренного населения Арктической зоны Якутии / Олесова Л.Д. [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2018. № 2 (62). С. 30–34. DOI 10.25789/YMJ.2018.62.10
- Comparative assessment of the frequency of dyslipidemia among the indigenous population of the Arctic zone of Yakutia / Olesova L.D. [et al.] // *Yakut medical journal*. 2018. No. 2 (62). P.30–34.
31. Сравнительный анализ клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в условиях Крайнего Севера и умеренной климатической зоны / Мусихина Н.А. [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. 2023. № 1(16). С. 52–59. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).52-59
- Comparative analysis of clinical-anamnestic and laboratory-instrumental characteristics of patients with coronary heart disease living in the Far North and temperate climate zone / Musikhina N.A. [and others] // *Bulletin of modern clinical medicine*. 2023. No. 1(16). P.52–59.
32. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (Дата обращения 15.05.2023)
- Federal State Statistics Service (Rosstat). [Electronic resource].
33. Частота метаболического синдрома и его компонентов у некоренного населения Южной Якутии. Софронова С.И. [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. 2023. №1(81). С.32–35. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.08
- The frequency of metabolic syndrome and its components in the non-indigenous population of South Yakutia. Sofronova S.I. [et al.] // *Yakut medical journal*. 2023. No.1 (81). P.32–35.
34. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. 2016. №4 (132). С.89–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-89-96>
- Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Methods for assessing visceral obesity in clinical practice // *Russian Journal of Cardiology*. 2016. №4(132). P.89–96.
35. Электронная библиотека. eLIBRARY.RU. [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/> (Даты обращения 11.04.2023–03.06.2023).
- Digital library. eLIBRARY.RU. [Electronic resource].
36. Этнические особенности атеросклероза коронарных артерий и частота перенесенного инфаркта миокарда у жителей Республики Саха (Якутия) / Махарова Н.В. [и др.] // *Вестник СВФУ*. 2011. № 1(8). С. 69–73.
- Ethnic features of atherosclerosis of the coronary arteries and the frequency of myocardial infarction in residents of the Republic of Sakha (Yakutia) / Makharova N.V. [et al.] // *Bulletin of NEFU*. 2011. No. 1(8). P.69–73.
37. Этнические особенности распространенности ишемической болезни сердца у городской популяции Якутии в возрасте 60 лет и старше / Татарнинова О.В. [и др.] // *Атеросклероз*. 2013. № 3–4. С.12–18.
- Ethnic features of the prevalence of coronary heart disease in the urban population of Yakutia aged 60 years and older / Tatarinova O.V. [et al.] // *Atherosclerosis*. 2013. No. 3–4. P.12–18.
38. Body impedance analyzer and anthropometric indicators; predictors of metabolic syndrome / Pouragha H. [et al.] // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2021. №20. P.1169–1178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00836-w>
39. Clinical Practice Guidelines for Healthy Eating for the Prevention and Treatment of Metabolic and Endocrine Diseases in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/ Gonzalez-Campoy J.M. [et al.] // *Endocrine Practice*. 2013. No.19. P.1–82.
40. Correlation of adiposity indices with car-



diocardiovascular disease risk factors in healthy adults of Singapore: a cross-sectional study / Bi X. [et al.] // BMC Obesity. 2016. No. 3. P.33. DOI: 10.1186/s40608-016-0114-4.

41. Ethnic differences in fat and muscle mass and their implication for interpretation of bioelectrical impedance vector analysis / Jensen B. [et al.] // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2019. No. 44(6). P. 619-626. DOI: 10.1139/apnm-2018-0276.

42. International Diabetes Federation. [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>. (Date of access May, 28, 2023)

43. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver,

Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons / Dobrowolski P. [et al.] // Archives of Medical Science. 2022. No. 18(5). P. 1133-1156. DOI: 10.5114/aoms/152921.

44. National Heart, Lung and Blood Institute. [Electronic resource] URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome> (Date of access May, 25, 2023)

45. Neglected cardiovascular diseases and their significance in the Global North / Viljoen C.A. [et al.] // Herz. 2021. No. 46(2). P.129-137 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-021-05020-7>

46. Su Y., Yuki M., Ogawa N. Association of visceral fat area with pre-frailty in Japanese community-dwelling older adults: a cross-sectional

study // BMC Geriatrics. 2022. No. 22(1). P. 686. DOI: 10.1186/s12877-022-03377-w.

47. United Nations. [Electronic resource]. URL: <https://www.un.org/ru/>. (Date of access May, 28, 2023)

48. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity / Ross R. [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. 2020. No.16. P.177-189. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>

49. Waist-height ratio and waist are the best estimators of visceral fat in type 1 diabetes / Pariente E.B. [et al.] // Scientific Reports. 2020. No. 10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-75667-5

50. World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (date of access May, 11, 2023).

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.27

УДК 616.981.21/616.36-003.826

С.И. Софронова, В.М. Николаев, М.П. Кириллина,  
А.Н. Романова, Е.Д. Охлопкова

## ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОЙ ЯКУТИИ: ПОИСК АССОЦИАЦИИ

Проведено одномоментное исследование работающего населения некоренной национальности в южной зоне Якутии. Выявлена высокая частота инфицирования *Helicobacter pylori* независимо от сопутствующей патологии. Сопряженности НР-инфекции с индексом массы тела, объемом талии, нарушениями липидного спектра и метаболическим синдромом по критериям IDF 2005 г. не получено. В ходе проведенного исследования взаимосвязи НАЖБП с инфицированием хеликобактерной инфекцией не получено.

**Ключевые слова:** хеликобактерная инфекция, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, некоренное население, Якутия.

A one-time study of the working population of non-indigenous nationality in the southern zone of Yakutia was carried out. A total of 78 people were analyzed, including 31 men, Me age 45.0 [35.0-54.0] years, and 47 women, Me - 43.5 [36.0-53.0] years. A high incidence of *Helicobacter pylori* infection was found, regardless of comorbidity. The association of HP infection with body mass index, waist circumference, lipid spectrum disorders and metabolic syndrome according to IDF 2005 criteria was not obtained ( $p>0.05$ ). In the course of the study, the relationship between NAFLD and infection with *Helicobacter pylori* infection was not obtained ( $p>0.05$ ).

**Keywords:** *Helicobacter pylori* infection, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, non-indigenous population, Yakutia.

В мире отмечается неуклонный рост распространения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наряду с ожирением и метаболическим синдромом. Метаболические нарушения, кроме метаболического синдрома, инсулинорезистентности,

сахарного диабета 2 типа, включают и НАЖБП. В основе развития как метаболического синдрома, так и НАЖБП зачастую лежит инсулинорезистентность, приводя к нарушениям липидного, углеводного и жирового обмена, высвобождению свободных жирных кислот и накоплению жира и воспалительной реакции в печени. Доказано, что НАЖБП является независимым предиктором развития злокачественных опухолей, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы [4, 10, 13]. У пациентов одним из факторов риска НАЖБП является повышенная проницаемость кишечной стенки, вызванная избыточным бактериальным ростом и действием эндотоксинов (липополисахаридов). Известно о влиянии *Helicobacter pylori*

(НР) на развитие и течение гастритов, язвенной болезни и рака желудка, но в последние годы появилось предположение о системном воздействии его на многие органы, особое внимание уделяется вкладу в развитие метаболического синдрома и НАЖБП. Но доказательства немногочисленны и в основном противоречивы. Некоторыми исследователями доказано, что НР-инфицированные лица имели более неблагоприятный метаболический профиль, повышенные индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), уровень триглицеридов (ТГ), наибольшую распространенность НАЖБП среди них [7, 8, 11, 16]. В других исследованиях не выявлена связь между ними [12, 14, 15]. Ранее были проведены исследования у не-

ФГБНУ ЯНЦ КМП, г. Якутск: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, [sara2208@mail.ru](mailto:sara2208@mail.ru), **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., [Nikolaev1126@mail.ru](mailto:Nikolaev1126@mail.ru), **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с., [kirillinamp@mail.ru](mailto:kirillinamp@mail.ru), **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, [ranik@mail.ru](mailto:ranik@mail.ru), **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., [elena\\_ohlopkova@mail.ru](mailto:elena_ohlopkova@mail.ru).

коренного населения Южной Якутии, где выявлена наибольшая частота патологии органов пищеварения, сердечно-сосудистой и эндокринной систем [3]. Учитывая высокую частоту выявления заболеваний органов пищеварения у данного контингента, а также немногочисленные исследования влияния *Helicobacter pylori* на развитие НАЖБП, актуальность нашего исследования не вызывает сомнения.

**Цель** исследования: выявить ассоциацию НР-инфицирования с развитием неалкогольной жировой болезни печени у работающего населения некоренной национальности, проживающего в Южной Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено одномоментное пилотное исследование 78 работников промышленной и социальной сферы в южной зоне Якутии. Все были представителями некоренной национальности, из них мужчин 31, медиана (Ме) возраста которых составила 45,0 [35,0-54,0] лет, и 47 женщин, Ме возраста 43,5 [36,0-53,0] года.

Всем участникам исследования проводилось анкетирование, сбор жалоб, анамнеза, антропометрическое исследование с определением роста, массы тела, измерением окружности талии (ОТ) и бедер, измерение артериального давления (АД), взятие крови из локтевой вены в утреннее время натощак с 8-, 12-часовым интервалом после последнего приема пищи, клинический осмотр врача терапевта. Обязательным условием явилось добровольное согласие участников на исследование согласно протоколу локального этического комитета ЯНЦ КМП.

Для выявления абдоминального ожирения производили измерение окружности ОТ в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она обязательно должна находиться на уровне пупка. При ОТ > 94 см у мужчин и >80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения (критерии IDF 2005, ВНОК 2009).

Измерение АД проводилось дважды автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic» (Япония) в положении сидя с расчетом среднего АД с пределом допустимой погрешности измерений  $\pm 3$  мм рт.ст. (ESH/ESC, 2013). За артериальную гипертензию (АГ) принимался уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов

в период обследования (ACC/AHA Guideline, 2017).

Лабораторные анализы проводили энзиматическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Лабдио» с использованием реактивов «Analyticon» (Германия). Лабораторные методы исследования включали: определение липидного спектра (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, ТГ) и глюкозы. Иммуноферментный анализ включал определение суммарных антител к антигену *CagA Helicobacter pylori* в сыворотке крови на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» с использованием реагентов «Вектор-Бест».

Диагноз неалкогольная жировая болезнь печени выставлялся на основании проведенного ультразвукового исследования печени натощак и заключения врача терапевта. Исключением явились алкогольное поражение печени, хронические вирусные гепатиты и циррозы.

Метаболический синдром (МС) оценивался по критериям IDF (Международная федерация диабета) 2005 г.: наличие основного компонента – абдоминального ожирения (у мужчин ОТ  $\geq 94$  см и у женщин ОТ  $\geq 80$  см) и двух других критериев из перечисленных вариантов: АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст., глюкоза натощак  $> 5,8$  ммоль/л или сахарный диабет 2 типа, ТГ  $> 1,7$  ммоль/л ( $> 150$  мг/дл), ХС ЛПВП у мужчин  $< 1,0$  ммоль/л ( $< 40$  мг/дл), у женщин  $< 1,1$  ммоль/л ( $< 50$  мг/дл).

Статистический анализ проводился с применением пакета программ SPSS STATISTICS (версия 26.0). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%), количественные – с помощью среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, медианы (Ме) и межквартильным диапазоном (Q1-Q3). Долевое сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Спирмена  $\chi^2$ . Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена. Статистическая значимость различий (p) составляла менее 5%.

Работа выполнялась в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и

патологии» (FGWU-2022-0014) и НИР Академии наук РС(Я) «Оценка уровня облучения населения Алданского района за счет природных источников облучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению».

**Результаты и обсуждение.** Проведенное исследование на наличие антител к антигену *Helicobacter pylori* у некоренного населения Южной Якутии выявило, что более половины обследованных лиц (n=60, или 76,9%) имели положительные анализы антител, мужчин 24 из 31 (77,4%) и 36 женщин (76,6% от всех женщин) без значимой разницы (p>0,05).

Нами проведен анализ связи НР-инфекции с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ), для чего были выделены две группы: НР-позитивная (или основная) группа (60 чел.) и НР-негативная (контрольная) группа (18 чел.). Средний титр антител к *Helicobacter pylori* составил в основной группе  $4,39 \pm 0,31$  у.е., контрольной –  $0,35 \pm 0,22$  у.е. со значимой разницей (p=0,000).

В результате статистического анализа установлено, что у 35 % основной группы (n=21) выявлена избыточная масса тела, ожирение у 20 чел., или 33,3%. В группе без инфекции избыточная масса тела регистрировалась у 16,7% (n=3), ожирение – у 61,1% (n=11). Статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения по ИМТ нами не получено ( $\chi^2=3,76$ , p=0,052). При сравнительном анализе частоты встречаемости АО выявлена высокая частота независимо от наличия инфекции. Так, в основной группе АО имели 65,5% (n=40), в контрольной 82,3% (n=14), значимых различий нет (p=0,370). Далее проведен корреляционный анализ НР-инфекции с антропометрическими данными, в результате получена отрицательная корреляция с ИМТ (r=-0,204, p=0,073) и ОТ (r=-0,088, p=0,444).

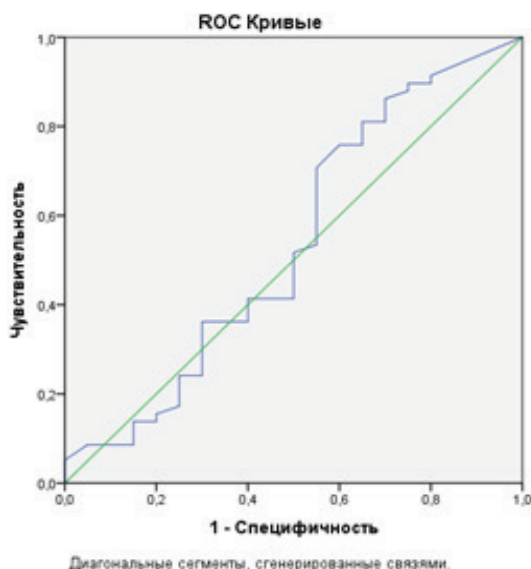
Таким образом, сопряженности НР-инфекции с ИМТ, ОТ нами не получено (p>0,05). Высокая частота ожирения обусловлена общей распространенностью в популяции.

Для выявления ассоциации НР-инфекции с уровнем систолического АД проведен корреляционный анализ, в ходе которого получена отрицательная незначимая корреляция (r=-0,062, p=0,589).

Связь между наличием *Helicobacter pylori* и МС по критериям IDF 2005 г. нами также не выявлена. Так, 21 чел.,

### Корреляционный анализ *Helicobacter pylori* с липидным спектром

Показатель	ТГ	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
r	- 0,174	- 0,077	0,073	- 0,050
p	0,127	0,503	0,525	0,664



Модель: НАЖБП- нет и НАЖБП- есть  
 Переменные: титр антител к НР  
 Прогноз НАЖБП 1 – позитивный;  
 0 – негативный  
 N=78

ROC-кривая титра антител к *Helicobacter pylori* в отношении развития НАЖБП

или 35% НР-позитивной группы (ОШ 1,122 [95% ДИ: 0,863-1,459]), и 8 чел. (47%) НР-негативной группы (ОШ 0,680 [95% ДИ: 0,295-1,564]) имели МС ( $\chi^2=0,820$ ,  $p=0,365$ ).

Проведен анализ корреляции НР-инфекции с биохимическими параметрами крови, в частности с липидным спектром. В таблице наглядно показано отсутствие значимой корреляции инфекции с липидными показателями с некоторой отрицательной связью.

Таким образом, сопряженность НР-инфекции с нарушениями липидного обмена, артериальным давлением, МС у некоренного населения Южной Якутии не выявлена.

Из числа всех обследованных лиц диагноз НАЖБП был выставлен у 25,6% ( $n=20$ ), из них 10 мужчин (32,3%) и 10 женщин 21,3% ( $\chi^2=1,18$ ,  $p=0,277$ ). Наши данные по частоте выявления НАЖБП согласовываются со многими исследованиями ученых [1, 6, 9]. Проведен анализ взаимосвязи НАЖБП с биохимическими параметрами крови, в частности с липидным спектром. Выявлена связь только с повышенным уровнем ТГ, отношение шансов составило 3,079 [95%ДИ: 1,078-8,792],  $p=0,032$ . С остальными показателями липидного обмена: повышенными уровнями ОХС, ХС ЛПНП, пониженным уровнем ЛПВП, сопряженности

не получено (ОШ 1,310 [95%ДИ: 0,472-3,633],  $p=0,604$ ; ОШ 0,741 [95%ДИ: 0,233-2,351],  $p=0,424$ ; ОШ 0,500 [95%ДИ: 0,119-2,109],  $p=0,424$ ).

У всех пациентов с НАЖБП обнаружено АО (100%), тем самым подтверждая тесную связь ожирения с развитием НАЖБП, подтверждая более высокую распространенность его среди пациентов с НАЖБП, 75–93% [2, 5]. Учитывая общую картину масштаба эпидемии ожирения в мире, в «контроле» также выявлена высокая частота АО - у 34 чел., что составило 58,6% ( $\chi^2=11,95$ ,  $p=0,000$ ). Проведен также анализ сопряженности с уровнем систолического АД, в ходе которого статистически значимой его корреляции с НАЖБП не получено ( $r=0,201$ ,  $p=0,078$ ).

Частота встречаемости НАЖБП в НР-позитивной группе составила 23,3% ( $n=14$ ), в НР-негативной 33,3% ( $n=6$ ), без значимой разницы (ОШ 0,55 [95%ДИ: 0,17-1,87],  $p=0,302$ ).

Для прогностической значимости *Helicobacter pylori* в отношении риска развития НАЖБП нами проведен дополнительно ROC-анализ.

Для определения значимости на квадратной диаграмме для каждого биомаркера строили ROC-кривую, определяли пороговую точку отсечения с максимальной специфичностью

и чувствительностью теста при ее использовании, а также площадь под ROC-кривой – AUC (AreaUnderCurve) (рисунок). Нами выбрано значение пороговой точки 4,135 у.е. с чувствительностью 43,1% и специфичностью 50,0%. Площадь под ROC-кривой – AUC титра антител составила 0,538 (0,538) (95%ДИ 0,378-0,698),  $p=0,081$ . Согласно проведенному анализу, мы можем сделать вывод о негативной диагностической значимости показателя титра антител на *Helicobacter pylori* в развитии НАЖБП.

**Закключение.** Таким образом, в нашем пилотном исследовании взаимосвязи НАЖБП с инфицированием хеликобактерной инфекцией не получено, возможно, обусловлено малой выборкой. Тем не менее, мы подтвердили результаты исследований ряда зарубежных авторов [12, 14, 15]. Выявлена высокая частота инфицирования *Helicobacter pylori* у работающего населения некоренной национальности Южной Якутии независимо от сопутствующей патологии. Всем пациентам позитивной группы рекомендована обязательная эрадикация НР-инфекции с последующим серологическим исследованием или сдачей анализа кала на антиген *Helicobacter pylori*, учитывая его непосредственное влияние на развитие патологии гастродуоденальной системы, в частности язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, а также рака желудка. Пациентам с НАЖБП рекомендовано проводить контроль ультразвукового исследования печени, патогенетическое лечение, снижение веса, сбалансированное гипокалорийное питание, соблюдение принципов здорового образа жизни.

### Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 2 (26). С. 24-42. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
2. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association / Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., et al.. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения / М.А. Ливзан [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. 2014. №3(4) С. 8-14. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2014348-14>
4. Non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with abdominal obesity / Livzan



MA, et al. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2014;3(4):8-14.

3. Софронова С.И., Романова А.Н. Характеристика патологической пораженности работающего населения южной зоны Якутии // Якутский медицинский журнал. 2022. № 4. С. 52-55. DOI: 10.25789/YMJ.2022.80.14

Sofronova S.I., Romanova A.N. Characteristics of pathological involvement of the working population of the southern zone of Yakutia // Yakut medical journal. 2022. No. 4. P. 52-55.

4. Chelakkot C, Ghim J, Ryu S. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications // Exp Mol Med. 2018; 50:1–9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>

5. Chen X, Shi F, Xiao J, et al. Associations Between Abdominal Obesity Indices and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Chinese Visceral Adiposity Index // Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 831960. doi: 10.3389/fendo.2022.831960.

6. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for

the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016; 64 (6):1388-1402.

7. Fan N, Peng L, Xia Zh, et al. Helicobacter pylori Infection Is Not Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in China // Front Microbiol. 2018 Jan 31;9:73. doi: 10.3389/fmicb.2018.00073

8. Heydari K, Yousefi M, Alizadeh-Navaei R, et al. Helicobacter pylori Infection and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // Turk J Gastroenterol. 2022 Mar;33(3):171-181. DOI: 10.5152/tjg.2022.21467

9. Jichitu A, Bungau S, Stanescu A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities: pathophysiological links, diagnosis, and therapeutic management. diagnostics (Basel). 2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689

10. Kapil S, Duseja A, Sharma B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 31: 213-221. DOI: 10.1111/jgh.13058

11. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, et al. A cohort study on Helicobacter pylori infection associated with nonalcoholic fatty liver disease // J Gastroenterol. 2017 Nov;52(11):1201-1210. doi: 10.1007/s00535-017-1337-y.

12. Mohammadifard M, Saremi Z, Rastgoo M, Akbari E. Relevance between Helicobacter pylori Infection and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Birjand, Iran // J Med Life. 2019 Apr-Jun;12(2):168-172. DOI: 10.25122/jml-2019-0012

13. Nier A, Engstler A, Maier I, Bergheim I. Markers of intestinal permeability are already altered in early stages of nonalcoholic fatty liver disease: Studies in children. PLoS One. 2017 Sep 7; 12(9): e0183282. DOI: 10.1371/journal.pone.0183282

14. Wang W, Fan M, Gong R, et al. Helicobacter pylori infection is not an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease in China // BMC Gastroenterol. 2022 Feb 24;22(1):81. DOI: 10.1186/s12876-022-02148-6

15. Wernly S, Wernly B, Semmler G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is not independently associated with Helicobacter pylori in a central European screening cohort // Minerva Med. 2022 Dec;113(6):936-949. doi: 10.23736/S0026-4806.22.07928-9

16. Xu G, Ma Sh, Dong L, et al. Relationship of Helicobacter pylori Infection with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis // Can J Gastroenterol Hepatol. 2023 Jan 25;2023:5521239. DOI: 10.1155/2023/5521239

В.М. Николаев, С.И. Софронова, Е.В. Томтосова,  
Е.К. Румянцев, Н.А. Слепцова

## УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.28

УДК 616-056.527: 612.015.39

Согласно полученным нами данным, у лиц, страдающих ожирением, наблюдалось достоверное повышение концентраций веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, во всех исследованных биологических образцах, что свидетельствует о наличии эндогенной интоксикации в организме лиц, страдающих ожирением.

**Ключевые слова:** вещества низкой и средней молекулярной массы, олигопептиды, ожирение, избыточная масса тела, эндогенная интоксикация.

According to the data obtained, there is an increase in the levels of low and medium molecular weight substances and oligopeptides in plasma, erythrocytes, and urine depending on body weight. In obese individuals, there was a significant increase in the concentrations of low and medium molecular weight substances and oligopeptides compared to those with normal body weight in all biological samples studied, which indicates the presence of endogenous intoxication in the body of obese individuals.

**Keywords:** substances of low and medium molecular weight, oligopeptides, obesity, overweight, endogenous intoxication.

**Введение.** В настоящее время проблема ожирения является актуальной во всем мире, включая Россию [5]. Современный человек подвергается целому ряду факторов, приводящих к ожирению (изобилие и калорийность пищи, гиподинамия, психоэмоцио-

нальные стрессы, вредные привычки, экология и т.д.).

Ожирение приводит к серьезным осложнениям в здоровье человека. Люди с ожирением больше остальных склонны к развитию онкологических [6,13], сердечно-сосудистых [9], аутоиммунных заболеваний [11] и т.д. Ожирение является фактором риска тяжелого исхода при заболевании COVID-19 [8]. Кроме того, ожирение является причиной, ведущей человека к инвалидизации и смерти [5].

Само ожирение – это сложное, многофакторное заболевание, на развитие которого наряду с наследственной предрасположенностью большое влияние оказывают внешние факторы,

приводящие к нарушению метаболизма в организме человека. Нарушение метаболических процессов приводит к развитию эндогенной интоксикации (ЭИ). ЭИ по мнению многих авторов, является неспецифическим процессом, который возникает при различных по этиологии, патогенезу и тяжести заболеваниях [1]. У пациентов в состоянии хронической ЭИ часто происходит сдвиг гомеостаза, что приводит к снижению резистентности организма [10,12].

В связи с вышесказанным выявление ЭИ в группах риска для своевременной коррекции этого состояния является в настоящее время актуальной задачей. В научных и клинических ис-

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович** – к.б.н., с.н.с., Nikolaev1126@mail.ru. **СОФРОНОВА Саргылаана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, **ТОМТОВОСА Евгения Викторовна** – м.н.с., **РУМЯНЦЕВ Егор Константинович** – м.н.с.; **СЛЕПЦОВА Наталья Алексеевна** – к.с.-х.н., доцент, зав. кафедрой Арктического гос. агротехнологич. ун-та.

Таблица 1

## Содержание ВНиСММ и ОП в плазме, моче и эритроцитах

ИМТ	ВНиСММ плазмы (у.е.)	ВНиСММ эритроцитов (у.е.)	ВНиСММ мочи (у.е.)	ОП плазмы (г/л)	ОП эритроцитов (г/л)	ОП мочи (г/л)
Нормальная масса тела	16,714±0,039	26,180±0,086	23,928±0,017	0,060±0,009	0,094±0,002	0,621±0,001
Избыточная масса тела	17,875±0,096	29,344±0,081	26,971±0,053	0,071±0,002	0,105±0,007	0,733±0,009
Ожирение	20,213±0,069*	31,105±0,076*	30,260±0,015*	0,083±0,005*	0,110±0,006*	0,854±0,009*

Примечание. В табл. 1-3 \*уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

следованиях широко распространено определение веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в качестве маркеров ЭИ.

Исследования уровня ВНиСММ как маркеров ЭИ у жителей Якутии, страдающих избыточной массой тела и ожирением ранее не проводилось.

**Материал и методы исследования.** Настоящая работа была выполнена в Якутском научном центре комплексных медицинских проблем по НИР: «Региональные особенности биохимических и иммунологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии». Материал был набран во время медико-биологических экспедиций при обследовании населения Якутии в весенний период 2015 – 2019 гг. Обязательным было получение информированного согласия респондентов на исследование (протокол локального биоэтического комитета ЯНЦ КМП №49 от 25.03.2018 г.).

Обследовано 50 чел. в возрасте от 31 до 50 лет. Индивидуально, для каждого обследованного был рассчитан индекс Кетле =  $m$  (кг) /  $h^2$  (м), где  $m$  – масса тела,  $h$  – рост. Согласно индексу Кетле обследованные лица были разделены на три группы: в первую вошли 15 чел. с нормальной массой тела (индекс Кетле от 18 до 24,9), во вторую – 20 чел. с избыточной массой тела (от 25 до 29,9) и в третью – 15 чел. с ожирением (индекс Кетле от 30 и выше). Материалом исследования служила кровь, которую брали натошак из локтевой вены.

Уровень ЭИ оценивали по содержанию ВНиСММ по методике М.Я. Малаховой [7]. Определение олигопептидов (ОП) оценивали по методу Лоури. В плазме, эритроцитах крови и моче вычисляли коэффициенты комплексной оценки эндотоксемии: К1 – отношение концентрации ВНиСММ в плазме к концентрации ВНиСММ в эритроцитах; К2

– отношение концентрации ВНиСММ в моче к сумме концентраций ВНиСММ в плазме крови и эритроцитах; К3 – отношение концентрации олигопептидов в моче к сумме концентраций ОП в плазме крови и эритроцитах.

Биохимические показатели были изучены в сыворотке крови. На автоматическом биохимическом анализаторе Chem Well 2902 были определены концентрации холестерина, триацилглицеридов, липопротеинов высокой плотности, глюкозы, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. В данной работе количественные показатели представлены в формате: Mean ± SD, где Mean – среднее арифметическое, SD – ошибка среднего

арифметического. Нормальность распределения совокупности количественных данных проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, в результате данные во всех исследуемых выборках по исследованным нами показателям имели распределение, отличное от нормального. В связи с этим для сравнения исследуемых групп был выбран критерий U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости для принятия нулевой гипотезы принимался при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Показатель спектрограммы эритроцитов при анализе средних значений супернатанта после осаждения эритроцитарной массы трихлоруксусной кислотой имел вид гиперболы с максимумом экстинкции при длине волны 258 нм, что обусловлено преимущественно наличием ВНиСММ, содержащих фраг-

Таблица 2

## Коэффициенты ЭИ

Коэффициенты ЭИ	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
К1	0,634±0,084	0,601±0,040	0,649±0,059
К2	0,691±0,019	0,665±0,087	0,667±0,027
К3	4,137±0,036	4,296±0,049	4,475±0,015*

Таблица 3

## Биохимические показатели крови

Биохимический показатель	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
Холестерин	5,324±0,120	5,721±0,254	5,833±0,096*
Триацилглицериды	0,765±0,026	0,915±0,042*	1,427±0,033*
Липопротеиды низкой плотности	0,356±0,097	0,414±0,016	0,656±0,012*
Глюкоза	4,750±0,031	5,156±0,081	5,281±0,074
Аланинаминотрансфераза	14,236±0,112	18,238±0,994	21,002±0,295*
Аспартатаминотрансфераза	22,761±0,301	22,310±0,135	25,332±0,514

менты нуклеотидов. Уровень ВНиСММ в эритроцитах крови пациентов с ожирением был достоверно выше в 1,2 раза по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

Спектрограмма плазмы крови имела вид восходящей кривой с максимумом поглощения 282 нм. Содержание ВНиСММ достигало уровня статистической значимости в плазме крови у людей, страдающих ожирением, и было больше в 1,2 раза.

Спектрограмма мочи имела максимумы поглощения в диапазонах 238 и 270 нм, что соответствует наличию мочевины, мочевой кислоты, креатинина и т.д. У людей с ожирением концентрация ВНиСММ в моче была в 1,3 раза выше ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Определение ОП позволило нам количественно оценить меру активности протеолитических процессов в крови. Отмечено достоверное повышение значений ОП в плазме, эритроцитах и моче в 1,3 раза, в 1,2 и в 1,4 раза соответственно у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с имеющими нормальную массу тела.

При ожирении происходит нарушение метаболизма, что приводит к накоплению в организме токсичных веществ эндогенной и экзогенной природы, доказательством чего является накопление ВНиСММ, а также ОП в крови и моче. Накопление ВНиСММ и ОП в биологических жидкостях пациентов, страдающих ожирением, является подтверждением наличия в организме ЭИ. При ЭИ во многих исследованиях приводится взаимосвязь между повышением концентрации ВНиСММ и ухудшением общего состояния больного. Так, М.М. Маргиты и соавт. установили, что максимальные концентрации ВНиСММ и ОП наблюдались при тяжелом, а минимальные – при легком течении ветряной оспы. Уровень ВН и СММ и ОП у больных с развившимися осложнениями был выше, чем у больных без осложнений [3]. Т.В. Прокофьева и соавт. показали, что объем ишемизированного миокарда влияет на выраженность эндогенной интоксикации у больных с инфарктом миокарда [4]. Опасность хронического протекания ЭИ у больных с ожирением связана со снижением резистентности организма и возможности развития многих тяжелых заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных и др.). В нашем исследовании имеется прямая взаимосвязь между увеличением индекса Кетле и содержанием ВНиСММ ( $r=0,74$ ;  $p=0,01$ ).

При ожирении биохимический профиль крови изменяется в сторону увеличения содержания глюкозы в крови вследствие уменьшения резистентности тканей к инсулину. При ожирении поджелудочной железой интенсивно синтезируется инсулин, при этом этой же железой компенсаторно секретизируется глюкагон. Глюкагон повреждает каналы нефронов, в результате снижается барьерная функция в почках и белки усиленно выделяются с мочой [2], о чем свидетельствует вычисленный нами коэффициент эндотоксимии - КЗ, имеющий тенденцию к увеличению с повышением массы тела, данный коэффициент характеризует процесс элиминации почками ОП (табл. 2).

Вызванная ожирением гипертрофия жировых клеток приводит к активации липолиза и увеличению в крови уровня триацилглицеридов, свободных жирных кислот, холестерина, из которых в печени образуются липопротеиды низкой, промежуточной плотности. Наши результаты подтверждают это (табл. 3).

Таким образом, у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, отмечены достоверно высокие значения биохимических показателей холестерина, триацилглицеридов, липопротеидов низкой плотности, активности аланинаминотрансферазы в крови, что является свидетельством нарушения метаболизма. Сравнение ВНиСММ и ОП во всех исследованных биологических жидкостях (эритроциты, плазма, моча) у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, показало достоверно высокие значения этих показателей, что является свидетельством наличия ЭИ у лиц с ожирением. Коррекция ЭИ в организме лиц, страдающих ожирением, возможно, позволит избежать развития таких тяжелых заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные и др.

## Литература

1. Ажимаматова Ж.Т. Возможности снижения эндогенной интоксикации в процессе неoadъювантной полихимиотерапии у больных с местнораспространенным раком шейки матки // Вестник Ошского государственного университета. 2021. Т. 1, № 5. С. 12-21. DOI 10.52754/16947452\_2021\_1\_5\_12.
2. Azhimamatova J.T. Possibilities of reducing endogenous intoxication during neoadjuvant polychemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer // Bulletin of Osh State

University. 2021. Vol. 1, No. 5. P. 12-21. DOI 10.52754/16947452\_2021\_1\_5\_12.

2. Брюханов В.М. Ульянов Г.П. Влияние глюкагона на функцию почек в эксперименте // Фармакология и токсикология. 1982. Т. 45, № 5. С. 73-77.

Bryukhanov V.M., Ulyanov G.P. The effect of glucagon on kidney function in experiments // Pharmacology and Toxicology. 1982. Vol. 45, No. 5. P. 73-77.

3. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6, № 4. С. 3-14.

Malakhova M.Ya. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body // Efferent Therapy. 2000. Vol. 6, No. 4. P. 3-14.

4. Маргиты М.М. Маржохова М.Ю. Хадзегова С.Б. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в патогенезе ветряной оспы // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. Т. 23, № 6. С. 185-192. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192.

Margity M.M., Marzhokhova M.Yu., Khadzegov S.B. The significance of the content of substances of low and medium molecular weight and oligopeptides in the pathogenesis of chickenpox // Medical-Pharmaceutical Journal Pulse. 2021. Vol. 23, No. 6. P. 185-192. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-6-185-192.

5. Перспективные природные соединения как возможные средства профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // Николаев В.М. и [др.] // Якутский медицинский журнал. 2020. № 3(71). С. 95-101. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.25.

Nikolaev V.M., Chirikova N.K., Sofrona S.I., et al. Prospective natural compounds as potential means of prevention and treatment of the new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 // Yakut Medical Journal. 2020. No. 3 (71). P. 95-101. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.25.

6. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Драпкина О.М. и [др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 4. С. 5-232. DOI 10.15829/1728-8800-2022-3235.

Drapkina O.M., Kontseva A.V., Kalinina A.M., et al. Prevention of chronic non-infectious diseases in the Russian Federation. National Guidelines 2022 // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022. Vol. 21, No. 4. P. 5-232. DOI 10.15829/1728-8800-2022-3235.

7. Уровень веществ средней и низкой молекулярной массы и олигопептидов у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких с одно- и много-сосудистым поражением коронарных артерий / Прокофьева Т.В. и [др.] // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15, № 2. С. 49-59. DOI 10.20969/VSKM.2022.15(2).49-59.

Prokofieva T.V., Bashkina O.A., Polunina O.S., et al. The level of substances of medium and low molecular weight and oligopeptides in patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease with single and multisystemic coronary artery lesions // Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2022. Vol. 15, No. 2. P. 49-59. DOI 10.20969/VSKM.2022.15(2).49-59.

8. Уровень онкомаркеров в сыворотке крови пожилого населения Республики Саха (Якутия), страдающего ожирением / Ефремова С.Д. и [др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2019. Т. 16, № 2. С. 116-121.



DOI 10.22138/2500-0918-2019-16-2-116-121.

Efremova S.D., Nikolaev V.M., Romanova A.N., et al. Level of tumor markers in the blood serum of elderly population of the Republic of Sakha (Yakutia) suffering from obesity // Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2019. Vol. 16, No. 2. P. 116-121. DOI 10.22138/2500-0918-2019-16-2-116-121.

9. Faulkner J.L. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart

failure. Clin Sci (Lond). 2021;135(12):1523-1544. doi:10.1042/CS20210384

10. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Ros-saint J. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection // Anesth Analg. 2020;131(6):1693-1707. doi:10.1213/ANE.0000000000005175

11. Palanivel JA, Millington GWM. Obesity-induced immunological effects on the skin // Skin Health Dis. 2023;3(3):e160. Published 2023 Feb 28. doi:10.1002/ski2.160

DOI:10.1002/ski2.160

12. Turayev UR, Kadirova LV. Degree of endogenous intoxication and microcirculation of blood in the liver with experimental acute intestinal obstruction // New Day in Medicine. 2021. No. 2(34). P. 128-131.

13. Zeng J, Sauter ER, Li B. FABP4: A New Player in Obesity-Associated Breast Cancer. Trends Mol Med. 2020;26(5):437-440. doi:10.1016/j.molmed.2020.03.004

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.29

УДК: 616.36-053.2

С.А. Евсеева, М.И. Никифорова, Н.А. Данилов,  
А.Ф. Желобцова, Н.Н. Иннокентьева, О.Н. Иванова,  
И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева

## ОСТРЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ПОДРОСТКА

В статье представлен интересный клинический случай развития острого токсического гепатита у ребенка, страдающего сахарным диабетом 1-го типа, на фоне приема обезболивающих препаратов.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, острый гепатит, сахарный диабет 1-го типа, обследование, диагностика.

The article presents an interesting clinical case of the development of acute toxic hepatitis in a child suffering from diabetes mellitus type 1 against the backdrop of painkillers.

**Keywords:** toxic hepatitis, acute hepatitis, type 1 diabetes mellitus, examination, diagnosis.

**Введение.** Токсический гепатит – это поражение печени при воздействии химических веществ и гепатотропных ядов, которое приводит к воспалению печени и некрозу гепатоцитов. Распространенность токсического гепатита – 2 случая на 100 тыс. населения [5]. В современной научной литературе имеется достаточно сведений о токсическом гепатите, описаны формы, клиника, диагностика и терапия, а также предрасполагающие факторы и методы профилактики данного состояния у

взрослых [3]. Достаточно редко описание клинических случаев токсического гепатита у детей. В доступной литературе описаны редкие случаи токсического гепатита на фоне применения жаропонижающих средств [1, 4].

В апреле 2022 г. ВОЗ сообщила о случаях тяжелого острого гепатита неясной этиологии у детей. На конец мая 2022 г. известно о 650 случаях заболевания у детей в 35 странах мира. В ≈10% случаев гепатит осложнился формированием печеночной недостаточности, зарегистрировано как минимум 11 летальных исходов [2]. В связи с этим описание клинических примеров токсического гепатита становится весьма актуальным для освещения проблемы.

Практически отсутствуют клинические примеры токсического поражения печени у детей на фоне сахарного диабета 1-го типа. Представленный нами клинический пример является ярким случаем того, как на фоне длительного использования обезболивающих, противовоспалительных препаратов у ребенка с таким тяжелым основным заболеванием, как сахарный диабет 1-го типа, развилось тяжелое острое поражение печени.

**Клинический пример.** Ребенок 14 лет обратился в приемно-диагностическое отделение Республиканской больницы №1-Национального центра медицины с жалобами: на общую слабость, боли в спине, ногах, нестабильный уровень сахара, сердцебиение, одышку. Госпитализирован в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ.

**Из анамнеза жизни:** Ребенок от 13-й беременности, протекавшей гладко. Роды 4-е, на 40-й неделе, естественные. Масса тела при рождении 3530 г, длина 52 см. К груди приложен на 1-е сут. Сосал активно. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписались на 5-е сут. Грудное вскармливание до 4 мес., прикорм с 6 мес. Психомоторное развитие до 1 года по возрасту. Профилактические прививки по графику. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа. Коронавирусную инфекцию перенес в феврале 2022 г. Травм и операций не было. Наследственность отягощена по сахарному диабету, у родной сестры сахарный диабет 1-го типа.

Аллергологический анамнез спокоен. Эпидемиологический анамнез:

**ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru.

Педиатрический центр Респ. б-цы №1-Национального центра медицины: **НИКИФОРОВА Маргарита Егоровна** – зав. отд., **ДАНИЛОВ Николай Андреевич** – врач-эндокринолог, аспирант Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, **ЖЕЛОБЦОВА Аяна Федотовна** – врач-эндокринолог, **ИННОКЕНТЬЕВА Наталья Николаевна** – врач-гастроэнтеролог.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студентка, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф.; зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru.

контакты с инфекционными больными отрицает.

**Из анамнеза болезни:** Дебют сахарного диабета с 13 лет. Поступил в состоянии кетоацидоза. Обследован. Поставлен клинический диагноз: сахарный диабет 1-го типа. Впервые выявленный. Кетоацидоз. Проведено лечение и рекомендована заместительная терапия: тресиба (инсулин пролонгированного действия) в 22 ч 18 Ед., фiasп (инсулин короткого действия) по 10-12 Ед. 3 раза в сут. Ребенку оформлена инвалидность.

В сентябре 2022 г. планово госпитализирован в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ. Учитывая стабильное состояние пациента, заместительную терапию не меняли.

В начале декабря 2022 г. ребенок почувствовал себя плохо. В участковой поликлинике сдан биохимический анализ крови, выявлены повышенные уровни трансаминаз крови: АЛТ - 1232,2 Ед/л, АСТ - 740,9 Ед/л. Ребенок экстренно доставлен в приемно-диагностическое отделение Педиатрического центра РБ№1-НЦМ. При сборе анамнеза со слов ребенка выяснено, что ребенок принимал найз, ибупрофен, кеторол при головной боли, не постоянно, в течение 6 месяцев.

Объективный статус: Состояние удовлетворительное. Рост 166 см, масса тела 45 кг. ИМТ 16,3. Температура тела 36,4°C, частота дыхательных движений 20 в 1 мин, частота сердечных сокращений 87 в 1 мин, артериальное давление (АД) 120/70 мм рт.ст. Сознание ясное, активный. Телосложение правильное, пониженного питания. Кожа чистая, обычной окраски, стрий нет. Зев спокоен. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна. Тремора нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясны и ритмичные. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Печень при пальпации не увеличена, безболезненна. Физиологические отправления, со слов, в норме. Половое развитие: по мужскому типу, пубертат. Таннер III-IV.

В общем анализе крови от 09.12.2022: гемоглобин (HGB) 122 г/л (РИ: 108-145 г/л); эритроциты (RBC)  $3,7 \times 10^{12}/л$  (РИ:  $3,9-5,29 \times 10^{12}/л$ ); тромбоциты (PLT)  $320 \times 10^9/л$  (РИ:  $175 - 345 \times 10^9/л$ ); лейкоциты (WBC)  $4,58 \times 10^9/л$  (РИ:  $3,84 - 9,84 \times 10^9/л$ ); лимфоциты (LYMF) 52,6% (РИ 16,4-52,7%); моноциты  $9,0 \times 10^9/л$  (РИ: 4,4 -  $12,3 \times 10^9/л$ ); палочкоядерные нейтро-

филы 5% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы 34,0% (РИ: 32,5 - 74 %); эозинофилы 5% (РИ: 0-5%), моноциты (MONO) 9% (РИ: 4,4 - 12,3%); определение СОЭ по Панченкову 34 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: отмечается тромбоцитоз и повышенное СОЭ.

Биохимический анализ крови от 09.02.2022: общий белок 61 г/л (60-80 г/л); альбумин 38,4 г/л (38-54 г/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) 603,5 Ед/л (РИ: от 0 до 27 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 720,6 Ед/л (РИ: 0-29 Ед/л); щелочная фосфатаза 212,7 Ед/л (РИ: 0-75 Ед/л); общий билирубин 61,1 моль/л (РИ:  $3,4-17,1$  мкмоль/л), общий холестерин 6,22 ммоль/л (РИ: 1,2-5,2 ммоль/л). Креатинин 54,5 мкмоль/л (от 27 до 62 ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) 1,51 ммоль/л (РИ: 0,96-1,91), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 502 сл/л (РИ: 0-250 сл/л), глюкоза 6,98 ммоль/л (РИ: 3,3-5,6 ммоль/л). Заключение: повышение АЛТ и АсАт, уровня глюкозы, общего холестерина, ЛДГ.

Исследование гормонального профиля от 09.12.2022: Тиреотропный гормон (ТТГ) 1,2 мМЕ/л (РИ: 0,4 - 4,00 мМЕ/л), свободный тироксин (Т4) 10 нмоль/л (РИ: 9,00-22,00 нмоль/л), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) 2,4 Ед/мл (РИ: 0,00-30,00 Ед/мл), трийодтиронин (Т3) 3,58 пмоль/л (РИ: 2,6-5,7 пмоль/л).

Гликемический профиль:

8.12.2022-09.12.2022 Сахар крови в 22.00 - 13,38 ммоль/л, в 03.00 - 7,58 ммоль/л, в 07.00 - 5,15 ммоль/л.

14.12-15.12.2022 Сахар крови в 07.00 - 9,59 ммоль/л, в 11.00 - 13,50 ммоль/л, в 16.00 - 22,77 ммоль/л, в 20.00 - 19,63 ммоль/л, в 03.00 - 3,32 ммоль/л, в 07.00 - 3,33 ммоль/л.

18.12-19.12.2022 Сахар крови в 07.00 - 6,63 ммоль/л, в 11.00 - 7,11 ммоль/л, в 16.00 - 11,30 ммоль/л, в 20.00 - 3,23 ммоль/л, в 3.00 - 10,08 ммоль/л, в 7.00 - 9,77 ммоль/л.

22.12-23.12.2022 Сахар крови в 07.00 - 5,5 ммоль/л, 11.00 - 6,08 ммоль/л, 16.00 - 14,42 ммоль/л, 03.00 - 5,82 ммоль/л, 07.00-4,88 ммоль/л.

ПЦР на гепатиты 12.12.2022: ДНК ВГВ - отрицательный. РНК ВГС - отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости от 08.12.2023: печень увеличена, левая доля толщина 73 мм, правая доля толщина 173 мм. ККР = 195 мм. Контур ровный. Структура однородная, ухоженность повышена, симптом «угасания ультразвука». Селезенка увеличена, размером: 121\*37 мм, S-57 см<sup>2</sup>.

Контур ровный. Добавочная доля d 12 мм. Структура однородная, экзогенность средняя. Селезеночная вена не расширена.

Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Печеночные вены умеренно расширены до 7 мм. Воротная вена 14 мм, расширена. Желчный пузырь расположен типично. Форма: овальная. Стенка тонкая, в просвете чисто. Размером 89x30 мм, расширен. Общий желчный проток не расширен. Поджелудочная железа не увеличена. Контур ровный. Размеры головки поджелудочной железы 18 мм, тела 8 мм, хвоста 17 мм. Структура однородная, экзогенность средняя.

Почки расположены типично. Правая почка размерами: 120 на 35 мм. Контур ровный. Паренхима толщиной 14 мм. Кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена. Левая почка размером 118 на 41 мм. Контур ровный. Паренхима дополнительно 14 мм. Кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена. Дополнительно: Мочевой пузырь пустой. Заключение: Гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Свободная жидкость в брюшной полости.

УЗИ щитовидной железы от 09.12.2022: Щитовидная железа V=4,44 см<sup>3</sup>, длина - 3,28 см, толщина - 1,12 см, ширина - 1,29 см. Контур ровный. Эхоструктура однородная. Эхоплотность средняя. Перешеек 0,21 см. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Эзофагогастродуоденоскопия от 21.12.2022: Слизистая пищевода розовая, блестящая, в нижней трети умеренно гиперемирована. Зубчатая линия четкая. Кардия смыкается. В полости желудка небольшое количество секреторной жидкости. Складки желудка обычной формы и высоты. Слизистая желудка в антральном отделе пятнисто гиперемирована, нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки застойная. Заключение: Эритематозная гастродуоденопатия выраженной. Рефлюкс эзофагит неэрозивный.

Электрокардиограмма от 13.12.2022: Ритм синусовый, выраженная тахикардия. ЧСС - 105 уд./мин, ЭОС нормальная.

Электронейромиография от 19.12.2022: Синдром нарушения проведения по срединным, локтевым, малоберцовым, большеберцовым нервам с обеих сторон не выявлен.

Консультация гастроэнтеролога от 16.12.2023: Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита. Без холестаза.

Определение инфекций методом иммунофлюоресцентного анализа от 16.12.2022: вирус Эбштейна Барр - ранние антигены иммуноглобулина G (EA) не обнаружены; вирус Эбштейна Барр - ядерный антиген иммуноглобулина G (NA) не обнаружен.

На основании жалоб, анамнеза, данных клинического осмотра, результатов биохимического исследования (повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего билирубина), данных ультразвукового исследования печени (гепатоспленомегалия диффузные изменения паренхимы печени, свободная жидкость в брюшной полости) поставлен клинический диагноз: Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита (К 72.1). Сахарный диабет 1-го типа, без осложнений (Е 10.9).

В отделении проводилась дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия с положительным эффектом. Назначено лечение: режим палатный. Стол №9, заместительная терапия 48-50 Ед/сут (1 Ед/кг/сут): Деглудек (Тресиба) 22 ч – 18 Ед, инсулин аспарт-никотинамид (Фиасп) 8 ч – 10 Ед, 12 ч - 10 Ед, 18 ч – 10 Ед.

Инфузионная терапия с дезинтоксикационной целью: плазмафузол 500 мл; физиологический раствор 0,9% - 300 мл внутривенно капельно.

Рекомендации: диета стол №9 с ограничением легкоусвояемых углеводов с подсчетом ХЕ – суточная потребность 18-20 ХЕ/сут. Контроль уровня глюкозы крови утром натощак, перед каждым приемом пищи и через 2 ч после него, перед сном с помощью портативного глюкометра или системы непрерывного мониторинга глюкозы крови (НМГ) с ведением дневника самоконтроля.

Инсулинотерапия в базис-болюсном режиме – инсулин Деглудек (Тресиба) и инсулина аспарт-никотинамид (Фиасп) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями: завтрак 6ХЕ - Фиасп 10Ед, при глюкозе выше 14 ммоль/л, при глюкозе выше 18 ммоль/л. Обед 6ХЕ - Фиасп 10Ед, при глюкозе выше 14 ммоль/л, при глюкозе выше 18 ммоль/л. Ужин 6ХЕ - Фиасп 10Ед, при глюкозе выше 14 ммоль/л, при глюкозе выше 18 ммоль/л. Тресиба 22:00-18 Ед.

Контроль глюкозы и кетонов в моче при глюкозе выше 15 ммоль/л и при интеркуррентных заболеваниях, при необходимости увеличить дозу инсулина.

При гипогликемии (сахар крови ниже 3,9 ммоль/л) принять легкоусвояемые углеводы на 1 ХЕ (стакан сока, 4 куса рафинада), затем через 15 мин измерить глюкозу крови, при повторном низком уровне глюкозы крови повторить прием углеводов.

Рекомендуется смена мест инъекций во избежание образования липодистрофий.

Контроль гликированного гемоглобина HbA 1с, биохимии крови, утренней мочи на микроальбуминурию каждые 3 мес.

С гепатопротекторной целью – Урсосан 500 мг 1 раз в сут – курс 1 мес.

Контроль биохимических анализов крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, мочевины, общий белок, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин общий, свободный, альбумин) через 1 мес. В случае отрицательной динамики по биохимическому анализу крови показана госпитализация в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ.

**Заключение.** В статье описан интересный клинический случай из практики отделения детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра РБ№1-НЦМ. В литературе опи-

саны случаи развития токсического гепатита у детей. Однако практически нет статей с описанием случаев развития токсического гепатита у детей на фоне сахарного диабета 1-го типа. Статья будет интересна для педиатров.

## Литература

1. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г. Острый гепатит неизвестной этиологии у детей: новая угроза? (краткое сообщение) // Клиническая инфектология и паразитология. - 2022. - Т. 11. № 2. - С. 166-176.

Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G. Acute hepatitis of unknown etiology in children: a new threat? (short message) // Clinical infectology and parasitology. - 2022. - Vol. 11. No. 2. P. 166-176.

2. Клинический случай токсического гепатита при применении парацетамола у новорожденного ребенка/ Т.Ю. Белькова, Т.В. Толстикова, Н.И. Швакина // Сибирское медицинское обозрение. - 2022. - № 6 (138). - С. 103-104 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50003484>

Clinical case of toxic hepatitis when using paracetamol in a newborn child / T.Y. Belkova, T.V. Tolstikova, N.I. Shvakina // Siberian Medical Review. - 2022. - No. 6 (138). - P. 103-104 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50003484>

3. Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы/ В. Куценко, Е. Пересада, П. Селиверстов // Врач. - 2020. - Т. 31. № 1. - С. 69-75.

Medicinal liver damage. The current state of the problem/ V. Kutsenko, E. Peresada, P. Seliverstov // Doctor. - 2020. - Vol. 31. No. 1. - P. 69-75.

4. Семейный случай токсического гепатита, вызванного ибупрофеном/ О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев, О.В. Шамшева, [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96. № 6. - С. 186-190. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30599546>

A family case of toxic hepatitis caused by ibuprofen / O.V. Molochkova, O.B. Kovalev, O.V. Shamsheva, [et al.] // Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky. - 2017. - Vol. 96. No. 6. P. 186-190. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30599546>

5. Токсический гепатит - воспалительное заболевание печени/М.Д. Чермных, С.С. Широкова, А.Д. Камышева, [и др.] // StudNet. - 2021. - Т. 4. № 5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45760720>

Toxic hepatitis is an inflammatory liver disease/ M.D. Chernnykh, S.S. Shirokova, A.D. Kamysheva, [et al.] // StudNet. - 2021. - Vol. 4. No. 5. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45760720>



Н.Э. Альтшулер, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов,  
К.А. Попугаев, М.Б. Куцый, Е.А. Аникьева, А.А. Докукин

## НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ И ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯ- НИИ, ПОТРЕБОВАВШЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ НОРМОТЕРМИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.30

УДК 616.433, 616.45, 616-005.1

Представленное клиническое наблюдение является демонстрацией важности своевременного выявления и адекватной коррекции эндокринопатии критических состояний у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния на фоне терапевтической нормотермии с целевым температурным режимом 36 °С.

**Ключевые слова:** критическое состояние, гипотиреоз, управление температурой тела, кортизол, адренокортикотропный гормон.

The presented clinical observation is to demonstrate the importance of timely detection and adequate correction of endocrinopathy of critical illness in patients in the most acute period of SAH against the background of therapeutic normothermia with a target temperature regime of 36 °C. The observation period for the patient was three days.

**Keywords:** critical illness, hypothyroidism, extracorporeal membrane oxygenation, targeted temperature management, cortisol

**Введение.** Субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет собой угрожающий жизни вариант геморрагического инсульта [1]. В остром периоде САК в числе прочих методов лечения оправдана агрессивная коррекция гипертермии и поддержание нормотермии с использованием спе-

циализированных систем управления температурой тела (УТТ) [15]. Пациентам с неблагоприятным прогнозом САК (Hunt-Hess 111-V) рекомендована профилактическая нормотермия [6]. Применяемое активно последние десятилетия УТТ в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, с целью нейропротекции и коррекции внутричерепного давления, дало возможность снизить риск неблагоприятных исходов при критических состояниях. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма с последующей индуцированной нормо/гипотермией даёт толчок к развитию целого ряда патофизиологических процессов в организме человека. Работы на тему диагностики и лечения эндокринопатий критических состояний при УТТ не проводились. Представленное клиническое наблюдение является демонстрацией важности своевременного выявления и адекватной коррекции эндокринопатии критических состояний у пациентов в остром периоде САК на фоне терапевтической нормотермии с целевым температурным режимом 36 °С. Период наблюдения пациента составил 3 сут.

**Материалы и методы исследования.** В данной статье описывается клиническое наблюдение пациента 57 лет с диагнозом "Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, мешотчатая аневризма передней соединительной артерии и передней моз-

говой артерии (ПСА-ПМА). Hunt Hess III", требующим проведения терапевтической нормотермии. При назначении препаратов гидрокортизон и левотироксин натрия пациент находился в тяжелом состоянии с медикаментозно угнетенным сознанием. На основании п. 9.1 ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 и поскольку медицинское вмешательство было необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни пациента, но при этом состояние пациента не позволяло ему выразить свою волю, решение о назначении препаратов принималось консилиумом без получения согласия пациента.

**Результаты и обсуждение.** Пациент 3., 57 лет, был переведен из первичного госпиталя на вторые сутки болезни в ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА. Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь; ожирение 1-й степени по ВОЗ (ИМТ 33,2 кг/м<sup>2</sup>). На момент поступления в клинику состояние пациента было средней степени тяжести, уровень сознания по шкале комы Глазго - 14 баллов (оглушение); дезориентирован в пространстве и времени, легкая дизартрия. Индекс массы тела 31,9 кг/м<sup>2</sup>. Температура 36,9 °С. Дыхание самостоятельное, сатурация О<sub>2</sub> 98%. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин, артериальное давление (АД) 170/80 мм рт. ст. Резуль-

Медико-биологич. ун-т инноваций и непрерывного образования Гос. научн. центра Российской Федерации – Федеральн. медицин. биофизич. центра им. А.И. Бурназяна: **АЛЬТШУЛЕР Натаван Эльшад** – к.м.н., врач-эндокринолог, врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры, natavan.altshuler@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>, **КРУГЛЯКОВ Николай Михайлович** – врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отд., <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>, **БАГЖАНОВ Герман Игоревич** – врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры, <http://orcid.org/0000-0003-3363-5195>, **ПОПУГАЕВ Константин Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой; зам. директора – руковод. региональн. сосудист. центра НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-1945-323X>; АО «Европейский медицинский центр»: **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, руковод. Операционного центра, <https://orcid.org/0000-0003-0096-905X>, **АНИКЬЕВА Евгения Анатольевна** – врач-кардиолог, <https://orcid.org/0000-0002-6936-6188>, **ДОКУКИН Алексей Анатольевич** – врач анестезиолог-реаниматолог, <https://orcid.org/0000-0003-1837-3588>

тат электрокардиограммы (ЭКГ): синусовый ритм. Стула не было три дня. *Оперативное вмешательство в день поступления* – микрохирургическое клипирование аневризмы ПСА-ПМА с применением нейрофизиологического мониторинга. *В раннем послеоперационном периоде:* Сознание медикаментозно угнетено, 5 баллов по шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS), седация (пропофол). Температура тела 36,7 °С. Продолжена искусственная вентиляция легких. Гемодинамика нестабильная, поддерживалась введением норадреналина в дозе 1-1,5 мкг/кг/мин. Инвазивное (и)АД 110/73 мм рт.ст. Несмотря на гемодинамически значимую гипотензию, ЧСС 67-71 уд/мин, выполнена установка назогастрального зонда. Сброса по зонду не было. При аускультации перистальтика вялая. Стула не было три дня. Мочевыделительная функция сохранена, установлен уретральный катетер. *Инструментальные исследования:* КТ головного мозга с введением контрастного вещества. Признаки субарахноидального кровоизлияния. *Лабораторные данные:* в анализах крови калий 3,1 ммоль/л, натрий 137 ммоль/л. В связи с развитием церебрального вазоспазма и вторичной ишемии, кома 1 (ШКГ 9 баллов), лихорадка до 40 °С, в течение трех суток проводилось *наружное охлаждение* в режиме автоматического управления системой BLANKETROL II (CSZ, USA). Мониторинг центральной температуры тела осуществлялся путем введения пищеводного зонда серии 400. Целевая центральная температура составляла 36 °С. В связи с эпизодами мышечной дрожи проводилась седация морфином, тиопенталом натрия/пропофолом и рокуронием. Однократно, с противошоковой целью, проводилась инфузия 3%-ным гипертоническим раствором. Таким образом, (4-е сут (С4)) от момента развития критического состояния (КС)) у пациента после оперативного вмешательства (клипирования аневризмы) тяжесть состояния обусловлена полиорганной дисфункцией с преобладанием церебральной дисфункции (церебральный вазоспазм, вторичная ишемия), дыхательной и сердечно-сосудистой дисфункции. На 2-е и 3-и (С2 и С3) сутки наблюдения по лабораторным данным: с-реактивный белок – 284-212 мг/л, калий 4,3-3,9 ммоль/л, натрий 140-149, глюкоза 11,4-9,8-7,3 ммоль/л. В связи с появлением признаков инфекции – нарастанием маркеров воспаления, лихорадкой, на С2 – к терапии была добавлена антибактериальная

терапия (цефоперазон-сульбактам и амикацин). *Диагностика и коррекция надпочечниковой и тиреоидной дисфункций.* Референсные значения АКТГ 4,7-48,8 пг/мл. Референсные значения уровня общего кортизола 171-536 нмоль/л. Референсные значения уровня ТТГ в плазме норма 0,4-4,0 мЕД/л. Референсные значения уровня св. Т4 12-22 пмоль/л и св. Т3 3,1-6,8 пмоль/л. В день поступления (С0) уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови составили: кортизол 1435 нмоль/л и АКТГ 3 пг/дл. Уровень ТТГ в плазме крови составил 0,2 мЕД/л, св. Т4 17 пмоль/л, св. Т3 2,1 пмоль/л. На первые и третьи сутки на фоне проведения терапевтической нормотермии соответственно: уровень кортизола 1655 и 1514 нмоль/л, уровень АКТГ 3 и 6,7 пг/дл. Уровень ТТГ 0,01 и 0,01 мЕД/л, уровень св. Т4 18,8 и 20 пмоль/л, уровень св. Т3 2,1 и 1,9 пмоль/л. В связи с потребностью в норадреналине более 0,25 мкг/кг/мин в раннем послеоперационном периоде (С0) к терапии был добавлен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 ч). На С1 проведения терапевтической нормотермии сохранялась кишечная дисфункция (4-е сут от момента болезни). На фоне пробного энтерального питания сброса по назогастральному зонду не было, стула не было 4 сут. Назначены прокинетики: эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сут, в/в, и метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сут, в/в [9, 11]. Применялся также ингибитор холинэстеразы - неостигмина метилсульфат - прозерин, 1,5 мг 3 раза в сут.

На фоне гидрокортизона доза норадреналина на С1 снизилась до 1-0,7 мкг/кг/мин, при этом развилась синусовая брадикардия (ЧСС 48-52 уд/мин). По результатам электрокардиограммы: синусовая брадикардия, гипертрофия левого желудочка с недостаточностью коронарного кровоснабжения по переднебоковой и верхушечной области (систолическая нагрузка). Уровень лактата 1,3 ммоль/л (норма до 1,6 ммоль/л). Уровень тропонина до 0,11 (норма до 0,023). Результат эхокардиограммы: фракция выброса 62%, нарушение локальной и глобальной сократимости миокарда выявлено не было. Учитывая длительность критического состояния, вызванного нетравматическим САК, развитие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС), сохраняющуюся кишечную дисфункцию, низкий уровень ТТГ и св.Т3, развитие синусовой

брадикардии, было принято решение рассмотреть данную клинко-лабораторную картину как тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием (ТДВКС). К терапии был добавлен левотироксин натрия (Л-Т4). Заместительная терапия Л-Т4 проводилась из расчета 3 мкг/кг/сут (150 мкг 2 раза в сут) - стартовая доза, на следующие сутки - по 100 мкг 2 раза в сут. Препарат вводился через назогастральный зонд в опорожненный желудок в измельченной форме, разведенный в физиологическом растворе в объеме 20 мл, в 6 ч утра и в 18 ч. Зонд пережимался на 2 ч. В период проведения терапевтической нормотермии ежедневно проводили оценку ЧСС, усвоения энтерального питания, раз в двое суток определение уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3, контроль уровня глюкозы (с коррекцией инсулином при гипергликемии свыше 14,5 ммоль/л) и контроль уровня электролитов. Критерии снижения дозы левотироксина натрия: при развитии лихорадки (температура тела выше 38,3 °С, вне терапевтической нормотермии) доза левотироксина натрия снижалась на 50% от исходной дозы; при повышении ЧСС выше 60 уд./мин снижение дозы левотироксина натрия осуществлялось по 25-50 мкг раз в сутки. На С5 у пациента был обильный стул. На С9 была снижена доза Л-Т4 до 100 мкг/сут, на С11 до 75 мкг/сут, на С13 отмена Л-Т4. В период после завершения терапевтической нормотермии введение норадреналина было прекращено на С3, после чего доза гидрокортизона снижалась по 50 мг/сут. При введении гидрокортизона в дозе 50 мг/сут, пациент переводился на прием таблетированной формы гидрокортизона. На С13 был завершён прием гидрокортизона. Пациент на 13-е сут. был переведен в профильное отделение. По шкале FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) на момент выписки: E4, M3, B4, R4 - 15, что соответствовало умеренному оглушению. Качество жизни пациента по шкале исходов Глазго составило 4 балла.

Множественные защитные нейроиммуноэндокринные реакции, развивающиеся при возникновении КС, приводят к формированию синдрома системного воспалительного ответа. На первом этапе развития КС воспалительными цитокинами и афферентными путями блуждающего нерва активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [5, 9, 12]. При невосстановлении витальных функций организма в течение нескольких суток КС переходит из острой, в

подострую фазу. В основе развития и формирования подострой фазы КС лежит нарастающий системный уровень провоспалительных цитокинов, гипоксически-ишемические повреждения мозга, патологическая проницаемость эндотелиальных клеток капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер и, как следствие, проникновение в мозг провоспалительных медиаторов и других нейротоксичных молекул [4]. Высокий уровень кортизола в плазме крови, наблюдаемый нами на 2-е, 3-и и 4-е сут, и нарастающий уровень маркеров воспаления с 3-их сут развития КС отражали как раз переход острой фазы в подострую. Именно в этот период развивается надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием [16]. Высокая концентрация кортизола в плазме крови может объясняться различными факторами. Снижение уровня тиреоидных гормонов на фоне низкого или низкормального уровня ТТГ в подострой и хронической фазах КС может быть следствием истощения гипоталамических центров, регулирующих гипофизарную активность [13]. В полученных нами результатах мы также наблюдали резкое снижение уровня ТТГ и св. Т3 в плазме крови, но на фоне терапевтической нормотермии. Прежде чем рассмотреть надпочечниковую/тиреоидную дисфункцию в рамках КС, необходимо указать, почему эндокринопатия рассматривается в рамках дисфункции, а не недостаточности. Дисфункция – это нарушение функции системы, органа или ткани организма, выражающееся неадекватностью реакции на действие раздражителей [7], и именно термин «дисфункция» надпочечников/щитовидной железы наиболее полноценно характеризует неоднородность как лабораторных, так и клинических результатов в диагностике НДВКС/ТДВКС. На сегодняшний день однозначных критериев диагностики надпочечниковой дисфункции при КС не существует [14]. Синдром эутиреоидной патологии в острой фазе КС рассматривается как приспособительный ответ системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень, и не требует коррекции заместительной терапией [3]. Однако не следовало бы данную рекомендацию рассматривать как единственное верное решение. Аналогичное отрицание в применении гидрокортизона наблюдалось у пациентов с септическим шоком до 2016 г., когда проблема "надпочечниковая дисфункция при критических состояниях" прошла свой путь от «не нужно

лечить» до «необходимо лечить». В условиях повреждения диэнцефальной зоны препаратом выбора является Т4 в дозе 2–3 мкг/кг/сут. Целесообразность комбинации Т4 с Т3 в качестве стартовой терапии является спорной [10, 17]. Мы использовали в своем клиническом наблюдении, ввиду отсутствия в/в формы левотироксина натрия, пероральную форму Л-Т4. Перед началом лечения ТДВКС, необходимо оценить наличие/отсутствие клинических данных о НДВКС. При выявлении НДВКС назначали гидрокортизон и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном назначают Л-Т4.

По результатам проведенного нами исследования, развитие НДВКС и ТДВКС при применении терапевтической нормотермии наблюдалось у пациента вследствие нескольких причин. Во-первых, развитие КС, вызванное повреждением ЦНС, является независимым фактором в нарушении гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой системы. При этом длительность КС приводит к истощению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и уже не может рассматриваться как "синдром эутиреоидной патологии". Во-вторых, целью применения УТТ является подавление активности метаболических процессов в головном мозге, что в свою очередь также и угнетает активность гипоталамической области [2]. В-третьих, длительное применение седативных, наркотических и наркотических препаратов с целью управления температурой тела, а также преодоление мышечной дрожи, особенно при целевых значениях 36 °С, подавляют в том числе гипоталамо-гипофизарную систему. Использование пропофола, бензодиазепинов и барбитуратов повышает чувствительность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) к медиатору ГАМК и приводит к угнетению активности деятельности коры мозга [11], что в свою очередь может вызывать угнетение активности системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа/надпочечники [9]. Применение селективных агонистов α2-адренорецепторов (дексмедетомидина) подавляет активность голубого пятна ствола головного мозга [11]. Также норадренергическая система регулирует, помимо уровня сознания, функциональную активность гипоталамуса при стресс-реакции [8]. Так как опиатные рецепторы расположены не только на путях проведения боли, но и в гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидных телах, то и эти зоны под-

вержены угнетающему воздействию наркотических средств. Таким образом, лекарственные средства для проведения общей анестезии, седации и анальгезии, рутинно используемые при УТТ, приводят к угнетению функции диэнцефальной области.

**Выводы.** Таким образом, наблюдаемый в день поступления пациента высокий уровень кортизола на фоне сосудистой недостаточности был вызван кортикорезистентностью и не является критерием для принятия решения о назначении гидрокортизона. Потребность в норадреналине является ключевым фактором в принятии решения о назначении гидрокортизона. Развитие клинической картины гипотиреоза (брадикардия, кишечная дисфункция) на фоне низкого ТТГ и св. Т3 при проведении терапевтической нормотермии рассматривалось как тиреоидная дисфункция. Терапия Л-Т4 позволила достичь нормокардии и, в комплексе с прокинетиками и антипаретической терапией, разрешения кишечной дисфункции.

## Литература

- Адилбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Калиев А.Б. Нетравматические субарахноидальные кровоизлияния // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2017;1(46):40–47.
- Adilbekov E.B., Akhmetzhanova Z.B., Kaliev A.B. Non-traumatic subarachnoid hemorrhages // *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2017;1(46):40–47.
- Альтшулер Н.Э., Куций М.Б., Кругляков Н.М. Центральный гипотиреоз при проведении управления температурой тела // *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(2):60–65. doi: 10.17116/anaesthesiology202202160.
- Altshuler N.E., Kutsiy M.B., Kruglyakov N.M. Central hypothyroidism during body temperature control // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2022;(2):60–65. doi: 10.17116/anaesthesiology202202160.
- Балаболкин И.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология: руководство. М.: Медицина; 2007. 240 с.
- Balabolkin I.I., Klebanova E.M., Kremiskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology: a guide. M.: Medicine; 2007. – 240 p.
- Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога: обзор литературы. Ч. 2 // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;3:46–55. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55.
- Gorbachev V.I., Bragina N.V. Blood-brain barrier from the position of an anesthesiologist-re-suscitator. Literature review. Part 2 // *Annals of Critical Care*. 2020;3:46–55. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55.
- Дисфункция автономной нервной системы в патогенезе септических критических состояний (обзор) / Кирячков Ю.Ю., Босенко С.А., Муслимов Б.Г. [и др.] // *Современные технологии медицины*. 2020;4:106–118. doi: 10.17691/stm2020.12.4.12.



Dysfunction of the autonomic nervous system in the pathogenesis of septic critical conditions (review). / Kiryachkov Y.U., Bosenko S.A., Muslimov B.G. [et al.] // Modern technologies of medicine. 2020;4:106-118. doi: 10.17691/stm2020.12.4.12.

6. Клинические рекомендации лечения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / Коновалов А.Н., Крылов В.В., Лихтерман Б.Б. [и др.] // Ассоциация нейрохирургов России. VI Съезд нейрохирургов России. Новосибирск 20.06.2012. Москва. 2012; - 31 с.

Clinical recommendations for the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms / Kononov A.N., Krylov V.V., Lichterman B.B. [et al.] // Association of Neurosurgeons of Russia. VI Congress of Neurosurgeons of Russia. Novosibirsk 20.06.2012. M. 2012; - 31 p.

7. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. М.: Медицина; 2007. 1591 с.

Pokrovsky V.I. Encyclopedic Dictionary of Medical Terms. M.: Medicine; 2007. 1591 p.

8. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М.: Лаборатория знаний. 2011. В 2 т.

Schmidt R.F., Lang F., Heckmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. M.: Laboratory of Knowledge. 2011. 2 v.

9. Эндокринология по Вильямсу. Нейро-эндокринология / Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. [и др.] // ГЭОТАР-Медиа; М.2019. 472 с.

Endocrinology according to Williams. Neuroendocrinology. / Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. [et al.] // GEOTAR-Media; M.2019. 472 p.

10. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism / Walsh J.P., Shiels L., Mun Lim E.E. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249.

11. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action // Cambridge: Cambridge University Press. 2011:359-384. doi: 10.1017/CBO9780511781933.025.

12. Effect of  $\alpha 7$ nAChR mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation / Qian Y.S., Zhao Q.Y., Zhang S.J. [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018; 98(11):855-859. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.013.

13. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness / Mebis L., Palletta D., Debaveye Y. [et al.] // Eur J Endocrinol. 2009;161:243-50. doi: 10.1530/eje-09-0290.

14. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ES-ICM) / Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B. [et al.] // Crit Care Med. 2017;45(12):2078-2088. doi: 10.1097/CCM.0000000000002737.

15. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / Connolly Jr.S.E., Rabinstein A.A., Carhuapoma J.R. [et al.] // J Stroke. 2012;43:1711-1737. doi: 10.1161/str.0b013e3182587839.

16. Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness // Compr Physiol. 2017;8(1):283-298. doi: 10.1002/cphy.c170022.

17. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodothyronine / Slawik M., Klawitter B., Meiser E. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4115-4122. doi: 10.1210/jc.2007-0297.

Е.Ф. Аргунова, С.А. Николаева, С.А. Кондратьева,  
О.В. Ядреева, Н.Н. Протопопова, В.Б. Егорова,  
А.С. Лукашевич

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕГАЛОБЛАСТНОЙ АНЕМИИ У ПОДРОСТКА В СОЧЕТАНИИ С COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.31

УДК 616.155.194.5-053.2:616.9(571.56)

Представлен клинический случай впервые выявленной мегалобластной анемии в сочетании с интеркуррентным заболеванием COVID-19 у девочки подростка 15 лет из Республики Саха (Якутия). На фоне угнетенного гемопоэза новая коронавирусная инфекция протекала у девочки тяжело, с развитием осложнений в виде внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии и двустороннего экссудативного плеврита, что потребовало наблюдения и лечения в условиях стационара. Проведенная стандартная терапия мегалобластной анемии и пневмонии, вызванной COVID-19, позволила добиться клинико-лабораторного улучшения пациентки и восстановления функции красного костного мозга.

**Ключевые слова:** мегалобластная анемия, В-12 дефицитная анемия, фолиево-дефицитная анемия, COVID-19, пневмония.

This article presents a clinical case of newly diagnosed megaloblastic anemia in a 15-year-old teenager girl from the Republic of Sakha (Yakutia), in combination with intercurrent disease COVID-19. The new coronavirus infection occurred rapidly on the background of suppressed hematopoiesis, with the development of complications in the form of community-acquired bilateral severe polysegmental pneumonia and bilateral exudative pleurisy, which required observation and treatment in a hospital. The performed standard complex therapy for megaloblastic anemia and pneumonia caused by COVID-19 made it possible to achieve clinical and laboratory improvement in the patient and restore the function of the red bone marrow.

**Keywords:** megaloblastic anemia, cobalamin deficiency, folic acid deficiency, COVID-19, pneumonia.

Мединститут СВФУ им. М.К. Аммосова: **АРГУНОВА Елена Филипповна** – к.м.н., доцент, eargunova@mail.ru, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, **ЛУКАШЕВИЧ Алина Станиславовна** – ординатор. Педиатрический центр РБ № 1-НЦМ МЗ РС(Я): **НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна** – детский онколог, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отделением, **ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна** – врач-гематолог, **ПРОТОПОВА Надежда Николаевна** – врач-гематолог.

**Введение.** Мегалобластная анемия (МА) охватывает гетерогенную группу анемий, характеризующихся наличием крупных предшественников эритроцитов в костном мозге, называемых мегалобластами [2]. Мегалобластная анемия распространена повсеместно, вне зависимости от пола и возраста.

Это состояние связано с нарушени-

ем синтеза ДНК, который тормозит деление ядра. Созревание цитоплазмы клетки нарушается в меньшей степени, так как зависит, в основном, от синтеза РНК и белка. Это приводит к асинхронному созреванию между ядром и цитоплазмой эритробластов, что объясняет большие размеры мегалобластов [2]. Основными диагностическими

критериями мегалобластной анемии являются выявление макроцитарной, гипорегенераторной анемии, тромбоцитопении, снижение уровня витамина В12 и фолиевой кислоты сыворотки крови, в мазке периферической крови можно обнаружить тельца Жолли и кольца Кебота, гранулоцитарную гиперсегментацию.

Основной причиной мегалобластной анемии является дефицит витамина В12 (цианокобаламин) и фолиевой кислоты. Фолиевая кислота содержится в таких продуктах, как зеленые овощи, фрукты, мясо и печень. Суточная потребность для детей составляет: для новорожденных - 65 мкг, дети до года - 85 мкг, от 1 до 3 лет - до 300 мкг, с 4 до 8 лет - до 400 мкг, от 13 лет - 18 лет - 400-500 мкг [2]. Основными источниками кобаламина/витамина В12 являются мясо, рыба, яйца и молочные продукты. Суточная потребность для детей составляет: 0,3 до 1,4 мкг/сут [2]. Дефицит витамина В12 может быть обусловлен отказом от потребления продуктов животного происхождения, что в настоящее время является актуальной проблемой среди детей и подростков. Наиболее опасно развитие дефицита витамина В12 у новорожденных детей и в младенчестве, так как высок риск развития необратимых осложнений, в том числе задержка физического и психомоторного развития, но это можно предотвратить путем предупреждения дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты во время беременности [4].

Хотя безопасная и эффективная терапия доступна, а лечение анемии является простым, поставить диагноз может быть чрезвычайно сложно из-за множества разнообразных клинических проявлений, часто сосуществующих заболеваний и ограничений, доступных в настоящее время диагностических тестов [3]. Мегалобластная анемия чаще всего выявляется при выполнении рутинных лабораторных исследований, так как анемия развивается постепенно, и симптомы присутствуют только у больных с тяжелой анемией [2].

В связи с этим хотим поделиться собственным клиническим наблюдением.

**Клинический случай:** пациентка А., 15 лет, поступила в онкологическое отделение Педиатрического центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины (ПДЦ РБ №1-НЦМ) им. М.Е. Николаева 17.01.22 г.

*Из анамнеза жизни:* девочка от четвертой беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести матери. Роды естественные, при сроке 39 недель. Масса тела при рождении 3600 г, длина тела 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вскармливание до 1-го года — естественное. Росла и развивалась по возрасту. Вакцинация проводилась по национальному календарю профилактических прививок. Наследственность по материнской и отцовской линии отягощена заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, COVID-19. Аллергологический анамнез: на вакцину «Гриппол» в виде сыпи. Перенесенных операций, травм не было.

*Из анамнеза заболевания:* с осени 2022 г. девочку стали беспокоить носовые кровотечения, которые участились зимой, родители заметили бледность кожных покровов, ребенок часто жаловался на повышенную утомляемость.

В начале декабря 2021 г. девочка заболела ОРВИ, с подъемом температуры тела до 39,3°C, появилась боль в горле, общая слабость. Участковый педиатр назначил противовирусное и симптоматическое лечение. На фоне проведенной терапии отмечалось улучшение состояния.

В начале января 2022 г. снова повысилась температура тела до 39-40 °C, сухой кашель. Родители самостоятельно снижали температуру парацетамолом. 07.01.22 дежурным педиатром было рекомендовано лечение антибактериальными препаратами, взят мазок из зева и носа на диагностику COVID-19. От 08.01.2022г. ПЦР - результат положительный. 10.01.22. участковым педиатром назначен азитромицин. 13.01.22. состояние ребенка ухудшилось, усилился кашель, появилась одышка. Девочка была экстренно госпитализирована в инфекционное отделение ЦРБ.

*По результатам обследования:* в гемограмме отмечалась выраженная трехростковая аплазия, макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени (гемоглобин 27 г/л, MCV 112 фл, MCH 39,1 пг), тромбоцитопения  $29 \times 10^9/\text{л}$ , лейкопения  $0,9 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ 79 мм/час. В биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия, повышение активности трансаминаз, ЛДГ, уровня билирубина за счет непрямой фракции воспалительная реакция (общий белок – 54,4 г/л; общий билирубин – 166,2 мкмоль/л; АЛТ – 277 Ед/л; АСТ – 153 Ед/л; ЛДГ

– 1605,34 Ед/л, СРБ – 74 г/л). По результатам коагулограммы выявлялась гипокоагуляция, ПТИ 58,6%; МНО – 1,7; АЧТВ – 42 сек. На РКТ органов грудной клетки легких: Полисегментарная пневмония, высокая вероятность COVID-19, КТ-2 (48%).

Ребенок получил лечение: цефтриаксон 2 г/сут, 4 процедуры гемотрансфузии отмытыми эритроцитами, двукратное переливание свежесмороженной плазмы.

17.01.22 г. повторное исследование ПЦР на COVID-19: результат отрицательный. Ребенок был доставлен санавиацией в ПДЦ НЦМ-РБ №1, где был проведен консилиум и по экстренным показаниям ребенок прошел лечение в отделении анестезиологии реанимации и интенсивной терапии. По стабилизации состояния пациентка была переведена в детское онкологическое отделение.

*При поступлении:* Рост 163 см, масса тела 58,5 кг. Телосложение нормостеническое. Объективно состояние тяжелое, обусловленное анемическим синдромом. Ребенок в сознании, контактен, вялая. Температура тела 36 °C. Кожные покровы очень бледные, с желтушным оттенком, сухие, на руках и ногах геморрагическая сыпь и в местах инъекций на локтевых сгибах. Видимые слизистые бледные, чистые. Зев спокоен. В левом носовом ходу турунда, установлена для остановки носового кровотечения. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное ослабленное, по всем полям выслушиваются влажные средне- и мелкопузырчатые хрипы. ЧДД – 28/мин. Сатурация – 95%. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС – 85 уд./мин. АД 119/66 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул не было 2 дня. Мочевыделение свободное, безболезненное. Моча насыщено-желтого цвета.

*Параклинически:* в гемограмме от 17.01.22г: лейкопения – 1,7 тыс/мкл, макроцитарная гиперхромная анемия тяжелой степени (эритроциты – 1,7 млн/мкл, Hb – 53 г/л, MCV 96,9 фл, MCH 34,8 пг), тромбоцитопения – 12 тыс/мкл, ретикулоциты – 1%, СОЭ – 68 мм/ч. Биохимический анализ крови от 17.01.22г.: общий белок – 43,8 г/л; альбумин – 27,7 г/л; общий билирубин – 34,8 мкмоль/л; билирубин прямой – 12,7 мкмоль/л; АЛТ – 67,5 Ед/л; АСТ – 43,9 Ед/л; ЛДГ – 928,8 Ед/л. В коагулограмме от 18.01.22 г: ПТИ – 13,6 сек; МНО – 1,2; АЧТВ – 39,7 сек; фибриноген – 5,99 г/л. Низкое содержание в

сыворотке крови фолиевой кислоты – 0,6 нг/мл (N 3,10-20,50), витамина B12 – 8,8 пмоль/л (N 20,60 – 196,70) от 18.01.22 г.

Для установления диагноза, а также для дифференциальной диагностики была проведена костно-мозговая пункция. В миелограмме усиление пролиферации эритроидного ростка с нарушением созревания с признаками мегалобластности, т.е. морфологическая картина соответствовала мегалобластной анемии.

РКТ органов грудной клетки от 17.01.22 г.: КТ-признаки двухсторонней полисегментарной плевропневмонии, средний риск COVID-19, КТ-2. Двухсторонний плевральный выпот. УЗИ плевральных полостей от 19.01.22 г.: Свободная жидкость в плевральных полостях: справа в объеме 64 см<sup>3</sup>, слева – 78 см<sup>3</sup>.

С целью выявления патологии желудочно-кишечного тракта пациентке были проведены ХЕЛИК-тест – отрицательный, эзофагогастродуоденоскопия – поверхностный гастрит, дуоденит. Взята биопсия - *Helicobacter pylori* не выявлены.

Фрагменты слизистой желудка без патологии, ДПК, соотношение длин ворсинок и крипт ~2-2,5:1. Эритроциты высокие. Количество МЭЛ 10 на 100 эритроцитов. Собственная пластинка с инфильтрацией лимфоцитами, плазмócитами, единичными гранулоцитами.

УЗИ органов брюшной полости: визуализируется гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Одной из частых причин дефицита витамина B12 является глистная инвазия, дифиллоботриоз, частая патология в нашем регионе. Яйца гельминтов, паразиты в кале девочки не обнаружены.

По результатам обследования выставлен клинический диагноз: Мегалобластная анемия, тяжелой степени тяжести (B12, фолиоводефицитная). Сопутствующие заболевания: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония вирусно-бактериальная, тяжелой степени. ДН2. Двухсторонний экссудативный плеврит. Состояние после COVID19 от 08.01.22 г. КТ2.

**Проведено лечение:** антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия. С патогенетической целью назначено: Цианокобаламин (Витамин B12) в дозировке 400 мкг в сут парентерально, фолиевая кислота 15 мг в сутки перорально [1]. Проводилась гемотрансфузионная терапия компонентами крови: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору, аппаратная тромбовзвесь.

На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния и нормализация показателей крови. Клинически девочка стала активнее, стабилизировалось общее состояние, бледность и желтушность кожных покровов уменьшились. По результатам РКТ органов грудной клетки в сравнении с исследованием от 18.01.2022 г. положительная динамика, КТ-1, объем поражения 15%, регресс выпота в обеих плевральных полостях. В связи с положительной динамикой на 15-е сутки девочка была выписана с рекомендациями: диспансерное наблюдение в течение двух лет у педиатра по месту жительства; включить в рацион питания продукты, богатые содержанием фолатов, витамина B12; продолжить медикаментозное лечение цианокобаломин и фолиевой кислотой [1]; контроль общего и биохимического анализов крови.

**Заключение.** В описанном нами случае гиперхромная, гипорегенераторная, макроцитарная анемия сочеталась с повышением активности трансаминаз, отмечались выраженная трехростковая аплазия, пролиферация эритроидного ростка с нарушением созревания с признаками мегалобластности, снижение уровня витамина B12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Из данных анамнеза девочки была установлена вероятная причина заболевания: неполноценное, нерациональное питание, с исключением продуктов животного происхождения. На фоне привычного питания, образа жизни девочки, анемический синдром развивался медленно. Ухудшение состояния было постепенным, первые признаки анемии у девочки были еще осенью 2022 г., только инфекционное интеркуррентное заболе-

вание заставило обратиться к врачу. В связи с выявленной трехростковой аплазией, мегалобластной анемией у ребенка проведена дифференциальная диагностика с другими видами анемий, с апластической, аутоиммунной панцитопенией, болезнью Маркиафави-Микели, острым лейкозом. Сочетание в клинической картине выраженного анемического синдрома, абдоминальных болей и диспепсических расстройств, иктеричности кожи и склер требует целенаправленного диагностического поиска для исключения онкопатологии органов брюшной полости, что и было проведено в данном клиническом случае. Вероятные причины дефицита витамина B12, глистная инвазия, патология со стороны желудочно-кишечного тракта, синдром мальабсорбции (целиакия) у ребенка были исключены.

Ранняя диагностика мегалобластной анемии, своевременное начало лечения и адекватное диспансерное наблюдение после ликвидации анемии обеспечивают благоприятный исход заболевания и позволяют избежать развития необратимых осложнений.

## Литература

1. Комиссаренко И.А. Внутренние болезни на догоспитальном этапе. Анемический синдром: Мат-лы науч.-практич. конф. студентов, ординаторов и молодых ученых. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2020. С 66.
2. Komissarenko I.A. Internal diseases at the pre-hospital stage. Anemic syndrome: Materials of the scientific-practical conference of students, residents and young scientists. M.: Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia, 2020. P-66.
3. Hariz A., Bhattacharya P.T. Megaloblastic Anemia// StatPearls Publishing. 2022-2023 Dec-Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/> (date of application: 02.04.2023).
3. Oo TH. Diagnostic difficulties in pernicious anemia// Discov Med. 2019 Nov-Dec; 28(155): P 247-253. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053765/> (date of application: 02.04.2023).
4. The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels/ Sayar EH, Orhaner BB, Sayar E [et al.] // Turk Pediatri Ars. 2020. 55(2). P. 139-148. doi: 10.14744/Turk-PediatriArs.2020.14042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684759/>



DOI 10.25789/YMJ.2023.83.32

УДК 616-005

С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, Л.Д. Индеева, В.Н. Антипина,  
К.О. Новгородова, М.М. Васильева

## ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): СЛУЧАЙ ЗАВОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

На примере клинического наблюдения представлено течение завозной лихорадки денге из Королевства Тайланд. Болезнь протекала с явлениями лимфаденопатии, сыпи, гиперемией зева с явлениями энантемы, практически, с отсутствием интоксикационного синдрома ввиду первичного инфицирования. Необходимо дифференцировать лихорадку денге с другими инфекционными патологиями, протекающими с синдромом экзантемы, энантемой и увеличением лимфоузлов. В диагностическом поиске значимую роль играет также эпидемиологический анамнез. При наличии лихорадки у туристов, вернувшихся из эндемичных стран, необходимо проводить обследование на выявление лихорадки денге.

**Ключевые слова:** лихорадка денге, завозная инфекция, лихорадка, экзантема, лимфаденопатия.

In this article, on the example of clinical observation, the course of imported dengue fever from the Kingdom of Thailand is presented. The disease proceeded with symptoms of lymphadenopathy, rash, hyperemia of the pharynx with symptoms of enanthema and mild intoxication syndrome. It is necessary to differentiate dengue fever from other infectious pathologies that occur with exanthema syndrome, enanthema, and enlarged lymph nodes. An epidemiological history also plays a significant role in the diagnostic search; if tourists who have returned from endemic countries have a fever, it is necessary to conduct an examination for Dengue fever.

**Keywords:** dengue fever, imported infection, fever, exanthema, lymphadenopathy, Yakutia.

**Keywords:** endometrial cancer, organ-preserving treatment, hormone therapy, clinical case.

**Введение.** После пандемии COVID-19 туристический поток в направлении Юго-Восточной Азии снова начал набирать обороты. Как следствие наряду с этим стала увеличиваться вероятность появления на территории РФ различных завозных инфекций, в т.ч. и лихорадки денге - острого вирусного заболевания, вызываемого РНК-вирусом семейства *Flaviviridae* и передающегося комарами рода *Aedes* [9]. Многие случаи инфицирования денге протекают бессимптомно или с легкими симптомами, однако в отдельных случаях эта инфекция может вызывать более тяжелое течение болезни и даже приводить к смерти [2, 5].

Важно дифференцировать лихорадку денге с другими инфекционными патологиями, протекающими с синдромом экзантемы, энантемой и

увеличением лимфоузлов. В диагностическом поиске значимую роль играет также эпидемиологический анамнез, при наличии лихорадки у туристов, вернувшихся из эндемичных стран, необходимо проводить обследование на лихорадку денге.

**Цель исследования** - представить клинический случай завозной лихорадки денге на территории Республики Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Изучены медицинские документы пациента В., мужчины в возрасте 31 года, находившегося на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница» в период с 23.02 по 03.03.2023 г. Рассмотренный пример инфекции денге является вторым случаем на территории Республики Саха (Якутия) [4].

Больной поступил в инфекционное отделение 23.02.2023 г. с жалобами на пятнисто-пузырную, местами сливную сыпь по всему телу, легкий кожный зуд и эпизодическое повышение температуры тела до +37°C (рисунок). Наблюдалось увеличение околоушных, затылочных и подчелюстных лимфоузлов, болезненность заушных лимфоузлов.

Из анамнеза: С 17 января 2023 г. пациент находился с женой и дочкой 3 лет на отдыхе в Королевстве Тайланд (о. Пхукет), проживал в отеле. Контакт с инфекционными больными отрица-



Сыпь у пациента В. на момент поступления (1-е сут болезни)

ет, пил бутилированную воду, фрукты, овощи тщательно мыли кипяченой водой. В первые дни отдыха во время купания был ужален медузой, после чего около запястья и на спине в области левой лопатки отмечал легкое жжение и покраснение кожи, которое само прошло на 2-3-и сутки. Укусов насекомых

**СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID 0000-0002-0103-4750; **СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ЯНЦ КМП, ORCID 0000-0002-2482-2928; **ИНДЕЕВА Любовь Дмитриевна** – к.м.н., врач отделения вирусных гепатитов Якутской республ. клинич. б-цы; **АНТИПИНА Виктория Николаевна** – врач отделения вирусных гепатитов ЯРКБ; **НОВГОРДОВА Кристина Олеговна** – ординатор МИ СВФУ; **ВАСИЛЬЕВА Мария Максимовна** – зав. отделом, врач-эпидемиолог ЯРКБ.

не отмечал. 7 февраля 2023 г. вылетел с семьей в Москву, а спустя 2 недели (22 февраля) - в Якутск.

23.02.2023 г. утром заметил сыпь на груди, принял 1 таблетку антигистаминного препарата. Сыпь сохранялась, температура тела была в норме. К вечеру того же дня увеличились околоушные, подчелюстные, затылочные лимфоузлы, были болезненны, особенно околоушные. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Пациент ввиду наличия сыпи, лимфаденопатии, а также текущей неблагоприятной ситуации по кори, был доставлен в инфекционное отделение ЯРКБ с диагнозом «корь», «эпидемический паротит».

При поступлении состояние отмечено как средней степени тяжести. Температура тела 36,4°C. Зев и миндалины гиперемированы, рыхлые, чистые, без налетов. Язык обложен белым налетом, влажный. На мягком небе мелкоточечная сыпь. В области слизистой щек справа имеется белесоватое пятно. Дыхание через нос свободное, выделений нет. Голос звонкий. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 84 в минуту, артериальное давление 110/60 мм рт.ст. Язык с белым налетом, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Симптом раздражения брюшины отрицательный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез адекватный, моча светлая. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформлен. Периферических отеков нет.

По данным параклинических методов исследования в анализах отмечено лейкопения (3,98x10<sup>9</sup>/л), моноцитопения (0,40x10<sup>9</sup>/л), С-реактивный белок в норме, аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза повышены (77,3 ед/л и 36,6 ед/л). Установлен предварительный диагноз «Корь» или «Инфекционная энантема». Помещен в боксированную палату, назначены диета «стол №15», дезинтоксикационная терапия, полоскания ротовой полости антисептиками, антигистаминные препараты. На фоне лечения сыпь прошла на 4-е сут, температура тела не повышалась с момента поступления.

В анализах в динамике от 27.02.2023 г. выявлено:

- в общем анализе крови: лейкоциты 6,97x10<sup>9</sup>/л (4,00-10,00) моноциты 8,40

% (3,00-12,00) моноциты 0,59x10<sup>9</sup>/л (0,12-1,20), базофилы ↑ 1,70 % (0,00-1,00), базофилы ↑ 0,12x10<sup>9</sup>/л (0,00 - 0,10), тромбоциты ↑ 315,00x10<sup>9</sup>/л (100,00-300,00), тромбоциты ↓ 0,22 % (1,08-2,82), СОЭ ↓ 2,0 мм/ч (3,0-10,0);

- в биохимическом исследовании: общий холестерин ↑5,3 ммоль/л, гаммаглутамилтранспептидаза ↑81,0 ед/л, аланинаминотрансфераза ↑51,4 ед/л, аспартатаминотрансфераза 22,5 ед/л, С-реактивный белок 1,5 мг/л;

- ИФА на корь анти-IgM – отриц., анти-IgG (+), на краснуху IgM – отриц., анти-IgG (+), на вирус Эпштейна-Барр IgM – отр., анти-IgG (+);

- по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: Диффузные изменения паренхимы печени. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Уплотнение ЧЛС обеих почек.

28.02.2023 г. проведен консилиум, на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: Аллергическая крапивница, средней степени тяжести, рекомендовано сдать анализ на лихорадку денге, ПЦР на ВИЧ.

С учетом вышеуказанных жалоб, эпидемиологического анамнеза и клинических данных был взят образец сыворотки на лихорадку денге, зика, чикунгунья и направлен на референс-исследование в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Референс-исследование методом иммунохроматографии от 03.03.2023 г. установило наличие специфических

антител класса G к вирусу денге и выставлен окончательный диагноз: Лихорадка денге, средней степени тяжести.

Антитела IgG обычно определяют в низких титрах в конце 1-й недели болезни, медленно нарастают в дальнейшем и могут сохраняться в крови переболевшего пожизненно.

Больной В. был выписан на 8-е сут от начала госпитализации с улучшением. Сыпь полностью прошла на 4-е сут.

Согласно данным Министерства туризма и спорта Таиланда, их страну в 2022 г. посетило 435 тыс. россиян, а по итогам 2023 г. этот показатель может увеличиться более чем в 2 раза [6].  
Случаи лихорадки денге зарегистрированы в 2020-2022 гг. в 35 субъектах Российской Федерации, за этот период было выявлено 159 случаев, 93 из которых (58,5 %) завезены из Таиланда, 11 - из Мальдивской Республики, 8 - из Вьетнама. Лихорадка денге регистрировалась также у вернувшихся из стран Африки (Египет, Тунис, Центральная Африканская Республика, Южно-Африканская Республика, Кения, Сейшельские Острова, Республика Чад), Южной Азии (Индия, Мальдивская Республика, Шри-Ланка), Юго-Восточной Азии (Индонезия, Камбоджа, Филиппинские острова), Восточной Азии (Китай), Северной Америки (Мексика), островов Вест-Индии (Куба, Доминиканская Республика, Гваделупа), Европы (Испания). Наибольшее количество заболевших выявлено в г. Москве (в 2020 г. 28 случаев, в 2021 г. 5, 2022 г. 16), Новосибирской области (в 2020 г. 16 случаев, 2021 г. 2, в 2022 г.

#### Количество зафиксированных случаев лихорадки денге в РФ в 2013-2022 гг.

Год	Страна, где произошло возможное заражение								Всего за год
	Таиланд	Вьетнам	Индонезия	Индия	Филиппины	Мальдивы	Шри-Ланка	Прочие	
2013	127	9	12	6	4	1	0	11	169
2014	54	17	12	4	4	2	1	11	105
2015	65	23	19	3	3	4	3	16	136
2016	45	32	26	4	9	2	3	24	145
2017	100	34	6	10	6	3	4	33	196
2018	179	25	1	4	0	8	1	41	259
2019	260	64	16	10	8	16	14	27	415
2020	88	5	3	1	3	1	2	18	121
2021	0	1	1	1	0	2	2	2	9
2022	5	2	1	3	0	8	4	6	29
Итого	923	212	97	46	37	47	34	189	1584
Распределение в %	58,4	13,3	6,1	2,9	2,3	3	2,1	11,9	100

3). На протяжении 2013-2019 гг. отмечалась тенденция к росту общего количества завозных случаев лихорадки денге на территорию России, а с 2020 г. - снижение (таблица). Очевидно, это обусловлено введением карантинных мероприятий, направленных на сдерживание пандемии COVID-19 [3].

Активность комаров, распространяющих денге, приходится на дневные часы, что имеет значение для профилактики заражения данной инфекцией. Для снижения риска заражения денге необходимо носить одежду, максимально закрывающую тело. Во время дневного сна использовать противомоскитные сетки, в идеале обработанные репеллентом от насекомых. Также нужно применять оконные противомоскитные сетки, репелленты от комаров (содержащие DEET, пикаридин или IR3535), спирали и фумигаторы от комаров.

На данный момент в некоторых странах зарегистрирована и допущена к применению одна вакцина против денге (Dengvaxia). Она, однако, защищает только людей, которые ранее были инфицированы вирусом денге. В настоящее время на стадии изучения находится еще несколько вакцин-кандидатов против денге [1, 7, 8].

**Заключение.** В связи с ростом туризма в страны с тропическим и субтропическим климатом, где высок риск инфицирования вирусом лихорадкой денге, необходимо, чтобы врачи узких

специальностей, участковые терапевты и педиатры были информированы и ознакомлены с теоретической основой клиники данной инфекции, так как своевременное выявление и оказание надлежащей медицинской помощи способствуют значительному снижению показателей смертности от тяжелых случаев денге.

## Литература

1. Ван Исмаил В.Р., Абдул Маджид М.Ш., Ли Х.Ю. [и др.] Безопасность вакцины от лихорадки денге (CYD-TDV) в Азии: систематический обзор // Инфекция и иммунитет. 2021. 11(3): 447-453. DOI: 10.15789/2220-7619-SOD-1297.
2. Wan Ismail W.R., Abdul Majid M.Sh., Li H.Y. [et. al.] Safety of dengue vaccine (CYD-TDV) in Asia: a systematic review // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021. 11(3): 447-453. DOI: 10.15789/2220-7619-SOD-1297
3. ВОЗ. Информационный бюллетень «Денге и тяжелая денге» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
4. WHO. Newsletter «Dengue and severe dengue» [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2022 г.». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с. ISBN 978-5-7508-2012-2.
6. State report « On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022». M.: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2023. 368 p. ISBN 978-5-7508-2012-2.
7. Дьячковская П.С., Слепцова С.С. Впервые выявленный случай заболевания лихорадкой денге в Республике Саха (Якутия) // Медицина. 2019. Т. 7. № 1. С. 55-60. DOI 10.29234/2308-9113-2019-7-1-55-60. – EDN QNCNSP.
8. Diachkovskaya P.S., Sleptsova S.S. First Identified Case of Dengue Fever in the Republic of Sakha (Yakutia) // Medicine. 2019. 7(1): 55-60. DOI 10.29234/2308-9113-2019-7-1-55-60. – EDN QNCNSP.
9. Надеев А.П., Мальцева Ю.Г., Шишкина Е.Ю. [и др.] Лихорадка денге с летальным исходом // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 1. С. 52-55. DOI 10.17116/ptol20208201152. – EDN NDOCJG.
10. Nadeev A.P., Maltseva Yu. G., Shishkina E.Yu. [et. al] Fatal dengue fever // Archive of Pathology = Arkhiv patologii. 2020; 82(1): 52-55. DOI 10.17116/ptol20208201152. – EDN NDOCJG.
11. Российский турпоток в Таиланд по итогам 2022 года вырос в 14 раз [Электронный ресурс]. URL: <https://www.atorus.ru/node/51175>
12. The number of Russian tourists travelling to Thailand increased by 14 times in 2022 [Electronic resource]. URL: <https://www.atorus.ru/node/51175>
13. Dengue plaque reduction neutralization test (PRNT) in primary and secondary dengue virus infections: how alterations in assay conditions impact performance / Thomas S.J., Nisalak A., Anderson K.B., Libraty D.H., Kalayanaroj S., Vaughn D.W., Putnak R., Gibbons R.V., Jarman R., Endy T.P. // Am. J. Trop. Med. Hyg., 2009. Vol. 81, No. 5. P. 825-833. DOI: 10.4269/ajtmh.2009.08-0625
14. Safety and immunogenicity of recombinant, live attenuated tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in healthy vietnamese adults and children / Tran N.H., Luong C.Q., Vu T.Q.H., Forrat R., Lang J., Vu Q.D., Bouckennooghe A., Wartel T.A. J. // Vaccines Vaccin., 2012. 3(7): 1000162. DOI: 10.4172/2157-7560.1000162.
15. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue // Lancet. 2019; 93(10169): 350-363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)



Т.М. Черкасова, Н.Л. Гуревич, А.Б. Казанина,  
Е.В. Никишина, Н.А. Акулова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕИМУННОЙ ВОДЯНКИ У НЕДОНОШЕННОГО НОВОРОЖДЕННОГО С ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.33

УДК 616-053.32:616.5-005.98:616-007.1

В статье представлена клиничко-лабораторная характеристика гетерогенной патологии неиммунной водянки у недоношенного ребенка на фоне хромосомной аномалии (синдром Дауна). Это первый случай выявления такого пациента в отделении патологии новорожденных Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства (г. Барнаул).

**Ключевые слова:** неиммунная водянка, недоношенный новорожденный, хромосомные аномалии, трисомия 21 хромосомы, синдром Дауна.

The article presents the clinical and laboratory characteristics of the heterogeneous pathology of non-immune dropsy in a premature baby against the background of a chromosomal anomaly (Down's syndrome). This is the first case of detection of such a patient in the neonatal pathology department of the Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health (Barnaul).

**Keywords:** non-immune fetal hydrops, NIFH, premature newborn, chromosomal abnormalities, trisomy of chromosome 21, Down syndrome.

**Введение.** Неиммунная водянка плода (НВП) – гетерогенное расстройство, являющееся заключительной стадией некоторых внутриутробных заболеваний плода, определяется как скопление экстравазкулярной жидкости в двух и более серозных полостях и тканях плода, возникающее на различных сроках беременности, при отсутствии циркулирующих антител к антигенам мембраны эритроцитов. Скопление жидкости может быть в подкожном пространстве (более 5 мм), перикардиальной, плевральной и брюшной полостях. Впервые НВП описана в 1892 г. J.W. Ballantyne [4].

Зарегистрированная частота неиммунной водянки плода составляет около 3 на 10 000 родившихся живыми и мертвыми, однако в действительности этот показатель может быть выше в связи с отсутствием статистического учета в данной патологии самопроизвольных или искусственно прерванных беременностей в первом и во втором триместрах [5].

В основе неиммунной водянки плода лежат различные причины (более 150 нозологий). Согласно результатам крупного систематического обзора, основанного на анализе 51 исследования (5437 пациенток), среди причин НВП преобладает сердечно-сосудистая патология – 21,7% случаев, 13,4% случаев связаны с хромосомными аномалиями и 4,4% – с синдромальными формами множественных пороков развития, 10,4% – с гематологическими заболеваниями, 6% – с заболеваниями легких и грудной клетки, 5,7% – с заболеваниями лимфатической системы, 2,3% – с патологией мочевыводящей системы [11].

**Клинический случай.** Ребенок Р., мужского пола, от матери 41 года, родился на сроке гестации 33/2 недели. У женщины данная беременность шестая, в анамнезе три искусственных аборта, преждевременные и срочные роды в 36 и 37 недель соответственно (дети здоровы). На учет в женскую консультацию по данной беременности женщина встала в 17 недель. Из анамнеза: хроническая никотиновая интоксикация, хронический гастрит, холецистит в стадии ремиссии, аллергия

(бронхоспазм) на антибиотики пенициллинового ряда, избыточная масса тела (ИМТ 29,74). Беременность протекала на фоне острой респираторной инфекции в 14 недель с катаральными явлениями без повышения температуры тела, лечилась симптоматически.

В связи с поздним обращением женщины в женскую консультацию, биохимический и УЗ-скрининг I триместра не проводился. Первое УЗИ проведено в сроке 22/4 недели, выявлено предлежание плаценты и краевое прикрепление пуповины к плаценте без признаков нарушения кровообращения. Учитывая возраст (41 год), консультирована генетиком: риск по врожденным порокам развития общепопуляционный, риск по хромосомной патологии повышен, от проведения инвазивной диагностики отказалась. При сроке гестации 31/3 недели по данным УЗИ плода впервые выявлены признаки неиммунной водянки, в полостях плода сканируется высота свободной жидкости (ВСЖ): в плевральной – 12 мм, в брюшной – 19 мм. Толщина плаценты 34 мм. Показатели кровотока в средней мозговой артерии (СМА) – 1,24MoM – зона В (норма). При проведении УЗИ в динамике при сроке 32/5 недель признаки неиммунной водянки (асцит, гидроперикард, гидроторакс) прогрессируют: ВСЖ в плевральной полости – 12 мм, брюшной – 30 мм, диагностировано многоводие (индекс амниотической жидкости – 361 мм). Описывают увеличение размера воротникового пространства. Проведено обследование на TORCH-комплекс,

**ЧЕРКАСОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», [tanetchka.cherkasova.2013@mail.ru](mailto:tanetchka.cherkasova.2013@mail.ru), ORCID: 0000-0001-6841-7134, SPIN-код: 6476-6134; **ГУРЕВИЧ Наталья Леонидовна** – ассистент кафедры ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», врач - неонатолог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», [reinarlis@mail.ru](mailto:reinarlis@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8309-2398, SPIN-код: 1843-8207, Researcher ID ABA-2142-2021; **КАЗАНИНА Анастасия Борисовна** – ассистент кафедры ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», [asia\\_kor@mail.ru](mailto:asia_kor@mail.ru); **НИКИШИНА Екатерина Викторовна** – ординатор ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», [chykina\\_katia@mail.ru](mailto:chykina_katia@mail.ru); **АКУЛОВА Наталья Александровна** – врач-неонатолог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул, [akulova.doc@mail.ru](mailto:akulova.doc@mail.ru).

результаты отрицательные.

Роды преждевременные в 33/2 недели, естественным путем, продолжительность первого периода родов 5 ч 30 мин, второго периода – 14 мин, родовое излитие околоплодных вод, безводный промежуток 8 ч. Родился мальчик с массой 3050 г (99 центиль;  $z$  – score 2,2), длиной 46 см (81 центиль;  $z$  – score 0,9), окружностью головы 31 см (48 центиль;  $z$  – score - 0,03), окружностью груди 30 см. Массо-ростовые показатели оценивались согласно центильному методу Intergrowth21. По антропометрическим данным выявлено, что рост, окружность головы и груди соответствуют гестационному возрасту новорожденного, в то время как масса тела высокая относительно срока гестации, вероятно, за счет выраженного отека.

Масса плаценты 711 г, размеры 28\*19\*2 см, добавочная доля, ложные узлы пуповины. Гистологическое заключение – субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность.

В родовом зале проведены первичные реанимационные мероприятия согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация новорожденных детей в родильном зале» [9]. Состояние ребенка расценено как крайне тяжелое ввиду выраженной дыхательной недостаточности, проявлявшейся втяжением грудины, межреберий, участием вспомогательной мускулатуры, затрудненным выдохом. Оценка по шкале Апгар - 2/6 баллов, по шкале Silverman - 10 баллов. Выполнена

интубация трахеи эндотрахеальной трубкой № 3,0 с последующей принудительной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) с помощью Т-коннектора с параметрами: PIP – 20 см вод. ст.; РЕЕР – 5 см вод. ст.; Fset – 40; FiO<sub>2</sub> – 40 % (для описания терминов и режимов респираторной поддержки использована общепринятая английская терминология). На 15-й мин жизни мальчик переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в условиях транспортного кувеза на аппаратном мониторинге и респираторной поддержке ИВЛ Pressure Controlled Intermittent Mandatory Ventilation (PC-IMV) с параметрами: PIP – 20 см вод. ст.; РЕЕР – 5 см вод. ст.; Fset – 40; Ti – 0,33 с; MAP – 10 см вод. ст.; FiO<sub>2</sub> – 40 %.

В ОРИТН состояние также определялось как крайне тяжелое, обусловленное наличием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения эндотрахеальной ИВЛ, отеком синдромом, гемодинамическими нарушениями, неврологической симптоматикой, недоношенностью. При осмотре кожа, слизистые бледно-розовые, единичная петехиальная сыпь на лице и бедрах, не исчезающая при надавливании. Резко выражена отечность мягких тканей: отмечаются выраженные индуративные отеки подкожно-жировой клетчатки. Большой родничок 1,5 × 1,5 см на уровне костей черепа, не выбухает. Общая реакция на осмотр угнетена, мышечный тонус диффузно снижен во всех группах мышц, двигательная

активность минимальна. Безусловные физиологические рефлексы врожденного автоматизма: оральные сегментарные и спинальные двигательные значительно ослаблены. Дыхание на фоне ИВЛ резко ослаблено в обеих половинах грудной клетки, вероятно, за счет гидроторакса, выслушиваются множественные инспираторные крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушенные. Ритм сердца 90–140 в мин. Шумы не выслушиваются. Живот резко увеличен в объеме, напряжен, перистальтика ослаблена. Пальпация печени и селезенки затруднена. Печень перкуторно по средней ключичной линии выступала на 4,0 см из-под края реберной дуги, плотная; селезенка - по подмышечной линии на 2,0 см. Видимых врожденных пороков развития при осмотре не выявлено. Особо обращали на себя внимание фенотипические признаки, характерные для синдрома Дауна: плоский профиль лица (в частности, уплощение переносицы), уплощенный затылок, дополнительные кожные складки вокруг задней части шеи, во внутренних углах присутствуют эпикантальные складки, уши небольшие и округлые, руки короткие и широкие, поперечная ладонная складка, пальцы короткие, макроглоссия.

В течение первых суток жизни были проведены лабораторно-инструментальные методы исследования. В клиническом анализе крови выявлены выраженный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, нейтрофильный индекс 0,29; тромбоцитопения (табл. 1), что

Таблица 1

#### Общий анализ крови

	1 сут.	3 сут.	6 сут.	7 сут.	8 сут.	13 сут.	15 сут.	19 сут.	25 сут.	29 сут.	37 сут.
Гемоглобин, г/л	161	123	110	98	126	126	118	129	119	125	109
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,92	3,02	2,75	2,4	3,56	3,69	3,48	3,74	3,74	4,05	3,57
Гематокрит, %	47,1	36,3	32,9	27,9	36,7	36,6	34,7	37,7	35,2	38,1	33,5
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	50,5	20,12	7,74	7,7	7,59	9,18	6,8	5,1	3,97	5,79	6,05
Бласты, %	14	9	2	-	4	0	0	0	0	0	0
Миелоциты, %	5	2	2	-	5	2	1	1	0	0	0
Метамиелоциты, %	1	2	1	-	0	2	0	0	0	0	0
Палочкоядерные, %	5	2	1	-	1	0	0	1	0	0	2
Сегментоядерные, %	27	66	67	-	65	58	55	39	14	23	27
Лимфоциты, %	42	15	18	-	19	30	38	52	78	59	59
Эозинофилы, %	3	0	1	-	2	0	0	0	2	1	2
Базофилы, %	0	0	0	-	0	1	1	1	0	1	0
Моноциты, %	3	4	8	-	4	7	5	6	6	16	10
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	103	91	70	71	80	111	118	169	125	209	202
Ретикулоциты, %	-	-	-	-	-	-	6,28	8,08	5,7	6,12	10,96

Таблица 2

## Коагулограмма в динамике

Сутки жизни	АЧТВ, с	ПТВ, с	МНО	ТВ, с	Фибриноген, г/л
1	38	14,9	1,29	27,3	0,36
3	59	14,6	1,17	78,8	0,32
6	49,2	13,4	1,17	17,2	1,3

было расценено в пользу воспалительного процесса; в биохимическом анализе крови - низкий уровень общего белка и альбумина. По результатам коагулограммы (табл. 2) – гипофибриногенемия. Результаты забора крови методами ИФА и ПЦР на TORCH -комплекс и парвовирус В19 и бактериологический посев крови - отрицательные.

Рентгенологически выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. На УЗИ плевральных полостей были отмечены двусторонний гидроторакс, вероятность компрессионных ателектазов (рис. 1), органов брюшной полости - асцит, объем жидкости составлял 80 мл. При проведении нейросонографии (НСС): асимметричная вентрикуломегалия; расширение межполушарной щели; повышение эхогенности в перивентрикулярной области (ПВО) и периферической сосудистой резистентности в бассейне

передней мозговой артерии (ПМА). По данным эхокардиографии: межпредсердное сообщение 5,5 мм с левосторонним сбросом, функционирующий артериальный проток 3,3 мм, сброс двунаправленный. Правые отделы сердца увеличены. Фракция выброса (ФВ) 73%, признаков выпота в полости перикарда не зафиксировано.

Начата стартовая антибактериальная терапия бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия: ампициллином, защищенным сульбактамом в дозировке 75 мг/кг/сут внутривенно; проведена заместительная сурфактантная терапия; профилактика геморрагической болезни менадином натрия бисульфатом 1% в дозировке 0,1 мл/кг; парентеральное питание и инфузионная терапия по физпотребности; инотропная поддержка дофамином 0,5 % раствором – 5 мкг/кг/мин; пунктирована и дренирована правая

плевральная полость, получено 30,0 мл мутной желтой жидкости. На вторые сутки жизни после контроля УЗИ плевральных полостей было выявлено нарастание гидроторакса с обеих сторон, хирургом установлен плевральный дренаж и слева. По данным биохимического исследования плевральная жидкость классифицирована как транссудат с повышенным уровнем белка до 15 г/л; бактериологический посев роста микрофлоры не выявил.

Состояние ребенка в течение трех суток оставалось крайне тяжелым, что было обусловлено выраженной дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, резко выраженным отечным синдромом. Ребенок продолжал получать респираторную терапию методом ИВЛ, сатурация 92%, концентрация кислорода ( $\text{FiO}_2$ ) -50%. Потеря массы тела за счет уменьшения отеков и дренирования полостей составляла 9%. Диурез сохранялся в пределах возрастной нормы (табл. 3).

Результаты лабораторных исследований крови: отмечалась анемия, уменьшился лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, сохранялась гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, гипофибриногенемия (табл. 4).

По данным контрольного УЗИ брюшной полости, отмечено нарас-

Таблица 3

## Динамика показателей убыли массы тела, скорости диуреза

Сутки жизни	1	2	3	4	5	7	8	9	11	12	13	14	15
Масса тела, г	3050	2960	2780	2575	2466	2339	2322	2250	2070	2040	2030	2071 (+41)	2103 (+32)
Убыль массы тела, %	-	3	9	15	19	23	24	26	32	33	33	-	-
Скорость диуреза, мл/кг/ч	1,7	2,9	3	2,0	2,5	3,7	5,2	4,4	5	5,3	2,6	3,8	3,7

Таблица 4

## Биохимические показатели плазмы крови в динамике

	1 сут.	3 сут.	4 сут.	6 сут.	8 сут.	13 сут.	25 сут.	37 сут.
Общий белок, г/л	33,4	23,2	31,5	31,7	36,7	46,3	47,8	46,0
Альбумин, г/л	22,2	-	-	23,1	27,1	32,3	-	-
АЛТ, ЕД/л	32,21	23,1	-	10,7	9,7	9,4	25,37	38,2
АСТ, ЕД/л	79,75	-	-	12,0	13,9	15,9	74,28	114,6
Глюкоза, ммоль/л	2,06	2,7	3,5	3,7	-	-	5,17	3,98
Мочевина, ммоль/л	3,85	-	7,77	12,53	6,94	6,26	1,67	1,25
Креатинин, мкмоль/л	68,77	-	98,4	108,4	90,5	78,8	46,26	43,56
Общий билирубин, мкмоль/л	42,3	-	273,9	270,0	281,8	196,4	163,9	149,6
Прямой билирубин, мкмоль/л	9,8	-	28,0	48,6	58,3	79,3	71,9	62,0
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	-	-	-	-	-	541,4	1051,2	1421,9
СРБ, мг/л	2,51	1,9	-	8,8	6,3	1,4	3,13	-



тание объема свободной жидкости до 160,0-180,0 мл, детским хирургом произведено дренирование брюшной полости, в течение суток эвакуировано 179,0 мл жидкости. При биохимическом исследовании асцитическая жидкость также определена как транссудат; бактериологический посев роста микрофлоры не выявил. В динамике по НСС сохранялась венатрикуломегалия, расширение межполушарной щели без нарастания размеров. По Эхо-КГ: артериальный проток самостоятельно закрылся, сохранялся фенестрирующий дефект межпредсердной перегородки 5,5 - 6,5 мм, сброс лево-правый, гемодинамически незначительный; фракция выброса 72%; выпота в полости перикарда не отмечалось.

Пациент проконсультирован генетиком, рекомендовано для подтверждения синдрома Дауна провести кариотипирование, по результатам которого выявлен аномальный кариотип: трисомия по хромосоме 21 (рис. 2), что подтвердило синдром Дауна.

Осмотрен неврологом, дано заключение «Перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени, острый период, синдром мышечной гипотонии».

На основании отягощенного акушерского-гинекологического анамнеза матери, клинко-лабораторных методов обследования выставлен диагноз:

**Клинический диагноз основной:** Синдром Дауна (Q 90).

**Осложнения:** Неиммунная водянка (P 83.2). Дыхательная недостаточность III ст.

**Сопутствующие:** Врожденная двусторонняя полисегментарная пневмония, неуточненной этиологии (P 23.9). Перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени, острый период, синдром мышечной гипотонии (P91.4). Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением (P 59.0).

**Фоновое:** Другие случаи недоношенности, недоношенность к сроку гестации 33/2 недели (P07.3).

Произведено усиление стартовой антибактериальной терапии аминогликозидом (амикацином 18 мг/кг каждые 36 ч жизни) и антимикотическим препаратом (флуконазолом 6мг/кг), проведена коррекция гипопроотеинемии внутривенной инфузией 20% раствора альбумина дважды (10 мл/кг); анемии - заместительной гемотрансфузией эритроцитарной массой (10 мл/кг).

На фоне проводимой терапии с четвертых суток жизни состояние ребенка остается тяжелым, но стабильным.



Рис. 1. Участок консолидации легочной ткани по задней поверхности левого легкого в проекции нижней доли



Рис. 2. Кариотип аномальный: трисомия по хромосоме 21 (синдром Дауна)

Ребенок потерял в массе тела 15%, что составило 574 г. (табл. 4), уменьшилось количество отделяемого по дренажам, при клиническом осмотре отмечено уменьшение отека подкожно — жировой клетчатки. Неврологически сохраняется синдром угнетения; респираторная поддержка продолжалась, аускультативно дыхание проводилось по всем легочным полям, в нижних отделах выслушивались крепитирующие хрипы; сатурация кислорода в пределах 90-95%; концентрация кислорода в дотируемой смеси снижена до 40%; тоны сердца средней звучности, ритмичные до 140 в мин. Артериальное давление в пределах возрастной нормы. Живот уменьшился в объеме. Сохранялась гепато- и спленомегалия. Диурез — в пределах возрастной нормы (табл. 4).

Плевральные дренажи и дренаж из брюшной полости удалены на 8-е сут жизни ввиду отсутствия отделяемого. На 13-е сут жизни в связи с появлением самостоятельного адекватного

дыхания, нормализацией pH и газового состава крови произведена экстубация, длительность ИВЛ составила 13 сут 14 ч. Антибиотикотерапия отменена на 7-е сут (амикогликозид); на 14-е сут (ампициллин). Энтеральное питание (нативное молоко) назначено к концу первых суток жизни после стабилизации состояния новорожденного — по 3 мл каждые 3 ч (11 мл/кг/сут) с постепенным увеличением объема. Суточный объем энтерального питания на 8-е сут жизни составил 15 мл/кг/сут, на 14-е сут — 35 мл/кг/сут.

На 14-е сут ребенок в тяжелом стабильном состоянии переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД). Масса тела на момент перевода в ОПННД составила 2071 г, продолжено лечение и наблюдение специалистами. По нашему мнению, снижение массы тела было обусловлено уменьшением количества серозной жидкости в тканях и внутренних органах ребенка (динамика массы тела за период лечения

представлена в табл. 4). Состояние мальчика постепенно улучшалось. С 21 суток появились попытки к сосанию, глотанию, не поперхивался; к 28 суткам полностью отменено зондовое кормление, ел из соски, сосание хорошее.

На момент выписки на 38-е сут жизни состояние стабильное. Сосёт активно из груди, не срыгивает. Лактация достаточная. Кожные покровы чистые, бледно-розовые, отеков нет. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца средней звучности, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Сохраняется умеренная гепатоспленомегалия: печень +2,0 см, селезёнка +0,5 см. Стул самостоятельный, регулярный. Мочится достаточно. Масса тела в день выписки 2427 г, постконцептуальный возраст 39 недель. Прогноз для жизни благоприятный. В настоящее время мальчик находится под амбулаторным наблюдением участкового педиатра в детской поликлинике по месту жительства.

В области перинатологии и неонатологии из всех случаев водянок плода неиммунная водянка (НВП) составляет до 90% [8]. В связи с широким распространением ультразвукового исследования в большинстве случаев неиммунную водянку диагностируют пренатально [7]. Критерием диагноза является избыточное скопление жидкости в двух или более областях тела (грудная клетка, брюшная полость, перикард, кожа), а также многоводие. В нашем клиническом случае признаки НВП в виде асцита и гидроторакса, отечной плаценты были диагностированы в 31/3 недели у плода. Явным антенатальным подтверждением данного состояния являлось прогрессирование гидроторакса и асцита в 32/5 недель, быстро прогрессирующее многоводие. После рождения клиническая картина (асцит, двусторонний гидроторакс, выраженные индуративные отеки подкожно-жировой клетчатки), заключения биохимических анализов плевральной и асцитической жидкости (транссудат), наличие значительной гипопротениемии, гипоальбуминемии подтверждают патологическое состояние в виде неиммунной водянки.

Среди множества причин НВП высокая частота приходится на хромосомные аномалии. Учитывая возраст матери 41 год, она относилась к группе высокого риска по хромосомной патологии плода, ей было показано кариотипирование, от которого женщина отказалась, что затруднило своевременную диагностику хромосомной патологии.

При ультразвуковом исследовании плода наряду с признаками НВП на 32/5 недели были определены косвенные признаки хромосомной аномалии (увеличение размера воротникового пространства). Синдром Дауна подтвержден только после рождения ребенка наличием фенотипических признаков и путем кариотипирования. Ота и соавт. [12] показали, что неиммунная водянка плода, манифестирующая до 22 недели беременности, ассоциирована с высоким риском хромосомных аномалий. НВП часто сопровождается преждевременными родами, в данном случае в 33/2 недели.

Еще одной причиной НВП может быть врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В19. Парвовирусная инфекция (ПВИ) – широко распространенное заболевание с воздушно-капельным, трансплацентарным и парентеральным механизмом передачи, вызывается мелким эритротропным ДНК-содержащим вирусом – парвовирусом В19 (ПВВ19) из семейства Parvoviridae, рода Erythrovirus [3]. Группами риска являются женщины репродуктивного возраста и беременные. В случае острой ПВИ у беременной вирус способен трансплацентарно проникать к плоду, вызывая его поражение в 30% случаев [1]. Типичным признаком внутриутробной ПВИ является развитие неиммунного отека (водянки) плода вследствие фетальной анемии и сердечной недостаточности, развивается в 80% случаев во втором триместре беременности [2]. ПВИВ19 – наиболее часто встречающаяся инфекция при неиммунном отеке у плода, она выявляется у 18-27% плодов, не имеющих пороков развития и хромосомной патологии [11]. Помощь в дифференциальной диагностике этиологии НВП могут оказать серологические исследования крови на TORCH-комплекс, которые были отрицательными как у матери, так и у новорожденного, что исключает инфекционную природу неиммунной водянки.

Исключен и врожденный порок сердца, который часто сопровождает болезнь Дауна и может являться этиологическим фактором реализации неиммунной водянки.

Иммунный статус детей с синдромом Дауна отражает низкую противoinфекционную резистентность, предрасположенность к гуморальным, IgE-зависимым реакциям, дефицит клеточных и гуморальных иммунных реакций [6]. Наличие врожденной пневмонии неуточненного генеза у данного пациента может быть связано

с иммунодефицитом Т- и В-клеточного звена, обусловленным синдромом Дауна на фоне недоношенности и искусственной вентиляции легких.

**Заключение.** Самой частой хромосомной патологией является трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) и встречается приблизительно у 1:800 новорожденных [10]. Однако в клинической практике крайне редко можно встретить, чтобы синдром Дауна был причиной НВП с благоприятным исходом для жизни. Таким образом, описание клинического случая неиммунной водянки у недоношенного новорожденного с хромосомной аномалией как на антенатальном, так и на постнатальном этапе подразумевает совместную работу врачей многих специальностей с привлечением различных методов лабораторной и инструментальной диагностики и полезен для специалистов, работающих в перинатологии.

## Литература

1. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 (клинический случай) / А.А. Гринева [и др.] // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, №4. С. 109-113. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113
2. Васильев В.В. Парвовирусная (В19) инфекция // Инфекции в акушерстве: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 367-375.
3. Vasiliev V.V. Parvovirus (B19V) infection // Infections in obstetrics: a guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit, 2019. P. 367-375.
4. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 / Н.Н. Володин [и др.] // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2016. С. 371-382.
5. Diagnostics, treatment and prevention of congenital infection caused by parvovirus B19 / N.N. Volodin [et al.] // Clinical recommendations (protocols) on neonatology. St. Petersburg: Inform Navigator LLC, 2016. P. 371-382.
6. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения // Акушерство и Гинекология. 2019. №10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34>
7. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L. Nonimmune fetal dropsy: modern principles of diagnosis and treatment // Obstetrics and Gynecology. 2019. No.10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34>
8. Кадырбердиева Ф.З. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика ведения беременности: дис. М., 2021. Режим доступа: <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Kadyrberdieva%20F.Z.-diss.pdf>
9. Kadyrberdieva F.Z. Nonimmune fetal dropsy: diagnosis and tactics of pregnancy management: dis. M., 2021. Access mode: <https://science>

ncagp.ru/upfiles/pdf/Kadyrberdieva%20F.Z.-dis-ser.pdf

6. Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Особенности иммунологического статуса детей с синдромом Дауна // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 3 (64). С. 61-70.

Kaplina S.P., Harit S.M., Skripchenko N.V. Features of the immunological status of children with Down syndrome // Epidemiology and vaccination. 2012. No. 3 (64). P. 61-70.

7. Методическое письмо: «Реанимация и стабилизация новорожденных детей в родильном зале» / Е.Н. Байбарина [и др.]. М., 2020. С. 55.

Methodical letter: "Resuscitation and stabili-

zation of newborn children in the delivery room" / E.N. Baibarina [et al.]. М., 2020. p. 55.

8. Неиммунная водянка одного плода из двойни (клиническое наблюдение) / Кузнецов П.А. [и др.] // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2014. № 4. С. 42-44.

Nonimmune dropsy of one fetus from twins (clinical observation) / Kuznetsov P.A. [et al.] // Bulletin of Russ. State. Med. Un-ty. 2014. No. 4. P. 42-44.

8. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика / М.А. Курцер [и др.] // Акуш. и гин. 2009. № 2. С. 37-40.

Nonimmune fetal dropsy: diagnostics and tactics / M.A. Kurtzer [et al.] // Obstetr. and gyn. 2009. No. 2. P. 37-40.

9. Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы / Е.В. Резник [и др.] // РМЖ. 2022. №9. С. 35-40.

Down syndrome and cardiovascular pathology: clinical observation and literature review / E.V. Reznik [et al.] // RMZH. 2022. No. 9. P. 35-40.

10. Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: An update. Am J Med Genet A. 2015;167A(5):1082-1088. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36988>.

11. Ota S, Sahara J, Mabuchi A, et al. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(4):385-391. <https://doi.org/10.1111/jog.12922>.